

**METANALISI ORIGINALE**

# SICUREZZA EPATICA DELLE STATINE NELLA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA. UNA REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI

## Hepatic safety of statins in nonalcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis

MATTIA CORONATI<sup>1</sup>, ARIANNA PANI<sup>2</sup>, ARIANNA DI ROCCO<sup>3</sup>, DANILO MENICHELLI<sup>1</sup>, GIANLUCA GAZZANIGA<sup>2</sup>, ALESSIO FARCOMENI<sup>4</sup>, LAURA D'ERASMO<sup>5</sup>, FRANCESCO ANGELICO<sup>3</sup>, MARIA DEL BEN<sup>1</sup>, FRANCESCO BARATTA<sup>1</sup>, DANIELE PASTORI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;

<sup>2</sup>Unità di Farmacologia Clinica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;

<sup>3</sup>Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma;

<sup>4</sup>Dipartimento di Economia e Finanza, Università di Roma Tor Vergata, Roma;

<sup>5</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

### SUMMARY

**Background.** The hepatic safety of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is not well established. We analyzed the differences in liver function tests, including alanine transaminase aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) in NAFLD patients, whether they were treated with statins.

**Methods.** Systematic review of MEDLINE via PubMed and EMBASE databases with meta-analyses of clinical trials investigating ALT, AST and GGT levels in NAFLD for statin treatment. The mean difference (MD) and the mean percentage change were calculated in the two groups.

**Results.** We included 22 studies totaling 2,345 patients with NAFLD. Overall, 16 studies were pre- and post-intervention, 5 cross-sectional and 1 combined cross-intervention / intervention study. In all but one of the intervention studies, patients had elevated baseline ALT, AST, and GGT levels.

Intervention studies showed decreased ALT values with an MD reduction of -27.2 U / L (95% CI -35.25 / -19.15) and an MD percentage reduction of -35.41% (95% CI -44.78 / -26.04). Additionally, AST values decreased after statin treatment in intervention studies with a MD of -18.82 U / L (95% CI -25.63 / -12.02) (percentage -31.78% 95% CI -41.45 / -22.11). Similarly, GGT levels decreased after statin treatment with a MD of -19.93 U / L (95% CI -27.10 / -12.77) (percentage -25.57% 95% CI -35.18 / -15.97). Cross-sectional studies showed no differences between AST and GGT values in patients with and without statins.

**Conclusions.** In the intervention studies, ALT, AST and GGT decreased after statin treatment with a mean percent difference of -35.41%, -31.78%, and -25.57%, respectively, while the cross-sectional studies did not show differences. Our data suggest that statins can be used safely in NAFLD patients, even when liver indices are slightly elevated.

**Keywords:** NAFLD, liver, safety, AST, ALT, GGT, statins.

## Introduzione

La prevalenza della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è in continuo aumento specialmente nei paesi occidentali (1) e si prevede che diventerà la principale causa di trapianto di fegato (2).

I pazienti con NAFLD sono spesso caratterizzati dalla presenza di disturbi cardio-metabolici, tra i più frequenti figurano l'alterata glicemia a digiuno/diabete, sovrappeso/obesità e dislipidemia. Queste condizioni definiscono la cosiddetta sindrome metabolica (MetS), di cui la NAFLD è stata a lungo considerata la sua manifestazione epatica (3). La presenza di MetS aumenta il rischio cardiovascolare nei pazienti con NAFLD (4-6). In particolare, la presenza di una dislipidemia aterogena, con elevati livelli di lipoproteine ricche di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C), rappresenta un importante fattore di rischio per eventi cardiovascolari (7, 8).

Per tale ragione, ai pazienti NAFLD viene spesso prescritto un trattamento con statine che risulta associato ad una sostanziale riduzione della mortalità cardiovascolare (9-11).

Il trattamento con statine è generalmente sicuro e ben tollerato dai pazienti (12, 13). Tuttavia, una minoranza di pazienti può manifestare effetti collaterali come mialgia, raramente associata a rhabdomiolisi e, meno frequentemente, aumento degli enzimi epatici (14, 15). Pertanto, aumenti asintomatici e transitori delle aminotransferasi potrebbero verificarsi nello 0,1-3% dei pazienti mentre l'insufficienza epatica fulminante è un evento estremamente raro (2 su 1 milione di pa-

zienti trattati) (16). Il tasso di interruzione del trattamento dei pazienti a causa di questi effetti è variabile: oscilla dall'1,8% [17] al 12% (18) ed è particolarmente associato ad un successivo aumento del rischio di complicanze cardiovascolari (19).

La prescrizione di statine può essere difficile nei pazienti con malattia epatica cronica, specialmente quando è presente un aumento degli enzimi epatici (20, 21). Nonostante un consenso comune sul fatto che le statine possano essere prescritte in modo sicuro ai pazienti affetti da NAFLD (22), mancano ancora dati concreti a sostegno di questa raccomandazione.

Abbiamo eseguito una revisione sistematica e una metanalisi di studi clinici che indagano la sicurezza del trattamento con statine nei pazienti con NAFLD. In particolare, è stato analizzato l'effetto della terapia con statine sui livelli di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato transaminasi (AST) e gamma-glutamyl transferasi (GGT).

## Metodi

### *Selezione degli studi per l'inclusione*

Abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura cercando su MEDLINE, tramite i database PubMed ed EMBASE per studi osservazionali, randomizzati (RCT) e pre-post intervento, utilizzando una combinazione dei seguenti termini e parole chiave MESH per PubMed: *following MESH terms and keywords for PubMed*: "NAFLD", "hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors", "statins", "pitavastatin", "lovastatin", "fluvastatin", "simvastatin", "atorvastatin", "transaminases", "aspartate aminotransferases", "alanine transaminase", "gamma-glutamyl-transferase", "AST", "ALT", "GGT", "liver enzymes" and "liver function tests".

