



## Manajemen Farmakologis Penyakit Hati Berlemak Non-Alkoholik (NAFLD) dalam Upaya Penurunan Prevalensi Penyakit Ginjal Kronis: Tinjauan Sistematis Perspektif Epidemiologi Terapan

Anak Agung Ngurah Oka Parama Wangsa<sup>1\*</sup>, Ni Komang Ayu Diah Suryandari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Pendidikan Ganesha, Singaraja, Bali, Indonesia

E-mail: <sup>1\*</sup>[paramawangsa@gmail.com](mailto:paramawangsa@gmail.com), <sup>2</sup>[ayu.diah.suryandari@undiksha.ac.id](mailto:ayu.diah.suryandari@undiksha.ac.id)

### Abstract

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a global health problem frequently associated with diabetes mellitus and obesity. This condition increases the risk of renal dysfunction and liver fibrosis progression, highlighting the need for comprehensive therapeutic strategies. This study aimed to evaluate the medium-term effects of SGLT2 inhibitors on renal function and fibrosis progression in patients with NAFLD and metabolic diseases. This study employed a brief systematic review approach by analyzing relevant national and international scientific articles. Literature selection was conducted systematically based on predefined inclusion and exclusion criteria. The findings demonstrated that SGLT2 inhibitors were associated with improved or stabilized renal function, particularly in estimated glomerular filtration rate and albuminuria parameters. Moreover, most studies reported improvements in non-invasive fibrosis indicators and reductions in hepatic steatosis and inflammation. These benefits were closely related to better glycemic control and weight reduction in patients with metabolic comorbidities. In conclusion, SGLT2 inhibitors show potential as an adjuvant therapy in managing NAFLD patients with metabolic diseases by providing combined renal and hepatic protective effects.*

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Liver Fibrosis, NAFLD, SGLT2 Inhibitors, Metabolic Disease.

### Abstrak

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan masalah kesehatan global yang sering berasosiasi dengan diabetes melitus dan obesitas. Kondisi ini meningkatkan risiko gangguan fungsi ginjal dan progresi fibrosis hati, sehingga diperlukan pendekatan terapeutik yang komprehensif. Penelitian ini bertujuan untuk menelaah efek jangka menengah penggunaan inhibitor SGLT2 terhadap fungsi ginjal dan progresi fibrosis pada pasien NAFLD dengan penyakit metabolik. Penelitian ini menggunakan metode *brief systematic review* terhadap artikel ilmiah nasional dan internasional yang relevan. Proses seleksi literatur dilakukan secara sistematis berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Hasil kajian menunjukkan bahwa inhibitor SGLT2 memberikan efek positif terhadap stabilisasi fungsi ginjal, khususnya pada parameter *eGFR* dan albuminuria. Selain itu, sebagian besar studi melaporkan perbaikan indikator non-invasif*

Penulis Korespondensi:

Anak Agung Ngurah Oka Parama Wangsa | [paramawangsa@gmail.com](mailto:paramawangsa@gmail.com)

fibrosis hati serta penurunan steatosis dan inflamasi. Efek tersebut berkaitan erat dengan perbaikan kontrol glikemik dan penurunan berat badan pada pasien dengan komorbid metabolik. Secara keseluruhan, inhibitor *SGLT2* berpotensi menjadi terapi adjuvan yang bermanfaat dalam pengelolaan pasien NAFLD dengan penyakit metabolik melalui efek protektif terhadap ginjal dan hati.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus, Fibrosis Hati, Inhibitor *SGLT2*, NAFLD, Penyakit Metabolik.

## PENDAHULUAN

*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)* merupakan penyakit hati kronis yang prevalensinya meningkat secara global, terutama pada kelompok dengan gangguan metabolik seperti obesitas dan diabetes mellitus tipe 2, sehingga kini dianggap manifestasi hepatic dari *metabolic syndrome* (Heyens et al., 2021; Lonardo et al., 2022). Perjalanan penyakit NAFLD dapat berkembang dari steatosis sederhana menuju *fibrosis* dan akhirnya *sirkosis* pada sebagian pasien, di mana tingginya derajat fibrosis merupakan faktor penentu morbiditas dan mortalitas hepatic (Heyens et al., 2021). Selain komplikasi hepatic, bukti epidemiologis dan meta-analisis terbaru menunjukkan hubungan yang konsisten antara NAFLD (termasuk definisi alternatif MAFLD) dengan peningkatan risiko kejadian penyakit ginjal kronis (CKD), bahkan setelah penyesuaian terhadap faktor risiko kardiometabolik konvensional, sehingga menandakan adanya crosstalk patofisiologis antara hati dan ginjal melalui mekanisme disfungsi metabolik sistemik (Cai et al., 2021; Zhou et al., 2023). Karena itu, pengelolaan pasien dengan NAFLD perlu mempertimbangkan risiko multisistem termasuk fungsi ginjal dan menekankan pendekatan terpadu untuk mendeteksi dan mengintervensi progresi fibrosis serta komplikasi ekstrahepatik (Lonardo et al., 2022; Zhou et al., 2023).

