



CORRELATION BETWEEN CARDIOVASCULAR DISEASES AND METABOLIC SYNDROME AND TREATMENT WITH GOSSYPOL DERIVATIVES

Mirzayeva A. X.

Alfraganus University, Tashkent

adiba.mirzayeva@mail.ru

+998997833755

Abstract

Epidemiologic data from observational studies and clinical trials provide substantial evidence of significant overlap between metabolic and cardiovascular diseases. Recognizing this complex relationship, the American Heart Association (AHA) recently introduced the concept of a combined disease known as cardiovascular and metabolic syndrome (CKM), emphasizing the close association and interaction between these areas of health. The purpose of this study is to provide a comprehensive and critical analysis of the current state of play regarding the newly defined CKM syndrome. This includes an examination of the epidemiologic and experimental data establishing links between cardio-metabolic diseases, an exploration of the underlying pathophysiological mechanisms and a comprehensive review of existing treatments.

Keywords: CKM; Cardiovascular metabolic syndrome; Metabolic syndrome; Obesity; American Heart Association (AHA); Hepatoprotector; Gossypol derivative.

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И КОРРЕКЦИЯ ПРОИЗВОДНЫМ ГОССИПОЛА

Мирзаева А. Х.

AlfraganusUniversity, Ташкент

Эпидемиологические данные наблюдательных исследований и клинических испытаний предоставляют существенные доказательства значительного совпадения между метаболическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Признавая эту сложную взаимосвязь, Американская кардиологическая ассоциация (АНА) недавно представила концепцию комбинированного заболевания, известного как сердечно-сосудистый и метаболический синдром (СКМ), подчеркивая тесную связь и взаимодействие между этими областями здоровья. Целью данного исследования является предоставление всестороннего и критического анализа текущего состояния дел в отношении недавно определенного синдрома СКМ. Это включает в себя исследование эпидемиологических и экспериментальных данных, устанавливающих связи между кардио- метаболическими





заболеваниями, изучение основных патофизиологических механизмов и всесторонний обзор существующих методов лечения.

Ключевые слова: СКМ; Сердечно-сосудистый метаболический синдром; метаболический синдром; Ожирение; Американская кардиологическая ассоциация (AHA) гепатопротектор; производное госсипола

YURAK-QON TOMIR KASALLIKLARI VA METABOLIK SINDROM O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK VA GOSSIPOL HOSILASI BILAN KORREKSIYASI

Mirzayeva A. X.

AlfraganusUniversity, Tashkent

Annotatsiya:

Kuzatuv tadqiqotlari va klinik tadkikotlardan olingan epidemiologik ma'lumotlar metabolik va yurak-qon tomir kasalliklari o'rtasidagi sezilarli o'xshashlikning muhim dalillarini beradi. Ushbu murakkab munosabatlarni tan olgan Amerika yurak assotsiatsiyasi (AHA) yaqinda yurak-qon tomir va metabolik sindrom (CKM) deb nomlanuvchi qo'shma kasallik kontseptsiyasini taqdim etdi va bu sog'liqning ushbu sohalari o'rtasidagi yaqin aloqa va o'zaro ta'sirni ta'kidladi. Ushbu tadqiqotning maqsadi yangi aniqlangan CKM sindromi bilan bog'liq o'yinning hozirgi holatini har tomonlama va tanqidiy tahlil qilishdir. Bu kardiometabolik kasalliklar o'rtasidagi aloqalarni o'rnatadigan epidemiologik va eksperimental ma'lumotlarni tekshirish, asosiy patofizyologik mexanizmlarni tekshirish va mavjud davolash usullarini har tomonlama ko'rib chiqishni o'z ichiga oladi.

Kalit so'zlar: SCM; Yurak-qon tomir metabolik sindromi; metabolik sindrom; Semirib ketish; Amerika yurak assotsiatsiyasi (AHA) hepatoprotektori; gossipol hosilasi

Актуальность

Согласно обширным данным, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и метаболический (СКМ) синдром представляют собой основные проблемы со здоровьем, связанные со значительной заболеваемостью и смертностью. Считается, что эти состояния часто сосуществуют [1]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто являются осложнением метаболического (СКМ) синдрома. Согласно набору данных Национального обследования здоровья и питания (NHANES) с 2017 по март 2020 года, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, включая врожденные пороки сердца, сердечную недостаточность (СН), инсульт и гипертонию, среди взрослых в возрасте 20 лет и старше составляла в целом 48,6%, что соответствует 127,9 миллион человек в 2020 году. Эта распространенность также увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. В обновленной статистике Американской кардиологической ассоциации (AHA) за 2023 год сердечно-сосудистые заболевания стали причиной примерно 19,05 миллиона случаев смерти во всем мире в 2020 году [2,3]. Корреляция между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является растущей и широко признанной эпидемией в промышленно развитых странах.