La ricerca su EMBASE includeva i seguenti Emtree e parole chiave: "hydroxy-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Daniele Pastori

E-mail: daniele.pastori@uniroma1.it

methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor” AND “nonalcoholic fatty liver” AND “human”/de AND (“article”/it OR “article in press”/it) AND “clinical article”/de, riportando 21 risultati.

L’ultima ricerca è stata eseguita il 24 aprile 2020. La ricerca è stata eseguita senza limiti temporali.

#### *Tipologia di studi per l’inclusione*

Abbiamo incluso tutti gli articoli clinici che riportavano il valore delle transaminasi prima e dopo la somministrazione di statine e studi caso-controllo che riportavano il valore delle transaminasi sia nei casi che nei controlli. Abbiamo incluso solo articoli di riviste in lingua inglese con testo completo disponibile. Sono stati esclusi studi che comprendevano meno di 15 pazienti. Abbiamo escluso: *case report / series*, editoriali / commenti, lettere, revisioni, metanalisi e studi sperimentali. Infine, abbiamo escluso gli studi di intervento che testavano l’effetto delle statine in associazione con altri farmaci. Quando uno studio riportava sia i dati derivati dalle statine da sole che combinate con altri farmaci, solo i primi dati sono stati inclusi nella metanalisi. Non è stato trovato alcun RCT. Abbiamo incluso 22 studi (16 studi pre-post-intervento, 5 studi trasversali e 1 studio che riportava sia dati trasversali che interventistici).

#### *Selezione degli studi*

Il processo di selezione degli studi è stato eseguito secondo le linee guida PRISMA. Due medici (FB, DP) hanno esaminato in modo indipendente i titoli e gli *abstract* dei manoscritti individuati attraverso le ricerche nel *database* per identificare gli studi potenzialmente idonei a un’ulteriore valutazione. Un terzo medico (MDB) ha esaminato gli studi idonei in termini di adeguatezza e completezza. La selezione dello studio è stata eseguita in più fasi. Nella prima fase

studi potenzialmente rilevanti sono stati ottenuti tramite ricerche combinate di banche dati elettroniche utilizzando le parole chiave sopra menzionate. Successivamente, sono stati esclusi gli studi non in lingua inglese, che non coinvolgevano esseri umani o che non affrontavano l’argomento dello studio. Nella seconda fase, gli studi sono stati esaminati e selezionati in base ai criteri di inclusione ed esclusione. Infine, FB e DP hanno raccolto indipendentemente i dati.

#### *Rischio di Bias*

Il rischio di *bias* è stato stimato dal “Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies (RoBANS)” (<https://abstracts.cochrane.org/2011-madrid/risk-bias-assessment-tool-non-randomized-studies-robans-development-and-validation-new>) comprendente 6 domini quali:

- punto 1: selezione dei partecipanti (selection bias);
- punto 2: variabili confondenti (confounding bias);
- punto 3: misurazione dell’intervento/esposizione (performance bias);
- punto 4: accecamento della valutazione dei risultati (detection bias);
- punto 5: dati su risultati incompleti (attrition bias);
- punto 6: segnalazione selettiva dei risultati (reporting bias).

#### *Risultati*

Gli *endpoint* considerati erano la differenza media (MD) e le differenze medie percentuali nei livelli di AST, ALT e GGT tra i pazienti che usavano o meno statine.

#### *Analisi dei dati*

Le variabili continue sono state riportate come medie con deviazioni standard (SD). Quando i dati erano riportati come mediane e IQR, le medie e le SD sono state approssimativamente stimate mediante il me-

todo descritto da Wan et al. (23). Le differenze medie, le differenze medie percentuali e il loro errore standard sono stati calcolati per gli studi trasversali. Il metodo delta è stato utilizzato per calcolare l'errore standard asintotico della differenza media percentuale (24). Negli studi pre-post, le medie pre/post-intervento sono state trasformate in una differenza media e in una differenza media percentuale; le deviazioni standard sono state imputate secondo Marinho et al. (25), seguendo le raccomandazioni contenute nel "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions".

Le stime aggregate sono state ottenute mediante un modello ad effetti casuali. I risultati sono mostrati in *forest plots*, con il 95% di intervallo di confidenza (IC). Un'analisi di sottogruppo è stata eseguita dopo la stratificazione mediante disegno di studio (interventistica vs. osservazionale). L'eterogeneità è stata valutata con la statistica *Q* e *I*<sup>2</sup> di Moran e interpretata qualitativamente come bassa (25-50%), moderata (50%-75%) e alta (75%-100%).

Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il *software* R (R Development Core Team) versione 3.6.1, con pacchetti "rmeta" e "metafor". Tutti i valori *p* erano a due code e il livello di significatività statistica è stato fissato a 0,05.

## Risultati

### Caratteristiche degli studi inclusi

La *Tabella 1* riassume le caratteristiche dello studio, la diagnosi di NAFLD e l'indicazione al trattamento con statine. Non è stato trovato alcun RCT. Abbiamo incluso 22 studi, 16 studi pre-post, 5 trasversali e 1 studio che riportava sia dati al basale che post-intervento (*Tabella 1*).

Sono stati inclusi un totale di 2.345 pazienti affetti da NAFLD, 1.000 provenienti da studi di intervento pre/post e 1.345 da studi osservazionali (*Tabella 1*). In 8 studi di intervento su 16 la diagnosi di NAFLD è stata confermata mediante biopsia, in 4 tramite risultati di *imaging*, in 4 studi attraverso l'incremento sierico degli enzimi

**Tabella 1 – Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi.**

Anno/ Autore	Progettazione dello studio	Diagnosi NAFLD	Impostazione/ indicazione alla statina	Tipo e dose delle statine	Età (anni)	Donne (%)	Totale pazienti
<b>Studi osservazionali</b>							
2003 Kiyici (39)	Studio interventistico pre-post	Biopsia epatica	Trattamento NAFLD; Incremento ALT	Atorvastatina 10 mg	50.2	55.56	27
2004 Hatzitollos (40)	Studio interventistico pre-post	Biopsia epatica, US e TAC	Dislipidemia mista (Fredrickson tipo IIb); Incremento ALT	Atorvastatina 20 mg	53.0	53.57	28
2006 Antonopoulos (41)	Studio interventistico pre-post	US epatica	Pazienti iperlipidemici	Rosuvastatina 10 mg	56.0	28.30	23
2006 Athyros (42)	Studio interventistico pre-post	US epatica	Assenza di diabete	Atorvastatina 20 mg	60.0	35.00	63
2008 Hyogo (35)	Studio interventistico pre-post	Biopsia epatica	–	Atorvastatina 10 mg	52.5	35.48	31

