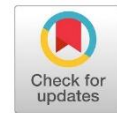


SINTESIS SENYAWA METABOLIT OLEH MIKROBIOTA SALURAN CERNA DAN METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD): TINJAUAN PADA SCFA DAN BCAA

Hainun Zariyah, Adriyan Pramono*

Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

*Korespondensi : adriyanpramono@fk.undip.ac.id



ABSTRACT

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), formerly known as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), affects more than one-third of the adult population and over ten percent of children. The global prevalence of MASLD is estimated to range from 32% to 37.3%, with higher prevalence in men and individuals with obesity. The pathophysiology of MASLD is highly complex, starting with excessive lipid accumulation in the liver, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and ending with disruptions in the gut-microbiota-liver axis. In the last decade, the gastrointestinal microbiota has been recognized as a major regulator of energy homeostasis and metabolism, with microbiota imbalance affecting liver metabolism, adipose tissue, and muscle. Components of the microbiota metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFA) and branched-chain amino acids (BCAA), play a crucial role in the gut-host-microbiome metabolic axis and the development of MASLD. This review discusses the relationship between microbiota-related metabolites detected through metabolomics, as well as the potential role of SCFAs and BCAAs as biomarkers for early detection of MASLD.

Keyword : Microbiota; metabolite; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD); short-chain fatty acids (SCFA); branched-chain amino acids (BCAA)

ABSTRAK

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), sebelumnya dikenal sebagai non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), mempengaruhi lebih dari sepertiga populasi dewasa dan lebih dari sepuluh persen anak-anak. Prevalensi MASLD diperkirakan mencapai 32% hingga 37,3% secara global, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada laki-laki dan individu dengan obesitas. Patofisiologi MASLD sangat kompleks, dimulai dengan akumulasi lipid berlebihan di hati, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan berakhir pada gangguan microbiota-gut-liver-axis. Dalam 10 tahun terakhir, microbiota saluran cerna telah dikenali sebagai pengatur utama homeostasis energi dan metabolisme, dengan ketidakseimbangan microbiota yang mempengaruhi metabolisme hati, jaringan adiposa, dan otot. Komponen metabolit microbiota, seperti asam lemak rantai pendek atau short-chain fatty acid (SCFA) dan asam amino rantai cabang atau branched-chain amino acid (BCAA), berperan penting dalam jalur gut host-microbiome metabolic axis dan perkembangan MASLD. Ulasan ini membahas hubungan antara metabolit terkait microbiota yang terdeteksi melalui metabolomik, serta peran SCFA dan BCAA sebagai biomarker potensial dalam deteksi dini MASLD.

Kata kunci : Mikrobiota, metabolit; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD); short-chain fatty acids (SCFA); branched-chain amino acids (BCAA)

PENDAHULUAN

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) yang sebelumnya disebut sebagai non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) mempengaruhi kesehatan lebih dari sepertiga populasi dewasa dengan insiden kejadian pada anak-anak telah meningkat pesat dari 36/100.000 pada tahun 2009 menjadi 58,2/100.000 pada tahun 2018 seiring dengan memburuknya epidemi obesitas pada anak.^{1,2} Istilah NAFLD diubah menjadi MASLD

pada tahun 2023 setelah proses kajian dan konsensus multisosial untuk mengatasi kekurangan dalam terminologi lama, seperti pengecualian individu dengan faktor risiko konsumsi alkohol sedang (140-350 g/minggu pada perempuan dan 210-420 g/minggu pada laki-laki), serta tidak mempertimbangkan adanya tumpang tindih dengan alcohol-associated liver disease (ALD). Dengan demikian, nomenklatur MASLD yang baru mencakup kehadiran setidaknya satu dari lima faktor

risiko kardiometabolik.^{3,4} MASLD dikaitkan dengan nekroinflamasi pada hati yang lebih serius atau disebut *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH, sebelumnya disebut NASH atau *nonalcoholic steatohepatitis*), dimana pada sejumlah kecil individu dapat menyebabkan sirosis dan *hepatocellular carcinoma* (HCC).^{5,6}

Prevalensi MASLD sulit diketahui karena kurangnya tes skrining tunggal. Namun, diperkirakan prevalensi global MASLD pada orang dewasa sekitar 32% hingga 37,3%. Prevalensi di Amerika, Eropa, dan Asia masing-masing 22%, 37%, dan 31% dari populasi umum.⁷⁻⁹ Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki lebih tinggi terdiagnosa MASLD dibandingkan perempuan (sekitar 39% banding 25%). Pasca menopause, perbedaan ini tidak lagi terjadi mungkin karena efek perlindungan hormonal pra-menopause dan perkembangan MASH juga lebih cepat terjadi pada perempuan lanjut usia.^{10,11} Orang dengan obesitas juga mengalami prevalensi lebih tinggi MASLD (90%) dan MASH (30%) dibandingkan dengan non-obesitas (25-30%).¹²⁻¹⁴

Patofisiologi MASLD sangat kompleks dan beragam. Dari semua tahapan, hal pertama yang terjadi adalah akumulasi lipid yang berlebihan di hati dan untuk tahapan selanjutnya tergantung pada konsumsi makanan tinggi kalori, lemak dan fruktosa (*westernized diet*), peningkatan lisis serta de novo lipogenesis hati di jaringan adiposa.¹⁵ Faktor etiopatogenesis lainnya yaitu genetik dan metabolik epigenetik (resistensi insulin dan toksisitas profil lipid), stres oksidatif, disfungsi mitokondria dan berakhir pada gangguan *microbiota-gut-liver-axis*.¹⁶ Dalam 10 tahun terakhir, mikrobioma saluran cerna diketahui menjadi pengatur utama dari homeostasis energi dan metabolisme substrat yang didalamnya dihuni oleh 4644 spesies bakteri yang mengkode 171 juta gen.¹⁷⁻¹⁹ Oleh karena itu, ketidakseimbangan struktur mikrobioma saluran cerna berpengaruh pada fungsi otak, jaringan adiposa, otot dan metabolisme hati. Komponen metabolit mikrobiota seperti lipopolisakarida, asam empedu sekunder, dimetil dan trimetil amina, serta senyawa yang berasal dari fermentasi karbohidrat dan protein tampaknya sangat terlibat dalam *gut host-microbiome metabolic axis* dan terjadinya penyakit metabolik.^{20,21} Mikroorganisme saluran cerna akan berinteraksi satu sama lain sehingga menghasilkan senyawa yang akan diserap oleh sel eukariot. Metabolit yang dihasilkan dari metabolisme mikrobiota saluran cerna didefinisikan sebagai *co-metabolites* yang berfungsi sebagai mediator mikrobiota saluran cerna dan inang serta berpengaruh pada berbagai proses fisiologis.²²

Dalam ulasan ini, dibahas hubungan antara metabolit terkait mikrobiota saluran cerna yang terdeteksi oleh metabolomik pada MASLD yang disebabkan oleh interaksi genetik, kimia, atau asupan makanan.^{23,24} *Co-metabolites* terkait mikrobiota saluran cerna dapat diklasifikasikan berdasarkan metabolisme karbohidrat (metanol, format, etanol, laktat, asam lemak rantai pendek atau *short-chain fatty acids* (SCFA), malonat), yang berasal dari metabolisme vitamin (*choline-trimethylamine N-oxide* (TMAO) axis), yang berasal dari senyawa aromatik (hipurat), yang berasal dari metabolisme protein (homovanilat, N-fenilasetilglisin, *indole-3-acetic acid* (IAA), asam amino rantai cabang atau *branched-chain amino acids* (BCAA), poliamina) dan yang berasal dari metabolisme asam empedu atau *bile acid* (BA). Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan literatur ini untuk mengeksplorasi mengenai SCFA dan BCAA yang memainkan peran penting sebagai biomarker baru untuk mendeteksi MASLD.²⁵

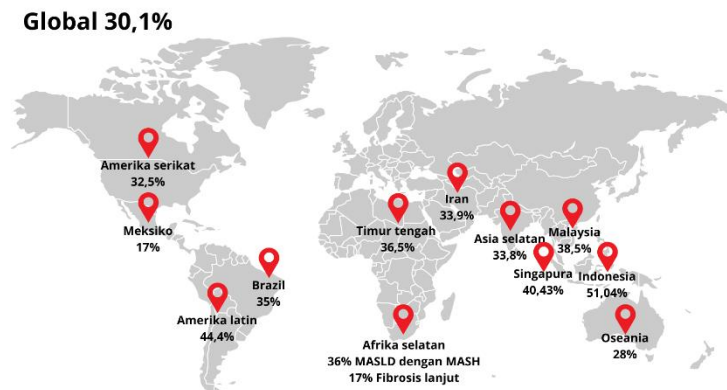
Prevalensi dan Epidemiologi MASLD

Prevalensi MASLD terus meningkat, dipicu oleh populasi yang menua dan meningkatnya faktor risiko kardiometabolik. Polimorfisme genetik, khususnya varian PNPLA3, juga telah dikaitkan dengan risiko MASLD yang lebih tinggi. Sebuah tinjauan sistematis terbaru yang mencakup 92 studi dari tahun 1990-2019 menemukan prevalensi global MASLD sebesar 30,1%, dengan variasi regional sebagai berikut: 44,4% di Amerika Latin (Meksiko sebesar 17% dan Brasil sebesar 35%), 36,5% di Timur Tengah (Kuwait sekitar 33,3% dan Iran sekitar 33,9%), Asia-Pasifik dengan perkiraan 33,8% di Asia Selatan dan 28,0% di Oseania, 42% Asia Tenggara (Indonesia 51,04%, Singapura 40,43%, Malaysia 38,5%). Selain itu, studi di China menunjukkan peningkatan angka MASLD dan perbedaan geografis di dalam negara tersebut, yang dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti gaya hidup, diet, dan sosial-ekonomi.²⁶⁻²⁹

Sebuah studi di Afrika Selatan menunjukkan bahwa 36% pasien dengan MASLD memiliki MASH dan 17% memiliki fibrosis lanjut. Di Amerika Utara, khususnya di Amerika Serikat, sebuah studi menggunakan data NHANES menemukan prevalensi MASLD sebesar 32,5%. Heterogenitas dalam estimasi ini disebabkan oleh ukuran sampel yang kecil, perbedaan metode diagnosis, dan bias seleksi dalam kelompok berisiko tinggi.³⁰⁻³³ Orang dengan obesitas dan MASLD memiliki prevalensi sebesar 25-30%, namun orang dengan diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) dan MASLD memiliki prevalensi lebih tinggi yaitu 30-40%. MASLD dapat berkembang menjadi bentuk lain yang lebih parah yaitu MASH hingga

menyebabkan fibrosis hati, sirosis atau kanker dengan prevalensi 12-14%.³⁴⁻³⁶ Gambar 1 berikut

mengilustrasikan estimasi prevalensi MASLD dari berbagai negara:



Gambar 1. Estimasi Prevalensi MASLD. Data Global, Amerika Latin, Timur Tengah, Asia Selatan, Oseania²⁶⁻²⁹ Afrika Selatan, Amerika Serikat³⁰⁻³³.

