

**КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА СТАТИНИТЕ ПРИ МЕТАБОЛИТНО
АСОЦИИРАНА СТЕАТОЗНА БОЛЕСТ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ: ПОКАЗАНИЯ,
БЕЗОПАСНОСТ И ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ**

Д. Господинов¹, Л. Хаджилиева¹, Н. Герасимов²

¹ Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

² Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора

Резюме: *Метаболитно асоциираната стеатозна болест на черния дроб (MASLD) представлява системно метаболитно заболяване, тясно свързано със затлъстяване, инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2, и се асоциира със значително повишен сърдечносъдов риск. Въпреки че сърдечносъдовите заболявания са водеща причина за смъртност при тази популация, липидните нарушения често остават недостатъчно контролирани. Статините са основен терапевтичен клас за редукция на атеросклеротичния риск, но тяхното приложение при пациенти с MASLD често е ограничено поради опасения за чернодробна безопасност.*

Настоящата обзорна статия има за цел да представи съвременните данни относно клиничните показания за приложение на статини при пациенти с MASLD, тяхната безопасност и ефективност, както и мястото им в комплексното терапевтично поведение. Обсъждат се актуалните препоръки на международните научни дружества, реалните модели на приложение в клиничната практика и факторите, водещи до подценяване на статиновата терапия. Наличните доказателства показват, че статините са безопасни при пациенти с MASLD, включително при наличие на леко до умерено повишени чернодробни ензими, и могат да бъдат прилагани ефективно за редукция на сърдечносъдовия риск. Въпреки това, те остават недостатъчно използвани в клиничната практика, което подчертава необходимостта от по-добро интегриране на гастроентерологичния и кардиологичния подход при тези пациенти.

Ключови думи: MASLD; статини; дислипидемия; сърдечно-съдов риск; клинични препоръки

**CLINICAL USE OF STATINS IN METABOLIC-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER
DISEASE: INDICATIONS, SAFETY, AND THERAPEUTIC STRATEGIES**

D. Gospodinov¹, L. Hadzhilieva¹, N. Gerasimov²

¹ Faculty of Medicine, Trakia University – Stara Zagora

² Medical College, Trakia University – Stara Zagora

Abstract: *Metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) is a systemic metabolic disorder closely associated with obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus, and is linked to a significantly increased cardiovascular risk. Although cardiovascular disease represents the leading cause of mortality in this population, lipid abnormalities often remain suboptimally managed. Statins are a cornerstone therapy for atherosclerotic risk reduction; however, their use in patients with MASLD is frequently limited due to concerns regarding liver safety. This review aims to summarize current evidence regarding the clinical indications for statin therapy in patients with MASLD, their safety and efficacy, and their role in comprehensive therapeutic management. Current international guideline recommendations, real-world*

prescribing patterns, and factors contributing to statin underutilization are discussed. Available data demonstrate that statins are safe in patients with MASLD, including those with mildly elevated liver enzymes, and can be effectively used to reduce cardiovascular risk. Nevertheless, statins remain underutilized in clinical practice, highlighting the need for improved integration of hepatology and cardiology care in this high-risk population.

Key words: MASLD; statins; dyslipidemia; cardiovascular risk; clinical guidelines

Въведение

Метаболитно асоциираната стеатозна болест на черния дроб (MASLD) представлява най-честото хронично чернодробно заболяване в световен мащаб и е тясно свързана с нарастващата честота на затлъстяване, инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2 (1,2). Освен чернодробните усложнения, MASLD се характеризира с изразен системен метаболитен дисбаланс и значително повишен риск от сърдечносъдови заболявания, които са водеща причина за смъртност при тази популация (3–5).

Заболяването се разглежда като мултисистемно състояние, при което чернодробната стеатоза е само една от проявите на по-широк кардио метаболитен синдром (4,6). В този контекст дислипидемията заема централно място и се характеризира с повишени нива на триглицериди, ниски нива на HDL-холестерол и наличие на атерогенни липопротеинови частици, което допълнително увеличава сърдечносъдовия риск (6,7). Наличието на MASLD е независимо свързано с повишена честота на атеросклеротични събития, включително коронарна болест, инсулт и сърдечна недостатъчност (5,8,9). Поради тази причина съвременните клинични препоръки подчертават необходимостта от активно управление на сърдечносъдовия риск при пациенти с MASLD, включително агресивен контрол на липидния профил (10). Статините са основен терапевтичен клас за първична и вторична профилактика на атеросклеротичните сърдечносъдови заболявания и имат добре установена ефективност за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност (10).

