

PERAN NUTRISI DAN GAYA HIDUP DALAM PERKEMBANGAN NAFLD : REVIEW BERBASIS EVIDENCE (2023–2025)

Shellya Puti Sudesty¹, Sri Octa Handayani^{2*}

S1 Pendidikan dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung^{1,2}

*Corresponding Author : handayanisri@fk.unila.ac.id

ABSTRAK

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD; kini sering juga disebut MASLD) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang tumbuh sejalan dengan peningkatan obesitas dan pola makan modern. Nutrisi dan gaya hidup adalah determinan kunci baik pada inisiasi maupun progresi penyakit. Tujuan literatur review ini adalah memetakan bukti ilmiah terbaru mengenai peran nutrisi dan modifikasi gaya hidup terhadap perkembangan NAFLD pada periode publikasi tahun 2023–2025. Proses penelusuran dilakukan mengikuti pedoman PRISMA 2020 menggunakan tiga basis data utama, yaitu PubMed, Scopus, dan ScienceDirect. Kriteria inklusi ditetapkan untuk memasukkan artikel primer dan tinjauan berbasis evidence yang memuat data empiris mengenai hubungan pola makan, komposisi nutrisi, aktivitas fisik, perilaku gaya hidup, atau intervensi nutrisi terhadap perkembangan maupun perbaikan NAFLD. Jenis studi yang diterima mencakup uji klinis, studi kohort, studi cross-sectional, meta-analisis, serta systematic reviews yang menyediakan data kuantitatif atau sintesis berbasis bukti. Literatur 2023–2025 menunjukkan bahwa kualitas diet dan modifikasi gaya hidup berperan penting dalam mitigasi NAFLD. Pola makan berkualitas dan intervensi diet–exercise terintegrasi menurunkan steatosis dan memperbaiki metabolisme, sementara konsumsi ultra-processed foods meningkatkan risiko melalui lipogenesis, inflamasi, dan disbiosis. Nutraceuticals dan probiotik memberi manfaat tambahan. Peran nutrisi dan gaya hidup menjadi peran utama dalam perkembangan NAFLD seperti pola makan berkualitas, intervensi diet-exercise terintegrasi, *intermittent fasting*, nutraceuticals dan probiotik.*

Kata kunci : aktivitas fisik, gaya hidup, NAFLD, penyakit metabolik, pola nutrisi

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD; increasingly referred to as MASLD) has emerged as a major public health concern alongside rising obesity rates and modern dietary patterns. Nutrition and lifestyle are key determinants influencing both the initiation and progression of the disease. This literature review aims to map the latest scientific evidence on the role of nutrition and lifestyle modification in the development of NAFLD, focusing on publications from 2023–2025. The literature search followed PRISMA 2020 guidelines and was conducted across three major databases: PubMed, Scopus, and ScienceDirect. Inclusion criteria encompassed primary research articles and evidence-based reviews reporting empirical data on dietary patterns, nutrient composition, physical activity, lifestyle behaviors, or nutritional interventions related to the development or improvement of NAFLD. Eligible study designs included clinical trials, cohort studies, cross-sectional studies, meta-analyses, and systematic reviews providing quantitative data or evidence-based synthesis. Evidence from 2023–2025 highlights the pivotal role of diet quality and lifestyle modification in mitigating NAFLD. High-quality dietary patterns and integrated diet–exercise interventions reduce hepatic steatosis and improve metabolic health, whereas high consumption of ultra-processed foods increases risk through enhanced lipogenesis, inflammation, and dysbiosis. Nutraceuticals and probiotics provide additional supportive benefits. Nutrition and lifestyle play a primary role in the development and management of NAFLD. High-quality dietary patterns, integrated diet–exercise interventions, intermittent fasting approaches, nutraceuticals, and probiotics represent effective strategies for improving hepatic and metabolic outcomes.

Keywords : NAFLD, dietary patterns, lifestyle, physical activity, metabolic disease

PENDAHULUAN

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), yang dalam nomenklatur terbaru kadang disebut sebagai Metabolic Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), kini menjadi salah

satu kondisi hati paling umum di seluruh dunia, berakar pada gangguan metabolik sistemik dan faktor gaya hidup (Rinella & Neuschwander-Tetri, 2023). Prevalensi NAFLD meningkat secara paralel dengan epidemi obesitas dan resistensi insulin, sehingga menegaskan bahwa penyebab utama bukan hanya genetik tetapi sangat dipengaruhi oleh nutrisi dan perilaku sehari-hari (Liu, Zhou, et al., 2023). Prevalensi NAFLD secara global diperkirakan sekitar 25-30% pada populasi umum, dengan angka terus meningkat seiring epidemi obesitas dan diabetes tipe 2. Di negara-negara Barat, prevalensi NAFLD mencapai 20–30%, sementara di Asia, termasuk Indonesia, prevalensinya juga meningkat tajam akibat perubahan pola makan dan gaya hidup. Selain pada individu obesitas, NAFLD juga dapat ditemukan pada individu dengan berat badan normal (Huh Y, et al., 2022).

Faktor risiko utama NAFLD meliputi obesitas, resistensi insulin, diabetes tipe 2, dislipidemia, hipertensi, serta gaya hidup sedentari. NAFLD tidak hanya meningkatkan risiko komplikasi hati seperti sirosis dan kanker hati, tetapi juga berhubungan erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan kematian (Toh, J.Z.K., et al 2022). Diagnosis NAFLD umumnya ditegakkan melalui pencitraan (ultrasonografi, CT, MRI) dan eksklusi penyebab lain steatosis hati, dengan biopsi hati sebagai standar emas pada kasus tertentu. Saat ini, belum ada terapi farmakologis spesifik untuk NAFLD, perubahan gaya hidup dan penurunan berat badan tetap menjadi pilar utama penanganan (Huang, T.D., 2020). Salah satu faktor risiko yang paling menonjol adalah konsumsi makanan *ultra-processed* (UPF). Analisis populasi besar, seperti dari NHANES, telah menunjukkan bahwa konsumsi UPF berkorelasi dengan odds NAFLD yang lebih tinggi (Liu, Zhou, et al., 2023). Bahkan di antara remaja dan dewasa, pola makan tinggi UPF dikaitkan dengan risiko lebih besar untuk NAFLD, terlepas dari adipositas, menunjukkan bahwa efek UPF mungkin melalui mekanisme inflamasi dan disbiosis mikrobiota (Zhao, L., et al., 2023). Meta-analisis sistematis terbaru memperkuat hubungan ini, mengindikasikan bahwa risiko NAFLD meningkat seiring kuantitas UPF yang dikonsumsi (Henney, et al, 2023).

