Přehledový článek | Review article

Jaterní steatóza jako riziko aterosklerotické choroby srdce

(Liver steatosis as a risk of coronary heart disease)

Rudolf Poledne[a], Dita Pajuelo[b], Ivana Králová Lesná[a,c]

[a] *Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*
[b] *Pracoviště zobrazovacích metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*
[c] *Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 14. 10. 2024
Přijat: 31. 10. 2025
Dostupný online: 1. 12. 2025

Klíčová slova:
Infarkt myokardu
Jaterní steatóza
Metabolismus

SOUHRN

Prevalence steatózy MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic disease) je v různých populacích až 30 %. Ačkoliv steatóza se může dále vyvíjet ke steatohepatitidě, cirhóze až k jaternímu selhání, tento vývoj není bezpodmínečně nutný. Samotná steatóza jater je reverzibilní a souvisí s celkovým množstvím ektopického tuku v těle. Koncentrace triglyceridů (TG) v játrech je částečně geneticky určena, ale souvisí také s aktuální dietou. Vysoký obsah nasycených tuků v dietě vede ke zvýšenému obsahu triglyceridů v játrech, kdežto nenasycené mastné kyseliny mají opačný efekt. Také vysokokarbohydrátová dieta vede k vzestupu jaterních TG. Jedinou metodou přesně analyzující obsah TG v játrech je spektroskopie magnetickou rezonancí. Řada epidemiologických dat dokumentuje vysoké riziko MASLD pro kardiovaskulární nemoci. Vzhledem k vysoké prevalenci MASLD ve většině západních populací kumulace triglyceridů v játrech představuje vysoké kardiovaskulární riziko.

© 2025, ČKS.

Keywords:
Liver steatosis
Metabolism
Myocardial infarction

ABSTRACT

The prevalence of steatosis in MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic disease) varies in different populations, up to 30%. Although steatosis might progress into steatohepatitis, cirrhosis and finally to the liver failure, it is not a necessary development very probably. Simple steatosis is a reversible status related to the total volume of ectopic fat in the body. Triglyceride (TG) accumulation in the liver is partly genetically determined, but it is also related to nutrition. High content of saturated fat in the hypercaloric diet leads to an increase in the content of fat droplets in the hepatocytes, whereas unsaturated fat has the opposite effect. Also, a high-carbohydrate diet leads to the accumulation of liver TG. The only method for analysis of TG content in the liver is magnetic resonance spectroscopy. Numerous epidemiological data documenting a high risk of MASLD for cardiovascular disease. With respect to the high prevalence of MASLD in the majority of the Western population, accumulation of TG in the liver represents a high risk of cardiovascular disease.

Koronární ateroskleróza

Koronární ateroskleróza je chronické onemocnění, které vzniká v důsledku kombinace zvýšených koncentrací krevních lipoproteinů nesoucích cholesterol (a pravděpodobně i triglyceridů [TG]) a dlouhodobého zánětlivého procesu v koronárních tepnách, přičemž klíčovou roli hrají rezidenční makrofágy. Přestože v posledních desetiletích došlo ke snížení mortality na aterosklerotické srdeční onemocnění (v České republice výrazně v 90. letech), zůstává tato nemoc celosvětově hlavní příčinou úmrtí.[1] Interakce mezi hyperlipoproteinemií a zánětem vede ke kumulaci lipidů v subendotelu, tvorbě fibrózní tkáně a následné formaci aterosklerotických plátů.[2,3] Tyto pláty zesilují cévní stěnu, zužují cévní lumen, zvyšují tuhost cévy a postupně omezují v krevním řečišti průtok krve. V některých případech dochází k prasknutí plátu, zejména v jeho raménku, což může vyvolat vznik trombu. Pokud trombus obturuje

Adresa pro korespondenci: Prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc., Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: rudolf.poledne@ikem.cz
DOI: 10.33678/cor.2025.116

Tento článek prosím citujte takto: Poledne R, Pajuelo D, Králová Lesná I. Jaterní steatóza jako riziko aterosklerotické choroby srdce. Cor Vasa 2025;67:745–749.

cévu, dochází k infarktu myokardu. Pláty náchylné k ruptuře, označované jako nestabilní nebo vulnerabilní, se vyznačují tenkou krycí vrstvou, bohatým tukovým jádrem, přítomností velkého množství makrofágů a často i dysfunkčním endotelem. Právě tyto vlastnosti výrazně zvyšují riziko trombózy a následného infarktu.