Continua >>>

Continua &gt;&gt;&gt;

Anno/ Autore	Progettazione dello studio	Diagnosi NAFLD	Impostazione/ indicazione alla statina	Tipo e dose delle statine	Età (anni)	Donne (%)	Totale pazienti
<b>Studi osservazionali</b>							
2009 Abel (43)	Studio interventistico pre-post	ALT >40 U/L o AST >37 U/L negli uomini; ALT o AST >31 U/L nelle donne	Diabete ben controllato	Simvastatina 20 mg	58.6	46.15	26
2010 Kimura (44)	Studio interventistico pre-post	Biopsia epatica	Dislipidemia	Atorvastatina 10 mg	50.2	32.56	43
2010 Greace (45)	Analisi post-hoc RCT	ALT >45 e <135 U/L o AST >37 e <101 U/L	Prevenzione secondaria	Atorvastatina da 10 a 80 mg	60	21	227
2011 Hyogo (46)	Studio interventistico pre-post	Biopsia epatica	–	Pitavastatina 2 mg	50.6	55.00	20
2011 Maroni (26)	Retrospectivo	US epatica e valori anomali degli enzimi epatici (AST ≥33 U/L e/o ALT ≥33 U/L; e/o GGT ≥49 U/L).	Dislipidemia	Atorvastatina (n=19) Simvastatina (n=11) Rosuvastatina (n=10) Fluvastatina (n=2) Lovastatina (n=1)	54.5	30.23	43
2012 Han-1 (47)	Studio interventistico pre-post	Aumento ALT ≥1,25 volte e ≤2,5 volte 40 UI/L	Pazienti iperlipidemici	Atorvastatina 10-20 mg	54.9	46.03	85
2012 Han-2 (47)	Studio interventistico pre-post	Aumento ALT ≥1,25 volte e ≤2,5 volte 40 UI/L	Pazienti iperlipidemici	Pitavastatina 2-4 mg	55.8	46.97	88
2012 Hyogo (48)	Studio interventistico pre-post	Biopsia epatica	Pazienti iperlipidemici	Atorvastatina 10 mg	50.0	33.30	42
2012 Nakahara (49)	Studio interventistico pre-post	Biopsia epatica	Pazienti iperlipidemici	Rosuvastatina 2,5 mg	46.3	57.89	19
2015 Derosa (50)	Studio interventistico pre-post	US epatica	Pazienti normo- colesterolemici ipertesi	Simvastatina 20 mg	–	49.6	139
2017 Occhiali (51)	Studio interventistico pre-post	Biopsia epatica	Prediabete/diabete	Simvastatina (67%) Rosuvastatina (21%) Atorvastatina e Pravastatina (12%)	–	–	19
2017 Cioboată [52]	Studio interventistico pre-post	Biopsia epatica	Pazienti iperlipidemici	Atorvastatina 20 mg	–	–	57
2018 Hadzi- Petrushev (53)	Studio interventistico pre-post	US epatica	–	Atorvastatina 20 mg	43.0	0.00	20

Continua &gt;&gt;&gt;

Continua &gt;&gt;&gt;

Studi trasversali								
Anno/ Autore	Diagnosi NAFLD	Impostazione/ indicazione alla statina	Tipo e dose delle statine	Età (anni)	Donne (%)	Totale pazienti	Statina in atto (n)	Statina non in atto (n)
2006 Dallas Heart Study (54)	Spettroscopia MR	Dallas Heart Study	Simvastatina (48%) Atorvastatina (32%) Pravastatina (12%) Fluvastatina (6%) Cervastatina (1%) Lovastatina (1%)	45.7	–	638	54	584
2007 Ekstedt (55)	Biopsia epatica	Aumento cronico di ALT e AST	Simvastatina (n=11) Atorvastatina (n=5) Pravastatina (n=1)	60.7	29.41	68	17	51
2016 Nascimbeni (56)	Biopsia epatica	Diabete	Atorvastatina (n=82) Rosuvastatina (n=24) Simvastatina (n=23) Pravastatina (n=10) Fluvastatina (n=3) Statine + ezetimibe (n=10)	53.0	60.00	343	154	192
2017 Occhiali (51)	Biopsia epatica	Prediabete/ diabete	8% in terapia ad alta intensità e 79% in terapia ad intensità moderata	50.6	29.70	101	38	63
2017 Del Ben (21)	US epatica	ASCVD	Non segnalato	59.9	35.29	442	230	212
2020 Khoo (57)	US epatica / CT / MR	NAFLD ·	Simvastatina (68,6%) Atorvastatina (21,6%) Rosuvastatina (8,6%) Lovastatina (0,5%) Pravastatina (0,5%)	54.3	47.90	428	185	243

ALT: alanina aminotransferasi, ASCVD: malattia cardiovascolare aterosclerotica, AST: aspartato transaminasi, TC: tomografia computerizzata, GGT: gamma-glutamyl transferasi, MR: risonanza magnetica, NAFLD: steatosi epatica non alcolica, US: ultrasuoni.

epatici, e in 2 studi mediante biopsia epatica combinata a US e *imaging* o enzimi epatici (Tabella 1).

L'età media dei pazienti variava dai 43 a 60 anni e la percentuale di donne oscillava dallo 0,0% al 60% (Tabella 1). Per quanto riguarda la tipologia di statina, l'Atorvastatina 10-20 mg era presente in 10 studi, Pitavastatina 2-4 mg in 2, Rosuvastatina 2,5 e 10 mg in 2, due studi hanno utilizzato Simvastatina 20 mg e due studi più di una statina (Maroni et al & Bril et al.). La durata dell'intervento variava dai 3 ai 24 mesi.