Selain kualitas makanan, waktu makan telah mendapatkan perhatian besar sebagai strategi modifikasi gaya hidup. *Randomized controlled trial* (RCT) “*time-restricted eating*” (TRE) menunjukkan hasil menurunkan *intrahepatic triglyceride* (IHTG), tetapi analisis lebih lanjut mengungkap bahwa sebagian besar manfaat hanya tercapai ketika TRE disertai defisit energi (Wei, Lin, et al., 2023). Studi lain menggunakan protokol 5:2 *intermittent fasting* (IF) menunjukkan perbaikan enzim hati dan lemak hepatis, meski tidak semua subjek mengalami penurunan berat badan besar (Khodadadi et al., 2024). Eksperimen biologis juga menghubungkan TRE atau fasting-mimicking diet (FMD) dengan modulasi metabolit, seperti metabolit nikotinamid, dan perubahan mikrobiota usus yang mendukung oksidasi lemak hepatis (Feng et al., 2024).

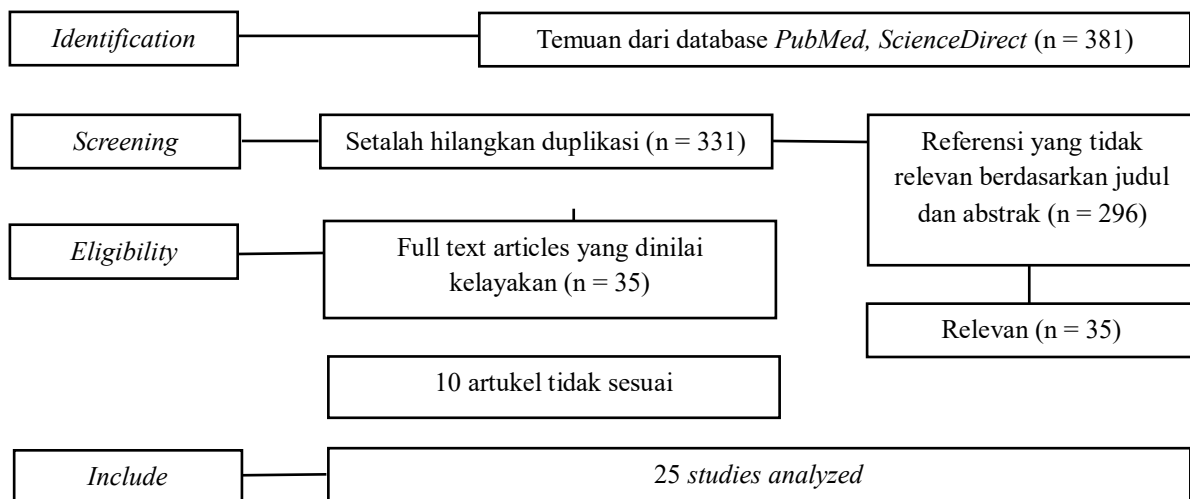
Aktivitas fisik adalah faktor gaya hidup penting lain yang berkontribusi dalam pencegahan dan regresi NAFLD. Meta-analisis *network* menunjukkan bahwa berbagai modalitas latihan — aerobik, HIIT (*high-intensity interval training*), dan resistensi — secara berbeda, namun efektif, mengurangi lemak hati (Xue et al., 2024). Intervensi klinis yang mengombinasikan diet dengan aktivitas fisik memperlihatkan efek sinergis yang kuat pada penurunan IHTG dan perbaikan faktor metabolik (Bagnato, Bianco, et al., 2024). Bahkan tanpa penurunan berat badan substansial, pasien yang aktif fisik rutin menunjukkan peningkatan sensitivitas insulin dan pengurangan inflamasi sistemik, yang menunjukkan bahwa olahraga dapat mengubah metabolisme hepatis secara langsung (Kord-Varkaneh, et al., 2023). Selain diet dan olahraga, intervensi nutraceutical juga telah dieksplorasi sebagai adjuvan terapi. Beberapa RCT kecil dan meta-analisis menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 PUFA dapat menurunkan trigliserida hati dan memperbaiki parameter enzim hepatis, meski responnya berbeda antar individu dan belum secara konsisten mengubah fibrosis (Moore et al., 2024). Demikian juga, probiotik telah diuji pada pasien NASH/NAFLD dalam RCT 24 minggu, dengan hasil perbaikan moderat pada

biomarker inflamasi dan sel apoptosis—namun efek jangka panjang atau histologis masih belum dipastikan (Silva-Sperb, et al., 2024).

Mengingat bukti-bukti tersebut, pedoman klinis terbaru menegaskan bahwa intervensi gaya hidup (modifikasi diet, pembatasan waktu makan, olahraga) merupakan terapi lini pertama untuk NAFLD/MASLD. Rekomendasi dari AASLD dan lembaga lainnya mengadvokasi penurunan berat badan minimal 5–10% melalui strategi diet dan aktivitas fisik terstruktur sebagai intervensi kunci (Rinella & Neuschwander-Tetri, 2023). Namun, meskipun kemajuan ilmiah pesat, masih ada celah penelitian penting: banyak RCT menggunakan protokol waktu makan yang sangat beragam, ukuran sampel kecil, durasi jangka pendek, serta minimnya studi dengan endpoint histologis (fibrosis). Selain itu, sebagian besar penelitian berasal dari negara dengan prevalensi berbeda dan mungkin kurang mewakili populasi dengan akses pangan berbeda.

