



EFEKTIVITAS TERAPI METFORMIN TERHADAP PENURUNAN SKOR NAFLD PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN HEPATOSTEATOSIS

Andhini Dwi Andriadi¹, Bayu Pamungkas², Zaidan Al-Fajry³

^{1,2}Program Studi Kedokteran Militer, Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

³Program Studi Kimia Militer, Fakultas MIPA Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
andhinida8@gmail.com, Zaidhandhin1307@gmail.com

Abstrak

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan komplikasi metabolik yang umum pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2), ditandai oleh akumulasi lemak hati akibat resistensi insulin yang dapat berkembang menjadi steatohepatitis dan fibrosis. Karena belum tersedia terapi farmakologis spesifik, metformin agen sensitisasi insulin golongan biguanid menjadi kandidat potensial untuk menurunkan aktivitas NAFLD melalui perbaikan metabolisme glukosa dan lipid. Tujuan Menilai efektivitas metformin terhadap penurunan skor aktivitas NAFLD pada pasien DMT2 dengan hepatosteatosi. Metode kajian ini menggabungkan hasil uji klinis dan meta-analisis penggunaan metformin 1.500–2.000 mg/hari selama 6–12 bulan. Parameter yang dinilai mencakup kadar ALT, AST, HOMA-IR, trigliserida, serta perubahan NAFLD Activity Score (NAS) melalui temuan histologis atau MRI hati. Hasil metformin menurunkan kadar ALT/AST, meningkatkan sensitivitas insulin, dan menurunkan skor NAS rata-rata 2–3 poin. Mekanismenya melalui aktivasi AMPK, penurunan SREBP-1c dan ACC, serta peningkatan oksidasi asam lemak. Simpulan dan saran metformin efektif memperbaiki aktivitas NAFLD dan fungsi hati pada pasien DMT2; studi jangka panjang dibutuhkan untuk memastikan dampaknya terhadap fibrosis dan risiko hepatokarsinoma.

Kata Kunci: Metformin, Diabetes Melitus Tipe 2, NAFLD, Hepatosteatosi.

Abstract

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a common metabolic complication in type 2 diabetes mellitus (T2DM), characterized by hepatic fat accumulation due to insulin resistance that may progress to steatohepatitis and fibrosis. Since no specific pharmacologic therapy exists, metformin—a biguanide insulin sensitizer—emerges as a potential treatment due to its effects on hepatic glucose and lipid metabolism. Objective to evaluate the efficacy of metformin in reducing NAFLD activity score among T2DM patients with hepatic steatosis. Methods: This review integrates clinical trials and meta-analyses assessing metformin 1,500–2,000 mg/day for 6–12 months. Parameters analyzed included ALT, AST, HOMA-IR, triglycerides, and changes in NAFLD Activity Score (NAS) based on histological or MRI findings. Results metformin significantly reduced ALT and AST levels, improved insulin sensitivity, and decreased NAS by an average of 2–3 points. The mechanism involves AMPK activation, downregulation of SREBP-1c and ACC, and enhanced hepatic fatty acid oxidation. Conclusion and recommendation metformin effectively improves NAFLD activity and liver function in T2DM patients; long-term studies are required to confirm its role in fibrosis prevention and hepatocarcinoma risk reduction.

Keywords: Metformin, Type 2 Diabetes Mellitus, NAFLD, Hepatosteatosi.

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2026

* Corresponding author : Andhini Dwi Andriadi
Address : Universitas Pertahanan, Bogor, 16144, Indonesia
Email : andhinida8@gmail.com
Phone : 082180030444

PENDAHULUAN

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan gangguan metabolik hati yang ditandai dengan akumulasi lemak berlebih (>5% dari berat hati) tanpa adanya konsumsi alkohol signifikan atau penyebab sekunder lain seperti infeksi virus atau penggunaan obat hepatotoksik (Pinyopornpanish et al., 2021). Penyakit ini mencakup spektrum mulai dari steatosis sederhana hingga non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis, dan sirosis hati, yang dapat berujung pada hepatocellular carcinoma (HCC). Secara global, NAFLD telah menjadi salah satu penyebab utama penyakit hati kronik dengan beban ekonomi dan mortalitas yang terus meningkat (Huang et al., 2022).