Jaterní steatóza

Nealkoholická choroba ztučnělých jater (non-alcoholic liver disease, NAFLD) je v současnosti definována jako metabolická dysfunkční choroba spojená s jaterní steatózou (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) a je považována za nejčastější patologii v západním světě. Prevalence MASLD se pohybuje mezi 12–30 % v různých populacích,[4] přičemž zlatým standardem její diagnostiky je histologie bioptických vzorků jater. Věkově adjustovaná prevalence MASLD analyzovaná spektroskopickou magnetickou rezonancí na rozsáhlém souboru americké populace (n = 1 200) je 21,4 %.[5] Princip této metody byl objeven již v 90. letech[6] a byl upraven pro použití v rozsáhlých projektech[7] v laboratoři Helen Hobbs. Toto onemocnění je prakticky vždy spojeno s obezitou.[4] Steatózu jater je možno hodnotit (byť ne zcela exaktně) sonograficky, přičemž tento nález, tzv. česká ztučněná játra, je pozorován prakticky u 50 % českých mužů (osobní sdělení, Filipová). Za normální koncentraci TG v játrech se považuje do hranice 5 % hmotnosti jater. Histogram vyšetření magnetickou rezonancí dokumentuje distribuční křivku koncentrace TG v játrech všech jedinců vyšetřených spektroskopickou metodou magnetickou rezonancí v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) (**obr. 1**). V této laboratoři pak byla v následujícím desetiletí popsána jak patologie hromadění TG v hepatocytech, tak genetické určení tohoto procesu (**obr. 1**).

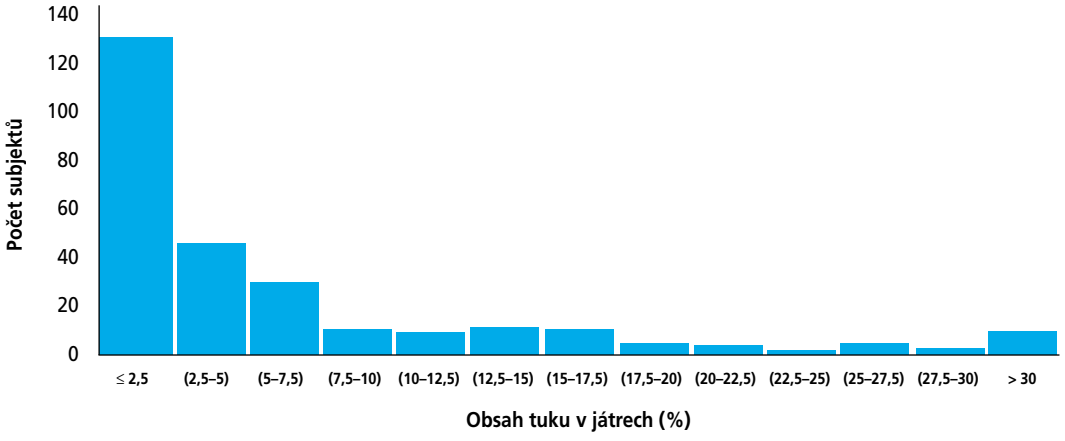
Pandemie MASLD úzce souvisí s rostoucím výskytem obezity, diabetes mellitus i dalších složek metabolického syndromu. MASLD je dokonce některými autory považována za úplně první příznak metabolického syndromu.[8] Toto onemocnění je velmi časté u obézních[9] a jeho prevalence dosahuje až 65 % pacientů s diabetem 2. typu.[10]

Tabulka 1 – Proporce transplantací jater pro MASLD v IKEM v porovnání s celkovým počtem transplantací. Proporce transplantací pro MASLD (v závorce procentuálně) z celkového počtu transplantací provedených v IKEM v jednotlivých letech

