



Penargetan Terapeutik Aksis AMPK–SREBP pada Disregulasi Metabolisme Lemak: Implikasinya terhadap Sindrom Metabolik dan NAFLD

Sri Octa Handayani^{1)*}, Shellya Puti Sudesty¹⁾

¹⁾Program Studi Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

*Correspondence: handayanisri@fk.unila.ac.id

ABSTRAK

Disregulasi metabolisme lemak merupakan mekanisme utama dalam patogenesis sindrom metabolik dan non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), yang prevalensinya terus meningkat secara global. Aksis AMP-activated protein kinase (AMPK)–sterol regulatory element-binding protein (SREBP) berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara lipogenesis dan oksidasi asam lemak. Review ini bertujuan untuk mengkaji peran molekuler aksis AMPK–SREBP dalam disregulasi metabolisme lipid serta mengevaluasi potensi intervensi terapeutik yang menargetkan jalur tersebut pada sindrom metabolik dan NAFLD. Penelitian disusun sebagai structured narrative review dengan penelusuran literatur melalui PubMed, Scopus, dan Web of Science pada periode 2020–2025. Hasil kajian menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas SREBP-1c dan penurunan aktivasi AMPK berkontribusi terhadap peningkatan lipogenesis, penurunan oksidasi asam lemak, serta akumulasi lipid intrahepatik. Berbagai intervensi farmakologis dan senyawa alami, termasuk kombinasi metformin–berberine, flavonoid, stilben, lignan, alkaloid, dan molekul sintetik, terbukti mengaktifkan AMPK dan menekan ekspresi SREBP-1c, sehingga memperbaiki steatosis, resistensi insulin, inflamasi, dan stres oksidatif pada model praklinis NAFLD. Secara keseluruhan, aksis AMPK–SREBP merupakan target terapeutik yang menjanjikan dalam pengendalian sindrom metabolik dan NAFLD. Meskipun sebagian besar bukti masih bersifat praklinis, konsistensi mekanisme molekuler yang dilaporkan mendukung pengembangan penelitian translasi dan uji klinis lebih lanjut.

Kata Kunci: AMPK; SREBP-1c; Sindrom Metabolik; NAFLD; Metabolisme Lipid

This is an open access article under the CC - BY license.



PENDAHULUAN

Obesitas, sindrom metabolik, dan penyakit hati berlemak non-alkohol (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* -NAFLD) merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang prevalensinya terus meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Secara epidemiologis, prevalensi NAFLD diperkirakan mencapai sekitar 25%–30% dari populasi di seluruh dunia, dengan tingkat yang lebih tinggi pada individu obesitas dan diabetes melitus tipe 2, dimana kondisi ini yang menjadi komponen utama sindrom metabolik (Pei et al., 2020). Obesitas sendiri sering dikaitkan dengan akumulasi lemak visceral dan resistensi insulin, yang merupakan faktor besar penyebab sindrom metabolik. Sindrom metabolik didefinisikan sebagai sekumpulan gangguan metabolik termasuk obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan intoleransi glukosa atau diabetes tipe 2. Kondisi ini kini ditemukan pada sekitar seperempat populasi dunia, meskipun prevalensinya bervariasi menurut kriteria diagnostik yang digunakan (Anggraini, 2024).

NAFLD kini dipandang sebagai manifestasi hati dari sindrom metabolik, di mana penumpukan berlebih lipid dalam hepatosit (steatosis) terjadi tanpa konsumsi alkohol berlebihan. Hubungan erat antara obesitas, resistensi insulin, dan NAFLD memperlihatkan keterkaitan patologis yang kompleks, sehingga NAFLD sering ditemukan bersama dengan komponen lain dari sindrom metabolik (Pei et al., 2020). Peran metabolisme lipid dalam fisiologi tubuh sangat fundamental: lipid berfungsi sebagai sumber energi utama, komponen membran sel, dan bagian proses metabolik seperti sintesis serta oksidasi asam lemak. Disfungsi dalam regulasi metabolisme lipid dapat memicu akumulasi lipid berlebihan di jaringan non-adiposa seperti hati dan otot, yang selanjutnya memicu resistensi insulin dan inflamasi kronis, yaitu mekanisme yang sangat terlibat dalam perkembangan sindrom metabolik dan NAFLD (Lambert et al., 2014).