Въпреки това, приложението на статини при пациенти с MASLD остава подоптимално в реалната клинична практика. Основна причина за това са персистиращите опасения относно потенциална хепатотоксичност, особено при пациенти с повишени чернодробни ензими (11). Тези опасения често водят до отлагане или прекратяване на терапията, въпреки наличието на ясни индикации за приложение. Натрупаните през последните години данни обаче показват, че статините са безопасни при пациенти с MASLD и не са свързани с повишен риск от клинично значимо чернодробно увреждане (11,12). Освен това, редица проучвания демонстрират, че статиновата терапия може да бъде асоциирана с подобрене на чернодробните биохимични показатели и потенциално благоприятно влияние върху хода на заболяването (12,13).

Паралелно с това, редица изследвания подчертават, че статините остават недостатъчно използвани при пациенти с MASLD, въпреки наличието на висок сърдечносъдов риск (14). Това отразява разминаване между наличните научни доказателства и реалната клинична практика, което налага по-добра интеграция между гастроентерологията и кардиологията в управлението на тези пациенти.

В този контекст, клиничното приложение на статините при MASLD изисква комплексен подход, който включва правилна оценка на риска, познаване на съвременните препоръки и преодоляване на необоснованите опасения относно тяхната безопасност.

Цел

Настоящата обзорна статия има за цел да анализира клиничното приложение на статините при пациенти с метаболитно асоциирана стеатозна болест на черния дроб, като

се акцентира върху тяхната ефективност и безопасност в контекста на повишения сърдечносъдов риск. Специално внимание се обръща на ролята на статините в съвременните терапевтични стратегии, съобразени с актуалните международни препоръки, както и на тяхното място в комплексното управление на пациенти с MASLD (10).

Допълнително, целта е да се оцени степента на приложение на статините в реалната клинична практика и да се анализират факторите, водещи до тяхното недостатъчно използване при тази популация, въпреки наличието на ясни индикации за терапия (14). В този контекст се разглежда и необходимостта от по-добра интеграция между гастроентерологичния и кардиологичния подход с оглед оптимизиране на лечението и намаляване на дългосрочния риск.

Материали и методи

Настоящата работа представлява наративен обзор на съвременните научни данни относно клиничното приложение на статините при пациенти с метаболитно асоциирана стеатозна болест на черния дроб. Анализът обхваща широк спектър от публикувани изследвания, включително епидемиологични проучвания, рандомизирани клинични изпитвания, кохортни и наблюдателни изследвания, както и систематични обзори и мета-анализи.

Включените публикации са подбрани с цел да отразят основните аспекти на проблема, включително връзката между MASLD и сърдечносъдовия риск, ролята на дислипидемията в патогенезата на заболяването, както и ефективността и безопасността на статиновата терапия. Специално внимание е отделено на проучвания, оценяващи влиянието на статините върху липидния профил, чернодробните ензими, прогресията на чернодробното заболяване и честотата на сърдечносъдовите събития.

В анализа са включени също така актуални международни препоръки и консенсусни документи, които дефинират мястото на статините в профилактиката и лечението на атеросклеротичните сърдечносъдови заболявания при пациенти с повишен кардио-метаболитен риск. Разгледани са и данни от реалната клинична практика, отразяващи честотата на приложение на статините и факторите, свързани с тяхното недостатъчно използване.

Подборът на литературата е извършен с цел да се обхванат както фундаменталните патофизиологични механизми, така и практическите клинични аспекти на терапията. Не са прилагани формални критерии за систематичен подбор или количествен синтез на данните, като основният подход е критичен анализ и обобщение на наличните доказателства.

Клинично приложение на статините при пациенти с MASLD

Клиничното приложение на статините при пациенти с метаболитно асоциирана стеатозна болест на черния дроб трябва да се разглежда преди всичко в контекста на повишения сърдечносъдов риск, който характеризира тази популация. Пациентите с MASLD много често имат съпътстващи затлъстяване, захарен диабет тип 2, артериална хипертония и атерогенна дислипидемия, поради което в значителна част от случаите попадат в категориите с висок или много висок сърдечносъдов риск съгласно съвременните европейски препоръки (15). Това означава, че при тях статиновата терапия не трябва да се възприема като второстепенна или условна мярка, а като основен елемент от комплексното кардиометаболитно поведение.