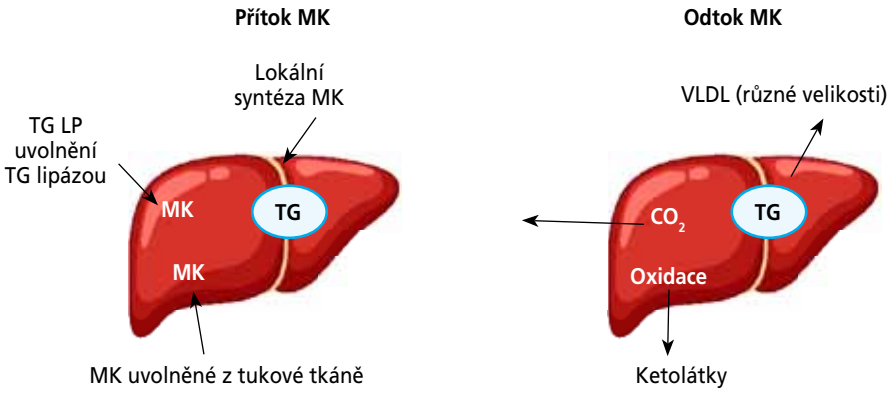
Rok	MASLD	Celkem
2024	18 (12)	153
2023	19 (13)	149
2022	26 (18)	140
2021	21 (15)	143
2020	16 (12)	134
2019	26 (17)	154

Tento vysoký výskyt ukazuje na zásadní roli MASLD jako klinického ukazatele významné metabolické dysregulace. Akumulace ektopického tuku v hepatocytu má silný lipotoxický vliv, který vede často k poškození funkce hepatocytu, ovlivní jeho strukturu a může stimulovat fibrogenezi.[11]

Hepatologie předpokládá spojitý posun patologických změn jaterního parenchymu od steatózy přes steatohepatitidu, cirhózu až ke karcinomu jater. Je to ale skutečně tak? Podle našich zkušeností je samotná steatóza jater procesem vratným. I mírné snížení hmotnosti obézních vede k poklesu TG v játrech měřenému magnetickou rezonancí. Domníváme se, že jen u části jedinců s MASLD dojde až k selhání jaterní funkce a transplantaci jater. Tomu nasvědčují i naše data. V **tabulce 1** je ukázán celkový počet transplantací jater v IKEM (pokrývající potřebu české části republiky) v dlouhodobém období s vyjádřením počtu jedinců, kteří podstoupili transplantaci pro MASLD. V porovnání s více než 2–3 miliony jedinců v české části ČR s diagnózou MASLD pak počet jedinců z této skupiny, kteří podstoupili transplantaci, je poměrně malý. Naopak u všech ostatních diagnóz (jejichž výskyt je složité zjistit) z reálného odhadu latentně nemocných 500 000 je proporce jedinců s jaterním selháním u této diagnózy zcela jiná. Lze tedy konstatovat, že reverzibilita prosté steatózy významně snižuje další progresi jaterního selhání (**tabulka 1**).



Obr. 1 – Relativní rozložení obsahu TG v játrech (n = 186) všech analýz magnetickou rezonancí v IKEM. Rozložení dat je ovlivněno výrazným zastoupením mladých, zdravých jedinců – dobrovolníků v klinických studiích.



Obr. 2 – Rovnováha TG v játrech s vyznačením všech metabolických cest. LP – lipáza, MK – mastné kyseliny, TG – triglyceridy, VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě.