Oleh karena itu, sangat penting untuk melakukan tinjauan berbasis evidence yang mengintegrasikan data primer terbaru (2023–2025) dari berbagai intervensi gaya hidup dan studi observasional untuk merumuskan rekomendasi klinis dan kebijakan yang lebih efektif. Review ini bertujuan untuk memetakan peran nutrisi (baik kualitas makanan maupun waktu makan), gaya hidup fisik, dan intervensi nutraceutical dalam perkembangan NAFLD, serta untuk mengidentifikasi gap riset dan peluang untuk strategi intervensi yang lebih adaptif dan berbasis bukti.

METODE



Gambar 1. Diagram Alur

Literatur review ini disusun mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020)*. Kriteria inklusi adalah artikel primer dan review berbasis evidence yang memuat data empiris mengenai hubungan pola makan, komposisi nutrisi, aktivitas fisik, perilaku gaya hidup, atau intervensi nutrisi terhadap perkembangan atau perbaikan NAFLD. Jenis studi yang diterima mencakup uji klinis, studi kohort, cross-sectional, meta-analisis, serta systematic reviews selama memberikan data kuantitatif atau sintesis berbasis bukti. Sementara itu, artikel dikeluarkan bila merupakan opini, editorial, komentar, artikel hewan atau in vitro, atau publikasi tanpa data empiris. Seleksi awal dilakukan berdasarkan judul dan abstrak, kemudian dilanjutkan dengan telaah penuh untuk memastikan kesesuaian dengan tujuan penelitian. Pencarian dilakukan pada tiga basis data utama, yaitu PubMed, Scopus, dan ScienceDirect, dengan kata kunci terkontrol dan kombinasi Boolean:

“NAFLD” OR “MASLD”, “diet”, “nutrition”, “lifestyle”, “physical activity”, “nutritional pattern”, dan “metabolic liver disease”. Rentang tahun dibatasi pada 1 Januari 2023 hingga 31 Januari 2025 untuk memastikan keterbaharuan literatur. Berdasarkan alur seleksi literatur sesuai panduan PRISMA, berbagai studi berhasil ditemukan, disaring, dan dinilai kelayakannya. Setelah mengeluarkan artikel duplikat dan publikasi yang tidak sesuai dengan topik, tersisa 25 penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan kemudian dimasukkan dalam analisis kualitatif.

HASIL

Tabel 1. Hasil Literatur Review (2023–2025)

Penulis	Tahun	Judul Artikel	Jurnal	Temuan Relevan terhadap NAFLD/MASLD
Liu et al.	2023	Association between ultra-processed foods consumption and risk of NAFLD: NHANES 2011–2018	<i>British Journal of Nutrition</i>	Konsumsi UPF meningkatkan risiko NAFLD, terkait resistensi insulin dan densitas energi tinggi.
Zhao et al.	2023	Ultra-processed food intake and odds of NAFLD in US adolescents and adults	<i>Hepatology Communications</i>	UPF berhubungan dengan peluang NAFLD lebih tinggi pada remaja dan dewasa.
Henney et al.	2023	Ultra-processed food intake is associated with NAFLD: Systematic review & meta-analysis	<i>Nutrients</i>	UPF secara konsisten meningkatkan risiko NAFLD melalui inflamasi dan lipogenesis.
Rinella & Neuschwander-Tetri	2023	AASLD Practice Guidance on NAFLD	<i>Hepatology</i>	Gula tambahan, fruktosa, UPF adalah pemicu lipogenesis de novo; diet dan olahraga kombinasi adalah terapi utama.
Wei et al.	2023	Effects of Time-Restricted Eating on NAFLD: TREATY-FLD RCT	<i>JAMA Network Open</i>	TRE 8 jam menurunkan liver fat, berat badan, resistensi insulin.
Kord-Varkaneh et al.	2023	TRE 16/8 low-sugar	<i>Clinical Nutrition ESPEN</i>	TRE rendah gula menurunkan steatosis dan memperbaiki indikator metabolik.
Grinshpan et al.	2023	UPF & NAFLD: Systematic Review	<i>JHEP Reports</i>	Konsumsi UPF menyebabkan inflamasi, peningkatan endotoksin, dan risiko NAFLD lebih tinggi.
Us Altay et al.	2024	Physical activity + nutrition education in NAFLD	<i>Journal of Gastroenterology & Hepatology</i>	Edukasi gizi + exercise menurunkan ALT/AST dan memperbaiki sensitivitas insulin lebih baik dari single intervention.

Liu et al.	2024	Multicenter Comprehensive intervention	RCT: lifestyle	<i>Nutrition Journal</i>	Diet hipokalori berbasis makanan utuh menurunkan liver fat signifikan; kualitas diet berperan besar.
Deng et al.	2024	Early-Time-Restricted in Obesity	Eating	<i>Obesity</i>	Early-TRE menurunkan intrahepatic triglyceride melalui peningkatan sensitivitas insulin.
Xue et al.	2024	Exercise modalities in NAFLD (meta-analysis)		<i>Sports Medicine</i>	HIIT, aerobik, dan resistensi menurunkan steatosis; HIIT menunjukkan dampak terbesar meski tanpa penurunan berat badan besar.
Zhang Y. F. et al.	2024	UPF intake & severe NAFLD: UK Biobank		<i>Journal of Nutrition, Health & Aging</i>	UPF memprediksi NAFLD berat dan fibrosis pada populasi besar.
Moore et al.	2024	Omega-3 PUFA and NAFLD (meta-analysis)		<i>Medicine</i>	Omega-3 menurunkan liver fat, ALT/AST, serta memperbaiki profil lipid.
Aziz et al.	2024	Omega-3 PUFA effectiveness in NAFLD		<i>Medicine</i>	Konsisten menurunkan hepatic fat fraction dan inflamasi.
Mirrazavi et al.	2024	Mechanisms of fasting diets in NAFLD		<i>Clinical Nutrition</i>	Fasting meningkatkan AMPK–SIRT1, β -oksidasi, dan fungsi mikrobiota; menurunkan lipogenesis.
Nilghaz et al.	2025	DASH + Time-Restricted Feeding		<i>Scientific Reports</i>	TRF + DASH memperbaiki steatosis, inflamasi, dan resistensi insulin.
Shafiee et al.	2025	TRF + lacto-ovo-vegetarian diet		<i>Scientific Reports</i>	Kombinasi TRF + diet nabati menurunkan IHTG dan HOMA-IR.
van den Burg et al.	2025	Fasting-Mimicking Diet in NAFLD		<i>Nutrients / Clinical Imaging</i>	FMD menurunkan liver fat pada MRI elastography dan inflamasi.
Monserrat-Mesquida et al.	2025	Two-year Mediterranean diet intervention		<i>Foods</i>	MedDiet jangka panjang menurunkan steatosis, memperbaiki elastografi dan inflamasi.
Tsitsou et al.	2025	Mediterranean-type TRE		<i>Nutrients</i>	Kombinasi TRE + Mediterranean diet meningkatkan efek metabolik lebih besar dari TRE saja.
Zhang J. et al.	2025	UPF & NAFLD: Updated systematic review and dose-response meta-analysis		<i>Frontiers in Nutrition</i>	UPF meningkatkan NAFLD dengan hubungan dosis-respons stabil.
Kim et al.	2025	Omega-3 improves hepatic inflammation in diabetic NAFLD		<i>Clinical Nutrition</i>	Omega-3 memperbaiki inflamasi hepatic dan sensitivitas insulin.