Faktor Risiko MASLD dalam Perspektif Gaya Hidup dan Mikrobiota Saluran Cerna

Kejadian MASLD meningkat secara signifikan dalam 20 tahun terakhir seiring dengan peningkatan prevalensi obesitas dengan dibuktikan terdapat 75% orang obesitas yang memiliki MASLD.³⁷

Oleh karena itu, kriteria diagnosa MASLD adalah adanya kelebihan berat badan atau obesitas, disertai adanya salah satu risiko metabolik yang termasuk lingkaran pinggang $\geq 102/88$ cm pada laki-laki dan perempuan Kaukasian atau $\geq 90/80$ cm pada laki-laki dan perempuan Asia.³⁸ Faktor risiko predisposisi MASLD pada pasien obesitas yaitu genetik, gaya hidup (pola makan tidak seimbang dan kurang aktivitas fisik), serta mikrobiota saluran cerna yang berhubungan dengan MASLD. Oleh karena itu, intervensi gaya hidup berpotensi besar untuk mencegah progresifitas MASLD. Gaya hidup sedenter meliputi kebiasaan makan yang tidak tepat seperti pola makan tinggi lemak, terutama asam lemak jenuh dan asam lemak trans isomer, pola makan tinggi fruktosa serta rendahnya aktivitas fisik, yang terurai sebagai berikut.³⁹

Pola Makan Tinggi Lemak

Pola makan tinggi lemak, dimana lemak menyumbang 45-75% dari kebutuhan energi harian menjadi penyebab utama penyakit yang berhubungan dengan steatosis hati.⁴⁰ Penelitian yang dilakukan dengan mengintervensi diet tinggi lemak sebesar 60% dalam 8 minggu terjadi peningkatan berat badan, steatosis hati melalui peradangan portal dan adanya fibrosis yang progresif. Selain itu, muncul pula stress retikulum endoplasma atau *endoplasmic reticulum* (ER) yang berhubungan dengan obesitas yang dapat

menyebabkan steatosis dan mengubah metabolisme lipid di hati.⁴¹ Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa diet rendah kalori dengan variasi asupan 800-1500 kkal/hari, pengurangan energi 500 kkal/hari, atau pengurangan energi sebesar 25% dari kebutuhan energi total membutuhkan adanya penurunan berat badan, kandungan lemak hati dan peningkatan serum transaminase.⁴² Berbanding terbalik dengan hasil tersebut, intervensi diet ketogenik dengan energi sangat rendah selama 8 minggu menunjukkan tidak terdapat penurunan tingkat peradangan dan steatosis.⁴³

Pola Makan Tinggi Fruktosa

Katabolisme fruktosa di usus memiliki efek perlindungan pada hati namun paparan yang berlebihan terhadap metabolisme juga menjadi predisposisi MASLD. Asupan fruktosa dalam jumlah besar berpengaruh terhadap resistensi leptin sehingga efek tidak langsungnya akan menyebabkan penambahan berat badan hingga menginduksi kaskade steatosis hati. Sebaliknya, asupan rendah fruktosa akan membalikkan kondisi resistensi terhadap leptin.⁴⁴⁻⁴⁶ Konsumsi tinggi fruktosa dapat menyebabkan stres oksidatif berlebihan, peradangan hingga peningkatan fibrosis hati melalui jalur penginduksian *de novo* lipogenesis. Selain itu, asupan tinggi fruktosa dapat meningkatkan massa lemak visceral sehingga mengubah profil sitokin dan adipokin.^{47,48}

Metabolit fruktosa juga bertindak sebagai pengatur faktor transkripsi yang mengontrol lipogenesis atau glukoneogenesis, dan studi pada hewan coba menunjukkan bahwa fruktosa berpengaruh pada penentu molekuler steatosis hati misalnya *fatty acid synthase* (Fasn), *acetyl-coenzyme carboxylase* (Acaca), *L-type pyruvate*

kinase (Pklr), dan *transcription factor binding sterol regulatory element 1* (Srebp1c).^{49,50}

Gaya Hidup Sedenter

Kebiasaan aktivitas fisik yang rendah atau tidak sama sekali melakukan aktivitas fisik menjadi predisposisi terhadap kelebihan berat badan sehingga pada akhirnya meningkatkan risiko MASLD. Dengan rutin melakukan jenis latihan yang berbeda seperti aerobik, resistensi dan lainnya menunjukkan efek pembakaran lemak di hati sebesar 20-30%. Dengan demikian, rutin melakukan aktivitas fisik akan terjadi penurunan berat badan yang lebih efektif sehingga berdampak pada pengurangan lemak hati mencapai 80%. Anjuran aktivitas fisik pada pasien MASLD yaitu lebih dari 150 menit/minggu (setara tiga sampai lima sesi) dengan intensitas sedang dalam bentuk latihan aerobik.^{51,52}

Intervensi gabungan ini tidak hanya menargetkan kesehatan hati tetapi juga berkontribusi pada perbaikan metabolisme secara keseluruhan. Aktivitas fisik yang teratur akan meningkatkan sensitivitas insulin dan mendukung pengeluaran energi, sementara perubahan pola makan terutama penurunan asupan energi dan zat gizi makro yang seimbang akan membantu mengurangi penumpukan lemak dan stres oksidatif di hati. Kedua intervensi yang dilakukan secara sinergis akan mendorong pemulihan metabolisme lipid, mengurangi peradangan sistemik dan jaringan adiposa visceral, serta meningkatkan keberagaman mikrobiota saluran cerna yang akan memperbaiki progresifitas MASLD dan komplikasi terkait.⁵³⁻⁵⁵

Hubungan Mikrobiota Saluran Cerna dan Prognosis MASLD

Disbiosis mikrobiota saluran cerna memainkan peran penting dalam perkembangan MASLD. MASLD yang dipicu oleh kolesterol akan menargetkan disbiosis yang menjadi strategi pencegahannya. Mikrobiota saluran cerna sangat penting dalam menjaga komunikasi *gut-liver axis*, mendukung respons imun, dan melindungi integritas penghalang usus. Gangguan zat berbahaya dari bakteri, dapat meningkatkan permeabilitas usus, memungkinkan toksin mencapai hati dan menyebabkan peradangan. Disbiosis dapat mengubah produksi SCFA, meningkatkan kadar endotoksin, dan mengganggu sirkulasi asam empedu, yang semuanya berkontribusi pada peradangan hati dan steatosis. Studi juga menunjukkan bahwa LPS dari bakteri usus memperburuk kerusakan hati melalui aktivasi sistem imun. Beberapa bakteri, seperti *Lactobacillus* dan *Bacteroides*, menunjukkan perubahan jumlah yang berbeda pada pasien MASLD dan MASH. Untuk mencegah MASLD, penting untuk memahami

spesies bakteri spesifik yang terlibat dan interaksi tersebut.⁵⁶⁻⁵⁸

Ketidakseimbangan atau gangguan mikrobiota saluran cerna sangat berkaitan dengan pola makan yang kurang baik dan gaya hidup yang kurang gerak. Pada kondisi MASLD, terjadi peningkatan *Proteobacteria* dan *Firmicutes*, serta penurunan *Bacteroidetes*.⁵⁹ Setiap tahapan steatosis akan terjadi perubahan komposisi mikrobiota saluran cerna.⁶⁰ Perubahan komposisi mikrobiota saluran cerna diakibatkan oleh disfungsi penghalang usus, yang dapat mempengaruhi translokasi bakteri patogen atau metabolitnya serta mengganggu *gut-liver axis*. Endotoksin akan dikeluarkan yang berakibat pada peningkatan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang berhubungan dengan peradangan yang biasa dikenal sebagai endotoksemia. Selain endotoksin, peptidoglikan DNA bakteri juga mempercepat perkembangan penyakit hati. Oleh karena itu, disbiosis mikrobiota saluran cerna memicu perkembangan steatosis hati ke tahap fibrosis yang lebih banyak.⁶¹⁻⁶³

Pada pasien NAFLD, disbiosis dikarakterisasi dengan rasio *Bacteroidetes/Firmicutes* yang menurun dan pertumbuhan genera bakteri berbahaya termasuk bakteri penghasil alkohol yang meningkat. NAFLD menunjukkan penurunan jumlah *Bacteroidetes*, *Ruminococcaceae*, dan bakteri yang menguntungkan seperti *Faecalibacterium* dan *Ruminococcus*, sementara bakteri berbahaya seperti *Lactobacillus*, *Veillonellaceae*, *Dorea* lebih banyak ditemukan.^{64,65} Perubahan ini khas pada steatosis hati dan steatohepatitis serta tidak dipengaruhi oleh indeks massa tubuh atau tingkat resistensi insulin.⁶⁶ Pasien NAFLD juga memiliki peningkatan *Lactobacillus* dan *Lachnospiraceae* (misalnya, *Dorea*, *Roseburia*) dan penurunan jumlah *Oscillibacter* dan *Firmicutes*. Data meta-analisis menunjukkan adanya peningkatan *Escherichia*, *Prevotella*, dan *Streptococcus* pada pasien NAFLD, dengan penurunan jumlah *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, dan *Ruminococcus*.⁶⁷

Selain itu, pasien NAFLD menunjukkan konsentrasi *Proteobacteria* dan *Fusobacteria* yang lebih tinggi dan *Prevotella* yang lebih rendah dibandingkan dengan orang sehat.⁶⁸ Ciri utama dari uraian tersebut bahwa pasien NAFLD memiliki jumlah bakteri penghasil butirir yang lebih sedikit dan lebih banyak strain penghasil etanol.⁶⁹ Studi juga menunjukkan bahwa pada pasien NAFLD, famili *Ruminococcaceae* dan genus *Faecalibacterium* secara signifikan kurang terwakili dibandingkan dengan individu sehat, dengan keragaman mikrobiota usus yang lebih rendah.⁷⁰