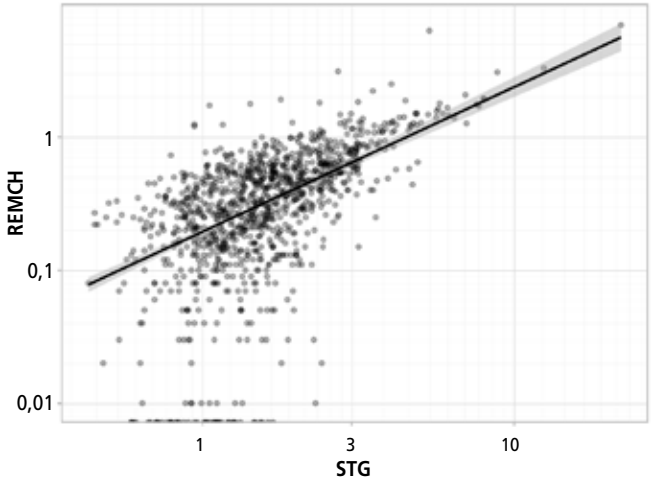
Metabolismus triglyceridů v játrech

Triglyceridy akumulované v hepatocytech pocházejí ze tří různých zdrojů. Více než jejich polovina je tvořena z volných mastných kyselin zachycených v játrech z cirkulace. V krevní plazmě jsou volné mastné kyseliny transportovány ve vazbě na albumin. Jejich koncentrace stoupá při nízké koncentraci inzulinu, typicky během hladovění, zatímco po příjmu potravy a vlivem uvolněného inzulinu dochází k jejich poklesu. Volné mastné kyseliny z tohoto zdroje mají za hladovění sloužit jako energetický zdroj pro extrahepatální tkáně a jejich přebytek se vychytává v jaterním parenchymu (**obr. 2**). Druhým zdrojem mastných kyselin je dietní tuk vstřebaný z cirkulujících chylomikronů a lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL). Tyto mastné kyseliny vstupují do jater přímo z tzv. remnantních chylomikronů a nascentních VLDL zmenšených působením lipázy na povrchu kapilár nebo jako volné mastné kyseliny. Třetím zdrojem je endogenní syntéza mastných kyselin z karbohydrátů a aminokyselin v jaterní buňce. Tento zdroj hraje pravděpodobně hlavní roli v patologii MASLD[12] (**obr. 2**).

Rovnováha obsahu triglyceridů (TG) v jaterní tkáni, která za fyziologických podmínek nepřesahuje 5 % hmotnosti jater, je udržována dvěma hlavními „únikovými" cestami, jež umožňují odstraňování přebytečných lipidů z hepatocytů. První cestou je oxidace mastných kyselin uvolněných z jaterních TG transportem do mitochondrií k β-oxidaci. Tento proces zajišťuje přeměnu mastných kyselin na energii (slouží jako zdroj adenosintrifosfátu [ATP] v citrátovém cyklu nebo tvorbou ketolátek),[13] přičemž je silně regulován energetickými požadavky organismu a hormonálním stavem, zejména koncentracemi inzulinu a glukagonu. Druhou cestou k udržení rovnovážné koncentrace TG v hepatocytu je tvorba a uvolňování vysokodenzitních lipoproteinů (VLDL) do krevního oběhu jako zdroje energie pro extrahepatální tkáň. Tvorba VLDL je regulována koncentrací TG v hepatocytech.[14] Při zvýšené intracelulární koncentraci TG se tvoří v hepatocytech velké částice VLDL obohacené TG. Tyto větší částice jsou v cirkulaci pomaleji štěpeny (lipoproteinovou lipázou – **obr. 2**), mají delší životnost a jsou hlavní součástí tzv. remnantních lipoproteinů.[14]