Недавно Американская кардиологическая ассоциация (АНА) совместно определила эту сложную сеть взаимосвязанных состояний здоровья как сердечно-сосудистый-метаболический (СКМ) синдром. Молекулярные механизмы, лежащие в основе заболевания СКМ, содержат спектр взаимосвязанных факторов, включая гиперлипидемию, окислительный стресс, липотоксичность, стресс эндоплазматического ретикулума, а также постоянное хроническое воспаление. Решение их профилактики, управления и лечения имеет первостепенное значение для улучшения результатов в отношении здоровья пациентов. Эпидемиологические данные наблюдательных исследований и клинических испытаний предоставляют существенные доказательства значительного совпадения между метаболическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Признавая эту сложную взаимосвязь, Американская кардиологическая ассоциация (АНА) недавно представила концепцию комбинированного заболевания, известного как сердечно-сосудистый и метаболический синдром (СКМ), подчеркивая тесную связь и взаимодействие между этими областями здоровья [4]. В последней президентской консультативной записке АНА обсуждались различные стадии СКМ с особым акцентом на ключевой роли скрининга и решения социальных детерминант здоровья и его влияния на общее благополучие людей, имеющих дело с СКМ [5,6,7]. Несколько других механизмов тесно связаны с СКМ, которые служат основой для терапевтического управления этим новым состоянием. Это исследование представляет собой углубленный анализ потенциальных механизмов, вовлеченных в СКМ, и исследует терапевтические подходы, доступные для эффективного лечения этого сложного синдрома. Кроме того, мы подчеркиваем важность междисциплинарного сотрудничества для активной профилактики синдрома СКМ и улучшения целостного здоровья и благополучия людей, страдающих этим заболеванием. Примечательно, что ССЗ остаются распространенной причиной смертности, составляя 43,6% всех случаев смерти [8].

Существует несколько факторов риска, которые играют существенную роль в заболеваемости и смертности, связанных с ССЗ, и эти факторы в совокупности известны как кардиометаболические факторы риска [9,10]. Кардиометаболический риск относится к Патофизиология синдрома СКМ характеризуется сложным взаимодействием гемодинамических и нейрогормональных механизмов, включая симпатическую гиперактивность, различные химические медиаторы (оксид азота, простагландины, эндотелины т. д.) и окислительный стресс [11].

Согласно президентской консультативной записке, выпущенной АНА в начале октября 2023 года, заболевание СКМ подразделяется на четыре отдельные стадии: от стадии 0 до стадии 4 [12].

Ожирение выступает в качестве ключевого катализатора эпидемия СКМ и кардиометаболического риска. В когорте FraminghamHeartStudy увеличение веса на 2,25 кг или более в течение 16 лет коррелировало с повышением риска развития МС на 21–45 %. Считается, что окисленные ЛПНП играют важную роль в патогенезе атеросклероза. Наблюдательные исследования связывали α -токоферол (витамин Е), β -каротин или оба с уменьшением сердечно-сосудистых событий, но не клинические испытания. Мы провели метаанализ, чтобы оценить влияние этих соединений на долгосрочную сердечно-





сосудистую смертность и заболеваемость. Гипотеза окислительной модификации атеросклероза побудила к изучению антиоксидантных витаминов в профилактике возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Доклинические исследования показали, что добавление в рацион различных соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, до развития сосудистых заболеваний подавляет атерогенный процесс [13].

Эти результаты привели к нескольким крупным проспективным когортным исследованиям на людях.