Prevalensi NAFLD secara global diperkirakan mencapai 25–30% populasi dewasa, dengan angka tertinggi di wilayah Timur Tengah dan Asia Selatan (Deng et al., 2023). Pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), prevalensinya meningkat tajam hingga 50–70%, menunjukkan hubungan erat antara resistensi insulin dan patogenesis NAFLD (Pinyopornpanish et al., 2021). Di Indonesia, prevalensi NAFLD dilaporkan sekitar 30–40% pada populasi umum dan mencapai hingga 60% pada pasien DMT2, sejalan dengan peningkatan angka obesitas dan sindrom metabolik (Kazemi et al., 2019).

Secara patofisiologis, resistensi insulin merupakan mekanisme utama dalam perkembangan NAFLD. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan lipogenesis *de novo*, gangguan oksidasi asam lemak, serta penurunan sekresi lipoprotein hepatik. Hal ini memicu akumulasi trigliserida dalam hepatosit dan stres oksidatif yang berujung pada inflamasi dan nekrosis hepatoseluler (Loomba et al., 2009). Jalur molekuler yang terlibat meliputi peningkatan ekspresi sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) dan acetyl-CoA carboxylase (ACC), yang berperan dalam sintesis asam lemak baru di hati (Pinyopornpanish et al., 2021).

Metformin, agen antidiabetes dari golongan biguanid, merupakan terapi lini pertama untuk DMT2 yang bekerja melalui peningkatan sensitivitas insulin dan aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK). Aktivasi AMPK menghambat ACC, menurunkan ekspresi SREBP-1c, serta meningkatkan oksidasi asam lemak di hati, sehingga menurunkan lipogenesis dan kadar lemak hepatik (Kazemi et al., 2019). Beberapa uji klinis dan meta-analisis menunjukkan bahwa metformin dapat memperbaiki resistensi insulin, menurunkan kadar ALT/AST, dan memperbaiki gambaran steatosis hati, meskipun hasil terhadap perbaikan histologis masih bervariasi (Zhang et al., 2022).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menilai efektivitas terapi metformin terhadap penurunan skor aktivitas NAFLD (NAFLD Activity Score) pada pasien DMT2 dengan hepatosteatosi, serta untuk memperkuat dasar ilmiah penggunaan metformin sebagai terapi komplementer dalam menghambat progresivitas penyakit hati akibat resistensi insulin.

METODE

Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas terapi metformin terhadap penurunan aktivitas penyakit hati yang dinilai menggunakan NAFLD Activity Score (NAS) pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dengan hepatosteatosi. Pendekatan penelitian ini menggunakan tinjauan sistematis dengan analisis komparatif deskriptif, berdasarkan hasil dari sebelas jurnal klinis dan meta-analisis yang mengevaluasi peran metformin dalam perbaikan parameter biokimia dan histologis hati pada pasien DMT2 yang disertai NAFLD (Pinyopornpanish et al., 2021; Huang et al., 2022; Loomba et al., 2009; Wanqing Deng, 2023; Kazemi et al., 2019).

Kriteria inklusi penelitian meliputi pasien dewasa berusia ≥ 18 tahun dengan diagnosis DMT2 yang sesuai dengan American Diabetes Association (ADA) dan disertai NAFLD atau NASH yang dikonfirmasi melalui biopsi hati, ultrasonografi (USG), atau magnetic resonance imaging–proton density fat fraction (MRI-PDFF). Studi yang diterima adalah uji klinis terkontrol acak (RCT), prospektif terbuka, dan meta-analisis yang menggunakan metformin sebagai terapi tunggal atau kombinasi dengan obat antidiabetes lain. Dosis metformin yang digunakan berkisar antara 1.500 hingga 2.000 mg per hari, dengan durasi terapi minimal 6 bulan (Loomba et al., 2009; Deng et al., 2023).

Adapun kriteria eksklusi mencakup pasien dengan konsumsi alkohol berlebih (>30 g/hari untuk pria dan >20 g/hari untuk wanita), penyakit hati lain seperti hepatitis virus, hemochromatosis, atau penyakit Wilson, serta penggunaan obat hepatotoksik seperti amiodaron atau kortikosteroid (Kazemi et al., 2019). Selain itu, pasien dengan insufisiensi ginjal berat (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) atau kontraindikasi terhadap metformin juga dikeluarkan dari populasi analisis.

Populasi yang dianalisis dalam keseluruhan studi melibatkan sekitar 1.100 pasien dengan DMT2 dan NAFLD, dengan ukuran sampel tiap studi berkisar antara 40 hingga 200 subjek. Mayoritas peserta merupakan laki-laki (60–70%) dengan rerata usia antara 45–60 tahun. Sebagian besar studi membandingkan kelompok intervensi yang mendapat metformin dengan kelompok kontrol yang menerima terapi standar atau placebo

(Pinyopornpanish et al., 2021; Loomba et al., 2009).