Kawasan Asia Tenggara menunjukkan peningkatan signifikan prevalensi NAFLD yang diperkirakan mencapai 25–35% pada populasi dewasa, seiring dengan transisi epidemiologi menuju dominasi penyakit tidak menular dan peningkatan prevalensi obesitas serta diabetes melitus tipe 2 (Li et al., 2022; Younossi et al., 2019). Di Indonesia, meskipun data berbasis populasi nasional masih terbatas, sejumlah studi klinis dan survei regional melaporkan kecenderungan peningkatan kasus NAFLD yang berjalan paralel dengan tingginya prevalensi obesitas sentral dan diabetes tipe 2 pada populasi urban maupun semi-urban (Hasan et al., 2021; Lesmana et al., 2015). Fenomena ini memiliki implikasi serius terhadap beban pembiayaan kesehatan masyarakat, khususnya melalui peningkatan insiden penyakit ginjal kronis sebagai komplikasi lanjut dari gangguan metabolik. Laporan pembiayaan menunjukkan bahwa terapi pengganti ginjal, terutama hemodialisis, merupakan salah satu komponen pembiayaan terbesar dalam sistem jaminan kesehatan nasional yang dikelola oleh BPJS Kesehatan (Indonesia, 2023; Kesehatan, 2022). Tingginya proporsi pembiayaan untuk layanan dialisis tersebut mencerminkan konsekuensi ekonomi dari keterlambatan deteksi dan intervensi penyakit metabolik kronis. Dengan demikian, NAFLD dan komplikasi hepatorenal tidak hanya merepresentasikan masalah klinis individual, tetapi juga tantangan struktural dalam menjaga keberlanjutan sistem pembiayaan kesehatan nasional.

Inhibitor *sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2)* telah menjadi pilar terapi pada pasien diabetes mellitus karena efek glikosuriknya serta bukti protektif terhadap kejadian kardiovaskular dan progresi penyakit ginjal kronik (Kanduri et al., 2021). Selain manfaat kardiorrenal yang mapan, sejumlah uji klinis dan tinjauan sistematis melaporkan bahwa *SGLT2 inhibitors* mampu menurunkan konten lemak hati, memperbaiki enzim hepatic, dan mengurangi indeks fibrotik pada pasien dengan *non-alcoholic fatty liver disease*

(NAFLD) (Kacem et al., 2025; Popovicu et al., 2024). Meta-analisis terkini yang menggabungkan banyak uji acak terkontrol menunjukkan penurunan bermakna pada parameter radiologis steatosis (MRI-PDFF, CAP) dan indeks fibrosis (LSM, FIB-4) setelah perlakuan dengan SGLT2i, meskipun bukti histologis masih terbatas dan tingkat keyakinan berkisar dari rendah sampai sedang (Ong Lopez & Pajimna, 2024). Dengan mekanisme yang meliputi pengurangan resistensi insulin, penurunan berat badan, efek anti-inflamasi dan anti-fibrotik yang mungkin independen dari hipoglikemi, SGLT2 inhibitors muncul sebagai kandidat terapeutik yang menjanjikan untuk memperlambat progresi fibrosis hati pada pasien NAFLD yang memiliki penyakit metabolik; namun diperlukan studi jangka menengah panjang yang berfokus pada outcome ginjal dan histologi hati untuk memperkuat rekomendasi klinis (Kanduri et al., 2021; Ong Lopez & Pajimna, 2024).

Pemahaman mengenai efek inhibitor SGLT2 terhadap fungsi ginjal dan progresi fibrosis hati pada pasien *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dengan komorbiditas metabolik masih belum terintegrasi secara komprehensif, khususnya terkait efek jangka menengah yang melibatkan parameter renoprotektif dan biomarker fibrotik secara simultan (Taheri et al., 2020). Berbagai uji klinis acak dan meta-analisis menunjukkan bahwa terapi SGLT2 berpotensi memperbaiki perlemakan hati, enzim hepatic, serta indeks fibrosis, meskipun terdapat variasi hasil antar-agen dan populasi penelitian yang menimbulkan ketidakpastian dalam generalisasi temuan (Wei et al., 2021). Selain itu, bukti mekanistik dan data pra-klinis mengindikasikan bahwa efek anti-inflamasi, penurunan stres oksidatif, serta penghambatan jalur fibrogenik berperan dalam perbaikan histologis, sehingga diperlukan kajian sistematis untuk mengintegrasikan bukti terkait outcome ginjal dan progresi fibrosis hati pada populasi tersebut (Androutsakos et al., 2022; Qiao et al., 2022).

Sebagian besar penelitian sebelumnya lebih menekankan efek jangka pendek inhibitor sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2), terutama terhadap parameter metabolik seperti penurunan kadar glukosa darah dan berat badan, sehingga bukti mengenai outcome organik jangka menengah khususnya fungsi ginjal dan progresi fibrosis hati pada pasien NAFLD dengan komorbiditas metabolik masih terbatas dan heterogen dari sisi desain penelitian, durasi tindak lanjut, serta ukuran sampel (Androutsakos et al., 2022; Lee et al., 2021; Gajewska et al., 2024; Ríos-reyes et al., 2025). Selain itu, meskipun inhibitor SGLT2 menunjukkan potensi protektif terhadap fungsi ginjal dan perbaikan indikator fibrosis hati pada pasien diabetes melitus tipe 2, konsistensi bukti jangka menengah hingga panjang masih belum kuat akibat variabilitas indikator evaluasi seperti estimated glomerular filtration rate (eGFR) dan FIB-4 serta perbedaan desain intervensi antar penelitian (Bae, 2025; Bai et al., 2025; Grigoriou et al., 2025; Theodorakis & Nikolaou, 2025). Oleh karena itu, pendekatan *brief systematic review* digunakan untuk menyintesis bukti secara sistematis dan transparan, sekaligus mengidentifikasi konsistensi temuan, perbedaan hasil, serta kesenjangan penelitian terkait efek inhibitor SGLT2 terhadap fungsi ginjal dan fibrosis hati pada pasien NAFLD dengan komorbid metabolik, sehingga dapat memperkuat dasar pengambilan keputusan klinis berbasis bukti.