#### Rischio di bias degli studi inclusi

Il rischio di *bias* per gli studi pre-post e trasversali è riportato in Figura 1. Tutti gli studi osservazionali sono stati valutati ad alto rischio complessivo di *bias*, dovuto principalmente alla mancanza di *blinding* nella valutazione dei risultati (detection bias) e nella selezione del risultato riportato (reporting bias).

#### ALT, AST e GGT

Tutti i pazienti inclusi negli studi di intervento avevano un valore medio di ALT >40 U/L, AST >35 U/L e GGT >50

Before-After Studies						
Author (year)	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6
Kiyici, 2003	●	●	●	●	●	●
Hatzitollos, 2004	●	●	●	●	●	●
Antonopoulos, 2006	●	●	●	●	●	●
Athyros, 2006	●	●	●	●	●	●
Hyogo, 2008	●	●	●	●	●	●
Abel, 2009	●	●	●	●	●	●
Kimura, 2010	●	●	●	●	●	●
GREACE, 2010	●	●	●	●	●	●
Hyogo, 2011	●	●	●	●	●	●
Maroni, 2011	●	●	●	●	●	●
Han, 2012	●	●	●	●	●	●
Hyogo, 2012	●	●	●	●	●	●
Nakahara, 2012	●	●	●	●	●	●
Derosa, 2015	●	●	●	●	●	●
Bril, 2017	●	●	●	●	●	●
Ciobaată, 2017	●	●	●	●	●	●
Hadzi-Petrushev, 2018	●	●	●	●	●	●
Cross sectional Studies						
Author (year)	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6
Dallas Heart Study, 2006	●	●	●	●	●	●
Ekstedt, 2007	●	●	●	●	●	●
Nascimbeni, 2016	●	●	●	●	●	●
Bril, 2017	●	●	●	●	●	●
Del Ben, 2017	●	●	●	●	●	●
Khoo, 2020	●	●	●	●	●	●

**Figura 1** - Lo strumento "Risk of Bias Assessment per studi non randomizzati" (RoBANS) (rosso: alto rischio, giallo: rischio poco chiaro, verde: basso rischio).

U/L, ad eccezione di Maroni 2011[26] (Tabella 2).

Nei pazienti trattati con statine, la differenza media globale del valore di ALT è stata di -21,82 U/l (95%CI -29,06/-14,58) con una riduzione della MD percentuale del -29,38% (95%CI -37,81/-20,95).

Questa differenza è risultata più evidente negli studi di intervento che hanno mostrato una riduzione media delle ALT di -27,2 U/l (95%CI -35,25/-19,15) e una riduzione della MD percentuale di -35,41% (95%CI -44,78/-26,04), mentre è stata meno significativa in quelli trasversali -5,85 U/l (95%CI -12,19/0,49) (percentuale -12,18 U/l, 95%CI -21,60/-2,75) (Figura 2).

La differenza media globale dei valori di AST nei pazienti trattati con statine è stata di -15,25 U/l (95%CI -21,40/-9,11) con una riduzione MD percentuale del -25,91% (IC 95%-35,17/-16,65). Questa differenza è risultata significativa negli studi di intervento -18,82 U/l (95%CI -25,63/-12,02) (percentuale -31,78% 95%CI -41,45/-22,11) ma non in quelli trasversali (Figura 3).

Per quanto riguarda la GGT, nei pazienti trattati con statine, la differenza media globale è stata di -15,78 U/l (95%CI -23,16/-8,40) con una riduzione percentuale del

**Tabella 2** - Test di funzionalità epatica prima e dopo il trattamento con statine negli studi interventistici (gruppo A) e in pazienti che assumono o meno statine in studi trasversali (gruppo B).

Anno/Autore	ALT prima delle statine	ALT dopo statine	AST prima delle statine	AST dopo statine	GGT prima delle statine	GGT dopo statine
<b>Gruppo A. Studi interventistici</b>						
2003 Kiyici (39)	81.8	44.8	45.4	32.1	64.2	37.2
2004 Hatzitollos (40)	115.0	76.6	68.0	46.0	98.0	33.0
2006 Antonopoulos (41)	90.9	28.30	38.0	30.4	52.0	39.7
2006 Athyros (42)	54.0	32.0	38.0	25.0	52.0	33.0
2008 Hyogo (35)	89.4	35.9	51.1	25.8	87.0	51.0
2009 Abele (43)	66.6	29.5	51.1	25.8	87.0	51.0
2010 Kimura (44)	61.8	56.2	48.9	33.1	90.3	65.0
2010 Greace (45)	57.0	37.0	49.0	26.0	70.0	38.0

Continua >>>

Continua >>>

Anno/Autore	ALT prima delle statine	ALT dopo statine	AST prima delle statine	AST dopo statine	GGT prima delle statine	GGT dopo statine
<b>Gruppo A. Studi interventistici</b>						
2011 Hyogo (46)	102.1	68.2	62.6	41.8	94.5	59.6
2011 Maroni (26)	37.6	44.7	26.3	34.3	59.0	86.5
2012 Han-1 (47)	58.7	53.3	44.5	41.5	79.9	68.8
2012 Han-2 (47)	56.4	51.3	39.5	39.0	75.7	64.8
2012 Hyogo (48)	89.0	56.6	48.0	33.0	90.4	65.1
2012 Nakahara (49)	68.7	50.3	40.1	33.8	78.7	61.4
2015 Derosa-1 (50)	58.0	36.0	36.0	38.0	-	-
2015 Derosa-2 (50)	55.0	38.0	58.0	39.0	-	-
Occhiali 2017 (51)	66.0	38.0	48.0	31.00	-	-
2017 Ciobotă (52)	82.6	43.6	83.1	43.3	53.0	43.1
2018 Hadzi-Petrushev (53)	41.9	30.8	42.7	24.2	-	-
<b>Gruppo B. Studi trasversali</b>						
	ALT con statine	ALT senza statine	AST con statine	AST senza statine	GGT con statine	GGT senza statine
2006 Dallas Heart Study (54)	30.0	25.0	-	-	-	-
2007 Ekstedt (55)	61.0	63.0	35.0	36.0	-	-
2016 Nascimbeni (56)	42.0	39.0	32.0	31.0	50.0	54.0
Occhiali 2017 (51)	75.0	57.0	53.0	43.0	-	-
2017 Del Ben (21)	34.5	29.0	25.8	23.9	44.5	43.8
2020 Khoo (57)	44.3	46.6	31.2	36.8	45.8	54.5

Tutti i valori sono espressi come U/L. Cfr. tabella 1 per le abbreviazioni.