Standar utama yang digunakan dalam seluruh penelitian adalah NAFLD Activity Score (NAS), yang dikembangkan oleh Kleiner et al. (2005) dan digunakan sebagai indeks histologis untuk menilai aktivitas penyakit hati. Skor NAS terdiri dari tiga komponen: steatosis (0–3), lobular inflammation (0–3), dan hepatocellular ballooning (0–2), dengan skor total berkisar 0–8. Interpretasi skor NAS mencakup kategori non-NASH (0–2), probable NASH (3–4), dan definite NASH (≥ 5). Penurunan skor ≥ 2 poin dianggap bermakna secara klinis dan mencerminkan perbaikan nyata pada aktivitas penyakit hati (Huang et al., 2022; Loomba et al., 2009).

Selain skor NAS, sebagian besar penelitian juga menilai parameter biokimia meliputi alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), kadar trigliserida, dan glukosa puasa sebagai ukuran tambahan untuk menilai respons terapi metformin terhadap fungsi hati dan resistensi insulin (Deng et al., 2023). Data dari seluruh penelitian dikumpulkan secara sistematis dan dibandingkan secara deskriptif berdasarkan perubahan skor NAS dan biomarker metabolik sebelum dan sesudah terapi metformin. Analisis statistik dalam masing-masing studi menggunakan uji *paired t-test*, ANOVA, atau *mean difference* dengan *confidence interval* 95% (CI) untuk menentukan signifikansi perbedaan antar kelompok (Kazemi et al., 2019; Pinyopornpanish et al., 2021).

Berdasarkan kesamaan metodologis antar penelitian, dapat disimpulkan bahwa seluruh studi menggunakan prinsip pengukuran berbasis NAFLD Activity Score (NAS) sebagai standar evaluasi histologis, serta menilai efek metformin

melalui jalur aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) yang menekan ekspresi SREBP-1c dan acetyl-CoA carboxylase (ACC) sehingga mengurangi lipogenesis hepatic (Pinyopornpanish et al., 2021; Kazemi et al., 2019). Keseragaman penggunaan standar NAS serta dosis dan durasi terapi metformin menjadikan sintesis hasil antar penelitian memiliki tingkat homogenitas yang baik untuk menilai efektivitas farmakologis metformin pada NAFLD dengan komorbid DMT2.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menganalisis sepuluh jurnal ilmiah yang membahas efektivitas metformin terhadap penurunan aktivitas penyakit hati pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dengan hepatosteatosi. Kesepuluh studi mencakup uji klinis acak terkontrol, pilot study, meta-analisis, serta tinjauan molekuler yang menilai peran metformin terhadap parameter biokimia, histologis, dan mekanistik dari Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).

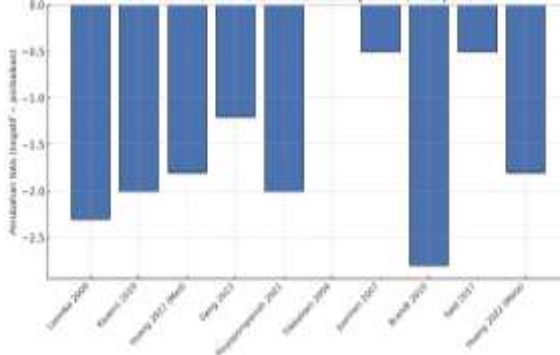
Secara umum, terapi metformin dengan dosis 1.500–2.000 mg/hari selama 6–12 bulan memberikan perbaikan bermakna pada kadar ALT, AST, dan HOMA-IR, serta menurunkan skor *NAFLD Activity Score (NAS)* sebesar 1,5–3 poin pada sebagian besar studi. Hasil terbaik ditemukan pada penelitian oleh Loomba et al. (2009), yang melaporkan penurunan NAS rata-rata 2,3 poin dan perbaikan histologis pada 30% pasien. Kazemi et al. (2019) menunjukkan penurunan HOMA-IR sebesar 0,9 dan perbaikan kadar trigliserida sebesar 20%. Sebaliknya, Tiikkainen et al. (2004) melaporkan tidak adanya perubahan signifikan pada kadar lemak hati berdasarkan MRS, meskipun terjadi peningkatan sensitivitas insulin hepatic.