Aterogenní vliv steatotických jater spočívá právě v nerovnováze mezi přítokem mastných kyselin a jejich výdejem. Riziko steatózy lze odhadnout podle koncentrace TG v séru. Význam tohoto odhadu je možný, ale jeho individuální validita je nízká. To je patrné z korelace 1 800 hodnot koncentrace remnantního cholesterolu a koncentrace TG v séru v naší laboratoři (**obr. 3**). Přestože je tato korelace dostatečně úzká (vzhledem k vysokému počtu jedinců), existuje řada jedinců s koncentrací TG větší než 3 mmol/l a současně s nízkou koncentrací remnantního cholesterolu. Překvapivě větší část TG v plazmě je jak v sytém stavu, tak za hladovění tvořena remnantními částicemi VLDL. Původní VLDL molekuly zřejmě nejsou aterogenní, protože vzhledem k jejich velikosti mají malou pravděpodobnost proniknout endotelem do stěny tepny. Tuto možnost mají ale jejich remnanty vstupující do buňky tranzitní cestou podobnou lipoproteinům o nízké hustotě (LDL).[15] Poslední desetiletí prokazuje, že právě tyto částice jsou výrazně aterogenní a cholesterol v nich obsažený má pravděpodobně větší aterogenní riziko než cholesterol LDL částic. Průkaz vysokého aterogenního působení remnantů pochází z dlouhodobého sledování velkého souboru osob vyšetřených v Copenhagen Heart Study. Tato studie (zahrnující více než 35 000 osob) nabírala startující vzorek krve po celý pracovní den, takže většina osob nebyla nalačno.[16] Takové uspořádání mělo pouze praktický důvod s tím, že koncentrace LDL cholesterolu, částečně i HDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě) se v sytém stavu příliš neliší od stavu hladového. Koncentrace TG a cholesterolu stanovených v sytém stavu je prokazatelně spojena s výrazným rizikem infarktu myokardu a mozkové mrtvice. Toto riziko je tvořeno vysokou koncentrací cholesterolu remnantních částic, která se vypočítá jako odečet LDL (změřeného) a HDL cholesterolu od celkového cholesterolu a působí i za hladovění.[17]

Akumulace TG v játrech je rovněž polygenně ovlivněna. Nejvýraznějším genetickým faktorem je záměna nukleotidu rs738404 polymorfismu (444 c>g) v PNPLA3 (patatine-like-phospholipase domaine-3)[18] ovlivňující individuální vnímavost k MASLD. PNPLA3 je membránový protein endoplazmatického retikula a na povrchu lipidových kapének v hepatocytu.[19] Nejčastější genotyp CC je spojen se zvýšeným obsahem TG v játrech.[20] Mechanismus tohoto efektu byl dokumentován na zvířecím knock-down mo-



Obr. 3 – Korelace měřených hodnot sérových TG (STG) a vypočtených hodnot cholesterolu v remnantních částicích (REMCH) stanovených v Lipidové laboratoři LVA CEM IKEM s přímým měřením LDL cholesterolu (n = 1 800).

delu, kde tento genotyp proteinu PNPLA3 změnil přítomnost tukových kapének na povrchu hepatocytu. Méně se uplatňuje polymorfismus v proteinu TM6SF2, jehož jeden polymorfismus zpomaluje sestavování VLDL částic v hepatocytu, a zpomaluje tak odsun TG z jater (**obr. 3**).

Nutriční ovlivnění MASLD

Ačkoliv se nezdá, že jednotlivé jídlo normálního složení může krátkodobě významně ovlivnit obsah TG v játrech,[7] experimentální studie s jednotlivými nutrienty vykazují jejich velmi rychlé změny. Jednorázový příjem palmitátu (1 g/kg hmotnosti) vede akutně ke snížení citlivosti k inzulinu, akceleraci glukoneogeneze a vzestupu obsahu TG v játrech o 35 %.[21] Jednorázové podání vysokotukového jídla (61,5 % denního příjmu ve formě tuku) zvyšuje obsah TG v játrech ze 3 % na 13 % 3 hodiny po podání a tato hodnota setrvává další 2 hodiny. Dvě experimentální studie s podáním převahy nasycených nebo nenasycených mastných kyselin (v dobře kontrolované dietní studii [22]) vedou k vzestupu inflamačního stavu již po dvou týdnech diety s nenasycenými tuky a současně ke změně struktury mastných kyselin ve VLDL.[22,23] I další studie dokumentovaly zásadní vliv nasycených mastných kyselin v dietě na vzestup TG v játrech.[21,23] Poměrně menší vliv má dieta s uhlovodany.[24] Přidání proteinu k vysokotukové zátěži koncentraci TG v játrech snižuje, stejně jako přidání glukózy či fruktózy k tukové zátěži.[25,26] Suplementace diety sacharidovou zátěží (1 l klasické coca coly denně) po několika měsících výrazně zvyšuje obsah TG v játrech a zvyšuje jaterní lipogenezi.[27] Na druhou stranu řada studií s hypokalorickou dietou snižuje obsah TG v játrech a dlouhodobé podání hypokalorické diety u morbidně obézních jedinců snižuje signifikantně obsah TG v játrech i riziko koronárního onemocnění.[28]