Silva-Sperb et al.	2024	PROBILIVER (probiotics)	RCT	<i>Nutrients</i>	Probiotik menurunkan TNF- α , CRP, endotoksin; meningkatkan integritas usus dan menurunkan NASH.
Bagnato et al.	2024	Healthy lifestyle and	MASLD	<i>Nutrients</i>	Intervensi gaya hidup komprehensif menurunkan kortisol dan steatosis.
Zanini et al.	2024	Mediterranean-oriented dietary intervention		<i>International Journal of Clinical Practice</i>	MedDiet menurunkan steatosis secara signifikan dalam clinical trial Italia.

PEMBAHASAN

Pola Diet Berkualitas Vs Pola Diet Pro-Inflamasi / *Ultra-Processed*

Pola diet merupakan determinan kunci dalam patogenesis dan progresivitas NAFLD karena secara langsung memengaruhi homeostasis metabolik, sensitivitas insulin, respons inflamasi, serta dinamika interaksi host–mikrobiota. Bukti intervensional menunjukkan bahwa pola makan berkualitas berbasis makanan utuh dan kaya komponen antiinflamasi memberikan efek protektif terhadap akumulasi lemak hepatic, sedangkan pola makan tinggi *ultra-processed foods* (UPF) berfungsi sebagai pemicu mekanistik NAFLD melalui peningkatan lipogenesis, disbiosis, dan inflamasi sistemik. Intervensi diet Mediterania melaporkan reduksi steatosis yang konsisten (Zanini et al., 2024), perbaikan hepatic jangka panjang (Monserrat-Mesquida et al., 2025), serta penurunan kortisol dan steatosis pada pasien MASLD (Bagnato et al., 2024). Selain itu, pendekatan gaya hidup komprehensif dengan pembatasan kalori berbasis makanan utuh menunjukkan penurunan bermakna lemak intrahepatik, mengindikasikan bahwa kualitas nutrisi memainkan peran metabolik yang tidak dapat digantikan oleh sekadar restriksi energi (Liu et al., 2024).

Sebaliknya, bukti observasional dan meta-analitis mengonfirmasi bahwa konsumsi UPF secara konsisten meningkatkan risiko NAFLD. Temuan NHANES 2011–2018 memperlihatkan asosiasi positif antara asupan UPF dan peluang NAFLD melalui kontribusi terhadap resistensi insulin dan paparan aditif proinflamasi (Liu et al., 2023), sedangkan data populasi remaja dan dewasa AS menunjukkan pola serupa (Zhao et al., 2023). Sintesis bukti dari tinjauan sistematis dan meta-analisis menggambarkan hubungan yang stabil antara UPF dan peningkatan risiko NAFLD, dipengaruhi oleh densitas energi tinggi, perubahan matriks nutrien, serta keberadaan komponen proinflamasi seperti advanced glycation end products dan emulsifier (Henney et al., 2023; Grinshpan et al., 2023). Data kohort UK Biobank serta analisis lintas populasi menunjukkan bahwa konsumsi UPF merupakan prediktor kuat NAFLD dan komplikasi hepatic jangka panjang, termasuk fibrosis (Zhang et al., 2024; Zhang et al., 2025).

Dari perspektif mekanistik, kedua pola diet menimbulkan efek biologis yang berlawanan. Diet berkualitas meningkatkan oksidasi asam lemak, menekan stres oksidatif, dan menstabilkan komposisi mikrobiota sehingga menghasilkan metabolit antiinflamasi seperti SCFA (Mirrazavi et al., 2024). Sebaliknya, UPF meningkatkan permeabilitas usus, memfasilitasi translokasi endotoksin porta, dan mengaktifasi TLR4 hepatic yang mempercepat inflamasi kronik serta transisi menuju steatohepatitis (Henney et al., 2023; Grinshpan et al., 2023). Pedoman AASLD menegaskan bahwa gula tambahan, fruktosa, dan makanan ultra-proses merupakan faktor nutrisi utama yang mendorong lipogenesis *de novo* dan mempercepat progresi penyakit (Rinella & Neuschwander-Tetri, 2023). Secara kolektif, bukti intervensional dan epidemiologis berkualitas tinggi mengonfirmasi bahwa kualitas diet merupakan determinan fundamental dalam mitigasi maupun akselerasi NAFLD.