Pada anak-anak dengan MASLD, disbiosis usus terkait dengan peningkatan oksidasi karbohidrat dibandingkan dengan anak-anak sehat. Pasien NAFLD dan NASH menunjukkan penurunan *alpha diversity* mikroba tetapi tidak ada kehilangan pola metabolik, bersama dengan variasi *beta diversity* yang lebih besar.^{71,72} Konsentrasi *Prevotella copri* yang lebih tinggi terkait dengan perkembangan NAFLD. Keparahan NAFLD berkorelasi dengan peningkatan ekspresi gen untuk lipopolisakarida (LPS) dan komponen flagela, yang dapat memicu respons imun dan peradangan. LPS, dari bakteri seperti *Proteobacteria* dan *Bacteroides*, mengaktifkan reseptor *toll-like receptor 4* (TLR4), yang menyebabkan perkembangan sel Th17, yang lebih tinggi pada pasien NAFLD dan obesitas dengan NASH.^{73,74} Lebih lanjut lagi, flagella juga memicu respon imun bawaan melalui TLR5 dan *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD)-like receptor mediated inflammasome. Metabolit mikrobioma usus, seperti trimetilamina dan amonia, dapat bersifat hepatotoksik dan mempromosikan peradangan melalui sel Kupffer hati. Di Asia, pasien dengan NAFLD/MASLD dan obesitas memiliki *Ruminococcaceae* yang lebih rendah, *Veillonellaceae* yang lebih tinggi, dan secara umum memiliki keragaman mikroba yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien NAFLD non-obesitas. Kondisi ini dikaitkan dengan keparahan tingkat fibrosis hati, sehingga dapat disimpulkan bahwa obesitas mempengaruhi mikrobiota saluran cerna pada MASLD.⁷⁵⁻⁷⁷

Hubungan antara Metabolit Mikrobiota Saluran Cerna dengan MASLD

Metabolit mikroba yang dihasilkan dari interaksi kompleks antara mikroba-mikroba dan inang-mikroba semakin dikenal sebagai bagian integral dari fisiologis manusia. Metabolit tersebut termasuk SCFA dan asam empedu yang sangat mempengaruhi fungsi dan disfungsi kekebalan tubuh dan penyakit yang menyertainya. Disbiosis ditandai dengan penurunan kelimpahan *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Lachnospiraceae*, dan *Faecalibacterium*, dengan peningkatan *Acidaminococcus* dan *Escherichia*. Ketidakseimbangan ini menyebabkan peningkatan produksi LPS dan trimetilamina (TMA). LPS mengaktifkan sel Kupffer melalui TLR4, memicu *histone deacetylase* (HDAC), *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) yang menyebabkan peradangan. TMA dioksidasi menjadi *trimetilamina N-oksida* (TMAO) oleh *monooksigenase 3* (FMO3) yang mengandung flavin, yang mengganggu metabolisme kolesterol dan asam empedu. SCFA meningkatkan glukoneogenesis, sedangkan asam empedu

berinteraksi dengan reseptor *farnesoid X reseptor* (FXR), menghambat SREBP-1c dan memengaruhi lipogenesis dan β -oksidasi asam lemak.⁷⁸⁻⁸⁰

Metabolisme SCFA dan Hubungan SCFA dengan MASLD

SCFA adalah metabolit yang diproduksi oleh bakteri saluran cerna dari serat dan sakarida yang tidak dapat dicerna, dengan efek yang bermanfaat pada metabolisme glikolipid dan kesehatan usus.⁸¹ SCFA diakui sebagai pengatur metabolisme mitokondria. Namun, pasien dengan MASLD menunjukkan penurunan jumlah bakteri penghasil SCFA, seperti *Prevotella-9*, *Lachnospiraceae*, dan *Ruminococcus*.⁸² SCFA adalah mediator kunci antara mikrobiota saluran cerna dan sistem kekebalan tubuh serta mempengaruhi perkembangan MASLD. SCFA, seperti asetat, propionat, dan butirat, diproduksi melalui fermentasi anaerobik karbohidrat yang tidak tercerna oleh bakteri usus. Perubahan pola makan dan ketidakseimbangan mikrobiota dapat mengubah produksi SCFA, yang berpotensi mempengaruhi perkembangan MASLD dengan mempengaruhi sintesis lemak hati, produksi glukosa, dan resistensi insulin. SCFA, terutama asetat yang berkontribusi pada lipogenesis dan propionat mengurangi sintesis lemak (glukoneogenesis).^{73,83,84}

SCFA juga berkontribusi pada perlindungan penghalang epitel usus, regulasi kekebalan tubuh, bertindak sebagai penghambat *histone deacetylases* (HDAC) dan ligan untuk *G protein-coupled receptors* (GPCR), seperti *free fatty acid receptors* (FFAR)-2 dan FFAR-3. Interaksi ini dapat memodulasi respons imun dan proses metabolik, mempengaruhi lipolisis, diferensiasi adiposit, dan peradangan usus. SCFA dapat membantu menjaga keseimbangan imun dengan mengurangi peradangan dan mempromosikan toleransi pada sel imun. Meskipun efeknya pada MASLD beragam, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas peran dan mekanisme spesifik diantara keduanya.⁸⁵⁻⁸⁸

Metabolisme BCAA dan Hubungan BCAA dengan MASLD

BCAA adalah asam amino esensial, termasuk valin (Val), leusin (Leu), dan isoleusin (Ile), yang memiliki rantai samping alifatik bercabang. Meskipun BCAA dapat disintesis oleh bakteri, tanaman, dan jamur, manusia tidak dapat memproduksinya.⁸⁹ BCAA didistribusikan dalam tubuh dalam dua metode yaitu distribusi yang berada dalam darah (*circulation pool*) dan distribusi yang disimpan atau digunakan di dalam jaringan tubuh (*tissue pool*).⁹⁰ Pada *circulation pool*, BCAA terutama berasal dari asupan makanan dan pemecahan protein, sementara dalam *tissue pool*,

BCAA dioksidasi atau digunakan untuk sintesis protein. Katabolisme BCAA melibatkan dua langkah utama: transaminasi oleh *branched-chain aminotransferase* (BCAT) dan dekarboksilasi oleh *branched-chain α -keto acid dehydrogenase* (BCKDH). Hati dan otot memainkan peran penting dalam mengatur pemecahan BCAA, dengan BCKDH yang paling aktif melakukan metabolisme hati. Sinyal insulin di otak juga mengatur metabolisme BCAA. BCKDH mengkatalisis dekarboksilasi BCAA untuk menghasilkan *ester branched-chain acyl-CoA* yang sesuai dan melepaskan CO₂. Langkah ketiga dalam katabolisme BCAA terjadi di dalam matriks mitokondria, di mana setiap BCAA memasuki siklus *tricarboxylic acid* (TCA) melalui jalurnya masing-masing untuk menghasilkan ATP. Perubahan kadar BCAA terkait dengan penyakit hati, dengan kadar BCAA yang lebih rendah dan asam amino aromatik yang lebih tinggi menunjukkan disfungsi hati.^{89,91}

BCAA juga memainkan peran penting dalam mengatur jalur metabolik, khususnya jalur *mechanistic target of rapamycin* (mTOR), yang mengontrol sintesis protein, sintesis lipid, dan autofagi. mTOR diaktifkan oleh asam amino, faktor pertumbuhan, dan tingkat energi seluler. Leusin, salah satu BCAA utama, mengaktifkan mTORC1 dengan berinteraksi dengan protein seperti Sestrin2 dan *leucyl-tRNA synthetase* (LRS). Aktivasi mTORC1 yang berkelanjutan oleh BCAA dapat menyebabkan resistensi insulin, yang terjadi melalui umpan balik yang melibatkan kompleks tuberous sclerosis (TSC)1/2 dan mTORC1. Proses ini menghambat sinyal insulin, mempengaruhi jalur PI3K/Akt. Penelitian menunjukkan bahwa BCAA dapat menghambat perkembangan kanker hati dengan menghambat sinyal PI3K/Akt yang dipicu oleh insulin dan mempromosikan apoptosis.⁹²⁻⁹⁴

Kadar BCAA plasma yang meningkat adalah manifestasi utama dari MASLD dan terkait dengan peningkatan aktivasi jalur mTOR/S6K, yang berkontribusi pada resistensi insulin, intoleransi glukosa, dan glukoneogenesis.^{95,96} Pada individu obesitas dengan MASLD, kadar BCAA plasma yang lebih tinggi berhubungan dengan resistensi insulin dan terkait dengan peradangan hati.⁹⁶ Studi menunjukkan bahwa kadar BCAA plasma yang tinggi memprediksi perkembangan NAFLD menjadi DM tipe 2. Namun, ada bukti yang bertentangan tentang pengaruh jenis kelamin terhadap kadar BCAA pada pasien MASLD, dengan beberapa studi menunjukkan kadar BCAA yang lebih tinggi pada perempuan seiring dengan peningkatan keparahan MASLD. Penelitian juga menunjukkan bahwa skor metabolik berbasis BCAA dapat berfungsi sebagai prediktor non-invasif untuk steatosis hati pada

populasi berisiko tinggi, yang menawarkan alternatif untuk biopsi hati dalam mendiagnosis MASLD.^{97,98}

Patofisiologi MASLD: the Gut-Liver Axis

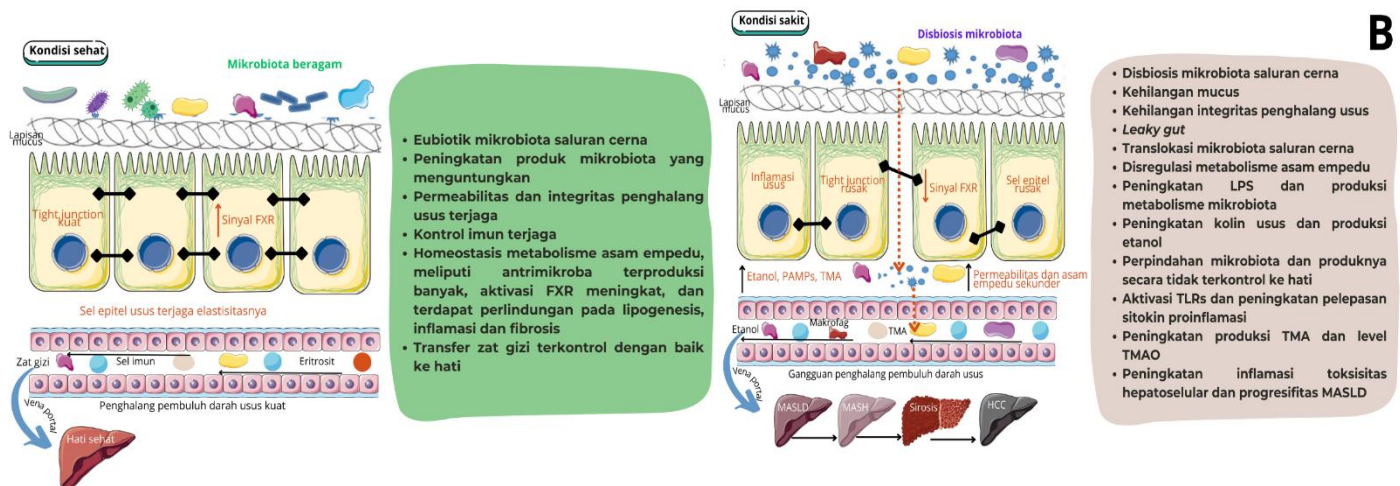
Gut-liver axis adalah model fisiopatologis yang menjelaskan interaksi antara usus dan hati melalui sirkulasi porto-sistemik, dengan mikrobiota saluran cerna memainkan peran utama. Sel epitel usus terhubung oleh *tight junctions* (TJs), yang mempertahankan integritas penghalang usus, mencegah masuknya patogen dan fungsi sebagai pintu masuknya zat gizi.^{99,100} Sistem kekebalan usus, termasuk interleukin-23 (IL-23) dan peptida antimikroba dari sel Paneth berperan melindungi terhadap infeksi. Patogen dan racun, seperti trimetilamina (TMA), p-cresol (PC), dan hidrogen sulfida (H₂S), akan disaring oleh hati melalui sel Kupffer di sinusoida. Namun, hati memiliki lebih sedikit sel T dibandingkan usus, yang membuatnya kurang efektif dalam melawan infeksi.^{77,101}