Следовательно, ключевым элементом любой профилактической программы, направленной на снижение синдрома СКМ, является реализация комплексных терапевтических изменений образа жизни, подчеркивающих поощрение физической активности, контроль питания и снижение веса. Сложное взаимодействие сердечно-сосудистых, и метаболических заболеваний подчеркивает необходимость дальнейших исследований. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире и связана с диабетом 2 типа, гиперлипидемией и гипертонией [14,15,16,17,18]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время достигла масштабов эпидемии и представляет собой серьезный кризис общественного здравоохранения [19]. Метаболическая дисфункция, связанная со стеатозом печени (JSBMD), является серьезным заболеванием печени, поражающим четверть населения мира [20]. Во всем мире насчитывается около 1,46 миллиарда человек, страдающих ожирением. По оценкам, в Соединенных Штатах примерно у 6 миллионов человек развился НАЖБП, и примерно 600 000 случаев цирроза печени связаны с НАЖБП [21]. Неалкогольный стеатогепатит (НАС) связан с повышенной смертностью и риском осложнений, но часто протекает бессимптомно и не диагностируется, в результате чего его пропускают или не диагностируют до поздних стадий [22,23]. Был проведен систематический обзор эпидемиологии НАЖБП с целью получения информации о тяжести НАЖБП и выявления важных пробелов в доказательствах для будущих исследований. На основании анализа публикаций, опубликованных с 2010 по январь 2022 года в базах данных Medline, EMBASE и CochraneLibrary, в которых сообщается о естественном течении заболевания, факторах риска, сопутствующих заболеваниях и осложнениях в популяции или субпопуляции, НАЖБП продемонстрировал варибельное течение заболевания и высокую распространенность сопутствующих заболеваний. Сообщаемые факторы риска прогрессирования или разрешения заболевания включают признаки фиброза, изменения печеночных ферментов и тромбоцитов. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это заболевание, которое вызывает повышение уровня сывороточных печеночных ферментов и накопление жира. (НАЖБП) — спектр заболеваний печени от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАС), который впоследствии может перейти в цирроз [24]. Согласно с этим, изучая эти литературные обзоры был проведен эксперимент на крысах. Было вызвано модель неалкогольного жирового гепатоза у крыс и применена новый гепатопротектор производное госсипола.





Материалы и методы: Эксперименты проведены на 240 белых крысах породы Вистар массой 160-200 г. Жировая болезнь печени моделируется диетой с высоким содержанием жиров. В ходе исследования животные были разделены на 4 группы: 1-я — интактные (здоровые), 2-я — крысы, получавшие высокожировую диету и у которых в течение 14, 18 и 20 недель развивалась модель жирового гепатоза, 3-я — крысы, получавшие лечение традиционным гепатопротектором Карсилом от жирового гепатоза, и 4-я — крысы, получавшие лечение новым гепатопротектором производным госсипола от жирового гепатоза в течение 30 дней. Проведено биохимическое исследование крови для определения показателей синдрома гепатоцеллюлярной недостаточности.

Результаты:

При изучении 14-дневных результатов уровня триглицеридов у интактных крыс его уровень составил $0,4 \pm 0,01$ ммоль/л, а при гепатозе он увеличился до $0,93 \pm 0,07$ ммоль/л, однако статистически значимой разницы между ними не было. Количество ТГ в производном госсипола снизилось на $0,75 \pm 0,02$ ммоль/л по сравнению с интактным и контролем, тогда как в препарате Карсил его количество составило $0,87 \pm 0,01$ ммоль/л, что свидетельствует о результате, близком к гепатозу. Показатели достигли статистических различий только по сравнению с интактной группой, в то время как в отношении гепатоза различий не наблюдалось. На 28-е сутки эксперимента ТГ составили у интактных животных $0,42 \pm 0,01$ ммоль/л и $2,48 \pm 0,03$ ммоль/л при гепатозе, различия между ними были статистически значимыми ($r1 < 0,005$). В производном госсипола и препарате карсил ТГ составил $0,5 \pm 0,03$ и $0,7 \pm 0,01$ соответственно и снизился со статистически значимыми отличиями от контроля ($r < 0,005$), но снизился по сравнению с крысами интактной группы, достигнув статистически значимых отличий (для обоих $r1 < 0,005$).

При измерении уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови крыс через 14 дней у интактных животных их уровень составил $1,3 \pm 0,05$ ммоль/л, а при гепатозе — $0,93 \pm 0,10$ ммоль/л, причем разница между ними была статистически значимой ($r < 0,05$). У производного госсипола этот показатель составил $1,085 \pm 0,05$ ммоль/л, что достоверно выше контроля ($r < 0,05$) и демонстрирует результаты, близкие к показателям интактных животных. Препарат Карсил составил $0,97 \pm 0,16$ ммоль/л, что выше показателей контрольной и интактной групп животных, причем статистически значимая разница наблюдалась только по сравнению с интактной группой животных ($r < 0,01$). При обследовании через 28 суток уровень ЛПВП при гепатозе составил $0,75 \pm 0,04$ ммоль/л, что было статистически значимо ниже ($r < 0,005$) по сравнению с интактными животными ($1,3 \pm 0,05$). У крыс, которым вводили производное госсипола, липидный профиль сыворотки был аналогичен таковому у интактных животных, $1,25 \pm 0,05$ ммоль/л, и был статистически значимо выше, чем в контроле ($r < 0,005$). В препарате Карсил, хотя и наблюдалось увеличение на $1,08 \pm 0,16$ относительно контроля, статистики не наблюдалось, а наблюдалось лишь снижение по сравнению с интактной группой, с достоверной разницей ($r < 0,05$) (1-таблица).