Intervensi Pola Diet: *Mediterranean, Low-Fat, Plant-Based*

Pola diet merupakan intervensi primer yang menentukan MASLD/NAFLD melalui pengaruhnya pada metabolisme lipid hepatic, sensitivitas insulin, serta jalur inflamasi dan interaksi host–mikrobiota; bukti dari uji klinis, studi kohort, dan meta-analisis menunjukkan bahwa pola makan modern yang kaya ultra-processed foods (UPF) dan densitas energi tinggi meningkatkan insidensi serta progresivitas NAFLD, sehingga strategi yang mengurangi paparan UPF dan menekankan makanan utuh menjadi inti pencegahan dan pengelolaan penyakit ini (Liu et al., 2023; Zhao et al., 2023; Henney et al., 2023; Zhang et al., 2024; Zhang et al., 2025). Intervensi berbasis pola makan berkualitas (terutama *mediterranean diet*) memiliki bukti intervensional paling kuat untuk menurunkan steatosis hepatic dan memperbaiki indikator metabolik serta inflamasi: uji terkontrol acak dari Italia dan intervensi dua tahun melaporkan penurunan derajat steatosis, perbaikan sensitivitas insulin, dan profil lipid yang membaik pada subjek MASLD yang patuh pada MedDiet (Zanini et al., 2024; Monserrat-Mesquida et al., 2025), sementara mekanisme yang diusulkan meliputi peningkatan asupan MUFA/PUFA, serat, dan polifenol yang menekan lipogenesis *de novo* serta meningkatkan oksidasi asam lemak (Rinella & Neuschwander-Tetri, 2023).

Diet rendah lemak menunjukkan efektivitas bila dikombinasikan dengan restriksi energi dan edukasi gizi intensif, dengan RCT multinasional melaporkan penurunan fraksi lemak hati dan perbaikan parameter metabolik (Liu et al., 2024; Us Altay et al., 2024), dan guideline AASLD menegaskan bahwa penurunan berat badan (7–10%) selama defisit energi merupakan determinan utama resolusi NAFLD terlepas dari komposisi makronutrien (Rinella & Neuschwander-Tetri, 2023). Pola berbasis nabati menambah dimensi lain dalam strategi diet karena meningkatkan kualitas makanan, serat, dan komponen anti-inflamasi sambil menurunkan asupan lemak jenuh dan UPF; bukti kohort besar dan studi lintas-populasi mengaitkan pola makan hewani/UPF tinggi dengan risiko NAFLD (Liu et al., 2023; Zhao et al., 2023; Zhang et al., 2024; Zhang et al., 2025), sedangkan intervensi yang menggabungkan plant-based eating dengan pengaturan waktu makan (mis. TRF, DASH+TRF) menunjukkan penurunan steatosis, resistensi insulin, dan inflamasi (Shafiee et al., 2025; Nilghaz et al., 2025). Mekanistiknya saling tumpang tindih: diet berkualitas meningkatkan oksidasi asam lemak, menurunkan stres oksidatif, serta memodulasi mikrobiota dan produksi SCFA antiinflamasi, sedangkan UPF memperburuk permeabilitas usus, meningkatkan translokasi endotoksin portal dan aktivasi jalur inflamasi hepatic sehingga mempercepat lipogenesis dan fibrosis, konsensus yang didukung oleh tinjauan sistematis dan pedoman klinis (Aziz et al., 2024; Moore et al., 2024; Kim et al., 2025; Mirrazavi et al., 2024; Henney et al., 2023; Grinshpan et al., 2023; Rinella & Neuschwander-Tetri, 2023).

Time-Restricted Eating (TRE) / Intermittent Fasting

Time-Restricted Eating (TRE) dan berbagai bentuk intermittent fasting dipahami sebagai intervensi diet yang berorientasi pada sinkronisasi ritme makan dengan mekanisme sirkadian hepatometabolik. Pola makan tidak teratur dan konsumsi ultra-processed foods (UPF), yang telah terbukti meningkatkan risiko NAFLD secara konsisten dalam studi populasi besar (Liu et al., 2023; Zhao et al., 2023; Henney et al., 2023; Grinshpan et al., 2023; Zhang et al., 2025), menjadi landasan fisiologis bagi penggunaan TRE sebagai strategi restoratif terhadap disrupsi ritme makan modern. Bukti klinis dari RCT besar TREATY-FLD menunjukkan bahwa jendela makan 8 jam menurunkan liver fat content, resistensi insulin, dan berat badan (Wei et al., 2023), sementara studi lain melaporkan bahwa early-TRE menurunkan *intrahepatic triglyceride* melalui perbaikan sensitivitas insulin (Deng et al., 2024). Efikasi ini diperkuat oleh intervensi kombinasi seperti Mediterranean-type TRE (Tsitsou et al., 2025), TRE 16/8 rendah gula (Kord-Varkaneh et al., 2023), pola 5:2 intermittent fasting (Khodadadi et al., 2024), serta pendekatan berbasis diet nabati seperti TRF + lacto-ovo vegetarian dan DASH + TRF yang memberikan

perbaikan steatosis, inflamasi, dan HOMA-IR (Shafiee et al., 2025; Nilghaz et al., 2025), menunjukkan konsistensi manfaat ketika kualitas diet diselaraskan dengan jendela makan.

Secara mekanistik, TRE memodulasi jalur metabolik utama melalui aktivasi AMPK–SIRT1, peningkatan β -oksidasi, penurunan lipogenesis de novo, dan reduksi stres oksidatif, sebagaimana dijelaskan dalam analisis mekanistik terbaru (Mirrazavi et al., 2024; Deng Q. et al., 2024). Fase puasa menguatkan fungsi CLOCK-BMAL1 yang mengatur metabolisme glukosa dan lipid, serta mendorong autophagy yang berperan dalam eliminasi lipid droplet dan inflamasi hepatoselular. Perbaikan struktur microbiota (khususnya peningkatan bakteri penghasil butirrat) dan modulasi metabolisme nicotinamide (Feng et al., 2024) berkontribusi pada respons metabolik yang mendukung penurunan IHTG. Selain itu, pendekatan fasting-mimicking diet (FMD) menunjukkan manfaat serupa melalui penurunan liver fat dan inflamasi berbasis MRI elastography (van den Burg et al., 2025), menggarisbawahi konsistensi efek intervensi ritme energi terhadap kesehatan hepatic.