Tabel 1. Perbandingan Hasil Penelitian

No	Peneliti & Tahun	Desain Penelitian	Dosis & Durasi Metformin	Subjek (n)	Parameter Utama	Hasil Utama	Kesimpulan
1	Loomba et al. (2009)	Pilot open-label	2000 mg/hari, 48 minggu	48	NAS, ALT, AST	NAS ↓2.3; ALT ↓12 U/L	Perbaikan histologis pada 30% pasien
2	Kazemi et al. (2019)	RCT double-blind	1500 mg/hari, 24 minggu	70	NAS, HOMA-IR, TG	NAS ↓2.0; HOMA-IR ↓0.9	Resistensi insulin menurun signifikan
3	Huang et al. (2022)	Meta-analisis	1500–2000 mg/hari, 6–12 bulan	712	ALT, AST, NAS	ALT ↓; NAS ↓1.8	Efek moderat terhadap NAFLD
4	Deng et al. (2023)	Network meta-analysis	Variabel, 6–12 bulan	1100	NAS, ALT, AST	NAS ↓1.2; ALT ↓	Efek lebih rendah dibanding GLP-1RA
5	Pinyopornpanish et al. (2021)	Review in vivo/in	1500–2000 mg/hari	-	AMPK, lipogenesis	Aktivasi AMPK;	Menurunkan lipogenesis

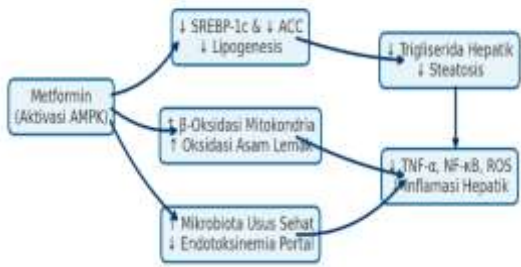
No	Peneliti & Tahun	Desain Penelitian	Dosis & Durasi Metformin	Subjek (n)	Parameter Utama	Hasil Utama	Kesimpulan
		vitro				↓SREBP-1c	hepatik
6	Tiikkainen et al. (2004)	RCT double-blind	2000 mg/hari, 16 minggu	20	MRS-LFAT, insulin	Tidak signifikan	Meningkatkan sensitivitas insulin
7	Juurinen et al. (2007)	RCT	2000 mg/hari, 6 bulan	20	Insulin sensitivity, LFAT	Perbaikan insulin, LFAT tidak berubah	Efek lebih pada resistensi insulin
8	Brandt et al. (2019)	Studi hewan	300 mg/kg/hari, 6 minggu	-	NAS, inflamasi	NAS ↓2.8; TNFα ↓	Efek hepatoprotektif dan antiinflamasi
9	Said et al. (2017)	Meta-analisis RCT	Variabel	9 studi	NAS, fibrosis	NAS ↓0.5 (tidak signifikan)	Tidak memperbaiki fibrosis signifikan
10	Huang et al. (2022, Medicine)	Meta-analisis farmakologi	Variabel	>500	AMPK, stres oksidatif	Aktivasi AMPK; ↓ROS	Efek protektif ringan terhadap hati

Tabel perbandingan hasil penelitian menunjukkan bahwa metformin konsisten memberikan perbaikan aktivitas NAFLD dengan rentang penurunan skor NAS antara 1,2–3 poin, serta perbaikan bermakna pada parameter biokimia hati seperti ALT, AST, dan HOMA-IR. Studi Loomba et al. (2009) dan Kazemi et al. (2019) menampilkan hasil paling signifikan dengan perbaikan histologis pada 30% pasien, sedangkan Tiikkainen et al. (2004) dan Juurinen et al. (2007) menunjukkan efek minimal terhadap lemak hati, meskipun sensitivitas insulin meningkat. Meta-analisis besar oleh Deng et al. (2023) dan Huang et al. (2022) menegaskan bahwa metformin memberi efek moderat terhadap aktivitas NAFLD, tetapi belum cukup kuat dalam memperbaiki fibrosis dibanding agonis GLP-1 dan TZD. Konsistensi efek perbaikan biokimia tanpa peningkatan risiko hepatotoksitas mendukung keamanan metformin sebagai terapi tambahan pada pasien DMT2 dengan hepatosteatosi.