При исследовании уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови подопытных крыс через 28 дней он оказался на $1,07 \pm 0,05$ ммоль/л выше у интактных



животных и на $2,14 \pm 0,04$ ммоль/л выше у больных гепатозом, при сравнении которых наблюдалась статистически значимая разница. В производном госсипола его содержание составило $1,75 \pm 0,14$ ммоль/л и увеличилось по сравнению с интактными животными со статистически значимыми различиями ($r < 0,05$); и снижался при гепатозе ($r < 0,01$). Аналогичный результат наблюдался для препарата сравнения Карсил ($1,94 \pm 0,07$ ммоль/л) ($r < 0,05$; $r < 0,005$ соответственно).). При обследовании через 28 суток уровень ЛПНП составил $4,3 \pm 0,05$ ммоль/л при гепатозе, что было статистически значимо выше ($r < 0,005$) по сравнению с интактными животными ($1,07 \pm 0,05$). У крыс, которым вводили производное госсипола, ЛПНП показал результаты, схожие с результатами у интактных животных, $1,05 \pm 0,05$ ммоль/л. В препарате Карсил, хотя и наблюдалось увеличение на $1,78 \pm 0,16$ относительно контроля, статистики не наблюдалось, а наблюдалось лишь снижение по сравнению с интактной группой, с достоверной разницей ($r < 0,05$) (2-таблица).

1-таблица

Влияние производного госсипола на биохимические показатели функции печени у крыс с моделью жирового гепатоза, ($M \pm m$; $n=10$)

Группы Показатели	интакт	гепатоз
До лечения		
Триглицерид, ммоль/л	$0,0578 \pm 0,001$	$0,084 \pm 0,001$
ЛПВП, ммоль/л	$0,0255 \pm 0,001$	$0,011 \pm 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	$0,038 \pm 0,002$	$0,071 \pm 0,002$

2-таблица

Влияние производного госсипола на биохимические показатели функции печени у крыс с моделью жирового гепатоза, ($M \pm m$; $n=10$)

Группы Показатели	интакт	гепатоз	Производное Госсипола	Карсил
После 14 дней лечения				
Триглицерид, ммоль/л	$0,058 \pm 0,001$	$0,09 \pm 0,003$	$0,073 \pm 0,02^{\#}$	$0,09 \pm 0,01^{###}$
ЛПВП, ммоль/л	$0,025 \pm 0,001$	$0,009 \pm 0,001$	$0,02 \pm 0,05^{*}$	$0,01 \pm 0,16^{##}$
ЛПНП, ммоль/л	$0,037 \pm 0,002$	$0,187 \pm 0,002$	$0,136 \pm 0,19^{*, ##}$	$0,178 \pm 0,02^{*, ###}$
Кэф.атерогенности %	1,48	20	6,8	17,8
После 28 дней лечения				
Триглицерид, ммоль/л	$0,059 \pm 0,001$	$0,114 \pm 0,02^{###}$	$0,06 \pm 0,01^{***, ###}$	$0,178 \pm 0,08^{***, ###}$
ЛПВП, ммоль/л	$0,0255 \pm 0,011$	$0,0126 \pm 0,03^{###}$	$0,0252 \pm 0,01^{***}$	$0,016 \pm 0,003^{\#}$
ЛПНП, ммоль/л	$0,037 \pm 0,13$	$0,267 \pm 0,1$	$0,04 \pm 0,03^{*, ###}$	$0,0506 \pm 0,06^{*, ###}$
Кэф.атерогенности %	1,48	21,2	1,6	3,16

Примечание. $*r < 0,05$, $**r < 0,01$, $***r < 0,005$ статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; $^{\#}r < 0,05$, $^{##}r < 0,01$; $^{###}r < 0,005$ статистически значимые различия по сравнению с интактной группой