Meskipun banyak penelitian telah dilakukan, terapi konvensional yang ada saat ini masih memiliki keterbatasan. Pendekatan seperti modifikasi gaya hidup, penurunan berat badan, dan terapi farmakologis tradisional seringkali tidak mengatasi akar patofisiologis disregulasi metabolisme lipid secara efektif. Selain itu, belum tersedia terapi farmakologis spesifik yang dapat secara langsung dan selektif memperbaiki disregulasi metabolik pada NAFLD tanpa efek samping yang signifikan (Lin & Li, 2021).



Karena itu, diperlukan pemahaman yang lebih dalam tentang jalur molekuler yang mengatur metabolisme lipid dan bagaimana jalur tersebut dapat dimodulasi secara terapeutik untuk mencegah dan mengatasi sindrom metabolik serta NAFLD. Salah satu jalur yang menarik perhatian adalah aksis *AMP-activated protein kinase* (AMPK) - *Sterol Regulatory Element-Binding Protein* (SREBP), yang berperan penting dalam keseimbangan antara lipogenesis dan oksidasi asam lemak. Aktivasi AMPK dapat menekan ekspresi SREBP yang mempromosikan lipogenesis, sehingga menjadi target terapeutik potensial untuk memperbaiki disregulasi metabolisme lipid (Giudetti, 2023).

Dengan konteks tersebut, review ini bertujuan untuk mengkaji secara kritis bukti ilmiah terbaru mengenai peran aksis AMPK-SREBP dalam disregulasi metabolisme lipid, serta menggambarkan implikasi molekuler dan terapeutik terhadap perkembangan sindrom metabolik dan NAFLD. Review ini juga akan membahas keterbatasan pendekatan terapi konvensional dan arah penelitian masa depan untuk strategi intervensi yang lebih efektif.

METODE

Penelitian ini disusun dalam bentuk *structured narrative review* dengan pendekatan pencarian literatur secara sistematis guna mengidentifikasi serta menganalisis bukti ilmiah terkini pada periode 2020-2025 terkait intervensi farmakologis dan senyawa alami yang menargetkan sumbu pensinyalan AMPK-SREBP pada gangguan metabolik, khususnya *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Proses penelusuran literatur dilakukan secara komprehensif melalui basis data PubMed, Scopus, dan Web of Science terhadap artikel yang dipublikasikan sejak Januari 2020 hingga Februari 2025. Strategi pencarian dirancang dengan menggunakan kombinasi kata kunci dan istilah terkontrol yang mencakup "AMPK" atau "*AMP-activated protein kinase*", "SREBP" atau "SREBP-1c", "NAFLD" atau "*non-alcoholic fatty liver disease*" atau "*metabolic syndrome*", "*lipogenesis*" atau "*hepatic steatosis*", serta "natural compounds" atau "*phytochemicals*" atau "*pharmacological intervention*", sehingga memungkinkan identifikasi literatur yang relevan secara konseptual dan empiris dengan fokus kajian penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Basis of Lipid Metabolism

Lipogenesis

Lipogenesis adalah proses pembentukan asam lemak baru (*de novo* lipogenesis, DNL) yang terjadi terutama di hati dan jaringan adiposa dalam kondisi energi berlebih. Proses ini dipicu oleh sinyal hormon insulin dan ketersediaan karbohidrat, sehingga nutrisi berlebih diubah menjadi asam lemak untuk disimpan sebagai trigliserida. Pada tingkat molekuler, *Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c* (SREBP-1c) merupakan transcription factor utama yang mengatur ekspresi gen-gen lipogenik seperti *Acetyl-CoA Carboxylase* (ACC) dan *Fatty Acid Synthase* (FAS). Aktivasi SREBP-1c meningkatkan transkripsi enzim-enzim penting dalam jalur lipogenesis, yang selanjutnya mempercepat sintesis asam lemak dari prekursor asetil-CoA. Hal ini terutama terjadi sebagai respons terhadap insulin, yang memperkuat jalur lipogenesis melalui pengaturan transkripsi dan pemrosesan SREBP-1c. Target gen seperti ACC dan FAS kemudian memfasilitasi langkah-langkah penting biosintesis asam lemak dan pembentukan trigliserida di hepatosit. SREBP-1c mengatur ekspresi gen lipogenik (ACC, FAS) untuk meningkatkan lipogenesis dalam kondisi overnutrisi atau insulin tinggi. ACC mengkatalisis konversi asetil-CoA menjadi malonil-CoA, merupakan langkah pembatas laju pertama dalam sintesis asam lemak. FAS merupakan enzim kunci yang merangkai unit malonil-CoA menjadi rantai asam lemak panjang. Insulin merupakan sinyal hormonal yang meningkatkan aktivitas SREBP-1c dan memacu ekspresi ACC serta FAS dalam proses lipogenesis (Gong et al., 2023; Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024).