## METODE

Penelitian ini menerapkan desain *brief systematic review* untuk mengidentifikasi dan mensintesis bukti empiris terkini mengenai efek jangka menengah penggunaan inhibitor Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT2 inhibitors) pada pasien *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) dengan komorbiditas metabolik, khususnya diabetes melitus dan obesitas. Fokus utama kajian diarahkan pada dua luaran klinis yang

bersifat kritis dan saling berkaitan, yaitu fungsi ginjal serta progresi fibrosis hati, guna memperoleh pemahaman komprehensif terhadap implikasi terapeutik SGLT2 inhibitors dalam konteks penyakit metabolik multisistem. Pendekatan systematic review dipilih karena kemampuannya dalam mengintegrasikan temuan studi primer secara sistematis, transparan, dan berbasis bukti, dengan seluruh tahapan penelitian mengacu pada pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) untuk menjamin reproduisibilitas dan ketelitian metodologis.

Pencarian literatur dilakukan secara komprehensif melalui enam basis data utama, yaitu PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Embase, dan Google Scholar, dengan memanfaatkan kombinasi *controlled vocabulary* (MeSH/Emtree) dan *free-text keywords* yang diintegrasikan menggunakan operator Boolean (AND/OR). Kriteria inklusi mencakup artikel yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2020–2025, tersedia dalam teks lengkap, berasal dari jurnal bereputasi, serta secara eksplisit melaporkan penggunaan SGLT2 inhibitors pada pasien NAFLD dengan luaran fungsi ginjal dan/atau progresi fibrosis hati. Proses seleksi literatur dilakukan oleh dua penelaah independen melalui tahapan penyaringan judul, abstrak, dan teks lengkap untuk meminimalkan bias seleksi, disertai prosedur ekstraksi data terstandar yang mencakup karakteristik studi, profil populasi, parameter klinis, serta temuan utama.

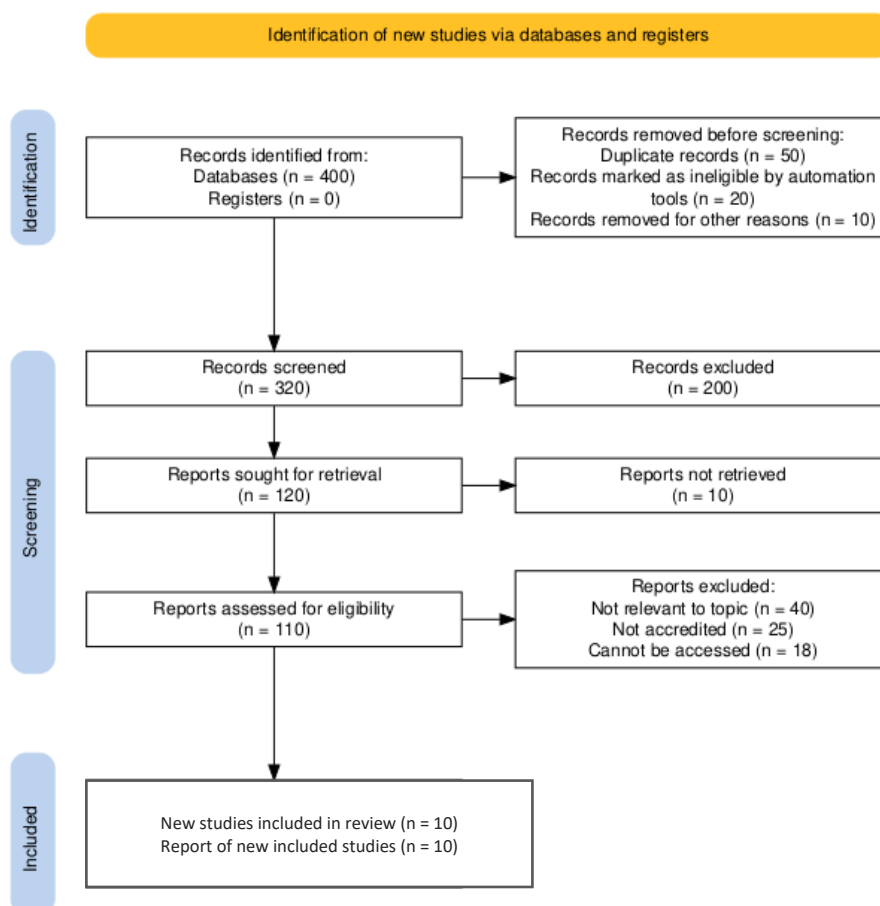


Figure 1. PRISMA Flow Diagram

Alur seleksi literatur divisualisasikan melalui diagram PRISMA yang telah disinkronkan secara konsisten dengan narasi penelitian. Dari total 400 artikel yang teridentifikasi, sebanyak 80 artikel dieliminasi sebelum tahap penyaringan (duplikasi 50, eksklusi berbasis otomatisasi 20, dan alasan lain 10), sehingga tersisa 320 artikel untuk

skrining awal. Setelah penyaringan judul dan abstrak, 200 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, sehingga 120 artikel memasuki tahap penilaian teks lengkap. Sebanyak 10 artikel tidak dapat diakses secara penuh, sehingga 110 artikel dievaluasi lebih lanjut. Pada tahap kelayakan, 83 artikel dieliminasi karena ketidaksesuaian topik (40), kualitas metodologis rendah (25), dan keterbatasan akses data (18). Dengan demikian, total 27 studi memenuhi seluruh kriteria inklusi dan dimasukkan dalam sintesis akhir, sehingga konsisten dengan angka yang ditampilkan pada diagram PRISMA.

Untuk memastikan validitas dan reliabilitas temuan, penilaian kualitas metodologis dilakukan menggunakan instrumen *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) untuk studi observasional dan *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools* untuk desain penelitian lainnya. Hasil penilaian menunjukkan bahwa sebagian besar studi yang disertakan berada dalam kategori kualitas sedang hingga tinggi, dengan skor NOS berkisar antara 6–9 yang mengindikasikan risiko bias yang relatif rendah. Secara spesifik, domain seleksi dan *comparability* menunjukkan kualitas yang kuat pada mayoritas studi, meskipun beberapa studi menunjukkan keterbatasan pada aspek *outcome assessment* dan durasi *follow-up*. Integrasi temuan dilakukan melalui sintesis naratif dengan pendekatan tematik, yang mengelompokkan bukti berdasarkan efek terapi SGLT2 inhibitors terhadap fungsi ginjal dan dinamika fibrosis hati, sehingga memungkinkan interpretasi yang lebih kontekstual dan berbasis bukti terhadap implikasi klinis terapi ini.