Gut-liver axis juga melibatkan empedu, yang mengandung asam empedu atau *bile acids* (BAs), peptida antimikroba, dan bikarbonat yang membantu mempertahankan pertahanan tubuh. Asam empedu primer diproduksi oleh hati dan disekresikan ke dalam empedu, sementara asam empedu sekunder terbentuk melalui de-konjugasi oleh mikrobiota di usus.¹⁰² Reseptor asam empedu, seperti *Farnesoid X-activated receptor* (FXR) dan *G protein-coupled bile acid receptor* (GPBAR-1), ditemukan di saluran pencernaan, di mana keduanya membantu memodulasi komposisi mikrobiota saluran cerna. Bakteri tertentu, seperti *Bacteroidetes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Clostridium*, berkontribusi pada de-konjugasi asam empedu melalui produksi *bile salt hydrolase* (BSH).¹⁰³

BA adalah ligan endogen untuk reseptor FXR, dengan *chenodeoxycholic acids* sebagai agonis utama. Aktivasi FXR mengatur komposisi BA dan memengaruhi lipogenesis, inflamasi, dan fibrosis, yang berperan penting dalam NAFLD/MASLD.⁶⁵ Dalam kondisi ini, disbiosis usus berinteraksi dengan BA, terutama dengan peningkatan kadar asam empedu sekunder sitotoksik seperti asam deoksikolat dan litokolat pada pasien NASH, yang memengaruhi mikrobiota usus dan integritas enterosit.¹⁰⁴ Peningkatan kadar asam empedu tersebut berhubungan dengan penurunan kelimpahan *Bacteroidetes* dan *Clostridium leptum*.¹⁰⁵ Peran FXR dalam *gut-liver axis* juga sangat penting, karena FXR mengatur permeabilitas usus dan sekresi peptida antimikroba. Disbiosis usus mengganggu keseimbangan ini, yang menyebabkan gangguan fungsi penghalang usus, "*leaky gut*", dan masuknya komponen bakteri seperti LPS, yang memicu peradangan hati.^{106,107}

Diantara pasien NAFLD/MASLD, disbiosis usus ditandai dengan peningkatan produksi TMA oleh mikrobiota saluran cerna. Prekursor makanan TMA yang utama adalah kolin, fosfatidilkolin, betain, dan L-karnitin yang melimpah kandungannya pada telur, daging merah dan ikan. Setelah diproduksi di usus, TMA melalui sirkulasi enterohepatik akan diubah menjadi TMAO di hati oleh monooksigenase. Peningkatan kadar serum TMAO menjadi faktor risiko perkembangan MASLD. Selain LPS dan TMA, hiperamonemia

yang diproduksi dari fermentasi protein oleh bakteri usus dikaitkan pula dengan MASLD dan melalui proses ini selain terjadi peningkatan produksi ammonia juga asam lemak rantai cabang atau *branched-chain fatty acids* (BCFA) yang berperan dalam perkembangan MASLD.^{63,108,109} Gambar 2 dibawah mengilustrasikan komponen utama *gut-liver axis* dan interaksinya dalam kondisi normal serta kondisi saat terjadi disbiosis usus yang berkaitan dengan pathogenesis NAFLD/MASLD.



Gambar 2. Gut-Liver Axis dalam Keadaan Normal/Sehat (A) dan ketika Terjadi Disbiosis Usus (B), serta Hubungannya dengan Perkembangan dan Patofisiologi MASLD^{63,106-108}

Hasil Penelitian terkait Mikrobiota Saluran Cerna, SCFA, BCAA dan MASLD

Penelitian menunjukkan penurunan produksi asetat, salah satu SCFA utama yang diproduksi oleh bakteri usus dari metabolisme serat makanan, juga dilaporkan pada banyak penyakit, termasuk MASLD, obesitas, penyakit kardiovaskular, dan diabetes tipe 2.¹¹⁰⁻¹¹² Dalam hal ini, Sun et al. menemukan bahwa perubahan mikrobiota usus yang disebabkan oleh diet tinggi sukrosa memicu perkembangan NAFLD pada tikus dengan mengurangi produksi SCFA oleh mikroba.¹¹³ Perubahan ini menunjukkan bahwa diet tinggi sukrosa mendorong pertumbuhan bakteri patogen atau oportunistik, seperti yang terdapat dalam filum *Proteobacteria* (contohnya *Shigella*), yang sering dikaitkan dengan peradangan dan disfungsi metabolik. Sebaliknya, penurunan genus seperti *Lachnospira* dan *Anaerostipes*, yang berperan dalam produksi SCFA menunjukkan hilangnya mikroba yang mendukung kesehatan usus dan efek anti-inflamasi. Ketidakseimbangan ini dapat berkontribusi pada gangguan metabolik dan peradangan sistemik melalui jalur rusaknya penghalang usus, penurunan sumber energi untuk enterosit dan kolonosit sehingga akan meningkatkan

proliferasi dan peradangan sel hati dalam progresifitas MASLD.¹¹⁴⁻¹¹⁷

Penelitian berikutnya juga melihat SCFA pada MASLD dan dihasilkan penurunan jenis bakteri pada MASLD sebagian besar terkait dengan *Firmicutes*.¹¹⁸ Famili *Lachnospiraceae* dan *Ruminococcaceae* merupakan dua anggota dominan dari *Firmicutes*. Bakteri ini dikenal sebagai penghasil SCFA yang memiliki fungsi mendukung kesehatan, termasuk menghasilkan zat gizi bagi inang, menyediakan energi bagi epitel kolon, memodulasi pH kolon, dan menjaga keseimbangan imun tubuh.^{119,120} Penurunan SCFA dapat mengakibatkan memburuknya integritas usus dan meningkatnya permeabilitas usus, sehingga menjadikan penurunan SCFA sebagai faktor patogenik penting dalam MASLD. Selain itu, bakteri *Firmicutes* (*Ruminococcaceae* dan *Lactobacillaceae*) juga mampu melakukan 7α -dehydroxylating bacteria dan dekonjugasi dalam metabolisme asam empedu, yang telah terbukti memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit hati kronis seperti peradangan, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler.^{121,122}

Berbanding terbalik dengan penelitian sebelumnya, pada tingkat filum dan famili, ditemukan kelimpahan yang lebih tinggi dari

Fusobacteria dan *Fusobacteriaceae* serta kelimpahan yang lebih tinggi dari *Prevotellaceae*. *Fusobacteriaceae* dan *Prevotellaceae* adalah keluarga bakteri yang dikenal memiliki kapasitas untuk memproduksi SCFA. Perbedaan pada tingkat spesies antara pasien MASLD dan kontrol sehat menunjukkan kelimpahan yang lebih tinggi dari spesies seperti *Prevotella copri*, *Megasphaera*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus torques*, dan *Eubacterium biforme*.¹²³ Menariknya, spesies-spesies ini dikenal sebagai bakteri penghasil SCFA atau termasuk dalam famili dengan kapasitas produksi SCFA yang tinggi. Oleh karena itu, perbedaan yang diamati pada tingkat famili dan spesies dalam analisis mikrobioma saluran cerna pasien MASLD secara fungsional relevan dan berkorelasi dengan konsentrasi SCFA feses yang lebih tinggi, seperti asetat dan propionat.^{124–126} Peningkatan kelimpahan *Fusobacteria* dalam konteks penyakit metabolik dalam studi ini dikaitkan dengan aktivasi langsung atau tidak langsung terhadap sinyal inflamasi serta produksi metabolit bakteri seperti SCFA.¹²³

Penelitian RAUU ini menyoroti peran kompleks SCFA dalam MASLD yang menunjukkan peningkatan SCFA feses pada pasien. Meskipun SCFA biasanya dianggap memiliki sifat anti-inflamasi, namun pasien MASLD ditandai dengan korelasi positif yang signifikan antara konsentrasi propionat/asetat feses dan rasio Th17/rTreg perifer, serta korelasi negatif terhadap rTreg perifer sebagai dua fitur imunologis dari penyakit progresif, yang memiliki arti bahwa SCFA juga dapat mendorong respons sel T pro-inflamasi (misalnya, Th1 dan sel Th17) dalam kondisi tertentu. Karena keterbatasan dalam menganalisis sel imun usus pada penelitian manusia, peran mekanistik SCFA dalam obesitas dan penyakit metabolik masih belum jelas.^{127,128} Penelitian ini mengaitkan perubahan mikroba usus pada pasien MASLD dengan peningkatan SCFA feses yang berkontribusi pada peradangan tingkat rendah, memengaruhi sel imun dan hati. Penelitian ini menyarankan bahwa bakteri penghasil SCFA berperan dalam progresi penyakit. Selain itu, penelitian ini menekankan pentingnya mengeksplorasi permeabilitas sumbu usus-hati, metabolit bakteri (seperti endotoksin, etanol), dan asam empedu feses bersama SCFA untuk memahami lebih dalam progresi NAFLD dan dampak metabolit mikroba.¹²³