Практическото значение на това е особено голямо, тъй като сърдечносъдовите заболявания остават водеща причина за смъртност при пациентите с MASLD, често изпреварвайки чернодробно свързаните усложнения. Именно поради тази причина

липидопонижаващата терапия има централно място в дългосрочното лечение на тези пациенти. Данните от подгрупови анализи и клинични проучвания показват, че статините намаляват честотата на сърдечносъдовите събития при пациенти с MASLD и че ползата от терапията е съпоставима, а в някои случаи дори по-изразена, отколкото при пациенти без стеатозна чернодробна болест (16–18).

Особено показателни в това отношение са данните от GREACE проучването, при което пациенти с повишени трансaminaзи и предполагаема стеатозна чернодробна болест, лекувани с аторвастатин, демонстрират значимо понижение на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност в сравнение с нелекуваните пациенти (16). Този резултат има важно практическо значение, защото показва, че лекото повишение на чернодробните ензими не само не трябва да бъде причина за избягване на статини, но и че именно тази подгрупа може да извлече значителна полза от лечението. Сходни резултати са наблюдавани и в последващи кохортни анализи, които потвърждават по-нисък риск от миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и обща сърдечносъдова смъртност при пациенти с MASLD, получаващи статини (17,18).

Клиничното приложение на статините е особено важно при пациентите с MASLD и съпътстващ захарен диабет тип 2. Тази популация се характеризира с изключително висок сърдечносъдов риск и комбинира неблагоприятните ефекти на инсулиновата резистентност, диабетната дислипидемия и чернодробната стеатоза. Данните показват, че именно при тези пациенти статиновата терапия е свързана със съществена редукция на големите неблагоприятни сърдечно-съдови събития, което подкрепя необходимостта от ранно и адекватно започване на лечение (19,24). От практическа гледна точка това означава, че наличието на MASLD при пациент със захарен диабет не трябва да отслабва индикацията за статин, а напротив - трябва да подсили клиничната мотивация за интензивен контрол на липидния профил.

Въпреки наличието на ясни индикации за приложение, статините остават недостатъчно използвани при пациенти с MASLD в реалната клинична практика. Наблюдателни изследвания показват, че значителен дял от пациентите с висок сърдечносъдов риск не получават статинова терапия или се лекуват с дози, които не са достатъчни за постигане на препоръчителните липидни цели (20). Причините за това са комплексни, но сред тях доминират опасенията за хепатотоксичност, неправилната интерпретация на леките отклонения в чернодробните ензими и липсата на достатъчно координация между различните специалисти, участващи в грижата за тези пациенти (20–22). Това разминаване между доказателствата и клиничното поведение е един от най-важните практически проблеми в лечението на MASLD.

От гледна точка на избора на пациентите за терапия, статините трябва да се прилагат въз основа на общия сърдечносъдов риск, а не на наличието или отсъствието на чернодробна стеатоза като самостоятелен критерий. Наличието на MASLD обаче следва да се възприема като сигнал за повишен кардио-метаболически риск и като фактор, който налага по-внимателна оценка на дислипидемията и съпътстващите рискови състояния (15,21,22). Практически това означава, че при пациент с MASLD, дислипидемия и/или диабет, решението за започване на статинова терапия трябва да бъде активно, а не отложено поради чернодробното заболяване.

По отношение на безопасността, натрупаните данни показват, че статините са безопасни при пациенти с MASLD, включително при наличие на леко до умерено повишени трансaminaзи (23,25–27). Мета-анализи и систематични обзори демонстрират, че статиновата терапия не увеличава риска от клинично значима чернодробна увреда и в редица случаи е асоциирана с подобрене на чернодробните биохимични показатели (23,25–27). Това е от съществено значение за клиничната практика, тъй като именно

преувеличените страхове от хепатотоксичност най-често водят до неоправдано избягване на статини при пациенти, които реално имат висок сърдечносъдов риск.

Съвременните ръководства подчертават, че наличието на MASLD или леко повишени трансaminaзи не представлява противопоказание за започване на статинова терапия (15,28,36). Препоръчва се изходна оценка на чернодробните ензими преди започване на лечението, след което последващото проследяване трябва да бъде насочено от клиничната картина, а не от рутинно и прекомерно лабораторно мониториране. Този подход има важна практическа стойност, тъй като ограничава честото ненужно прекъсване на терапията при минимални и клинично незначими отклонения.