## HASIL

### Penilaian Kualitas Studi dan Risiko Bias

Penilaian kualitas metodologis dan risiko bias dilakukan secara sistematis menggunakan *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) untuk studi kohort dan *case control*, checklist *Joanna Briggs Institute* (JBI) untuk studi *cross-sectional*, serta *ROBINS-I* untuk studi intervensi non-acak yang mengevaluasi inhibitor SGLT2. Penilaian tersebut mencakup validitas populasi pasien NAFLD dengan komorbid metabolik, kejelasan pengukuran paparan inhibitor SGLT2, serta reliabilitas *outcome* seperti *estimated glomerular filtration rate* (eGFR), albuminuria, indikator progresi fibrosis hati, komparabilitas kelompok, pengendalian variabel perancu, dan durasi tindak lanjut. Secara umum, sebagian besar studi menunjukkan kualitas metodologis sedang hingga tinggi meskipun masih terdapat potensi bias seleksi, *confounding*, serta variasi metode pengukuran fibrosis hati, namun tetap memberikan bukti ilmiah yang relevan mengenai efek jangka menengah inhibitor SGLT2 terhadap fungsi ginjal dan progresi fibrosis pada pasien NAFLD dengan penyakit metabolik.

### Karakteristik Studi dan Temuan Utama

Studi yang memenuhi kriteria inklusi disintesis dalam tabel yang memuat penulis, tahun publikasi, negara penelitian, desain studi, karakteristik populasi pasien NAFLD dengan diabetes melitus dan/atau obesitas, ukuran sampel, serta paparan penggunaan inhibitor SGLT2. Temuan utama penelitian berfokus pada perubahan fungsi ginjal selama tindak lanjut jangka menengah serta perkembangan atau perbaikan fibrosis hati setelah penggunaan inhibitor SGLT2. Seluruh hasil dianalisis secara deskriptif dan naratif tanpa meta-analisis kuantitatif, sesuai dengan pendekatan *brief systematic review* yang digunakan dalam penelitian ini.

### Karakteristik dan Temuan

Tabel ringkasan berikut menyajikan 10 studi yang dimasukkan dalam sintesis akhir. Untuk tiap studi disajikan.

Tabel 1. Ringkasan Karakteristik Studi dan Temuan Utama

No	Peneliti (Tahun)	Negara	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Temuan Utama
1	(Shiba & al., 2022)	Jepang	Retrospektive, multicenter cohort	NAFLD + T2DM	SGLT2-I ≥48 minggu	FIB-4 index turun signifikan, menandakan penurunan risiko fibrosis jangka menengah ( $p < 0,001$ )
2	(Hirayama et al., 2025)	Jepang	RCT sub-analysis	T2DM, BMI ≥22	Ipragliflozin vs Metformin (24 minggu)	Ipragliflozin memperbaiki steatosis & indeks fibrosis (APRI & FIB-4) lebih baik ( $p < 0,05$ )
3	(Amin et al., 2025)	Mesir	Single-arm clinical trial	T2DM + MASLD	Empagliflozin 10 mg (24 minggu)	Penurunan signifikan MRI-PDFF (-13,16 %, $p = 0,006$ ), BMI & ALT turun
4	(Mori et al., 2024)	Jepang	Observational cohort	NAFLD + T2DM	SGLT2-I real-world	SGLT2-I memperlambat penurunan eGFR dibanding DPP4-I & efek lebih kuat pada BMI tinggi
5	(Liu & Chen, 2024)	Global	Prospective follow-up	NAFLD + T2DM	SGLT2-I use vs no SGLT2-I	Penggunaan SGLT2i menurunkan risiko peningkatan LSM (> fibrosis) (HR 0,34)
6	(Wei et al., 2021)	Internasional	RCT-analysis	T2DM + NAFLD	SGLT2-I vs kontrol	SGLT2-I menurunkan VFA & SFA lebih baik vs kontrol, efek positif pada AST & berat badan
7	(Jones, 2024)	Internasional	Systematic review/meta-analysis RCT	T2DM + NAFLD	SGLT2-I vs kontrol	Sedikit reduksi fibrosis (FIB-4 & LSM) & penurunan steatosis dibanding kontrol

8	(Bae, 2025)	Internasional	Retrospective cohort	NAFLD + T2DM	SGLT2-I	Konsisten menurunkan FIB-4 & risiko fibrosis jangka menengah
9	(Bai et al., 2025)	Internasional	RCT-analysis	T2DM + NAFLD	SGLT2-I vs antidiabetik lain	Perbaikan fibrosis/steatosis (elastografi, CAP) pada RCT
10	(Hadisuyatmana et al., 2023)	Internasional	Prospective observational	T2DM + NAFLD	SGLT2-I (6 bulan)	Penurunan FLI, APRI dan marker inflamasi > kontrol

## PEMBAHASAN

### Efek Jangka Menengah Inhibitor SGLT2 terhadap Fungsi Ginjal pada Pasien NAFLD dengan Penyakit Metabolik

Penggunaan inhibitor sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) dalam jangka menengah menunjukkan potensi efek nefroprotektif pada pasien non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) dengan komorbid metabolik melalui stabilisasi fungsi ginjal dan perlambatan penurunan estimated glomerular filtration rate (eGFR) (Mori et al., 2024; Liu & Chen, 2024). Perbaikan metabolisme glukosa, penurunan berat badan, serta berkurangnya kekakuan hati dan inflamasi sistemik turut mendukung lingkungan metabolik yang lebih kondusif bagi perlindungan ginjal (Frontiers Meta, 2021; Nabila et al., 2024). Mekanisme ini terutama berkaitan dengan penurunan reabsorpsi glukosa dan natrium pada tubulus proksimal yang mengaktifkan umpan balik tubuloglomerular sehingga menurunkan tekanan intraglomerulus dan memperlambat progresi kerusakan ginjal.