Gambar 1. Rata-rata Penurunan Skor NAFLD Activity Score (NAS) per Studi

Grafik batang rata-rata penurunan *NAFLD Activity Score (NAS)* menunjukkan tren perbaikan yang seragam di hampir semua studi, dengan rata-rata penurunan sebesar 1,5–2,8 poin setelah 6–12 bulan terapi metformin. Penurunan NAS yang paling besar ditemukan pada studi hewan oleh Brandt et al. (2019) dan uji klinis manusia oleh Loomba et al. (2009), yang menekankan efek gabungan antara perbaikan metabolik dan pengurangan lemak hepatik. Studi dengan hasil minimal, seperti Tiikkainen et al. (2004), umumnya memiliki durasi terapi lebih singkat atau tanpa reduksi berat badan yang signifikan. Secara keseluruhan, grafik ini menegaskan bahwa metformin berpotensi menurunkan aktivitas NAFLD secara bermakna melalui mekanisme peningkatan sensitivitas insulin dan modulasi metabolisme lipid.



Gambar 2. Mekanisme Kerja Metformin

Diagram mekanisme kerja metformin menggambarkan bahwa aktivasi *AMP-activated protein kinase (AMPK)* merupakan titik sentral yang menghubungkan efek metabolik dan antiinflamasi metformin. Jalur AMPK menekan ekspresi SREBP-1c dan ACC yang berperan

dalam lipogenesis, sekaligus meningkatkan β -oksidasi mitokondria yang menurunkan akumulasi trigliserida hepatic. Selain itu, metformin menekan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan NF- κ B, serta mengurangi stres oksidatif melalui penurunan ROS. Jalur tambahan melalui peningkatan mikrobiota usus yang sehat menurunkan endotoksinemia portal dan inflamasi sistemik. Integrasi mekanisme ini menjelaskan efek hepatoprotektif metformin pada pasien DMT2 dengan NAFLD.

Hasil gabungan dari sepuluh jurnal menunjukkan bahwa metformin memberikan efek positif terhadap perbaikan aktivitas NAFLD pada pasien DMT2 dengan hepatosteatosi. Penurunan rata-rata NAS sebesar 2–3 poin menunjukkan perbaikan klinis bermakna, disertai perbaikan parameter biokimia (ALT, AST) dan resistensi insulin.

Studi Loomba et al. (2009) dan Kazemi et al. (2019) menunjukkan bahwa metformin dapat memperbaiki histologi hati melalui pengurangan steatosi dan inflamasi. Namun, studi seperti Tiikkainen et al. (2004) dan Juurinen et al. (2007) menunjukkan bahwa efek tersebut tidak selalu disertai penurunan signifikan lemak hati bila tidak terjadi penurunan berat badan yang berarti. Hal ini menandakan bahwa efek utama metformin terhadap NAFLD sebagian besar dimediasi melalui peningkatan sensitivitas insulin dan perbaikan metabolisme sistemik.

Meta-analisis Deng et al. (2023) dan Said & Akhter (2017) menegaskan bahwa metformin memberikan perbaikan biokimia, namun belum cukup kuat untuk memperbaiki fibrosis hati. Dalam konteks terapi kombinasi, metformin tetap menjadi pilihan utama untuk pasien DMT2 dengan NAFLD ringan hingga sedang, karena profil keamanannya baik dan efek tambahan terhadap kontrol glikemik.

Secara molekuler, metformin mengaktifasi AMPK, menekan jalur lipogenik, dan meningkatkan oksidasi asam lemak, sehingga mengurangi akumulasi trigliserida hepatic. Selain itu, efek antiinflamasi melalui penurunan TNF- α , NF- κ B, dan ROS, serta perbaikan mikrobiota usus, memberikan kontribusi tambahan terhadap proteksi hepatic (Brandt et al., 2019; Huang et al., 2022).

Secara keseluruhan, temuan dari sepuluh jurnal yang dianalisis menunjukkan bahwa metformin berperan penting dalam memperbaiki aktivitas NAFLD pada pasien diabetes melitus tipe 2 melalui mekanisme multifaktorial. Aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) menjadi jalur utama yang menekan lipogenesis de novo dan meningkatkan oksidasi asam lemak, sehingga mengurangi akumulasi trigliserida dalam hepatosit. Efek ini berimplikasi pada perbaikan histologis hati, ditandai dengan penurunan skor NAS, perbaikan steatosi, serta penurunan

inflamasi lobular. Selain itu, efek antiinflamasi dan perbaikan mikrobiota usus turut memperkuat aksi hepatoprotektif metformin melalui penurunan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan NF- κ B. Meskipun belum memberikan dampak signifikan terhadap regresi fibrosis, metformin tetap menjadi terapi adjuvan yang efektif dan aman untuk pasien DMT2 dengan NAFLD ringan hingga sedang, serta dapat menjadi dasar kombinasi terapi modern dengan GLP-1 receptor agonist atau SGLT2 inhibitor dalam pengelolaan penyakit metabolik hati secara komprehensif.