Lipogenesis yang berlebihan akibat aktivasi SREBP-1c, terutama pada kondisi resistensi insulin merupakan salah satu mekanisme utama di balik akumulasi lipid hepatic yang terlihat pada obesitas dan NAFLD. Aktivasi berlanjut dari ACC dan FAS memperkuat penyimpanan lipid di jaringan metabolik, berkontribusi pada resistensi insulin dan dyslipidemia (Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024).

Fatty Acid Oxidation

Fatty Acid Oxidation (FAO) adalah jalur metabolik katabolik yang memecah asam lemak menjadi unit acetyl-CoA dalam mitokondria, sehingga menjadi sumber energi utama ketika nutrisi eksternal rendah atau



saat kebutuhan energi meningkat. Proses ini mengimbangi lipogenesis dan berperan penting di hati, otot rangka, dan jaringan lain yang aktif secara metabolik. Regulasi FAO sangat bergantung pada *AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK), sensor energi sel yang diaktifkan ketika rasio AMP/ATP meningkat (contoh: pada saat kekurangan energi). Aktivasi AMPK berperan sebagai pengalih metabolik dari proses anabolik ke katabolik dengan menghambat ACC melalui fosforilasi sehingga menurunkan malonil-CoA, menurunkan malonil-CoA dapat mengurangi hambatan terhadap *Carnitine Palmitoyltransferase-1* (CPT1), meningkatkan CPT1 dapat memperbanyak transportasi asam lemak ke dalam mitokondria untuk β -oxidation. Dengan demikian, AMPK berperan ganda: selain menghambat lipogenesis, ia juga meningkatkan FAO melalui CPT1 dan fungsi mitokondria. Studi review terbaru menegaskan peran sentral AMPK sebagai regulator energi yang mempercepat β -oxidation, memodulasi *lipotoxicity* dan meningkatkan kapasitas oksidatif sel yang merupakan sebuah mekanisme yang sangat penting dalam kondisi metabolik seperti obesitas dan NAFLD (Zhang et al., 2025; Berdowska et al., 2025).

AMPK merupakan sensor energi utama yang mendorong catabolisme lipid melalui aktivasi β -oxidation dan inhibisi sintesis lipid. CPT1 merupakan enzim rate-limiting yang memastikan transportasi asam lemak rantai panjang ke dalam mitokondria untuk dioksidasi. Aktivasi AMPK berkorelasi dengan peningkatan kapasitas energi melalui dukungan biogenesis mitokondria dan peningkatan jalur oksidatif lipid. Dengan kata lain, jalur AMPK-CPT1 menyediakan titik kontrol kunci dalam FAO dan energi seluler yang kritis dalam mempertahankan homeostasis lipid. Depresi aktivitas AMPK atau penurunan ekspresi CPT1 dikaitkan dengan penurunan oksidasi asam lemak dan akumulasi lipid, dimana ini merupakan faktor penting dalam patogenesis penyakit metabolik seperti sindrom metabolik dan NAFLD (Zhang et al., 2025; Berdowska et al., 2025; Xing et al., 2025).

Disfungsi Aksis AMPK-SREBP dalam Sindrom Metabolik dan NAFLD

Disregulasi metabolisme lipid merupakan salah satu mekanisme patogenetik utama pada sindrom metabolik dan Penyakit Hati Berlemak Non-Alkohol (NAFLD). Pada kondisi normal, keseimbangan antara lipogenesis dan oksidasi asam lemak dijaga oleh interaksi kompleks antara jalur anabolik yang dipicu oleh *Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c* (SREBP-1c) dan jalur katabolik yang dimodulasi oleh *AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK). Namun, pada sindrom metabolik dan NAFLD, kedua jalur ini mengalami disregulasi yang memicu akumulasi lipid intrahepatik dan gangguan metabolik sistemik (Dai et al., 2025; Liu et al., 2024).