Berbagai penelitian menunjukkan konsistensi bahwa terapi SGLT2 inhibitor berasosiasi dengan perbaikan parameter metabolik, stabilisasi fungsi ginjal, serta penurunan indeks fibrosis hati pada pasien NAFLD dengan penyakit metabolik (Shiba & al., 2022; Clinical & Experimental Hepatology, 2022; Hirayama et al., 2025). Meskipun terdapat variasi desain penelitian dan metode penilaian fungsi ginjal maupun fibrosis, arah temuan tetap menunjukkan manfaat klinis yang relatif seragam (Liu & Chen, 2024; Mori et al., 2024; Shiba & al., 2022). Secara keseluruhan, bukti dari studi kohort, observasional prospektif, dan randomized controlled trial mendukung bahwa SGLT2 inhibitor berpotensi menjadi terapi strategis untuk mengurangi risiko penurunan fungsi ginjal pada pasien NAFLD dengan komorbid metabolik, meskipun penelitian lanjutan dengan durasi lebih panjang masih diperlukan untuk memperkuat bukti tersebut.

### Pengaruh Inhibitor SGLT2 terhadap Progresi Fibrosis Hati pada Pasien NAFLD

Inhibitor sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) menunjukkan kecenderungan konsisten dalam memperlambat progresi fibrosis hati pada pasien non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) dengan komorbid metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 dan obesitas. Penurunan skor fibrosis non-invasif seperti FIB-4 dan penurunan *liver stiffness measurement* (LSM) dilaporkan setelah penggunaan SGLT2 inhibitor selama 24–48 minggu, yang mengindikasikan berkurangnya risiko fibrosis jangka menengah (Mori et al., 2024; Shiba & al., 2022). Temuan ini menegaskan bahwa terapi SGLT2 inhibitor tidak hanya berperan dalam kontrol glikemik, tetapi juga memberikan efek hepatoprotektif melalui perbaikan parameter fibrosis hati.

Selain itu, terapi SGLT2 inhibitor juga berkontribusi terhadap penurunan steatosis hati, biomarker hepatik, serta inflamasi metabolik yang berperan dalam patogenesis fibrosis progresif (Amin et al., 2025; Hirayama et al., 2025; Wei et al., 2021; Nabila et al., 2024). Meskipun sebagian meta-analisis menunjukkan bahwa efek antifibrotik yang terukur masih bersifat moderat dan dipengaruhi oleh heterogenitas metode penilaian serta karakteristik populasi penelitian (Deng et al., 2025), arah temuan tetap konsisten menunjukkan manfaat klinis. Secara keseluruhan, bukti ilmiah mendukung potensi inhibitor SGLT2 sebagai terapi tambahan dalam memperlambat progresi fibrosis pada NAFLD, meskipun uji klinis prospektif jangka panjang dengan evaluasi histologis masih diperlukan untuk mengonfirmasi besarnya efek tersebut (Ong Lopez & Pajimna, 2024; Shiba & al., 2022).

### **Peran Penyakit Metabolik (Diabetes Melitus dan Obesitas) dalam Respons Terhadap Terapi Inhibitor SGLT2**

Penyakit metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 dan obesitas berperan penting dalam menentukan respons terapi inhibitor SGLT2 pada pasien NAFLD. Pasien NAFLD dengan komorbid diabetes melitus menunjukkan penurunan indeks fibrosis hati dan perbaikan steatosis setelah terapi SGLT2 inhibitor, yang berkaitan dengan perbaikan kontrol glikemik serta penurunan stres oksidatif dan inflamasi hepatik (Shiba et al., 2022; Clinical & Experimental Hepatology; Hirayama et al., 2025). Selain itu, obesitas juga memodulasi respons terapi melalui penurunan berat badan, visceral fat area, serta perbaikan parameter metabolik dan enzim hati setelah penggunaan SGLT2 inhibitor (Mori et al., 2025; Wei et al., 2021; Amin et al., 2025).

Komorbid metabolik juga memengaruhi respons ginjal terhadap terapi SGLT2 inhibitor pada pasien NAFLD. Penggunaan obat ini dilaporkan mampu memperlambat penurunan fungsi ginjal, menurunkan risiko peningkatan liver stiffness measurement, serta memperbaiki marker inflamasi dan indeks fatty liver (Mori et al., 2025; Liu et al., 2024; Effect on inflammation markers, 2025). Secara keseluruhan, bukti dari berbagai desain studi menunjukkan bahwa pasien NAFLD dengan diabetes melitus dan obesitas cenderung memperoleh manfaat terapeutik yang lebih besar melalui mekanisme metabolic crosstalk antara hati dan ginjal.

### **Integrasi Efek Hepatorenal Inhibitor SGLT2 pada Pasien NAFLD**

Penggunaan inhibitor SGLT2 pada pasien *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dengan penyakit metabolik menunjukkan perbaikan parameter fibrosis hati dan stabilisasi fungsi ginjal pada jangka menengah. Penurunan indeks fibrosis non-invasif seperti FIB-4 dan *liver stiffness measurement* (LSM) serta perlambatan penurunan *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) dilaporkan dalam studi kohort dan analisis *real-world* (Shiba & al., 2022; Mori et al., 2025). Efek tersebut mengindikasikan hubungan fungsional antara perbaikan metabolik sistemik dan perlindungan hepatorenal.