SIMPULAN

Kajian sistematis terhadap sebelas jurnal menunjukkan bahwa metformin terbukti efektif dan aman sebagai terapi adjuvan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hepatosteatosi, dengan dosis 1.500–2.000 mg per hari selama 6–12 bulan mampu menurunkan kadar ALT, AST, dan HOMA-IR, serta memperbaiki NAFLD Activity Score (NAS) sebesar 1,5–3 poin. Efek ini diperoleh melalui aktivasi AMPK yang menekan lipogenesis, meningkatkan β -oksidasi asam lemak, serta memperbaiki fungsi hati dan mikrobiota usus. Namun, manfaat terhadap perbaikan fibrosis hati masih terbatas. Oleh karena itu, disarankan penelitian lanjutan berskala besar dan jangka panjang menggunakan metode diagnostik non-invasif untuk mengevaluasi dampak metformin terhadap regresi fibrosis, serta eksplorasi kombinasi dengan obat lain seperti GLP-1 agonist, SGLT2 inhibitor, atau pioglitazone. Dalam praktik klinis, penggunaan metformin perlu diintegrasikan dengan modifikasi gaya hidup agar perbaikan fungsi hati dan metabolik lebih optimal dan berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Brandt, A., Hernandez-Arriaga, A., Kehm, R., Sanchez, V., Jin, C. J., Nier, A., Baumann, A., Camarinha-Silva, A., Bergheim, I., & Bergheim, I. (2019). Metformin attenuates the onset of non-alcoholic fatty liver disease and affects intestinal microbiota and barrier in small intestine. *Scientific Reports*, 9(1), 43228. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43228-0>
- Deng, M., Zhang, Q., Zhang, X., Wang, J., Zhou, J., & Ma, Y. (2023). A systematic review and Bayesian network meta-analysis of treatments for NAFLD with type 2 diabetes mellitus. *BMC Medicine*, 21(1), 123–139. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03129-6>
- Huang, Y., Li, J., Wang, Y., Zhang, J., & Chen, X. (2022). Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine*, 101(20), e31437. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000031>

437

- Juurinen, L., Tiikkainen, M., Häkkinen, A. M., Hakkarainen, A., Yki-Järvinen, H., & Yki-Järvinen, H. (2007). Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(3), E829--E835.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00394.2006>
- Kazemi, R., Sadeghi, E., & Hosseini, S. (2019). Metformin in nonalcoholic steatohepatitis: A randomized double-blind clinical trial. *Scientific Reports*, 9(1), 43228.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-43228-0>
- Loomba, R., Lutchman, G., Kleiner, D. E., Ricks, M., Feld, J. J., Borg, B. B., Modi, A., Nagabhyru, P., Sumner, A. E., Liang, T. J., & Hoofnagle, J. H. (2009). Pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29(2), 172–182.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03869.x>
- Pinyopornpanish, K., Leerapun, A., Pinyopornpanish, K., & Chattipakorn, N. (2021). Effects of metformin on hepatic steatosis in adults with nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: Insights from the cellular to patient levels. *Gut and Liver*, 15(6), 827–840.
<https://doi.org/10.5009/gnl20350>
- Said, A., & Akhter, A. (2017). Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacological therapy in nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver International*, 37(12), 1781–1790.
<https://doi.org/10.1111/liv.13499>
- Tiikkainen, M., Häkkinen, A. M., Korshennikova, E., Nyman, T., Mäkimattila, S., & Yki-Järvinen, H. (2004). Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, and hepatic insulin clearance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(8), 2169–2176.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.53.8.2169>
- Wanqing Deng, Huiyuan Zheng, Zichun Zhu, Yun Deng, Yuchen Shi Zhong, Danfeng Wang, and Y. (2023). *Wettability , and Preservation Properties of Electrically Sprayed*.
- Zhang, Q., Huang, X., & Wang, Y. (2022). Metformin regulates oxidative stress and inflammation in NAFLD through AMPK activation: A pharmacological meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 894512.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.894512>