Peningkatan Aktivitas SREBP-1c dan Lipogenesis pada Sindrom Metabolik

Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa aktivasi SREBP-1c ditemukan meningkat pada model NAFLD dan sindrom metabolik, berkaitan erat dengan ekspresi enzim lipogenik seperti ACC (*acetyl-CoA carboxylase*) dan FAS (*fatty acid synthase*). SREBP-1c berfungsi sebagai regulator transkripsi master untuk gen-gen yang terlibat dalam lipogenesis, termasuk ACC dan FAS, yang selanjutnya meningkatkan sintesis asam lemak di hepatosit. Pola ini diperkuat oleh hiperinsulinemia kronik yang umum dijumpai pada individu obesitas dan resistensi insulin, sehingga mendorong ekspresi gen lipogenik meskipun terjadi gangguan metabolisme glukosa (Liu et al., 2024).

Penelitian *in vivo* juga mendukung fenomena ini. Misalnya, studi pada model NAFLD dengan jalur AMPK-SREBP1 menunjukkan bahwa aktivasi AMPK menghambat SREBP-1c serta menurunkan ekspresi ACC dan target lipogenik lainnya, sehingga menekan sintesis asam lemak hepatik. Sebaliknya, hambatan terhadap AMPK justru dikaitkan dengan peningkatan ekspresi SREBP-1c dan enzim lipogenik yang mempercepat pembentukan trigliserida di dalam hati (Dai et al., 2025; Fang et al., 2022).

Penurunan Aktifitas AMPK dan Hambatan Oksidasi Asam Lemak

Bukti dari studi terbaru menunjukkan bahwa aktivitas AMPK sering berkurang pada kondisi obesitas, resistensi insulin, dan NAFLD. Penurunan aktivasi AMPK berdampak pada penurunan fosforilasi ACC, yang berujung pada peningkatan kadar malonil-CoA, sebuah inhibitor utama *Carnitine Palmitoyltransferase-1* (CPT1), enzim yang kritis dalam transportasi asam lemak rantai panjang ke dalam mitokondria untuk β -oxidation. Dengan menurunnya aktivitas CPT1, oksidasi asam lemak di mitokondria melemah, menyebabkan akumulasi lipid intraseluler dan lipotoksitas (Xiao et al., 2025).

Selain itu, studi review menunjukkan bahwa AMPK juga menekan jalur lipogenesis dengan menghambat transkripsi SREBP-1c, sehingga peran AMPK dalam menjaga keseimbangan antara metabolisme



lipid anabolik dan katabolik sangat penting dalam mencegah akumulasi lipid hepatik yang berlebihan (Fang et al., 2022).

Crosstalk Antagonistik AMPK-SREBP dalam Patogenesis NAFLD

Hubungan antagonistik antara AMPK dan SREBP-1c berperan sentral dalam patogenesis non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Aktivasi AMPK secara langsung menghambat pemrosesan serta aktivitas transkripsi SREBP-1c, yang selanjutnya menekan ekspresi gen-gen lipogenik dan menstimulasi oksidasi asam lemak. Sebaliknya, ketika AMPK berada dalam keadaan tidak aktif atau aktivitasnya rendah, jalur SREBP-1c menjadi dominan sehingga mempercepat sintesis lemak endogen. Ketidakseimbangan ini mengakibatkan peningkatan lipogenesis hati, penurunan oksidasi asam lemak, akumulasi trigliserida intraseluler, serta perburukan resistensi insulin. Perubahan-perubahan tersebut, yang berlangsung bersamaan dengan stres oksidatif dan inflamasi kronis, mempercepat progresi steatosis hepatik sederhana menuju bentuk yang lebih berat seperti steatohepatitis non-alkohol (NASH) dan fibrosis hati (Li et al., 2022).