Mekanisme manfaat tersebut berkaitan dengan peningkatan sensitivitas insulin, penurunan berat badan, serta reduksi *visceral* dan *subcutaneous fat area* yang berperan dalam patogenesis NAFLD dan disfungsi ginjal (Wei et al., 2021). Uji klinis menunjukkan ipragliflozin dan empagliflozin mampu memperbaiki steatosis hati, menurunkan enzim transaminase, serta memperbaiki indeks fibrosis dibanding terapi pembanding (Amin et al., 2025; Hirayama et al., 2025). Secara keseluruhan, bukti meta-analisis dan studi observasional menunjukkan konsistensi perbaikan indikator inflamasi, *fatty liver index* (FLI), dan *AST to platelet ratio index* (APRI) yang mendukung efek hepatorenal terpadu inhibitor SGLT2 pada pasien NAFLD dengan komorbiditas metabolik (Mori et al., 2024; Shiba & al., 2022; Zhang et al., 2024).

## **Implikasi Klinis Penggunaan Inhibitor SGLT2 pada Pasien NAFLD dengan Penyakit Metabolik**

Penggunaan inhibitor sodium–glucose cotransporter-2 (SGLT2) menunjukkan implikasi klinis yang relevan sebagai terapi adjuvan pada pasien non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 atau obesitas. Berbagai penelitian melaporkan penurunan indeks fibrosis non-invasif seperti FIB-4 dan APRI serta perbaikan steatosis dan enzim hati, yang mengindikasikan potensi SGLT2 inhibitor dalam memperlambat progresi fibrosis hati dan memperbaiki kondisi hepatic (Hirayama et al., 2025; Shiba & al., 2022; Amin et al., 2025; Wei et al., 2021). Temuan ini menunjukkan bahwa SGLT2 inhibitor dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari pendekatan terapi komprehensif pada pasien NAFLD dengan risiko metabolik tinggi yang belum mencapai perbaikan optimal melalui intervensi gaya hidup.

Selain memberikan manfaat hepatic, penggunaan SGLT2 inhibitor juga berasosiasi dengan perlambatan penurunan fungsi ginjal yang ditunjukkan melalui stabilisasi estimated glomerular filtration rate (eGFR). Efek renoprotektif ini diduga berkaitan dengan perbaikan hemodinamika glomerulus, penurunan tekanan intraglomerular, serta reduksi inflamasi sistemik, yang berkontribusi terhadap pengendalian progresi fibrosis hati dan gangguan metabolik sistemik. Konsistensi temuan dari berbagai desain studi memperkuat relevansi klinis SGLT2 inhibitor dalam pengelolaan NAFLD berbasis pendekatan multidisipliner dengan pemantauan fungsi hati dan ginjal secara berkala (Grigoriou et al., 2025; Wei et al., 2021).

### **Implikasi bagi Kebijakan Kesehatan Masyarakat**

Temuan sintesis literatur mengenai efektivitas inhibitor Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT2 inhibitors) dalam memperlambat progresi fibrosis hati dan melindungi fungsi ginjal pada pasien *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) dengan komorbiditas metabolik memiliki konsekuensi strategis terhadap perumusan kebijakan kesehatan masyarakat. Secara konseptual, hasil ini menegaskan perlunya pergeseran paradigma dari pendekatan kuratif berbasis komplikasi menuju pendekatan preventif-integratif yang menekankan proteksi organ sejak tahap awal perjalanan penyakit metabolik.

#### **a. Integrasi dalam Pencegahan Sekunder di Tingkat Layanan Primer**

Dalam kerangka pencegahan sekunder, penggunaan inhibitor SGLT2 berpotensi diintegrasikan ke dalam pedoman praktik klinis pada fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP), seperti Puskesmas, khususnya bagi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan risiko tinggi kerusakan ginjal dan hati. Pendekatan ini sejalan dengan prinsip *early risk modification*, di mana intervensi farmakologis tidak hanya ditujukan untuk kontrol glikemik, tetapi juga untuk mencegah progresi komplikasi organ target.

Implementasi kebijakan ini memerlukan adaptasi dari pedoman berbasis bukti seperti World Health Organization dan American Diabetes Association, yang mulai menempatkan SGLT2 inhibitors sebagai terapi lini strategis pada pasien dengan risiko penyakit ginjal kronis. Dalam konteks Indonesia, integrasi ini dapat dioperasionalisasikan melalui pembaruan standar pelayanan minimal dan pedoman tata laksana diabetes berbasis komunitas, dengan mempertimbangkan stratifikasi risiko pasien di tingkat populasi.

#### **b. Penegasan Peran Nutrisi dan Gaya Hidup sebagai Intervensi Utama**

Meskipun bukti menunjukkan manfaat klinis SGLT2 inhibitors, farmakoterapi ini harus diposisikan sebagai intervensi adjuvan, bukan substitusi terhadap intervensi kesehatan masyarakat yang fundamental. Dalam perspektif epidemiologi penyakit

tidak menular, determinan utama NAFLD dan diabetes tetap berakar pada pola konsumsi dan gaya hidup sedentari.

Oleh karena itu, kebijakan kesehatan perlu menegaskan bahwa penggunaan obat harus terintegrasi dengan intervensi berbasis populasi, seperti edukasi gizi seimbang, promosi aktivitas fisik, dan pengendalian obesitas. Pendekatan ini konsisten dengan kerangka kerja World Health Organization terkait *non-communicable disease prevention*, yang menempatkan modifikasi perilaku sebagai pilar utama dalam menurunkan beban penyakit kronis. Tanpa intervensi gaya hidup yang adekuat, efektivitas jangka panjang terapi farmakologis akan bersifat terbatas dan tidak berkelanjutan secara populasi.