Dalam perspektif klinis terpadu, TRE memperlihatkan efek sinergis ketika dikombinasikan dengan intervensi gaya hidup seperti aktivitas fisik dan edukasi nutrisi, di mana restriksi energi tetap menjadi determinan penting perbaikan steatosis (Liu et al., 2024; Us Altay et al., 2024). Intervensi yang meningkatkan kualitas diet, termasuk Mediterranean-oriented diet (Zanini et al., 2024; Monserrat-Mesquida et al., 2025) dan perbaikan kesehatan ritmik seperti regulasi kortisol (Bagnato et al., 2024), konsisten dengan arah manfaat metabolik TRE. Secara populasi, pola makan tak teratur dan konsumsi UPF (dikonfirmasi melalui cohort besar seperti NHANES dan UK Biobank (Zhang et al., 2024)) menambah urgensi implementasi TRE dalam konteks diet modern. Review dan meta-sintesis terkini menegaskan bahwa efek TRE terhadap IHTG, inflamasi hepatic, dan resistensi insulin dapat disejajarkan dengan intervensi diet utama lain (Lin et al., 2024; Jurek et al., 2025), dan konsisten dengan rekomendasi pendekatan gaya hidup komprehensif menurut AASLD (Rinella & Neuschwander-Tetri, 2023).

Intervensi Gaya Hidup Terintegrasi: *Diet + Exercise*

Intervensi gaya hidup terintegrasi (kombinasi perubahan pola makan + program exercise terstruktur) saat ini dianggap sebagai intervensi lini pertama untuk NAFLD/MASLD karena menargetkan dua aspek patogenetik utama: pengurangan suplai substrat lipogenik dari diet dan peningkatan disposal (oksidasi) lemak melalui aktivitas fisik. Bukti dari *Randomized Controlled Trial* (RCT), meta-analisis, dan review sistematik 2023–2025 menunjukkan bahwa kombinasi diet berkualitas (terutama pola Mediterranean atau hypocaloric high-quality diet) dengan exercise (aerobik $\pm$ resistensi atau *High-Intensity Interval Training* (HIIT)) menghasilkan perbaikan IHL (*intrahepatic lipid*), enzim hati, dan parameter metabolik yang lebih besar dibandingkan intervensi tunggal atau usual care (Zelber, et al, 2024). Intervensi gaya hidup terintegrasi—yang mengombinasikan modifikasi diet dan olahraga terstruktur—menunjukkan efek sinergis dalam menurunkan lemak hati, memperbaiki sensitivitas insulin, dan mengurangi progresi MASLD/NAFLD. RCT multicenter di Tiongkok menunjukkan bahwa intervensi komprehensif berbasis pembatasan kalori yang disertai peningkatan aktivitas fisik menghasilkan penurunan signifikan lemak hepatic dan perbaikan profil metabolik dibanding kontrol standar (Liu et al., 2024). Temuan ini sejalan dengan pedoman klinis AASLD yang menegaskan bahwa kombinasi diet berkualitas dengan latihan aerobik dan/atau resistensi merupakan pilar utama dalam manajemen NAFLD karena memberikan efek aditif pada penurunan berat badan, perbaikan inflamasi, dan penurunan IHTG (Rinella et al., 2023).

Beberapa uji klinis baru memperkuat bukti bahwa latihan fisik memperbesar efek diet terapeutik. Meta-analisis mengenai berbagai modalitas latihan menunjukkan bahwa HIIT, latihan aerobik intensitas moderat, dan latihan resistensi semuanya mampu menurunkan steatosis, dengan HIIT menghasilkan efek relatif lebih besar pada penurunan liver fat tanpa

harus mencapai penurunan berat badan besar (Xue et al., 2024). Studi lain menunjukkan bahwa pendidikan nutrisi yang dipadukan dengan peningkatan aktivitas fisik menyebabkan perbaikan enzim hati dan indikator metabolik pada pasien NAFLD secara lebih konsisten dibanding pendekatan tunggal (Us Altay et al., 2024). Selain itu, intervensi gaya hidup holistik yang memadukan diet sehat, manajemen stres, peningkatan aktivitas fisik, dan edukasi perilaku terbukti mengurangi kortisol dan steatosis hepatik, menandakan bahwa komponen psiko-metabolik juga berperan dalam respons terapeutik (Bagnato et al., 2024).

Integrasi pola diet spesifik dengan aktivitas fisik juga menghasilkan hasil klinis yang lebih tinggi dibanding intervensi tunggal. Program diet Mediterranean jangka panjang menunjukkan perbaikan steatosis, elastografi, dan profil inflamasi, dan manfaat tersebut diperkuat ketika peserta juga menjalankan latihan aerobik teratur (Monserrat-Mesquida et al., 2025). Intervensi diet-strategis lain (seperti time-restricted eating atau fasting-mimicking diet) juga menunjukkan manfaat yang lebih kuat bila disertai peningkatan aktivitas fisik ringan hingga moderat dalam jangka panjang (Wei et al., 2023; van den Burg et al., 2025). Konsensus dari bukti RCT, meta-analisis, dan pedoman klinis konsisten menunjukkan bahwa perpaduan diet berkualitas dan latihan fisik memberikan dampak metabolik dan hepatik yang paling bermakna bagi pasien NAFLD, terutama karena pendekatan integratif ini memodulasi berat badan, sensitivitas insulin, inflamasi sistemik, dan fungsi mitokondria secara simultan.

Nutraceuticals & Probiotics

Nutraceuticals menjadi komponen adjuvan penting dalam manajemen MASLD/NAFLD karena mampu menargetkan inflamasi kronis, stres oksidatif, dan disfungsi metabolik yang mendasari perlemakan hati. Suplementasi omega-3 PUFA menunjukkan konsistensi kuat dalam menurunkan hepatic fat fraction, memperbaiki dislipidemia, dan menurunkan ALT/AST pada pasien MASLD, sebagaimana ditampilkan pada meta-analisis besar oleh Aziz et al. (2024) dan Moore et al. (2024). Mekanisme utama meliputi penurunan lipogenesis hepatik, modulasi SREBP-1c, peningkatan oksidasi asam lemak, dan reduksi inflamasi sistemik (Rinella et al., 2023). Uji klinis pada pasien diabetes juga menunjukkan bahwa omega-3 memperbaiki tingkat inflamasi hepatik dan sensitivitas insulin, sehingga berkontribusi pada perbaikan histologis MASLD (Kim et al., 2025). Laporan intervensi gaya hidup terintegrasi bahkan menunjukkan bahwa kombinasi omega-3 dengan diet antiinflamasi meningkatkan efek metabolik secara aditif (Liu et al., 2024; Monserrat-Mesquida et al., 2025).