Strategi Terapeutik Baru yang Menargetkan Sumbu AMPK-SREBP

Perhatian terapeutik terhadap aksis AMPK-SREBP meningkat karena kemampuan jalur ini untuk mengatur keseimbangan antara lipogenesis yang berlebihan dan oksidasi asam lemak. Pendekatan baru tidak hanya mencakup obat sintetik, tetapi juga senyawa alami yang menunjukkan modulasi regulasi lipid melalui aktivasi AMPK atau penghambatan SREBP-1c (atau keduanya), sehingga berpotensi mencegah atau memperbaiki steatosis hati, dislipidemia, dan komorbiditas sindrom metabolik (Zhang et al., 2025; Li et al., 2025).

Kombinasi Obat Metabolik dan AMPK Agonis

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa kombinasi terapi dapat memberikan efek sinergis pada *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dan dislipidemia melalui penargetan jalur AMPK-SREBP. Kombinasi metformin dan berberine dilaporkan secara sinergis mampu mengurangi steatosis hepatik melalui aktivasi AMPK yang menekan ekspresi SREBP-1c dan FASN, sekaligus meningkatkan oksidasi asam lemak, sehingga menghasilkan perbaikan histologis yang lebih baik dibandingkan monoterapi pada model NAFLD. Pendekatan multi-target semacam ini menunjukkan bahwa modulasi jalur AMPK tidak hanya berperan dalam menekan lipogenesis, tetapi juga meningkatkan respons anti-inflamasi dan antioksidatif, yang merupakan dua komponen penting dalam patogenesis NAFLD dan sindrom metabolik (Li et al., 2025).

Senyawa Tumbuhan yang Mengaktifkan AMPK dan Menghambat SREBP

Berbagai metabolit tanaman telah diidentifikasi sebagai modulator efektif aksis AMPK-SREBP yang berperan ganda dalam menghambat sintesis lipid sekaligus meningkatkan oksidasi. Pada kelompok terpenoid dan fenolik, *asperuloside* (ASP) dilaporkan mengaktifkan AMPK serta menurunkan ekspresi SREBP-1c dan FAS, sehingga menghasilkan penurunan akumulasi lipid hepatik pada model *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Ekstrak asam triterpenat sea buckthorn (STE) terbukti menurunkan kadar trigliserida (TG), kolesterol total (TC), dan LDL-C, serta meningkatkan rasio p-AMPK/AMPK di jaringan hati, yang menunjukkan regulasi positif terhadap jalur AMPK-SREBP. *Pterostilbene* (PTE), suatu polifenol, meningkatkan fosforilasi AMPK, menghambat ACC, menurunkan lipogenesis, dan sekaligus meredakan stres oksidatif pada hepatosit NAFLD. Sementara itu, flavonoid menunjukkan keunggulan terapeutik karena kemampuannya meregulasi berbagai jalur secara simultan; *Quercetin* mengaktifkan AMPK untuk meningkatkan mitofagi dan menurunkan ekspresi gen lipogenik seperti ACC dan SREBP-1, serta mengurangi respons inflamasi, sedangkan *Baicalein* dan *Icariin* meningkatkan ekspresi CPT-1 dan p-ACC melalui aktivasi AMPK, mempromosikan β -oksidasi, serta secara bersamaan menghambat lipogenesis (Dai et al., 2025).

Lignans & Alkaloids dengan Mekanisme Tambahan

Beberapa lignan dan alkaloid juga menunjukkan efek terapeutik pada *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) melalui modulasi jalur AMPK. *Schisandrin B* dan *schisanhenol* (SAL) diketahui mengaktifkan AMPK serta meningkatkan ekspresi p-ACC dan CPT-1, sekaligus menurunkan ekspresi SREBP-1c, yang berkontribusi pada penurunan kadar lipid darah dan peningkatan HDL-C. *Liensinine*, *leonurine*, dan *oxymatrine* (OMT) merupakan alkaloid yang secara simultan menghambat ekspresi gen lipogenik seperti SREBP1, ACC, dan FAS, serta mempromosikan oksidasi lipid melalui aktivasi AMPK dan efektor hilirnya, termasuk PPAR α dan CPT-1A. Selain itu, *bioactive saponins* dan polisakarida juga memperlihatkan potensi signifikan, di mana *ginsenoside Rg5* dan *compound K* (CK) melalui aktivasi jalur LKB1/AMPK/mTOR

meningkatkan fosforilasi AMPK dan mengurangi steatosis, dislipidemia, serta stres oksidatif pada model NAFLD. *Fucoxanthin* dan polisakarida dari *Dictyophora indusiata* bekerja melalui aktivasi AMPK dan Nrf2 untuk menekan SREBP-1c serta meningkatkan aktivitas promotor CPT-1 α , mencerminkan pendekatan multi-target dalam mengatasi akumulasi lipid dan inflamasi (Zhang et al., 2025).