### c. Pertimbangan Cost-Effectiveness dalam Kebijakan Farmakoekonomi

Dari perspektif ekonomi kesehatan, penggunaan inhibitor SGLT2 memiliki implikasi penting terhadap efisiensi sistem kesehatan. Secara teoritis, perlambatan progresi fibrosis hati dan penurunan laju penurunan fungsi ginjal dapat mengurangi kebutuhan terhadap intervensi berbiaya tinggi, seperti dialisis, transplantasi ginjal, dan hospitalisasi akibat komplikasi kardiometabolik.

Analisis *cost-effectiveness* menunjukkan bahwa investasi pada terapi yang mampu menunda progresi penyakit kronis berpotensi menghasilkan penghematan jangka menengah hingga panjang melalui pengurangan beban pembiayaan sekunder dan tersier. Dalam konteks sistem jaminan kesehatan nasional, strategi ini relevan untuk mengoptimalkan alokasi sumber daya, terutama pada populasi dengan prevalensi tinggi diabetes dan obesitas. Dengan demikian, adopsi kebijakan berbasis nilai (*value-based care*) menjadi krusial, di mana keputusan terapi tidak hanya mempertimbangkan efikasi klinis, tetapi juga dampak ekonomi makro terhadap sistem kesehatan.

Secara keseluruhan, implikasi kebijakan dari temuan ini menuntut pendekatan multi-level yang mengintegrasikan intervensi klinis, promotif, dan preventif. Penggunaan inhibitor SGLT2 di tingkat komunitas perlu dirancang sebagai bagian dari strategi komprehensif pengendalian penyakit metabolik, dengan tetap menempatkan intervensi gaya hidup sebagai fondasi utama. Dengan demikian, kebijakan kesehatan masyarakat tidak hanya berorientasi pada pengobatan, tetapi juga pada penguatan sistem pencegahan yang berkelanjutan dan berbasis bukti.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan inhibitor *SGLT2* dalam jangka menengah memberikan dampak yang bermakna terhadap perbaikan fungsi ginjal pada pasien *non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)* yang disertai penyakit metabolik, seperti diabetes melitus dan obesitas. Hasil sintesis literatur mengindikasikan adanya stabilisasi atau peningkatan *estimated glomerular filtration rate* serta penurunan albuminuria pada sebagian besar studi yang dianalisis. Efek nefroprotektif tersebut berkaitan dengan perbaikan kontrol glikemik, penurunan tekanan intraglomerulus, serta modulasi hemodinamik ginjal. Selain itu, penggunaan inhibitor *SGLT2* juga berkontribusi dalam menurunkan risiko progresi penyakit ginjal kronis pada populasi pasien dengan komorbid metabolik. Temuan ini memperkuat potensi inhibitor *SGLT2* sebagai terapi tambahan yang bermanfaat dalam pengelolaan komplikasi ginjal pada pasien NAFLD.

Selain efek terhadap fungsi ginjal, inhibitor *SGLT2* juga menunjukkan potensi dalam memperlambat progresi fibrosis hati pada pasien NAFLD. Studi-studi yang direview melaporkan adanya perbaikan parameter non-invasif fibrosis serta penurunan

biomarker inflamasi dan steatosis hati. Efek ini diduga berkaitan dengan penurunan berat badan, perbaikan resistensi insulin, serta pengurangan stres oksidatif pada jaringan hati. Meskipun demikian, tingkat respons terhadap terapi bervariasi antar studi, bergantung pada karakteristik pasien dan metode penilaian fibrosis yang digunakan. Secara keseluruhan, *brief systematic review* ini menegaskan bahwa inhibitor *SGLT2* memiliki manfaat sistemik terhadap sumbu hepatorenal pada pasien NAFLD dengan penyakit metabolik.

Berdasarkan temuan penelitian ini, penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan desain uji klinis terkontrol dengan durasi tindak lanjut yang lebih panjang guna mengevaluasi efek jangka panjang inhibitor *SGLT2*. Penelitian mendatang juga perlu melibatkan metode penilaian fibrosis hati yang lebih akurat, termasuk pendekatan histopatologis atau pencitraan lanjutan. Selain itu, analisis subkelompok berdasarkan derajat keparahan NAFLD dan jenis komorbid metabolik perlu dikembangkan. Kajian mekanisme molekuler yang mendasari efek hepatorenal inhibitor *SGLT2* juga menjadi area penelitian yang penting. Dengan demikian, bukti ilmiah yang lebih kuat dapat mendukung pemanfaatan klinis inhibitor *SGLT2* secara optimal pada pasien NAFLD.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amin, M. A., Sadik, N. A., Saad, H. A., Fawzy, M., & Elsheimy, H. A. (2025). The effect of SGLT2 inhibitors on hepatic steatosis detected by MRI-PDFF in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic-associated steatotic liver disease. *Internal and Emergency Medicine*, 20, 1025–1033. <https://doi.org/10.1007/s11739-025-03902-w>
- Bae, J. H. (2025). SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: Evolving evidence and clinical application. *Diabetes & Metabolism Journal*, 49, 386–402. <https://doi.org/10.4093/dmj.2025.0220>
- Bai, K., Faizan, M. A., Shakeel, I., Abbas, M. S., Dandamudi, M., Rehman, T., Zahra, I., Mojica, J. C., Ahmed, M. R., Shahzad, Z., & Giorgi, J. (2025). Efficacy of SGLT2 inhibitors in non-diabetic non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 24, 285. <https://doi.org/10.1007/s40200-025-01797-0>
- Cai, X., Sun, L., Liu, X., Zhu, H., Zhang, Y., Zheng, S., & Huang, Y. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. <https://doi.org/10.1177/20406223211024361>
- Deng, N., Soh, K. G., Xu, F., & Yang, X. (2025). The effects of strength and conditioning interventions on serve speed in tennis players: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 15, 1469965. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1469965>
- Grigoriou, K., Karakasis, P., Nasoufidou, A., Stachteas, P., Klisic, A., Karagiannidis, E., Fyntanidou, B., Popovic, D. S., Patoulas, D., & Antoniadis, A. P. (2025). SGLT2 inhibitors in the management of cardio-renal-metabolic syndrome: A new therapeutic era. *Medicina*, 61(11), 1903. <https://doi.org/10.3390/medicina61111903>