Penelitian SCFA lain yang tidak melihat mikrobiota saluran cerna pada pasien MASLD dihasilkan bahwa asetat memiliki konsentrasi tertinggi di antara SCFA, diikuti oleh formiat dan propionat. Dibandingkan dengan kontrol sehat, pasien MASLD memiliki kadar asetat lebih rendah

dan propionat, formiat, valerat, serta α -metilbutirat lebih tinggi. Terjadi fibrosis yang signifikan berhubungan dengan konsentrasi plasma SCFA lebih tinggi, terutama propionat, butirat, valerat, dan α -metilbutirat. Steatosis hati berhubungan terbalik dengan propionat, α -metilbutirat, dan iso-butirat. α -Metilbutirat berhubungan signifikan dengan peradangan lobular, namun tidak ada asosiasi dengan ballooning. Pada pasien sirosis MASLD (fibrosis F4), sebagian besar SCFA memiliki konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan fibrosis F0.¹²⁹

Penelitian ini menemukan bahwa MASLD dikaitkan dengan konsentrasi plasma asetat yang lebih rendah dan kadar propionat, formiat, valerat, serta α -metilbutirat yang lebih tinggi. Meskipun asetat tidak terkait dengan tingkat keparahan fibrosis, fibrosis signifikan berkorelasi positif dengan konsentrasi propionat, butirat, valerat, dan α -metilbutirat yang lebih tinggi. Studi ini mengamati bahwa asetat dan formiat memiliki konsentrasi plasma tertinggi, dengan asetat khususnya terkait dengan keragaman mikrobiota usus dan lemak visceral yang lebih rendah, sementara propionat terkait dengan regulasi energi. Namun, tingkat SCFA yang berlebihan seperti propionat dapat berkontribusi pada peradangan tingkat rendah, yang mungkin mempengaruhi progresi MASLD. Hasil ini juga menunjukkan bahwa perubahan metabolisme lipid, disbiosis usus, dan gangguan fungsi hati pada pasien sirosis dapat memengaruhi metabolisme SCFA. Perbedaan dalam durasi puasa, diet, dan penggunaan obat juga dapat memengaruhi konsentrasi SCFA, yang menekankan perlunya studi lebih lanjut untuk mengeksplorasi dampak diet dan obat-obatan terhadap progresi MASLD.^{130–133}

Penelitian terkait BCAA yang dilakukan pada tahun 2020 pada tabel 1 dibawah menunjukkan bahwa BCAA berkaitan dengan akumulasi lemak hati, dan dismetabolisme BCAA telah dikaitkan dengan NAFLD.⁹⁷ Dismetabolisme BCAA menyebabkan kerusakan hati yang terbukti dengan biopsi ditandai dengan peningkatan nilai BCAA. Namun, hasil ini tidak mendukung adanya hubungan antara inflamasi (yang ditentukan oleh TNF α , IL-6, prokalcitonin, dan nilai CRP) dengan konsentrasi BCAA, sehingga mekanisme yang mendasari peningkatan kadar BCAA pada obesitas tetap belum jelas. Penurunan ekspresi enzim katabolik seperti *branched-chain keto acid dehydrogenase kinase* mungkin menjadi faktor yang menjelaskan peningkatan kadar BCAA yang beredar secara kronis. Sebagai akibat dari peningkatan kadar BCAA, aktivasi kronis mTOR mengarah pada peningkatan stres oksidatif dan penghambatan

autofagi, sehingga dapat mendorong akumulasi lipid dan cedera hati lipotoksik.^{96,134}

Penelitian BCAA yang mengaitkan dengan MASLD selanjutnya dilakukan secara kohort, ditemukan korelasi positif yang moderat antara konsentrasi plasma BCAA dan tingkat keparahan NAFLD, serta pengaruh yang kuat dari jenis kelamin terhadap kadar BCAA plasma. Analisis subkelompok berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa meskipun konsentrasi BCAA plasma meningkat seiring dengan tingkat keparahan NAFLD pada perempuan, konsentrasi tersebut cenderung menurun pada laki-laki. Selain itu, hanya pada perempuan yang menunjukkan peningkatan signifikan kadar BCAA plasma seiring dengan peningkatan fibrosis.¹³⁵ Studi ini membangun temuan sebelumnya yang mengonfirmasi asosiasi positif antara kadar BCAA plasma dan keparahan NAFLD, dengan fokus pada pengaruh jenis kelamin. Hasil studi menunjukkan bahwa konsentrasi BCAA

plasma meningkat seiring dengan peningkatan keparahan NAFLD pada perempuan, tetapi menurun pada laki-laki, terlepas dari faktor metabolisme glukosa. Studi ini menyoroti pentingnya mengontrol faktor pembaur, seperti jenis kelamin, ketika menilai hubungan antara metabolit plasma dan NAFLD. Selain itu, temuan ini menunjukkan bahwa pengukuran BCAA bisa berguna untuk mengevaluasi perkembangan penyakit, terutama pada wanita. Namun, studi berskala besar dengan biopsi diperlukan untuk mengonfirmasi kegunaan klinis BCAA dalam skrining NAFLD non-invasif. Mekanisme perubahan metabolisme BCAA dalam NAFLD masih belum jelas, meskipun BCAA mungkin memainkan peran dalam mendorong resistensi insulin dan akumulasi lipid, dengan potensi efek protektif dalam beberapa penyakit hati.^{96,136–139} Temuan-temuan ini tersaji pada tabel 1 dibawah.

Tabel 1. Mikrobiota saluran cerna, SCFA, BCAA dan MASLD

Populasi	Sampel	Efek terhadap mikrobiota	Efek terhadap metabolit	Referensi
Penelitian terkait SCFA				
59 pasien <i>non-alcoholic hepatic steatosis</i> dan 32 kontrol sehat	Feses	• ↑ Filum <i>Proteobacteria</i> dan <i>Fusobacteria</i>. • ↑ Famili <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Coriobacteriaceae</i>, <i>Fusobacteriaceae</i>, <i>Moraxellaceae</i>, <i>Actinomycetaceae</i> dan <i>Carnobacteriaceae</i>. • ↑ Genus <i>Shigella</i>, <i>Collinsella</i>, <i>Megamonas</i>, <i>Leuconostoc</i>, <i>Acinetobacter</i>, dan <i>Actinomyces</i>. • ↓ Famili <i>Dehalobacteriaceae</i>. • ↓ Genus <i>Lachnospira</i>, <i>Anaerostipes</i>, <i>Butyricimonas</i>, <i>Odoribacter</i>, <i>Anaerofustis</i> dan <i>Dehalobacterium</i>.	↓ L-tryptophan dan asetat	¹¹⁰
43 pasien MASLD dan 83 kontrol sehat	Feses dan serum darah	• ↓ <i>Shannon diversity index</i>. • ↑ <i>Simpson's diversity index</i>. • ↓ <i>Firmicutes</i> (kelas tertentu <i>Clostridia</i> dan family <i>Lachnospiraceae</i>, <i>Ruminococcaceae</i>, <i>Lactobacillaceae</i>, dan <i>Peptostreptococcaceae</i>). • ↑ <i>Bacteroidetes</i> (<i>Bacteroidia</i>). • ↑ Populasi bakteri gram negatif	↓ Produksi SCFA dan <i>7α-dehydroxylating bacteria</i> .	¹¹⁸
32 MASLD (14 pasien MASL, 18 pasien MASH) dan 27 kontrol sehat	Feses	• ↑ <i>Fusobacteria</i> dan <i>Fusobacteriaceae</i> pada MASH. • ↑ Spesies <i>Prevotella copri</i>, <i>Megashpaera</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Ruminococcus torques</i> dan <i>Eubacterium bifforme</i>	↑ Asetat dan propionate pada MASLD dengan perbedaan yang signifikan mikrobiota saluran cerna yang dihasilkan dari produksi SCFA	¹²³

Tabel 1. Mikrobiota saluran cerna, SCFA, BCAA dan MASLD (Lanjutan...)

Populasi	Sampel	Efek terhadap mikrobiota	Efek terhadap metabolit	Referensi
Penelitian terkait SCFA				
100 MASLD (51% tanpa atau dengan fibrosis sedang dan 49% dengan fibrosis signifikan) dan 50 kontrol sehat	Serum darah	-	↑ Propionat, format, valerat, α -methylbutyrate. ↓ Asetat	129
Penelitian terkait BCAA				
68 obesitas dengan MASLD	Serum dan plasma darah	-	↑ kadar BCAA	97
12 pasien obesitas (59 perempuan dan 53 laki-laki) dibagi menjadi 4 kelompok berdasarkan tingkat keparahan MASLD.	Serum darah	-	↑ kadar BCAA	135

SIMPULAN DAN PERSEPEKTIF MASA DEPAN

Mikrobiota saluran cerna pada pasien dengan MASLD menunjukkan perubahan nyata dalam keberagaman dan fungsionalitasnya yang mempengaruhi homeostasis inang. Tinjauan ini menyoroti hubungan kompleks antara ko-metabolit terkait mikrobiota yang diamati dalam tinjauan ini adalah SCFA, BCAA dan MASLD, dengan penekanan pada peran mereka dalam perkembangan penyakit. Selain itu, perubahan mikrobiota saluran cerna dan metabolitnya mempengaruhi struktur dan fungsi mitokondria hepatosit melalui sirkulasi enterohepatik, yang menjadi penyebab steatosis hepatosit. Dengan adanya klausa tersebut, diharapkan menjadi metode diagnostik non-invasif dan intervensi personal antara pola makan, mikrobima saluran cerna, penyakit kardiometabolik guna membuka jalan untuk pengelolaan MASLD lebih dini.