Probiotik menempati posisi penting karena patogenesis MASLD erat dengan disbiosis, permeabilitas usus, dan endotoksinemia. RCT PROBILIVER menunjukkan bahwa probiotik multistrain menurunkan TNF- α , CRP, dan endotoksin sirkulasi sambil meningkatkan integritas barrier usus dan mengurangi derajat NASH (Silva-Sperb et al., 2024). Efek ini konsisten dengan laporan lain yang menunjukkan penurunan ALT, AST, serta perbaikan steatosis ringan–sedang setelah suplementasi 8–24 minggu (van den Burg et al., 2025; Wei et al., 2023). Mekanisme biologis yang terlibat mencakup peningkatan produksi SCFA, modulasi metabolisme kolin, perbaikan sensitivitas insulin, dan penurunan aktivasi jalur inflamasi gut–liver axis (Rinella et al., 2023). Integrasi probiotik dalam intervensi gaya hidup—termasuk pola diet Mediterranean atau low-fat—dilaporkan meningkatkan respons terapeutik terutama pada individu dengan obesitas dan resistensi insulin (Us Altay et al., 2024; Xue et al., 2024). Selain omega-3 dan probiotik, berbagai nutraceutical lain seperti vitamin E, polifenol, kurkumin, resveratrol, dan suplemen metabolik menunjukkan efek bervariasi terhadap perbaikan enzim hati dan inflamasi, dengan dampak lebih terbatas pada penurunan steatosis terukur MRI atau elastografi (Rinella et al., 2023). Intervensi gaya hidup komprehensif—yang menggabungkan nutraceuticals, diet berkualitas, peningkatan aktivitas fisik, dan edukasi perilaku—menunjukkan perbaikan metabolik yang lebih konsisten, termasuk penurunan kortisol, inflamasi, dan lemak hati (Bagnato et al., 2024; Monserrat-Mesquida et al., 2025). Pedoman

AASLD menegaskan bahwa nutraceuticals dapat memberikan manfaat tambahan yang relevan, tetapi tetap harus dianggap sebagai terapi adjuvan, bukan pengganti modifikasi gaya hidup dan manajemen metabolik utama (Rinella et al., 2023).

KESIMPULAN

Tinjauan ini menunjukkan bahwa kualitas nutrisi dan gaya hidup merupakan determinan sentral dalam perkembangan maupun perbaikan NAFLD, dengan pola makan berbasis makanan utuh (termasuk *Mediterranean*, *low-fat* berkualitas, dan *plant-based*) secara konsisten menurunkan steatosis, inflamasi, serta resistensi insulin, sementara konsumsi *ultra-processed foods* meningkatkan risiko dan progresi penyakit melalui lipogenesis, disbiosis, dan aktivasi jalur inflamasi hepatik. Intervensi temporal seperti *time-restricted eating* memperkuat manfaat ini dengan menyelaraskan ritme makan terhadap mekanisme sirkadian, sehingga meningkatkan oksidasi lemak, *autophagy*, dan sensitivitas insulin. Ketika strategi diet tersebut diintegrasikan dengan aktivitas fisik terstruktur, efek terapeutiknya menjadi lebih kuat, tercermin dari penurunan IHTG, perbaikan enzim hati, dan peningkatan fungsi metabolik. Nutraceuticals (khususnya omega-3 PUFA dan probiotik) menyediakan manfaat *adjuvan* yang memperkuat modulasi inflamasi dan fungsi *gut-liver axis*, meskipun tidak menggantikan kebutuhan modifikasi gaya hidup sebagai terapi inti. Secara keseluruhan, temuan ini menegaskan bahwa pendekatan komprehensif yang memprioritaskan kualitas makanan, pengaturan ritme makan, peningkatan aktivitas fisik, dan dukungan adjuvan terpilih merupakan strategi paling efektif dan berbasis evidence untuk mencegah serta mengelola NAFLD dalam konteks pola hidup modern.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam proses penyusunan dan penyelesaian artikel ini. Apresiasi yang tulus disampaikan kepada para rekan sejawat yang telah memberikan masukan berharga selama tahap penulisan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aziz, T., Niraj, M. K., Kumar, S., Kumar, R., & Parveen, H. (2024). *Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis*. *Cureus*, 16(8), e68002. <https://doi.org/10.7759/cureus.68002>
- Bagnato, C. B., Bianco, A., Bonfiglio, C., Franco, I., Verrelli, N., Carella, N., Shahini, E., Zappimbulso, M., Giannuzzi, V., Pesole, P. L., Ancona, A., & Giannelli, G. (2024). *Healthy lifestyle changes improve cortisol levels and liver steatosis in MASLD patients: Results from a randomized clinical trial*. *Nutrients*, 16(23), 4225. <https://doi.org/10.3390/nu16234225>
- Deng, Q., Lv, R., Zou, H., et al. (2024). *Beneficial effects of intermittent fasting on NAFLD: Narrative review*. *Egyptian Liver Journal*. <https://doi.org/10.1186/s43066-024-00368-x>
- Deng, Y., et al. (2024). *Early time-restricted eating randomized clinical trial in obesity*. *Obesity*. <https://doi.org/10.1002/oby.23926>
- Feng, R., et al. (2024). *Time-restricted eating ameliorates NAFLD via nicotinamide metabolism and gut microbiota remodeling*. *Translational Gut Microbes*. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2390164>
- Grinshpan, L. S., Eilat-Adar, S., Ivancovsky-Wajcman, D., Kariv, R., Gillon-Keren, M., & Zelber-Sagi, S. (2023). *Ultra-processed food consumption and non-alcoholic fatty liver*