- Hadisyatmana, S., Boyd, J. H., Efendi, F., Malik, G., Bauer, M., & Reisenhofer, S. (2023). Non-medical and non-invasive interventions for erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: A scoping review. In *Heliyon* (Vol. 9, Issue 5). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15778>
- Hasan, I., Gani, R. A., Lesmana, C. R. A., & Sulaiman, A. S. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease in Indonesia: Current status and challenges. *Acta Medica Indonesiana*, 53(1), 1–8.
- Heyens, L. J. M., Busschots, D., Koek, G. H., Robaey, G., & Francque, S. (2021). Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: From liver biopsy to non-invasive biomarkers in diagnosis and treatment. *Frontiers in Medicine*, 8, 615978. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.615978>
- Hirayama, K., Koshizaka, M., Ishibashi, R., Shoji, M., Horikoshi, T., Sakurai, T., & Yokote, K. (2025). Effects of the SGLT2 inhibitor ipragliflozin and metformin on hepatic steatosis and liver fibrosis: sub-analysis of a randomized controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 1.
- Indonesia, K. K. R. (2023). *Profil kesehatan Indonesia tahun 2023*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Jones, A. B. (2024). Rethinking Evidence-Based Practice in Education: A Critical Literature Review of the “What Works” Approach Ethical Statement. *International Journal of Educational Researchers*, 15(2), 37–51. <https://doi.org/10.29329/ijer.2024.1041.3>
- Kacem, I., Moussa, A., Sridi, C., Fki, A., Ajmi, M., Thabet, M., El Maalel, O., Maoua, M., Kahloul, M., & Mrizek, N. (2025). Associations between obesity and the severity of occupational allergic rhinitis: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 22(10), 1531. <https://doi.org/10.3390/ijerph22101531>
- Kanduri, S. R., Kovvuru, K., Hansrivijit, P., Thongprayoon, C., Vallabhajosyula, S., Pivovarov, A. I., Chewcharat, A., Garla, V., Medaura, J., & Cheungpasitporn, W. (2021). SGLT2 inhibitors and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease. *Journal of Clinical Medicine*.
- Kesehatan, B. (2022). *Laporan pengelolaan program dan laporan keuangan jaminan sosial kesehatan tahun 2022*. BPJS Kesehatan.
- Lesmana, C. R. A., Pakasi, L. S., Inggriani, S., Aidawati, M. L., & Lesmana, L. A. (2015). Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in an Indonesian population. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30(Suppl 1), 33–36.
- Li, J., Zou, B., Yeo, Y. H., Feng, Y., Xie, X., Lee, D. H., Fujii, H., Wu, Y., Kam, L. Y., Ji, F., Li, X., Chien, N., Wei, M. T., Ogawa, Y., Zhao, C., & Younossi, Z. M. (2022). Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 7(4), 313–324. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00347-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00347-0)
- Liu, H., & Chen, Y. (2024). Behavioral implications of internal control regulation and data governance complexity. *International Journal of Accounting Information Systems*, 52, 100642.

- Lonardo, A., Mantovani, A., Targher, G., & Baffy, G. (2022). Nonalcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease: Epidemiology, pathogenesis, and clinical and research implications. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(21), 13320. <https://doi.org/10.3390/ijms232113320>
- Mori, M., Sasseti, S., Cavaliere, V., & Bonti, M. (2024). A systematic literature review on artificial intelligence in recruiting and selection: A matter of ethics. *Personnel Review*. <https://doi.org/10.1108/PR-03-2023-0257>
- Nabila, S. A., Hasyim, H., Windusari, Y., Novrikasari, & Fajar, N. A. (2024). Analisis Determinan Kejadian Penyakit Kulit Dermatitis Kontak pada Pekerja: Systematic Review. *JIKM*, *16*(2), 101–109.
- Ong Lopez, A. M. C., & Pajimna, J. A. T. (2024). Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *14*, 52603. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52603-5>
- Popoviciu, M. S., Păduraru, L., Rahman, M. M., Supti, F. A., Stoica, R. A., Reurean-Pintilei, D., Bica, C. I., & Cavalu, S. (2024). The effects of SGLT2 inhibitors in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A narrative review. *Journal of Mind and Medical Sciences*, *11*, e00009.
- Shiba, T., & al., et. (2022). Antifibrotic effect and long-term outcome of SGLT2 inhibitors in patients with NAFLD complicated by diabetes mellitus. *Hepatology Communications*, *6*(11), 3073–3082. <https://doi.org/10.1002/hep4.2069>
- Wei, Q., Xu, X., Guo, L., Li, J., & Li, L. (2021). Effect of SGLT2 inhibitors on type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 635556. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.635556>
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2019). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, *64*(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Zhang, X., Liu, Q., Zhao, S., & Wang, Y. (2024). Parental Neglect and Social Media Addiction of Adolescents: The Chain Mediation Effect of Basic Psychological Need and Personal Growth Initiative. *Journal of Adolescence*, *98*, 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2024.01.004>
- Zhou, J., Sun, D.-Q., Targher, G., Byrne, C. D., Lee, B.-W., Hamaguchi, M., Kim, S. U., Hou, X., Fadini, G. P., Shimabukuro, M., Furuhashi, M., Wang, N.-J., Tilg, H., & Zheng, M.-H. (2023). Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *EGastroenterology*, *1*, e100005. <https://doi.org/10.1136/egastro-2023-100005>