DAFTAR PUSTAKA

- Krag A, Buti M, Lazarus J V., Allen AM, Bowman J, Burra P, et al. Uniting to defeat steatotic liver disease: A global mission to promote healthy livers and healthy lives. *J Hepatol* [Internet]. 2023 Nov;79(5):1076–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827823050419>. DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.029>
- Sahota, Amandeep K, Warren L S, Kimberly P N, Steven T K. *et al.* Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: 2009–2018. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Dec;146(6):e20200771. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214329/>. doi: 10.1542/peds.2020-0771
- Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* [Internet]. 2023 Dec;78(6):1966–86. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HEP.0000000000000520>. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520
- Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* [Internet]. 2024;81(3):492–542. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
- British Liver Trust. MASLD, NAFLD and fatty liver disease. 2024; Available from: <https://britishlivertrust.org.uk/information-and-support/liver-conditions/masld-nafl-and-fatty-liver-disease/>
- Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, Fan J-G, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* [Internet]. 2020 Dec 1;14(6):889–919. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12072-020-10094-2>. doi: 10.1007/s12072-020-10094-2
- Alboraie M, Butt AS, Piscoya A, Dao Viet H, Hotayt B, Al Awadhi S, et al. Why MASLD Lags Behind MAFLD: A Critical Analysis of Diagnostic Criteria Evolution in Metabolic Dysfunction-Associated Liver Diseases. *Med*

- Sci Monit [Internet]. 2024 Jul 1;30. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/945198>. doi: 10.12659/MSM.945198
8. Duseja A, Singh SP, Saraswat VA, Acharya SK, Chawla YK, Chowdhury S, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome—Position Paper of the Indian National Association for the Study of the Liver, Endocrine Society of India, Indian College of Cardiology and Indian Society of Gastroenterology. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2015 Mar;5(1):51–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0973688315000353>. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2015.02.006>
 9. Choudhuri G, R Kalel S, Dev Sharma Z, Bansal R. MASLD- Global prevalence, pathophysiological processes and management pathways- tackling a complex problem. *Gastroenterol Hepatol Open access* [Internet]. 2024 Jul 25;15(4):74–88. Available from: <https://medcraveonline.com/GHOA/masld--global-prevalence-pathophysiological-processes-and-management-pathways--tackling-a-complex-problem.html>. doi: <https://doi.org/10.15406/ghoa.2024.15.00585>
 10. DiStefano JK. NAFLD and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment. *Endocrinology* [Internet]. 2020 Oct 1;161(10). Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/doi/10.1210/endo/bqaa134/5890353>. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa134>
 11. Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Jan 16;46(S1):63–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-010-0311-8>. doi: 10.1007/s00535-010-0311-8
 12. Cao L, An Y, Liu H, Jiang J, Liu W, Zhou Y, et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2024 Mar 6;22(1):101. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/article/s/10.1186/s12916-024-03315-0>. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03315-0>
 13. Mehta R, Jeiran K, Koenig AB, Otgonsuren M, Goodman Z, Baranova A, et al. The role of mitochondrial genomics in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Med Genet* [Internet]. 2016 Dec 5;17(1):63. Available from: <http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/article/s/10.1186/s12881-016-0324-0>. DOI: [10.1186/s12881-016-0324-0](https://doi.org/10.1186/s12881-016-0324-0)
 14. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Feb;16(2):198–210.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356517311837>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.041>
 15. Kokkorakis M, Muzurović E, Volčanšek Š, Chakhtoura M, Hill MA, Mikhailidis DP, et al. Steatotic Liver Disease: Pathophysiology and Emerging Pharmacotherapies. Eid A, editor. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2024 May;76(3):454–99. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pharmrev.123.001087>. DOI: [10.1124/pharmrev.123.001087](https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.001087)
 16. Barber TM, Hanson P, Weickert MO. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and the Gut Microbiota. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2023 Sep;52(3):485–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S08895292300004X>. DOI: [10.1016/j.ecl.2023.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2023.01.004)
 17. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–6. Available from: doi: [10.1038/nature12506](https://doi.org/10.1038/nature12506)
 18. Leung H, Long X, Ni Y, Qian L, Nychas E, Siliceo SL, et al. Risk assessment with gut microbiome and metabolite markers in NAFLD development. *Sci Transl Med* [Internet]. 2022 Jun 8;14(648). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abk0855>. DOI: [10.1126/scitranslmed.abk0855](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abk0855)
 19. Almeida A, Nayfach S, Boland M, Strozzi F, Beracochea M, Shi ZJ, et al. A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2021 Jan 20;39(1):105–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41587-020-0603-3>. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0603-3>
 20. Wahlström A, Sayin SI, Marschall H-U, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2016 Jul;24(1):41–50. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413116302236>. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005
21. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 May 22;15(5):261–73. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0156-z>. DOI: 10.1038/s41574-019-0156-z
 22. Zhou L, Yu D, Zheng S, Ouyang R, Wang Y, Xu G. Gut microbiota-related metabolome analysis based on chromatography-mass spectrometry. *TrAC Trends Anal Chem* [Internet]. 2021 Oct;143:116375. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165993621001989>. DOI:10.1016/j.trac.2021.116375
 23. Montero-Vallejo R, Maya-Miles D, Ampuero J, Martín F, Romero-Gómez M, Gallego-Durán R. Novel insights into metabolic-associated steatotic liver disease preclinical models. *Liver Int* [Internet]. 2024 Mar 30;44(3):644–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15830>
 24. Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* [Internet]. 2017 Dec 8;15(1):73. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
 25. Martin-Grau M, Monleón D. The Role of Microbiota-Related Co-Metabolites in MASLD Progression: A Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2024 Jun 25;46(7):6377–89. Available from: <https://www.mdpi.com/1467-3045/46/7/381>. <https://doi.org/10.3390/cimb46070381>
 26. Carlsson B, Lindén D, Brolén G, Liljeblad M, Bjursell M, Romeo S, et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Jun 7;51(12):1305–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15738>.
 27. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 May;4(5):389–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125319300391>. doi:10.1016/S2468-1253(19)30039-1
 28. Zhou F, Zhou J, Wang W, Zhang X, Ji Y, Zhang P, et al. Unexpected Rapid Increase in the Burden of NAFLD in China From 2008 to 2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology* [Internet]. 2019 Oct 8;70(4):1119–33. Available from: <https://journals.lww.com/10.1002/hep.30702>. doi:10.1002/hep.30702
 29. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5):389–98. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30039-1
 30. Ahmed MH, Noor SK, Bushara SO, Husain NE, Elmadhoun WM, Ginawi IA, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Africa and Middle East: An Attempt to Predict the Present and Future Implications on the Healthcare System. *Gastroenterol Res* [Internet]. 2017;10(5):271–9. Available from: <http://www.gastrores.org/index.php/Gastrores/article/view/913>. doi: 10.14740/gr913w
 31. Kalligeros M, Vassilopoulos A, Shehadeh F, Vassilopoulos S, Lazaridou I, Mylonakis E, et al. Prevalence and Characteristics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis in People Living With HIV Mono-infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Jul;21(7):1708–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356523000289>. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.001
 32. Lee BP, Dodge JL, Terrault NA. National prevalence estimates for steatotic liver disease and subclassifications using consensus nomenclature. *Hepatology* [Internet]. 2024 Mar;79(3):666–73. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HEP.0000000000000604>
 33. Díaz LA, Ayares G, Arnold J, Idalsoaga F, Corsi O, Arrese M, et al. Liver Diseases in Latin America: Current Status, Unmet Needs, and Opportunities for Improvement. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2022 Jun 16;20(3):261–78. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11938-022-00382-1>
 34. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus J V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient

- guideline. JHEP Reports [Internet]. 2021 Oct;3(5):100322. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589555921000987>
35. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. Endocr Pract [Internet]. 2022 May;28(5):528–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X22000908>. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010
 36. Wong RJ. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and alcohol-related liver disease (ALD). Metab Target Organ Damage [Internet]. 2024 Sep 30; Available from: <https://www.oaepublish.com/articles/mtod.2024.57>. <http://dx.doi.org/10.20517/mtod.2024.57>
 37. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jan;8(1):20–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S246812532200317X>. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X
 38. Chan W-K, Chuah K-H, Rajaram RB, Lim L-L, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. J Obes Metab Syndr [Internet]. 2023 Sep 30;32(3):197–213. Available from: <http://www.jomes.org/journal/view.html?doi=10.7570/jomes23052>
 39. Ferenc K, Jarmakiewicz-Czaja S, Sokal-Dembowska A, Stasik K, Filip R. Common Denominator of MASLD and Some Non-Communicable Diseases. Curr Issues Mol Biol [Internet]. 2024 Jun 29;46(7):6690–709. Available from: <https://www.mdpi.com/1467-3045/46/7/399>. <https://doi.org/10.3390/cimb46070399>
 40. Flessa C-M, Nasiri-Ansari N, Kyrou I, Leca BM, Lianou M, Chatzigeorgiou A, et al. Genetic and Diet-Induced Animal Models for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Research. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Dec 13;23(24):15791. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/24/15791>. doi: 10.3390/ijms232415791
 41. Velázquez KT, Enos RT, Bader JE, Sougiannis AT, Carson MS, Chatzistamou I, et al. Prolonged high-fat-diet feeding promotes non-alcoholic fatty liver disease and alters gut microbiota in mice. World J Hepatol [Internet]. 2019 Aug 27;11(8):619–37. Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v11/i8/619.htm>. doi: 10.4254/wjh.v11.i8.619
 42. Dobbie LJ, Burgess J, Hamid A, Nevitt SJ, Hydes TJ, Alam U, et al. Effect of a Low-Calorie Dietary Intervention on Liver Health and Body Weight in Adults with Metabolic-Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients [Internet]. 2024 Apr 1;16(7):1030. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/7/1030>. <https://doi.org/10.3390/nu16071030>
 43. De Nucci S, Bonfiglio C, Donvito R, Di Chito M, Cerabino N, Rinaldi R, et al. Effects of an Eight Week Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) on White Blood Cell and Platelet Counts in Relation to Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in Subjects with Overweight and Obesity. Nutrients [Internet]. 2023 Oct 21;15(20):4468. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/20/4468>. doi: 10.3390/nu15204468
 44. Jung S, Bae H, Song W-S, Jang C. Dietary Fructose and Fructose-Induced Pathologies. Annu Rev Nutr [Internet]. 2022 Aug 22;42(1):45–66. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-nutr-062220-025831>. doi: 10.1146/annurev-nutr-062220-025831
 45. Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng K-Y, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. Am J Physiol Integr Comp Physiol [Internet]. 2008 Nov;295(5):R1370–5. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00195.2008>. doi: 10.1152/ajpregu.00195.2008
 46. Shapiro A, Tümer N, Gao Y, Cheng K-Y, Scarpace PJ. Prevention and reversal of diet-induced leptin resistance with a sugar-free diet despite high fat content. Br J Nutr [Internet]. 2011 Aug 14;106(3):390–7. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S000711451100033X/type/journal_article. doi: 10.1017/S000711451100033X