Правилната интерпретация на промените в чернодробните ензими е съществен елемент от клиничното приложение на статините. При пациентите с MASLD леките повишения на ALT и AST често отразяват активността на основното чернодробно заболяване, а не лекарствено-индуцирана увреда (29–34). Истинската статин-индуцирана хепатотоксичност е рядка, като обикновено се характеризира с по-изразено ензимно покачване, често съчетано с клинични симптоми и/или повишен билирубин (30–32). За разлика от това, транзиторните и умерени лабораторни флукутации не налагат автоматично прекратяване на терапията. Данните показват, че дори при пациенти с изходно повишени трансaminaзи започването на статинова терапия често е свързано със стабилизиране или подобрение на ензимните стойности при дългосрочно проследяване (33,34).

Практическият избор на интензивност на терапията следва да се ръководи от сърдечносъдовия риск, а не от самото наличие на MASLD. При пациенти с висок риск е оправдано използването на по-интензивни схеми, когато това е необходимо за постигане на липидните цели, като наличните данни не показват ясна връзка между по-високата доза и клинично значима хепатотоксичност при пациенти със стеатозна чернодробна болест (23,26,35). Това позволява терапията да бъде индивидуализирана според кардиоваскуларния профил, без неоправдана редуция на дозите поради страх от чернодробна токсичност.

От гледна точка на дългосрочната терапевтична стратегия, статините трябва да бъдат интегрирани в цялостен план за управление на MASLD, който включва контрол на телесното тегло, гликемията, артериалното налягане и начина на живот. Ръководствата подчертават, че лечението на дислипидемията е част от комплексното поведение при MASLD и не трябва да се разглежда изолирано от останалите кардиометаболитни интервенции (15,28,36). Този интегриран подход е особено важен, защото пациентите с MASLD рядко имат единствено чернодробно заболяване — в повечето случаи те имат цял набор от взаимно усилващи се рискови фактори.

В крайна сметка, клиничното приложение на статините при MASLD изисква преход от предпазливо и често неоправдано рестриктивно поведение към по-уверен, доказателствено базиран подход. Необходима е по-добра координация между гастроентеролози, хепатолози, кардиолози и общопрактикуващи лекари, така че пациентите с MASLD да получават адекватна липидопонижаваща терапия, когато тя е показана (20,37). Преодоляването на терапевтичния nihilизъм и правилното прилагане на препоръките имат потенциал не само да намалят сърдечносъдовите събития, но и да подобрят дългосрочната прогноза на тази високорискова популация

Заключение

Метаболитно-асоциираната стеатозна болест на черния дроб представлява мултисистемно заболяване, при което сърдечносъдовият риск доминира като водещ определящ фактор за прогнозата. В този контекст оптималното управление на

дислипидемията е ключов компонент от терапевтичния подход, а статините заемат централно място в редуцията на атеросклеротичния риск.

Наличните доказателства показват, че статините са ефективни и безопасни при пациенти с MASLD, включително при наличие на леко до умерено повишени чернодробни ензими. Въпреки това, те остават недостатъчно използвани в клиничната практика, основно поради персистиращи опасения за хепатотоксичност и неправилна интерпретация на лабораторните отклонения. Това води до пропускане на възможности за намаляване на сърдечносъдовия риск при популация с висок кардиометаболитен товар.

Съвременните препоръки ясно подчертават, че наличието на MASLD не представлява противопоказание за статинова терапия и че решението за лечение трябва да бъде основано на индивидуалния сърдечносъдов риск. Правилното приложение на статините изисква интегриран подход, включващ оценка на рисковия профил, рационален избор на терапевтична интензивност и адекватно проследяване.

От клинична гледна точка е необходимо преодоляване на терапевтичния nihilism и подобряване на координацията между различните медицински специалности, ангажирани в грижата за пациентите с MASLD. По-широкото и адекватно приложение на статините има потенциал не само да намали честотата на сърдечносъдовите събития, но и да подобри цялостната прогноза на тази високорискова популация.

Библиография

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi:10.1002/hep.28431. PMID:26707365.
2. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109. PMID:28930295.
3. Targher G, Day CP, Bonora E. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *J Hepatol*. 2010;53(6):1146–1154. doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004. PMID:20801661.
4. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):181–190. doi:10.1016/j.dld.2014.09.020. PMID:25458710.
5. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):230–245. doi:10.1038/nrcardio.2017.211. PMID:29362443
6. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47–S64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012. PMID:25920090.
7. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(4):305–311. doi:10.1097/MOL.0b013e32833c0e98. PMID:20581642.
8. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1239–1248. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.001. PMID:25814233.
9. VanWagner LB, Ning H, Lewis CE, Shay CM, Wilkins J, Carr JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(24):267–274. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.572. PMID:28449702.