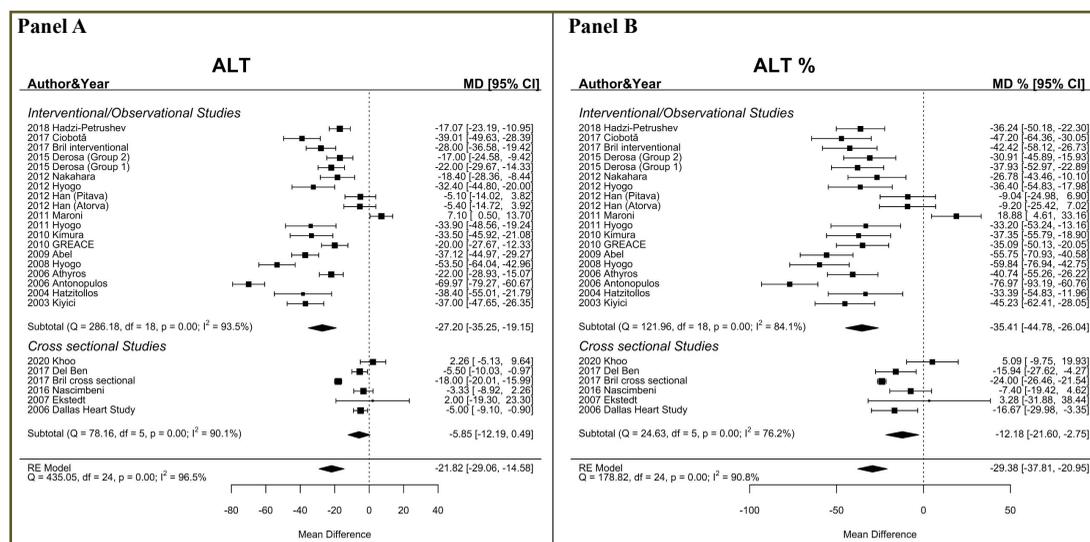
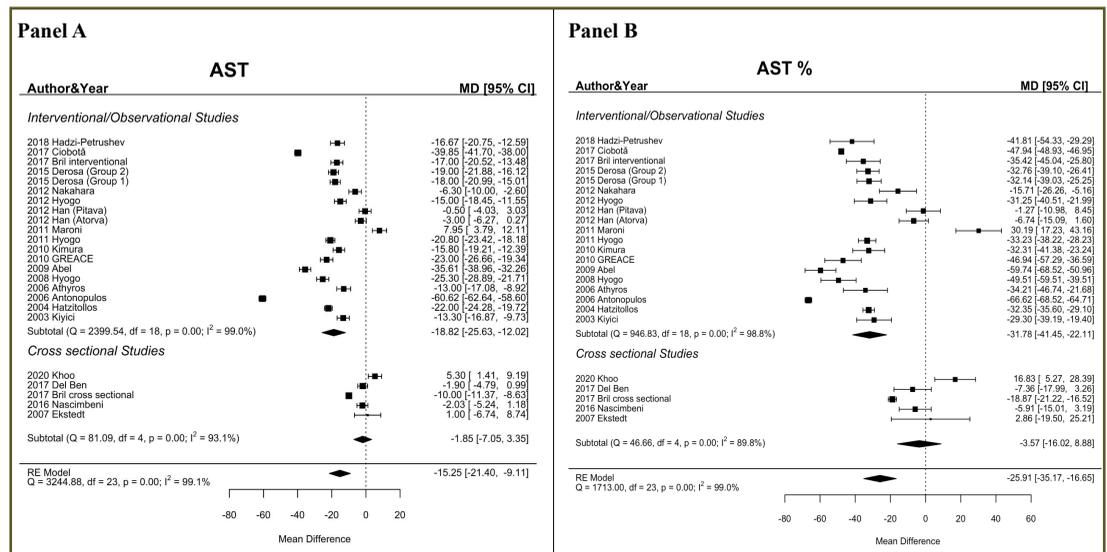
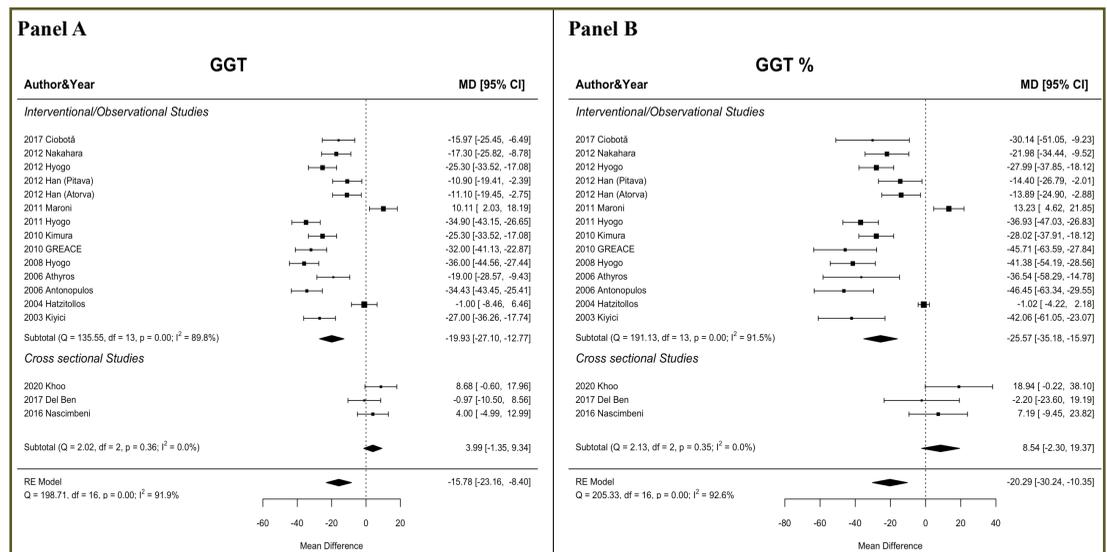


Figura 2 - Variazioni dei livelli di ALT (differenza della media, pannello A; differenza percentuale, pannello B) in base al trattamento con statine.