47. Muriel P, López-Sánchez P, Ramos-Tovar E. Fructose and the Liver. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 28;22(13):6969. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/13/6969>. <https://doi.org/10.3390/ijms22136969>
48. Jegatheesan P, De Bandt J. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients* [Internet]. 2017 Mar 3;9(3):230. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/3/230>. <https://doi.org/10.3390/nu9030230>
49. Ter Horst K, Serlie M. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* [Internet]. 2017 Sep 6;9(9):981. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/981>. doi: 10.3390/nu9090981
50. DiStefano JK. Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2020 Jun 23;77(11):2079–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-019-03390-0>. doi: 10.1007/s00018-019-03390-0
51. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Oct;67(4):829–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827817320524>. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
52. Semmler G, Datz C, Reiberger T, Trauner M. Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver Int* [Internet]. 2021 Oct 21;41(10):2249–68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15024>
53. Gao Y, Zhang W, Zeng L-Q, Bai H, Li J, Zhou J, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol* [Internet]. 2020 Sep;36:101635. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S213231720308405>. doi: 10.1016/j.redox.2020.101635
54. Heredia NI, Zhang X, Balakrishnan M, Daniel CR, Hwang JP, McNeill LH, et al. Physical activity and diet quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study in a representative sample of U.S. adults using NHANES 2017–2018. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2022 Jan;154:106903. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S09174352100476X>. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106903
55. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 Jan 16;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1087260/full>. doi: 10.3389/fendo.2022.1087260
56. Portincasa P, Bonfrate L, Khalil M, Angelis M De, Calabrese FM, D'Amato M, et al. Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Dec 31;10(1):83. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/1/83>. doi: 10.3390/biomedicines10010083
57. Jayachandran M, Qu S. Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis-underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2023 Dec 16;24(6):1189–204. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11154-023-09843-z>
58. Li R, Mao Z, Ye X, Zuo T. Human Gut Microbiome and Liver Diseases: From Correlation to Causation. *Microorganisms* [Internet]. 2021 May 8;9(5):1017. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/5/1017>. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051017>
59. Chen J, Vitetta L. Gut microbiota metabolites in nafld pathogenesis and therapeutic implications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(15):1–19. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85088812055&doi=10.3390%2Fijms21155214&partnerID=40&md5=63f19a742bc0c2f43599e864e12ab101>. doi: 10.3390/ijms21155214
60. Zhang X, Coker OO, Chu ES, Fu K, Lau HCH, Wang Y-X, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut* [Internet]. 2021 Apr;70(4):761–74. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2019-319664>
61. Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metab* [Internet]. 2022 Nov;34(11):1700–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413122004077>. doi: 10.1016/j.cmet.2022.09.017

62. Ji Y, Yin Y, Li Z, Zhang W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients* [Internet]. 2019 Jul 25;11(8):1712. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1712>. doi: 10.3390/nu11081712
63. Fang J, Yu C-H, Li X-J, Yao J-M, Fang Z-Y, Yoon S-H, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022 Nov 8;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.997018/full>. doi: 10.3389/fcimb.2022.997018
64. Da Silva HE, Teterina A, Comelli EM, Taibi A, Arendt BM, Fischer SE, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Jan 23;8(1):1466. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-19753-9>. doi: 10.1038/s41598-018-19753-9
65. Demir M, Lang S, Hartmann P, Duan Y, Martin A, Miyamoto Y, et al. The fecal mycobiome in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2022 Apr;76(4):788–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827821022388>. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.029
66. Pasolli E, Asnicar F, Manara S, Zolfo M, Karcher N, Armanini F, et al. Extensive Unexplored Human Microbiome Diversity Revealed by Over 150,000 Genomes from Metagenomes Spanning Age, Geography, and Lifestyle. *Cell* [Internet]. 2019 Jan;176(3):649–662.e20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867419300017>. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.001
67. Li F, Ye J, Shao C, Zhong B. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2021 Dec 26;20(1):22. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-021-01440-w>. doi: 10.1186/s12944-021-01440-w
68. Shen F, Zheng R-D, Sun X-Q, Ding W-J, Wang X-Y, Fan J-G. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2017;16(4):375–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1499387217600195>. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60019-5
69. Oh JH, Lee JH, Cho MS, Kim H, Chun J, Lee JH, et al. Characterization of Gut Microbiome in Korean Patients with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Nutrients* [Internet]. 2021 Mar 21;13(3):1013. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/1013>. doi: 10.3390/nu13031013
70. Iino C, Endo T, Mikami K, Hasegawa T, Kimura M, Sawada N, et al. Significant decrease in *Faecalibacterium* among gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease: a large BMI- and sex-matched population study. *Hepatol Int* [Internet]. 2019;13(6):748–56. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85073801708&doi=10.1007%2Fs12072-019-09987-8&partnerID=40&md5=a8c1cfa2fbf5165928ba8535dbc03489>. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09987-8>
71. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T, et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metab* [Internet]. 2015 Dec;22(6):971–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413115005173>. doi: 10.1016/j.cmet.2015.10.001
72. Nava GM, Stappenbeck TS. Diversity of the autochthonous colonic microbiota. *Gut Microbes* [Internet]. 2011 Mar 28;2(2):99–104. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/gmic.2.2.15416>. doi: 10.4161/gmic.2.2.15416
73. Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, Behling C, Belt PH, Borecki I, et al. Microbiome Signatures Associated With Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Oct;157(4):1109–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508519410378>. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.028
74. Woestemeier A, Scognamiglio P, Zhao Y, Wagner J, Muscate F, Casar C, et al. Multicytokine-producing CD4⁺ T cells characterize the livers of patients with NASH. *JCI Insight* [Internet]. 2023 Jan 10;8(1). Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/153831>. doi: 10.1172/jci.insight.153831

75. Ding G, Yang X, Li Y, Wang Y, Du Y, Wang M, et al. Gut microbiota regulates gut homeostasis, mucosal immunity and influences immune-related diseases. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2024 Jul 26; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11010-024-05077-y>. doi: 10.1007/s11010-024-05077-y
76. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* [Internet]. 2012 Jun 9;486(7402):222–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11053>. doi: 10.1038/nature11053
77. Lee G, You HJ, Bajaj JS, Joo SK, Yu J, Park S, et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Oct 5;11(1):4982. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18754-5>. doi: 10.1038/s41467-020-18754-5
78. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;11(5):1463–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352345X21000400>. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.02.007
79. Cruz N, Abernathy GA, Dichosa AEK, Kumar A. The Age of Next-Generation Therapeutic-Microbe Discovery: Exploiting Microbe-Microbe and Host-Microbe Interactions for Disease Prevention. Ottemann KM, editor. *Infect Immun* [Internet]. 2022 May 19;90(5). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.00589-21>
80. Yuan H, Jung E-S, Chae S-W, Jung S-J, Daily JW, Park S. Biomarkers for Health Functional Foods in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disorder (MASLD) Prevention: An Integrative Analysis of Network Pharmacology, Gut Microbiota, and Multi-Omics. *Nutrients* [Internet]. 2024 Sep 11;16(18):3061. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/18/3061>. <https://doi.org/10.3390/nu16183061>
81. Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res* [Internet]. 2016 Jun;57(6):943–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002227520351737>. doi: 10.1194/jlr.R067629
82. Yu JS, Youn GS, Choi J, Kim C, Kim BY, Yang S, et al. *Lactobacillus lactis* and *Pediococcus pentosaceus* -driven reprogramming of gut microbiome and metabolome ameliorates the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Med* [Internet]. 2021 Dec 29;11(12). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctm2.634>
83. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Jul 8;13(7):412–25. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2016.85>. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85
84. Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* [Internet]. 2016 Dec;65(12):2035–44. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2016-312729>
85. Kaiko GE, Ryu SH, Koues OI, Collins PL, Solnica-Krezel L, Pearce EJ, et al. The Colonic Crypt Protects Stem Cells from Microbiota-Derived Metabolites. *Cell* [Internet]. 2016 Jun;165(7):1708–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867416305669>. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.018
86. Carretta MD, Quiroga J, López R, Hidalgo MA, Burgos RA. Participation of Short-Chain Fatty Acids and Their Receptors in Gut Inflammation and Colon Cancer. *Front Physiol* [Internet]. 2021 Apr 8;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.662739/full>. doi: 10.3389/fphys.2021.662739
87. Ang Z, Ding JL. GPR41 and GPR43 in Obesity and Inflammation – Protective or Causative? *Front Immunol* [Internet]. 2016 Feb 1;7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2016.00028>. doi: 10.3389/fimmu.2016.00028
88. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016 Jun 27;16(6):341–52. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri.2016.42>. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
89. Zhang Y, Zhan L, Zhang L, Shi Q, Li L. Branched-Chain Amino Acids in Liver Diseases: Complexity and Controversy. *Nutrients* [Internet]. 2024 Jun 14;16(12):1875. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/12/1875>. <https://doi.org/10.3390/nu16121875>
90. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched Chain Amino Acids. *Annu Rev Physiol*

- [Internet]. 2019 Feb 10;81(1):139–64. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-physiol-020518-114455>. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114455
91. Everman S, Mandarino LJ, Carroll CC, Katsanos CS. Effects of Acute Exposure to Increased Plasma Branched-Chain Amino Acid Concentrations on Insulin-Mediated Plasma Glucose Turnover in Healthy Young Subjects. Moro C, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Mar 17;10(3):e0120049. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120049>
 92. Shimobayashi M, Hall MN. Making new contacts: the mTOR network in metabolism and signalling crosstalk. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet]. 2014 Mar 21;15(3):155–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrm3757>. doi: 10.1038/nrm3757
 93. Laplante M, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth Control and Disease. Cell [Internet]. 2012 Apr;149(2):274–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867412003510>. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017
 94. Hagiwara A, Nishiyama M, Ishizaki S. Branched-chain amino acids prevent insulin-induced hepatic tumor cell proliferation by inducing apoptosis through mTORC1 and mTORC2-dependent mechanisms. J Cell Physiol [Internet]. 2012 May 23;227(5):2097–105. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.22941>
 95. Lee CC, Watkins SM, Lorenzo C, Wagenknecht LE, Il'yasova D, Chen Y-DI, et al. Branched-Chain Amino Acids and Insulin Metabolism: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Diabetes Care [Internet]. 2016 Apr 1;39(4):582–8. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/39/4/582/29089/Branched-Chain-Amino-Acids-and-Insulin-Metabolism>. doi: 10.2337/dc15-2284
 96. Gaggini M, Carli F, Rosso C, Buzzigoli E, Marietti M, Della Latta V, et al. Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance. Hepatology [Internet]. 2018 Jan 17;67(1):145–58. Available from: <https://journals.lww.com/01515467-201801000-00018>. doi: 10.1002/hep.29465
 97. Lischka J, Schanzer A, Hojreh A, Ba Ssalamah A, Item CB, de Gier C, et al. A branched-chain amino acid-based metabolic score can predict liver fat in children and adolescents with severe obesity. Pediatr Obes [Internet]. 2021 Apr 14;16(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijpo.12739>
 98. van den Berg EH, Flores-Guerrero JL, Gruppen EG, de Borst MH, Wolak-Dinsmore J, Connelly MA, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: Role of Circulating Branched-Chain Amino Acids. Nutrients [Internet]. 2019 Mar 26;11(3):705. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/705>. doi: 10.3390/nu11030705
 99. Vallianou NG, Kounatidis D, Psallida S, Vythoulkas-Biotis N, Adamou A, Zachariadou T, et al. NAFLD/MASLD and the Gut–Liver Axis: From Pathogenesis to Treatment Options. Metabolites [Internet]. 2024 Jun 28;14(7):366. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/14/7/366>. doi: 10.3390/metabo14070366
 100. Benedé-Ubieto R, Cubero FJ, Nevzorova YA. Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). Gut Microbes [Internet]. 2024 Dec 31;16(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2024.2331460>
 101. Mori H, Svegliati Baroni G, Marzioni M, Di Nicola F, Santori P, Maroni L, et al. Farnesoid X Receptor, Bile Acid Metabolism, and Gut Microbiota. Metabolites [Internet]. 2022 Jul 14;12(7):647. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/12/7/647>. doi: 10.3390/metabo12070647
 102. Lang S, Demir M, Martin A, Jiang L, Zhang X, Duan Y, et al. Intestinal Virome Signature Associated With Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology [Internet]. 2020 Nov;159(5):1839–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508520349234>. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.005
 103. Moon A-N, Briand F, Breyner N, Song D-K, Madsen MR, Kim H, et al. Improvement of NASH and liver fibrosis through modulation of the gut-liver axis by a novel intestinal FXR agonist. Biomed Pharmacother [Internet]. 2024 Apr;173:116331. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753322224002154>. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116331
 104. Mörbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM, von Burg N, Riis LB, Spencer J, et al. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. Mucosal Immunol [Internet]. 2021 Jul;14(4):793–802. Available