10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484. PMID:34458905.
11. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology.* 2005;41(4):690–695. doi:10.1002/hep.20671. PMID:15789367.
12. Athyros VG, Katsiki N, Tziomalos K, et al. Statins and NAFLD: current evidence. *CurrVasc Pharmacol.* 2018;16(3):246–253. doi:10.2174/1570161115666170508123712. PMID:28474633.
13. Kim G, Lee SE, Lee YB, et al. Statin use and cardiovascular outcomes in NAFLD. *J Hepatol.* 2017;66(2):343–350. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.019. PMID:27712997.
14. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. Underuse of statins in patients with NAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(10):102–108. doi:10.1016/j.numecd.2015.07.002. PMID:26343792.
15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484. PMID:34458905.
16. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with NAFLD (GREACE Study). *Lancet.* 2010;376(9756):1916–1922. doi:10.1016/S0140-6736(10)61272-X. PMID:21109302.
17. Kim G, Lee SE, Lee YB, et al. Statin use and cardiovascular outcomes in NAFLD. *J Hepatol.* 2017;66(2):343–350. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.019. PMID:27712997.
18. Sinn DH, Kang D, Chang Y, et al. Statin use and reduced cardiovascular events in NAFLD. *Gut.* 2021;70(12):2337–2346. doi:10.1136/gutjnl-2020-322095. PMID:33361173.
19. Bril F, Portillo-Sanchez P, Lomonaco R, et al. Cardiovascular risk and statin therapy in NAFLD with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(4):419–426. doi:10.2337/dc16-1788. PMID:28126960.
20. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. Underuse of statins in patients with NAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(10):102–108. doi:10.1016/j.numecd.2015.07.002. PMID:26343792.
21. Byrne CD, Targher G. NAFLD and cardiovascular disease: evidence and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(10):567–580. doi:10.1038/nrgastro.2015.121. PMID:26211930.
22. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, et al. Statins and NAFLD: current evidence. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):246–253. doi:10.2174/1570161115666170508123712. PMID:28474633.
23. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. Efficacy and safety of statins for the treatment of NAFLD. *Dig Liver Dis.* 2015;47(1):4–11. doi:10.1016/j.dld.2014.09.020. PMID:25458710.
24. Bril F, Cusi K. Management of NAFLD in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(3):419–430. doi:10.2337/dc16-1787. PMID:28126961.
25. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, et al. Statins in the treatment of NAFLD: a meta-analysis. *Hepatology.* 2012;56(6):2128–2137. doi:10.1002/hep.25781. PMID:22467226.
26. Athyros VG, Katsiki N, Tziomalos K, et al. Statins and liver injury in NAFLD: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):246–253. doi:10.2174/1570161115666170508123712. PMID:28474633.
27. Kim G, Lee SE, Lee YB, et al. Statin use and improvement of liver enzymes in NAFLD. *J Hepatol.* 2017;66(2):343–350. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.019. PMID:27712997.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on NAFLD. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402.

- doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004. PMID:27062661.
29. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology*. 2005;41(4):690–695. doi:10.1002/hep.20671. PMID:15789367.
 30. Björnsson E. Statins and hepatotoxicity. *Liver Int*. 2017;37(2):173–178. doi:10.1111/liv.13203. PMID:27647765.
 31. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–966. doi:10.1038/ajg.2014.131. PMID:24935270.
 32. Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Gastroenterology*. 2014;147(1):114–121. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.014. PMID:24747145.
 33. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Evolving role of statins in patients with elevated liver enzymes. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1089–1094. doi:10.1016/j.amjcard.2006.11.060. PMID:17437735.
 34. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins on liver function in patients with NAFLD. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(5):873–883. doi:10.1185/030079906X104696. PMID:16684437.
 35. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to statins. 2012. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>.
 36. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of NAFLD. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(2):142–159. doi:10.1016/S2468-1253(19)30362-2. PMID:31959338.
 37. Athyros VG, Katsiki N, Tziomalos K, et al. Bridging the gap between cardiology and hepatology in NAFLD. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(3):246–253. doi:10.2174/1570161115666170508123712. PMID:28474633.