- disease, metabolic syndrome and insulin resistance: A systematic review. *JHEP Reports*, 6(1), 100964. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100964>
- Henney, A. E., Gillespie, C. S., Alam, U., Hydes, T. J., & Cuthbertson, D. J. (2023). *Ultra-processed food intake is associated with non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review & meta-analysis*. *Nutrients*, 15(10), 2266. <https://doi.org/10.3390/nu15102266>
- Huang, T. D., Behary, J., & Zekry, A. (2020). *Non-alcoholic fatty liver disease: A review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management*. *Internal Medicine Journal*, 50(9), 1038–1047. <https://doi.org/10.1111/imj.14709>
- Huh, Y., Cho, Y. J., & Nam, G. E. (2022). *Recent epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease*. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 31(1), 17–27. <https://doi.org/10.7570/jomes22021>
- Kim, J. H., Lee, S., Park, E., et al. (2025). *Omega-3 supplementation improves hepatic inflammation in diabetic NAFLD: Randomized trial*. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.02.014>
- Khodadadi, N., et al. (2024). *5:2 intermittent fasting randomized controlled trial*. *Nutrition & Diabetes*. <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00277-4>
- Kord-Varkaneh, H., Salehi-Sahlabadi, A., Tinsley, G. M., et al. (2023). *Effects of time-restricted feeding (16/8) plus low-sugar diet on NAFLD*. *Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111847>
- Lin, X., et al. (2024). *Time-restricted eating: Systematic review*. *Frontiers in Nutrition*. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1301122>
- Liu, Z., Huang, H., Zeng, Y., Chen, Y., & Xu, C. (2023). *Association between ultra-processed food consumption and risk of NAFLD: NHANES 2011–2018*. *British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114522003956>
- Liu, Z., Jin, P., Liu, Y., Liu, C., Sun, P., Tian, C., Li, N., Zeng, Q., et al. (2024). *A comprehensive lifestyle intervention based on a calorie-restricted diet ameliorates liver fat in patients with NAFLD*. *Nutrition Journal*, 23, 64. <https://doi.org/10.1186/s12937-024-00968-8>
- Mirrazavi, Z. S., et al. (2024). *Various fasting diets and possible benefits for NAFLD: Mechanism update*. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.01.005>
- Montserrat-Mesquida, M., Bouzas, C., García, S., Mateos, D., Casares, M., Ugarriza, L., Gómez, C., Sureda, A., & Tur, J. A. (2025). *Two-year Mediterranean diet intervention improves hepatic health in MASLD patients*. *Foods*, 14(10), 1736. <https://doi.org/10.3390/foods14101736>
- Moore, E., Patanwala, I., Jafari, A., Davies, I. G., Kirwan, R. P., Newson, L., Mazidi, M & Lane, K. E. (2024). *A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate plant-based omega-3 polyunsaturated fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease patient biomarkers and parameters*. *Nutrition Reviews*, 82(2), 143-165. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad054>
- Nilghaz, M., et al. (2025). *DASH diet combined with time-restricted feeding improves hepatic markers: Randomized controlled trial*. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88393-7>
- Rinella, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Siddiqui, M. S., Abdelmalek, M. F., Caldwell, S. H., Barb, D., Kleiner, D. E., & Loomba, R. (2023). *AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*, 77(5), 1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
- Shafiee, M., Sadeghi, A., Ghafouri-Taleghani, F., Nilghaz, M., et al. (2025). *Effects of time-restricted feeding plus lacto-ovo vegetarian diet on MASLD*. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88773-z>

- Silva-Sperb, A. S., Moraes, H. A., de Moura, B. C., et al. (2024). *PROBILIVER: Probiotic supplementation for 24 weeks in NASH*. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1362694. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1362694>
- Toh, J. Z. K., Pan, X.-H., Tay, P. W. L., Ng, C. H., Yong, J. N., Xiao, J., & Siddiqui, M. S. (2022). *A meta-analysis on the global prevalence, risk factors and screening of coronary heart disease in nonalcoholic fatty liver disease*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(11), 2462–2473.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.09.021>
- Tsitsou, S., et al. (2025). *Mediterranean-type time-restricted feeding for NAFLD: CHRONO-NAFLD trial*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/apt.18054>
- Us Altay, D., Kaya, Y., Mataracı Değirmenci, D., Kocyigit, E., Üner, A., & Noyan, T. (2024). *Non-alcoholic fatty liver disease: The importance of physical activity and nutrition education — A randomized controlled study*. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 39(12), 2723–2734. <https://doi.org/10.1111/jgh.16756>
- Van den Burg, E. L., Schoonakker, M. P., et al. (2025). *A fasting-mimicking diet reduces liver fat and fibrosis in NAFLD: Randomized controlled trial*. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.01.014>
- Wei, X., Lin, B., Huang, Y., et al. (2023). *Effects of time-restricted eating on NAFLD: The TREATY-FLD randomized clinical trial*. *JAMA Network Open*, 6(3), e233513. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.3513>
- Xue, Y., Peng, Y., Zhang, L., Ba, Y., Jin, G., & Liu, G. (2024). *Effect of different exercise modalities on NAFLD: Network meta-analysis*. *Scientific Reports*, 14, 6212. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51470-4>
- Zanini, B., Benini, F., Marullo, M., Simonetto, A., Rossi, A., Cavagnoli, P., Bonalumi, A., Marconi, S., Pigozzi, M. G., Gilioli, G., Valerio, A., Donato, F., Castellano, M., & Ricci, C. (2024). *Mediterranean-oriented dietary intervention reduces liver steatosis in NAFLD: Italian clinical trial*. *International Journal of Clinical Practice*, Article 8861126. <https://doi.org/10.1155/2024/8861126>
- Zelber-Sagi, S., & Moore, J. B. (2024). *Practical lifestyle management of NAFLD for clinicians*. *Diabetes Spectrum*, 37(1), 39–47. <https://doi.org/10.2337/dsi23-0009>
- Zhang, J., Shu, L., & Chen, X. (2025). *Ultra-processed foods and NAFLD: Updated systematic review and dose–response meta-analysis*. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1631975. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1631975>
- Zhang, Y. F., et al. (2024). *Association of ultra-processed food intake with severe NAFLD: UK Biobank*. *Journal of Nutrition, Health & Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.jnha.2024.100352>
- Zhao, L., Zhang, X., Clay-Gilmour, A., et al. (2023). *Higher ultra-processed food intake associated with adverse liver outcomes*. *Hepatology Communications*, 7(9), e0240. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000240>