Molekul Sintetik dan Target Baru

Meskipun penelitian mengenai senyawa sintetik yang secara langsung menargetkan aksis AMPK-SREBP masih terus berkembang, beberapa pendekatan telah menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan. Salah satunya adalah rhein, yang dilaporkan mampu meningkatkan fosforilasi ACC melalui aktivasi AMPK serta menurunkan ekspresi SREBP1, sehingga berkontribusi terhadap perbaikan akumulasi lipid dan respons inflamasi pada model hewan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Dai et al., 2025).

Tabel 1. Intervensi Terapeutik yang Menargetkan Aksis AMPK-SREBP pada Sindrom Metabolik dan NAFLD (2020-2025)

No	Senyawa / Intervensi	Model Studi	Target Molekuler (AMPK-SREBP Axis)	Efek Utama	Referensi
1	Metformin + Berberine	HFD-induced NAFLD mice & HepG2	↑ p-AMPK, ↓ SREBP-1c, ↓ FASN	Synergistic amelioration steatosis, ↑ sensitivitas insulin	https://doi.org/10.1038/s41598-025-15495-7 (PubMed)
2	Rhein	HFD-NAFLD mice	↑ p-AMPK, ↑ p-ACC, ↓ SREBP-1c	↓ Hepatic lipid accumulation, ↓ inflammation	https://doi.org/10.1186/s10020-025-01304-4 (Springer Nature Link)
3	Rutin	Diabetic NAFLD mice & OA-treated cells	↑ AMPK signaling, ↓ SREBP-1c	↓ Lipid accumulation, ↓ dyslipidemia	https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155437 (PubMed)
4	Pterostilbene	OA/PA-induced NAFLD mice & cells	↑ AMPK, ↓ SREBP-1c, ↑ PPAR α	↓ Hepatic fat, ↑ autophagy	https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154561 (ScienceDirect)
5	Quercetin	NAFLD mice	↑ AMPK-mediated mitophagy	↓ Hepatic lipid & ROS, ↑ mitophagy	https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109414 (PubMed)
6	Schisanhenol	HFD-NAFLD mice & HepG2	↑ AMPK via miR-802	↓ Lipid accumulation	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39309511/ (PubMed)

Bukti terbaru (2020–2025) secara konsisten menunjukkan bahwa senyawa farmakologis maupun natural compound yang menargetkan sumbu AMPK–SREBP memberikan efek terapeutik signifikan pada disfungsi metabolik, khususnya non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Secara kolektif, temuan-temuan ini memperkuat konsep bahwa aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) menekan lipogenesis yang dimediasi oleh sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c), sehingga menurunkan akumulasi lipid hepatic dan memperbaiki homeostasis metabolik.

Terapi kombinasi metformin dan berberine dilaporkan menunjukkan aktivasi AMPK secara sinergis yang disertai dengan penurunan ekspresi SREBP-1c dan fatty acid synthase (FASN), menghasilkan perbaikan bermakna terhadap steatosis hepatic dan sensitivitas insulin pada model diet tinggi lemak (high-fat diet, HFD) dan sel HepG2 (Li et al., 2025). Temuan ini mengindikasikan bahwa modulasi simultan pada level hulu (energy sensing) dan hilir (transkripsi lipogenik) berpotensi memberikan efikasi yang lebih unggul dibandingkan monoterapi. Sejalan dengan itu, rhein dilaporkan mengaktifasi jalur AMPK/acetyl-CoA carboxylase (ACC) serta menekan ekspresi SREBP-1c, yang berujung pada penurunan akumulasi trigliserida dan perbaikan inflamasi hepatic pada model NAFLD (Dai et al., 2025). Peningkatan fosforilasi ACC lebih lanjut mendukung terjadinya peningkatan oksidasi asam lemak sebagai mekanisme pelengkap dalam reduksi steatosis.