Закключение. Таким образом, при анализе результатов эксперимента по показателям ТГ к 28-м суткам исследуемые препараты производное госсипола и карсил снизились относительно контроля со статистически значимой разницей. По показателям ЛПВП производное госсипола достигло статистически значимых отличий от контроля на 14 и 28 сутки эксперимента, показав результаты, близкие к таковым у интактных животных. Хотя показатели ЛПНП были выше в исследуемых образцах по сравнению с группой интактных животных, они снижали его количественные показатели, имея статистически значимые отличия от контроля. Уровни триглицеридов и ЛПНП были выше в группе с гепатозом. Из полученных результатов следует вывод о том, что производное госсипола и сравнительный препарат Карсил оказывают определенное положительное влияние на показатели липидов сыворотки крови крыс с жировым гепатозом, причем эффективность производного госсипола и Карсила выше, чем у препарата Карсил. Сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, взаимодействуют на патофизиологическом уровне, что приводит к клиническому совпадению, проявляющемуся в более широком кардио-метаболическом (СКМ) синдроме. Эти три области здоровья демонстрируют общие базовые механизмы, активация которых инициирует пагубный цикл, увековечивая процессы болезни и увеличивая заболеваемость и смертность. Сложное взаимодействие сердечно-сосудистых, и метаболических заболеваний подчеркивает необходимость дальнейших исследований. Пересечение различных аспектов сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения метаболический (СКМ) синдром подчеркивает важность целостного подхода к пониманию и лечению этих взаимосвязанных состояний здоровья. Так как, применения новового гепатопротектора производное госсипола значительно снижал атерогенный индекс, тем самым понижал риск атеросклероза сосудов, что является патогенетическим механизмом развития кардиометаболического синдрома и риска сердечно-сосудистых осложнений.

Литературы

1. Interconnection between cardiovascular and metabolic disorders: a narrative review with a focus on Japan. T. Kadowaki *et al* 2023...
2. American heart association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American heart association Circulation 2023 Heart Disease and Stroke Statistics Update Fact Sheet At-a-Glance. AHA. Accessed on Oct 11, 2023....
3. The cardio-metabolic connection: a review of the evidence Cardiovasc Diabetol (2023) C.W. Tsao *et al*.
4. American heart association. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-Metabolic (CM) syndrome: a scientific statement from the American heart association Circulation (2023) V.L. Roger *et al*.
5. Management of cardiorenal metabolic syndrome: a phytotherapeutic perspective Diabetes Res (2023) K.C. Ferdinand *et al*.
6. Cardiorenal metabolic syndrome and cardiometabolic risks in minority populations Cardiorenal Med (2024) S. V. Arnold *et al*.





- 7.American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American heart association *Circulation* (2024) M.K. Song *et al.*
- 8.American heart association. Cardiovascular-metabolic health: a presidential advisory from the American heart association *Circulation* (2023) C.E. Ndumele *et al.*
- 9.Burden of cardio-metabolic conditions in adults within the diabetes collaborative registry *Diabetes Obes Metab* (2018) J.W. Ostrominski *et al.*
- 10.Cardio-metabolic overlap, outcomes, and dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction *JACC Heart Fail* (2023) M.J. O'Brien *et al.*
- 11.Mechanisms of an oxidative stress in Cardiovascular-metabolic syndrome: JACC state-of-the-art review *J Am Coll Cardiol* (2020) T.A. Zelniker *et al.*
- 12.The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance *Prog Cardiovasc Dis* (2024) D.L. Swift *et al.*
- 13.Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials *Lancet* (2023) D.P. Vivekananthan *et al.*
- 14.Жировой гепатоз- как один из актуальных вопросов гепатологии Л.Тыеега, Б.С.Энааш, Л.П.Мгнатева 2023 13-15стр.
- 15.Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):429-436.
- 16.Ma J, Hwang S-J, Pedley A, et al. Bidirectional relationship between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*. 2017;66(2):390-397
- 17.Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(10):721-728.
- 18.Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84.
- 19.The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology *Gastroenterology* Zobair Younossi MD, FACP, Joel E. Lavine MD, PhD, Anna Mae Diehl MD, Elizabeth M. Brunt MD, Kenneth Cusi MD, Michael Charlton MD **Volume 142, Issue 7, June 2012, Pages 1592-1609
- 20.Cook N., Geier A., Schmid A., et al. The patient perspectives on future therapeutic options in NASH and patient needs. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:61.
- 21.LaBrecque D., Abbas Z., Anania F., et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. 2017
- 22.Rekomendatsii Vsemirnoygastroenterologicheskoyorganizatsii *Journal of Clinical Gastroenterology* 48(6):p 467-473, July 2019.
- 23.Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2650–2666.
- 24.European Association for the Study of the Liver (EASL) European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–1402.