**Figura 3** - Variazioni dei livelli di AST (differenza della media, Panel A; differenza percentuale, Panel B) in base al trattamento con statine.



**Figura 4** - Variazioni dei livelli di GGT (differenza della media, Panel A; differenza percentuale, Panel B) in base al trattamento con statine.

-20,29% (95%CI -30,24/-10,35). Questa differenza è stata più evidente negli studi di intervento -19,93 U/l (95%CI -27,10/-12,77) (percentuale -25,57% 95%CI -35,18/-15,97), mentre non era significativa in quelli osservazionali (Figura 4).

## Discussione

Questa metanalisi fornisce dati aggregati riguardo la sicurezza del trattamento con statine nei pazienti con NAFLD. I nostri risultati mostrano che i pazienti con

NAFLD con prescrizione di statine in studi interventistici pre-post hanno avuto una riduzione dei valori basali per tutti gli esiti di sicurezza analizzati (ALT, AST e GGT). Questa evidenza appare ancora più importante se si considera che quasi tutti i pazienti trattati con statine avevano livelli basali di enzimi epatici elevati, rafforzando l'evidenza che la terapia con statine può essere sicura nei pazienti con NAFLD anche quando un danno epatico è clinicamente evidente.

I nostri risultati si aggiungono alle precedenti evidenze emerse da uno studio retrospettivo su 4.024 pazienti iperlipidemici, dove soggetti con elevati livelli di enzimi epatici, trattati con statine, non hanno mostrato alcun aumento del rischio epatotossico (27). Inoltre, dati su oltre 11.000 pazienti provenienti da studi clinici randomizzati hanno mostrato che le statine, in particolare l'atorvastatina, hanno migliorato la NAFLD/NASH e ridotto di due volte gli eventi rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale (28). Infine, nel 2013 una meta-analisi Cochrane, che includeva solo due ridotti RCT, ha mostrato una riduzione degli enzimi epatici dopo l'uso di statine (20).

I nostri dati indicano che i medici non dovrebbero essere scoraggiati a prescrivere statine ai pazienti con NAFLD, anche quando è presente un lieve aumento degli enzimi epatici sierici. Difatti, un danno epatico indotto da farmaci (DILI) clinicamente significativo, causato da statine, risulta molto raro. Bjornsson et al. (29), estraendo i dati dal Comitato Consultivo Svedese per le reazioni avverse, ha rilevato che, nel periodo 1988-2010, solo 1 paziente a cui è stata prescritta la statina ha necessitato di un trapianto di fegato e solo 2 persone sono morte a seguito di un DILI. Inoltre, l'incidenza stimata di DILI (definita da un valore di aminotransferasi 5 volte

maggiore il normale limite superiore (ULN) e/o fosfatasi alcalina  $>2x$  ULN o bilirubina  $>2x$  ULN) è stata di  $1,6 \times 10^{-4}$  anni-persona. La maggior parte dei DILI indotti dalle statine sono conseguenza di un effetto idiosincratco. Tuttavia, essendo la maggior parte delle statine metabolizzate dal CYP3A4, l'uso concomitante di un farmaco che inibisce tale enzima potrebbe favorire l'aumento della concentrazione sierica di atorvastatina, simvastatina e lovastatina e può favorire l'aumento degli enzimi epatici (30, 31). Inoltre, i medici dovrebbero eseguire indagini di laboratorio e strumentali per escludere altre possibili cause responsabili dell'aumento degli enzimi epatici sierici (32).

I meccanismi responsabili dell'associazione benefica tra l'uso di statine e la riduzione degli enzimi epatici possono essere diversi. La riduzione del contenuto lipidico epatico indotta dalle statine potrebbe comportare una minore infiammazione epatica e stress ossidativo, con una minore perossidazione lipidica e formazione di ox-LDL, che risultano aumentati nei pazienti con NAFLD e potrebbero contribuire alla progressione della malattia (33). In uno studio sperimentale, l'atorvastatina è stata associata ad un aumento dell'attività di alcuni enzimi antiossidanti, tra cui superossido dismutasi e glutatione perossidasi (34). Inoltre, i pazienti con NAFLD con prescrizione di atorvastatina per dislipidemia hanno mostrato un aumento dei livelli di adiponectina antinfiammatoria e una riduzione del fattore di necrosi tumorale-alfa (35).

Le statine possono anche esercitare un effetto diretto sul fegato, come suggerito da studi sperimentali che mostrano una modulazione della fibrosi epatica e dell'infiammazione da parte delle statine (36). Tutti questi meccanismi possono giustificare il minor rischio di scompenso epatico e carcinoma epatocellular che è stato de-

scritto in pazienti con malattia epatica trattati con statine (37).

Infine, l'interruzione del trattamento con statine ha comportato un aumento del rischio cardiovascolare in diversi contesti clinici (38), suggerendo che i benefici nel proseguimento del trattamento con statine superano i rischi putativi.