Flavonoid alami seperti rutin dan quercetin juga menunjukkan konvergensi mekanistik yang konsisten pada sumbu ini. Rutin terbukti memperbaiki disfungsi metabolisme lipid pada model NAFLD diabetik melalui aktivasi AMPK dan inhibisi lipogenesis yang bergantung pada SREBP-1c (Liu et al., 2024). Sementara itu,



quercetin meningkatkan mitofagi yang dimediasi AMPK, sehingga menurunkan akumulasi lipid hepatic dan stres oksidatif, menegaskan keterkaitan antara regulasi energi seluler dan kontrol kualitas mitokondria dalam patogenesis NAFLD (Cao et al., 2023). Selain flavonoid klasik, pterostilbene menunjukkan efek hepatoprotektif melalui aktivasi AMPK dan supresi transkripsi lipogenik, disertai peningkatan autophagy dan respons antioksidan yang dimediasi nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), mengindikasikan adanya jaringan regulasi multi-target yang terintegrasi.

Perkembangan terbaru juga mengungkap regulasi sumbu AMPK–SREBP pada tingkat epigenetik dan pasca-transkripsi. Schisanhenol dilaporkan menurunkan progresivitas NAFLD melalui modulasi miR-802, yang berkontribusi pada peningkatan aktivitas AMPK dan perbaikan metabolisme lipid hepatic (Scientific Reports, 2024). Temuan ini memperluas lanskap terapeutik dari sekadar aktivasi kinase langsung menuju pendekatan yang melibatkan regulasi mikroRNA sebagai lapisan kontrol tambahan dalam homeostasis metabolik.

Secara keseluruhan, bukti yang tersedia menegaskan sentralitas kaskade pensinyalan AMPK–SREBP sebagai target terapeutik konvergen dalam gangguan metabolik. Meskipun terdapat variasi dalam kelas kimia dan mekanisme modulasi hulu, pola konsisten berupa aktivasi AMPK yang disertai supresi SREBP-1c memperkuat validitas sumbu ini sebagai jalur yang *druggable*. Namun demikian, sebagian besar data masih bersifat praklinis, sehingga studi translasi dan uji klinis terkontrol yang dirancang secara rigor sangat diperlukan untuk mengonfirmasi efikasi dan keamanan pada populasi manusia.

SIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa sumbu pensinyalan AMPK–SREBP merupakan target terapeutik yang sentral dan menjanjikan dalam pengendalian disfungsi metabolik, khususnya non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Bukti ilmiah periode 2020–2025 secara konsisten memperlihatkan bahwa berbagai intervensi farmakologis maupun senyawa alami bekerja melalui mekanisme konvergen berupa aktivasi AMPK dan supresi SREBP-1c, yang berujung pada penurunan lipogenesis hepatic, peningkatan oksidasi asam lemak, serta perbaikan parameter metabolik dan inflamasi. Selain aktivasi langsung jalur kinase, beberapa studi juga mengungkap keterlibatan regulasi epigenetik dan pasca-transkripsi, termasuk modulasi mikroRNA, yang memperluas pemahaman mekanistik terhadap aksis ini. Meskipun sebagian besar temuan masih bersifat praklinis, konsistensi pola molekuler yang dilaporkan memperkuat potensi sumbu AMPK–SREBP sebagai jalur yang *druggable* dan relevan untuk dikembangkan lebih lanjut melalui studi translasi dan uji klinis terkontrol guna memastikan efektivitas serta keamanannya pada populasi manusia.