- from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933021922001799>. doi: 10.1038/s41385-021-00389-4
105. Dmytriv TR, Storey KB, Lushchak VI. Intestinal barrier permeability: the influence of gut microbiota, nutrition, and exercise. *Front Physiol* [Internet]. 2024 Jul 8;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2024.1380713/full>. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1380713>
 106. Mehedint MG, Zeisel SH. Choline's role in maintaining liver function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2013 May;16(3):339–45. Available from: <http://journals.lww.com/00075197-201305000-00016>. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283600d46
 107. Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association Between Composition of the Human Gastrointestinal Microbiome and Development of Fatty Liver With Choline Deficiency. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Mar;140(3):976–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510017397>. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.049
 108. Ma R, Shi G, Li Y, Shi H. Trimethylamine N-oxide, choline and its metabolites are associated with the risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Nutr* [Internet]. 2024 Jun 14;131(11):1915–23. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114524000631/type/journal_article. doi: 10.1017/S0007114524000631
 109. Martínez-Montoro JI, Núñez-Sánchez MÁ, Martínez-Sánchez MA, Balaguer-Román A, Fernández-Ruiz VE, Ferrer-Gómez M, et al. Hepatic and serum <sc>branched-chain</sc> fatty acid profile in patients with <sc>nonalcoholic</sc> fatty liver disease: A <sc>case-control</sc> study. *Obesity* [Internet]. 2023 Apr 6;31(4):1064–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.23711>
 110. Sui G, Jia L, Quan D, Zhao N, Yang G. Activation of the gut microbiota-kynurenine-liver axis contributes to the development of nonalcoholic hepatic steatosis in nondiabetic adults. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2021;13(17):21309–24. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85115625043&doi=10.18632%2Faging.203460&partnerID=40&md5=0dca7ea2366b0c4eff4d8c5b8586e856>. doi: 10.18632/aging.203460
 111. Ding Y, Yanagi K, Cheng C, Alaniz RC, Lee K, Jayaraman A. Interactions between gut microbiota and non-alcoholic liver disease: The role of microbiota-derived metabolites. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019 Mar;141:521–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104366181832098X>. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.029
 112. Tang R, Li L. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus. Huang M-H, editor. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2021 Jan 4;2021:1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2021/6632266/>. doi: 10.1155/2021/6632266
 113. Sun S, Araki Y, Hanzawa F, Umeki M, Kojima T, Nishimura N, et al. High sucrose diet-induced dysbiosis of gut microbiota promotes fatty liver and hyperlipidemia in rats. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2021 Jul;93:108621. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286321000413>. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108621
 114. Khakisahneh S, Zhang X, Nouri Z, Wang D. Cecal microbial transplantation attenuates hyperthyroid-induced thermogenesis in Mongolian gerbils. *Microb Biotechnol* [Internet]. 2022 Mar 17;15(3):817–31. Available from: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1751-7915.13793>
 115. Guo C, Wang Y, Zhang S, Zhang X, Du Z, Li M, et al. Crataegus pinnatifida polysaccharide alleviates colitis via modulation of gut microbiota and SCFAs metabolism. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2021 Jun;181:357–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813021006826>. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.137
 116. Qian X, Liu Y-X, Ye X, Zheng W, Lv S, Mo M, et al. Gut microbiota in children with juvenile idiopathic arthritis: characteristics, biomarker identification, and usefulness in clinical prediction. *BMC Genomics* [Internet]. 2020 Dec 7;21(1):286. Available from: <https://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-020-6703-0>. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-6703-0>
 117. Liu W, Luo X, Tang J, Mo Q, Zhong H, Zhang H, et al. A bridge for short-chain fatty

- acids to affect inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease positively: by changing gut barrier. *Eur J Nutr* [Internet]. 2021 Aug 12;60(5):2317–30. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00394-020-02431-w>. doi: 10.1007/s00394-020-02431-w
118. Wang B, Jiang X, Cao M, Ge J, Bao Q, Tang L, et al. Altered Fecal Microbiota Correlates with Liver Biochemistry in Nonobese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Aug 23;6(1):32002. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep32002>. <https://doi.org/10.1038/srep32002>
 119. Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA. Colonic Health: Fermentation and Short Chain Fatty Acids. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006 Mar;40(3):235–43. Available from: <http://journals.lww.com/00004836-200603000-00015>. doi: 10.1097/00004836-200603000-00015
 120. Schnabl B, Brenner DA. Interactions Between the Intestinal Microbiome and Liver Diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 May;146(6):1513–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508514000778>. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020
 121. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* [Internet]. 2013 Jul 4;499(7456):97–101. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature12347>. doi: 10.1038/nature12347
 122. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2013 May;58(5):949–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827813000160>. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.003
 123. Rau M, Rehman A, Dittrich M, Groen AK, Hermanns HM, Seyfried F, et al. Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United Eur Gastroenterol J* [Internet]. 2018 Dec;6(10):1496–507. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640618804444>
 124. Basson A, Trotter A, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F. Mucosal Interactions between Genetics, Diet, and Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2016 Aug 2;7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2016.00290/abstract>. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00290>
 125. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Jan 1;40(1):54–62. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/40/1/54/37183/Metformin-Is-Associated-With-Higher-Relative>. doi: 10.2337/dc16-1324
 126. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the Bacterial Butyrate Synthesis Pathways by Analyzing (Meta)genomic Data. Moran MA, editor. *MBio* [Internet]. 2014 May;5(2). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00889-14>
 127. Park J, Kim M, Kang SG, Jannasch AH, Cooper B, Patterson J, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR–S6K pathway. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2015 Jan;8(1):80–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933021922008078>. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.44>
 128. Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-Chain Fatty Acids Activate GPR41 and GPR43 on Intestinal Epithelial Cells to Promote Inflammatory Responses in Mice. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 Aug;145(2):396–406.e10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513007087>. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.056
 129. Thing M, Werge MP, Kimer N, Hetland LE, Rashu EB, Nabilou P, et al. Targeted metabolomics reveals plasma short-chain fatty acids are associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2024 Jan 23;24(1):43. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-024-03129-7>. doi: 10.1186/s12876-024-03129-7
 130. Xiong J, Chen X, Zhao Z, Liao Y, Zhou T, Xiang Q. A potential link between plasma

- short-chain fatty acids, TNF- α level and disease progression in non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective study. *Exp Ther Med* [Internet]. 2022 Jul 28;24(3):598. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2022.11536>. doi: 10.3892/etm.2022.11536
131. Aragonès G, Colom-Pellicer M, Aguilar C, Guiu-Jurado E, Martínez S, Sabench F, et al. Circulating microbiota-derived metabolites: a “liquid biopsy”? *Int J Obes* [Internet]. 2020;44(4):875–85. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85070259853&doi=10.1038%2Fs41366-019-0430-0&partnerID=40&md5=9eafa41ea17d2ca2eb8b06a97da716e6>. doi: 10.1038/s41366-019-0430-0
 132. Rad ZA, Mousavi SN, Chiti H. A low-carb diet increases fecal short-chain fatty acids in feces of obese women following a weight-loss program: randomized feeding trial. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Oct 24;13(1):18146. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-45054-x>. doi: 10.1038/s41598-023-45054-x
 133. Vinelli V, Biscotti P, Martini D, Del Bo’ C, Marino M, Meroño T, et al. Effects of Dietary Fibers on Short-Chain Fatty Acids and Gut Microbiota Composition in Healthy Adults: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jun 21;14(13):2559. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/13/2559>. doi: 10.3390/nu14132559
 134. Goffredo M, Santoro N, Tricò D, Giannini C, D’Adamo E, Zhao H, et al. A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature Characterizes Obese Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* [Internet]. 2017 Jun 22;9(7):642. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/7/642>. doi: 10.3390/nu9070642
 135. Grzych G, Vonghia L, Bout M-A, Weyler J, Verrijken A, Dirinck E, et al. Plasma BCAA Changes in Patients With NAFLD Are Sex Dependent. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Jul 1;105(7):2311–21. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/7/2311/5818376>. doi: 10.1210/clinem/dgaa175
 136. Sarkar M, Wellons M, Cedars MI, VanWagner L, Gunderson EP, Ajmera V, et al. Testosterone Levels in Pre-Menopausal Women are Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Midlife. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May;112(5):755–62. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201705000-00023>. doi: 10.1038/ajg.2017.44
 137. Sarkar M, VanWagner LB, Terry JG, Carr JJ, Rinella M, Schreiner PJ, et al. Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Young Men Are Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Midlife. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019 May 4;114(5):758–63. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201905000-00016>. doi: 10.14309/ajg.00000000000000138
 138. Zhang S, Zeng X, Ren M, Mao X, Qiao S. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J Anim Sci Biotechnol* [Internet]. 2017 Dec 23;8(1):10. Available from: <http://jasbsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40104-016-0139-z>. doi: <https://doi.org/10.1186/s40104-016-0139-z>
 139. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014 Dec 7;10(12):723–36. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2014.171>. doi: 10.1038/nrendo.2014.171