Sfortunatamente, non erano presenti sufficienti dati per comprendere se la riduzione degli enzimi epatici fosse parallela all'abbassamento del colesterolo o se questo effetto fosse correlato ad una azione diretta / pleiotropica delle statine. Inoltre, abbiamo anche ipotizzato che il miglioramento degli enzimi epatici potrebbe essere correlato alla perdita di peso corporeo. Tuttavia, i dati disponibili non supportano questa ipotesi, in quanto solo in uno studio interventistico (Athyros 2006) il BMI è migliorato dopo la terapia con statine mentre in tutti gli altri studi non è stato riportato alcun cambiamento del BMI dopo la terapia con statine.

#### *Punti di forza e limiti*

Nella maggior parte degli studi interventistici, la NAFLD è stata diagnosticata mediante biopsia epatica o tecniche di imaging di secondo livello come la TC o la spettroscopia MR, dando così robustezza ai loro risultati. Al contrario, la diagnosi di NAFLD era più eterogenea negli studi osservazionali, che ricorrevano agli US epatici o ai marcatori biochimici (enzimi epatici, FLI). Ciò è dovuto principalmente al-

l'impossibilità di eseguire la biopsia epatica su grandi popolazioni e ciò può giustificare il diverso risultato tra le due tipologie di studio. Un limite di questa analisi è dovuto alla mancanza di dati provenienti da studi randomizzati controllati (RCT), dato che tutti gli studi interventistici prevedevano interventi a braccio singolo, non in cieco o analisi post-hoc di RCT. Nonostante la maggior parte degli studi abbia utilizzato l'atorvastatina, non è possibile trarre conclusioni sull'effetto delle diverse statine sugli enzimi epatici. Inoltre, nessuno studio ha analizzato l'effetto delle statine ad altissima intensità (atorvastatina 40 mg o rosuvastatina 20 mg) o ha confrontato direttamente l'effetto di diverse statine. Infine, i nostri dati dovrebbero essere interpretati con cautela data l'elevata eterogeneità tra gli studi.

#### **Conclusioni**

La nostra analisi mostra che i pazienti NAFLD, con prescrizione di statine, hanno una significativa riduzione dei livelli di enzimi epatici. Tali dati supportano l'uso sicuro delle statine in questi pazienti.

DP: concettualizzazione e progettazione dello studio, cura dei dati, scrittura, revisione del manoscritto, garante del manoscritto; MC, FB, AP, DM, GG: cura dei dati, scrittura e revisione del manoscritto; ADR e AF: analisi formale e revisione del manoscritto; MC, FA, LDE, MDB: scrittura e revisione del manoscritto.

#### **RIASSUNTO**

**Sfondo.** La sicurezza epatica delle statine nei pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD) non è ben definita. Abbiamo analizzato le differenze nei test di funzionalità epatica, tra cui alanina transaminasi aminotransferasi (ALT), aspartato transaminasi (AST) e gamma-glutamyl transpeptidasi (GGT) in pazienti NAFLD, trattati o meno con statine.

**Metodi.** Revisione sistematica su MEDLINE tramite database PubMed e EMBASE con metanalisi di studi clinici che hanno indagato i livelli di ALT, AST e GGT nella NAFLD relativamente al trattamento con statine. Nei due gruppi sono state calcolate la differenza media (MD) e la variazione media percentuale.

**Risultati.** Abbiamo incluso 22 studi per un totale di 2.345 pazienti con NAFLD. Complessivamente, 16 studi erano pre e post-intervento, 5 trasversali e 1 studio combinato trasversale/intervento. In tutti gli studi di intervento, ad eccezione di uno, i pazienti avevano livelli basali di ALT, AST e GGT aumentati. Gli studi di intervento hanno mostrato valori diminuiti di ALT con una riduzione MD di -27,2 U/l (95%IC -35,25/-19,15) e una riduzione percentuale MD di -35,41% (95%CI -44,78/-26,04). Inoltre, i valori di AST si sono ridotti dopo il trattamento con statine negli studi di intervento con una MD di -18,82 U/l (95%CI -25,63/-12,02) (percentuale -31,78% 95%CI -41,45/-22,11). Allo stesso modo, i livelli di GGT si sono ridotti dopo il trattamento con statine con una MD di -19,93 U / l (95% CI -27,10 / -12,77) (percentuale -25,57% 95% CI -35,18 / -15,97). Gli studi trasversali non hanno mostrato differenze tra valori di AST e GGT nei pazienti con e senza statine.

**Conclusioni.** Negli studi di intervento, ALT, AST e GGT si sono ridotti dopo il trattamento con statine con una differenza media percentuale rispettivamente di -35,41%, -31,78% e -25,57% mentre gli studi *cross-sectional* non hanno mostrato differenze. I nostri dati suggeriscono che le statine possono essere utilizzate in modo sicuro nei pazienti con NAFLD, anche quando gli indici epatici sono lievemente aumentati.

**Parole chiave:** NAFLD, fegato, sicurezza, AST, ALT, GGT, statine.

## Bibliografia

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11-20.
2. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-555.
3. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Maccioni D, Antonini TM, Alessandri C. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003; 18: 588-594.
4. Karajamaki AJ, Bloigu R, Kauma H, Kesaniemi YA, Koivurova OP, Perkiomaki J, Huikuri H, Ukkola O. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes. *Metabolism: clinical and experimental* 2017; 66: 55-63.
5. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73: 948-963.
6. Pastori D, Sciacqua A, Marcucci R, Del Ben M, Baratta F, Violi F, Pignatelli P, group A-As. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), metabolic syndrome and cardiovascular events in atrial fibrillation. A prospective multicenter cohort study. *Internal and emergency medicine* 2021.
7. Pastori D, Baratta F, Novo M, Cocomello N, Violi F, Angelico F, Del Ben M. Remnant Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of clinical medicine* 2018; 7.
8. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Panel EASC. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345-1361.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
10. Pastori D, Farcomeni A, Milanese A, Del Sole F, Menichelli D, Hiatt WR, Violi F. Statins and Major Adverse Limb Events in Patients with Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis and haemostasis* 2020; 120: 866-875.
11. Pastori D, Baratta F, Di Rocco A, Farcomeni A, Del Ben M, Angelico F, Violi F, Pignatelli P, Lip GYH. Statin use and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 100,287 patients. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 2021; 165: 105418.

12. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozoglu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ, European Atherosclerosis Society Consensus P. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European heart journal* 2018.
13. Reiner Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 453-64.
14. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nature reviews Cardiology* 2018; 15: 757-69.
15. Šimić I, Reiner Ž. Adverse effects of statins - myths and reality. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1220-1226.
16. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clinics in liver disease* 2007; 11: 597-613, vii.
17. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *The American journal of cardiology* 2006; 97: 61-67.
18. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *Journal of clinical lipidology* 2013; 7: 472-483.
19. Marrs JC, Kostoff MD. Discontinuation of Statins: What Are the Risks? *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 41.
20. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Naseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 12: CD008623.
21. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L, Pastori D, Loffredo L, Averna M, Violi F, Angelico F. Under-prescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2017; 27: 161-167.
22. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2015; 47: 4-11.
23. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC medical research methodology* 2014; 14: 135.
24. Wolter KM. *Introduction to Variance Estimation*: New York: Springer, 1985.
25. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003: CD002278.
26. Maroni L, Guasti L, Castiglioni L, Marino F, Contini S, Macchi V, De Leo A, Gaudio G, Tozzi M, Grandi AM, Cosentino M, Venco A. Lipid targets during statin treatment in dyslipidemic patients affected by nonalcoholic fatty liver disease. *The American journal of the medical sciences* 2011; 342: 383-387.
27. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-1292.
28. Doumas M, Imprialos K, Dimakopoulou A, Stavropoulos K, Binas A, Athyros VG. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current pharmaceutical design* 2018; 24: 4587-4592.
29. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56: 374-380.
30. Karahalil B, Hare E, Koç G, Uslu İ, Şentürk K, Özkan Y. Hepatotoxicity associated with statins. *Arh Hig Rada Toksikol* 2017; 68: 254-260.
31. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 565-581.
32. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task F. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *Journal of clinical lipidology* 2014; 8: S47-S57.
33. Ferro D, Baratta F, Pastori D, Cocomello N, Colantoni A, Angelico F, Del Ben M. New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and Oxidative Stress. *Nutrients* 2020; 12.
34. Goodarzi Z, Karami E, Yousefi S, Dehdashti A, Bandegi AR, Ghanbari A. Hepatoprotective effect of atorvastatin on Cadmium chloride induced hepatotoxicity in rats. *Life sciences* 2020; 254: 117770.
35. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K. Efficacy of atorvastatin for the

- treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism: clinical and experimental* 2008; 57: 1711-1718.
36. Vargas JI, Arrese M, Shah VH, Arab JP. Use of Statins in Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Current Views and Prospects. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 43.
  37. Kamal S, Khan MA, Seth A, Cholankeril G, Gupta D, Singh U, Kamal F, Howden CW, Stave C, Nair S, Satapathy SK, Ahmed A. Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis, Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology* 2017.
  38. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *European heart journal* 2019; 40: 3516-3525.
  39. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2003; 17: 713-718.
  40. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I, Haritanti P, Lefkopoulou A, Karagiannopoulou G, Tzioufa V, Dimitrios K. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2004; 23: 131-134.
  41. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, Kokkoris S, Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006; 184: 233-234.
  42. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Giouleme OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Burroughs AK, Elisaf MS. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Current medical research and opinion* 2006; 22: 873-883.
  43. Abel T, Feher J, Dinya E, Eldin MG, Kovacs A. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2009; 15: MS6-MS11.
  44. Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro K, Chayama K. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *Journal of gastroenterology* 2010; 45: 750-757.
  45. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelis ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP, Group GSC. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-1922.
  46. Hyogo H, Ikegami T, Tokushige K, Hashimoto E, Inui K, Matsuzaki Y, Tokumo H, Hino F, Tazuma S. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2011; 41: 1057-1065.
  47. Han KH, Rha SW, Kang HJ, Bae JW, Choi BJ, Choi SY, Gwon HC, Bae JH, Hong BK, Choi DH, Han KR. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage). *Journal of clinical lipidology* 2012; 6: 340-351.
  48. Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, Kimura Y, Ishitobi T, Chayama K. Atorvastatin improves disease activity of nonalcoholic steatohepatitis partly through its tumour necrosis factor-alpha-lowering property. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2012; 44: 492-496.
  49. Nakahara T, Hyogo H, Kimura Y, Ishitobi T, Arihiro K, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Efficacy of rosuvastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2012; 42: 1065-1072.
  50. Derosa G, Mugellini A, Pesce RM, D'Angelo A, Maffioli P. Perindopril and barnidipine alone or combined with simvastatin on hepatic steatosis and inflammatory parameters in hypertensive patients. *Eur J Pharmacol* 2015; 766: 31-36.
  51. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Hecht J, Tio F, Cusi K. Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized

- Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2017; 102: 2950-2961.
52. Cioboată R, Găman A, Trașcă D, Ungureanu A, Docea AO, Tomescu P, Gherghina F, Arsene AL, Badiu C, Tsatsakis AM, Spandidos DA, Drakoulis N, Călina D. Pharmacological management of non-alcoholic fatty liver disease: Atorvastatin versus pentoxifylline. *Exp Ther Med* 2017; 13: 2375-2381.
  53. Hadzi-Petrushev N, Dimovska K, Jankulovski N, Mitrov D, Mladenov M. Supplementation with Alpha-Tocopherol and Ascorbic Acid to Nonalcoholic Fatty Liver Disease's Statin Therapy in Men. *Advances in pharmacological sciences* 2018; 2018: 4673061.
  54. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466-471.
  55. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *Journal of hepatology* 2007; 47: 135-141.
  56. Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J, Pais R, Tordjman J, Poitou C, Charlotte F, Bedossa P, Poynard T, Clement K, Ratziu V, Group Ls. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3: e000075.
  57. Khoo S, Wong VW, Goh GB, Fan J, Chan WK, Seto WK, Chow WC. Suboptimal treatment of dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2020; 35: 320-325.