Daftar Pustaka

- Anggraini, D. (2024). Tinjauan pustaka: Sindrom metabolik. *Jurnal Syntax Admiration*, 5(3), 836–851. <https://doi.org/10.46799/jsa.v5i3.1061>
- Berdowska, I., Matusiewicz, M., & Fecka, I. (2025). A comprehensive review of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Its mechanistic development focusing on methylglyoxal and counterbalancing treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(6), Article 2394. <https://doi.org/10.3390/ijms26062394>
- Cao, P., Wang, Y., Zhang, C., Sullivan, M. A., Chen, W., Jing, X., Yu, H., Li, F., Wang, Q., Zhou, Z., Wang, Q., Tian, W., Qiu, Z., & Luo, L. (2023). Quercetin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) via the promotion of AMPK-mediated hepatic mitophagy. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 120, 109414. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109414>
- Chandrasekaran, P., & Weiskirchen, R. (2024). The role of SCAP/SREBP as central regulators of lipid metabolism in hepatic steatosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1109. <https://doi.org/10.3390/ijms25021109>
- Dai, W., Hou, Q., & Ye, J. (2025). Rhein alleviates hepatic steatosis in NAFLD mice by activating the AMPK/ACC/SREBP1 pathway to enhance lipid metabolism. *Molecular Medicine*, 31, 255. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01304-4>



- Fang, C., Pan, J., Qu, N., Lei, Y., Han, J., Zhang, J., & Han, D. (2022). The AMPK pathway in fatty liver disease. *Frontiers in Physiology*, *13*, 970292. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.970292>
- Giudetti, A. M. (2023). Editorial: Lipid metabolism in obesity. *Frontiers in Physiology*, *14*, 1268288. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1268288>
- Gong, Z., Han, S., Li, C., Meng, T., Huo, Y., Liu, X., Huang, Y., & Yang, L. (2023). Rhinacanthin C ameliorates insulin resistance and lipid accumulation in NAFLD mice via the AMPK/SIRT1 and SREBP-1c/FAS/ACC signaling pathways. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2023*, Article 6603522. <https://doi.org/10.1155/2023/6603522>
- Lambert, J. E., Ramos-Roman, M. A., Browning, J. D., & Parks, E. J. (2014). Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with NAFLD. *Hepatology*, *60*(3), 123–130. <https://doi.org/10.1002/hep.27118>
- Li, B., Xiao, Q., Zhao, H., Zhang, J., Yang, C., Zou, Y., Zhang, B., Liu, J., Sun, H., & Liu, H. (2024). Schisanhenol ameliorates non-alcoholic fatty liver disease via inhibiting miR-802 activation of AMPK-mediated modulation of hepatic lipid metabolism. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *14*(9), 3949–3963. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.05.014>
- Li, N., Chen, Q., Gong, X., et al. (2025). Metformin and berberine synergistically improve NAFLD via the AMPK–SREBP1–FASN signaling pathway. *Scientific Reports*, *15*, 29400. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-15495-7>
- Li, R., Li, Y., Yang, X., et al. (2022). Reducing VEGFB accelerates NAFLD and insulin resistance in mice via inhibiting AMPK signaling pathway. *Journal of Translational Medicine*, *20*, 341. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03540-2>
- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Liu, Y., Sun, Z., Dong, R., Liu, P., Zhang, X., Li, Y., Lai, X., Cheong, H. F., Wu, Y., Wang, Y., Zhou, H., Gui, D., & Xu, Y. (2024). Rutin ameliorated lipid metabolism dysfunction of diabetic NAFLD via AMPK/SREBP1 pathway. *Phytomedicine*, *126*, 155437. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155437>
- Pei, K., Gui, T., Kan, D., Feng, H., Jin, Y., Yang, Y., Zhang, Q., Du, Z., Gai, Z., Wu, J., & Li, Y. (2020). An overview of lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease. *BioMed Research International*, *2020*, Article 4020249. <https://doi.org/10.1155/2020/4020249>
- Xiao, Y., Wang, R., Zhu, C., et al. (2025). GADD45 β inhibits hepatic lipogenesis through the AMPK/SREBP1 pathway via reducing the ubiquitination-mediated degradation of SIRT1. *Scientific Reports*, *15*, 39026. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-24864-1>
- Xing, J., Li, J., Peng, A., Wang, Y., Yao, Y., Li, J., & Zhang, K. (2025). ADIPOQ regulates lipid metabolism by activating AMPK/CPT-1 pathway to attenuate the proliferation of psoriasis lesions. *Scientific Reports*, *16*, 849. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-30398-3>
- Zhang, C., Shi, J., & Shi, L. (2025). Natural products intervene in non-alcoholic fatty liver disease by regulating the AMPK signaling pathway: Preclinical evidence and mechanism. *Frontiers in Pharmacology*, *16*, 1696506. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1696506>