Negativní vliv MASLD na riziko kardiovaskulárních onemocnění je opakovaně prokázán. U pacientů s MASLD jsou kardiovaskulární choroby hlavním zdravotním rizikem převažujícím postupnou změnu jaterního parenchymu ke steatohepatitidě, následné fibróze až ke karcinomu jater. Fakt, že hlavní klinickou komplikací těchto osob per se jsou kardiovaskulární choroby, prokazují starší práce spojení MASLD s předklinickými znaky kardiovaskulárních onemocnění (KVO).[29] Také Balestrini shrnuje, že pacienti s MASLD vykazují velmi časné abnormality v srdeční struktuře, zvýšenou komorovou fibrilaci (bez existující chlopenní vady) a arytmogenní srdeční komplikace.[30] Tento stav vede v konečné fázi k vysokému riziku KVO v porovnání s kontrolní skupinou.[31] Recentní analýza[32] shrnuje, že MASLD v porovnání s kontrolním souborem prokazuje zvýšené riziko KVO kolem 30 % a toto riziko se dále zvyšuje s posunem steatózy k fibróze (67 %) až k nedostatečné jaterní funkci (dvojnásobné riziko).

Je tedy zřejmé, že většina pacientů s prokázanou MASLD zemře dříve (na akutní infarkt myokardu či mozkovou mrtvici), než dojde postupující patologií k nejzávažnějším hepatálním problémům. Současně ale ve velkých epidemiologických studiích jedinců s MASLD je prokázáno, že jedinci s pokračující fibrózou mají vyšší pravděpodobnost extrahepatálního karcinomu (10 případů na 1 000) s tím, že největší nebezpečí představuje karcinom dělohy, prsu, prostaty a kolorektální nádor.[32]

Závěr

Ateroskleróza je desetiletí probíhající proces ve velkých a středních tepnách, na kterém se podílí zvýšení koncentrace nejen LDL cholesterolu, ale také remnantních částic chylomikronů a VLDL v kombinaci se „sterilním" zánětem v cévní stěně. Zvláštní riziko vzniku KVO představuje jaterní steatóza. S trvale rostoucí prevalencí obezity ve většině vyspělých i rozvojových zemí dochází zároveň k výraznému nárůstu výskytu metabolicky asociovaného jaterního onemocnění (MASLD).

Samotné hromadění triglyceridů v hepatocytech je výsledkem nerovnováhy mezi příjmem a výdejem lipidů: na jedné straně dochází ke zvýšenému přísunu volných mastných kyselin z periferní lipolýzy a ke zvýšené *de novo* lipogenezi v játrech, zatímco na straně druhé je snížena oxidace mastných kyselin a omezen výdej lipidů z jater ve formě VLDL částic. Steatóza vede k produkci VLDL částic obohacených TG, jejich utilizace v cirkulaci se prodlužuje za vzniku aterogenních malých LDL částic. Vlastní remnantní částice VLDL rovněž vstupující do arteriální stěny a představují další nadbytek cholesterolu v jejich mezibuněčných prostorách.

V letošním roce byla zveřejněna další část analýzy Copenhagen Heart Study, ve které byly sérové lipoproteiny dodatečně analyzovány pomocí magnetické rezonance. Tato metoda umožňuje detailnější frakcionaci lipoproteinů a současné stanovení obsahu cholesterolu i triglyceridů v jednotlivých frakcích. V rámci analýzy bylo hodnoceno 308 jedinců s MASLD a 1 816 pacientů s prodělaným infarktem myokardu z celkového souboru přibližně 18 000 osob. Výsledky ukázaly, že zvýšené riziko rozvoje MASLD souvisí především s vyšším obsahem triglyceridů ve frakci VLDL, nikoli v jiných lipoproteinových frakcích. Naopak riziko infarktu myokardu bylo významně asocio-

váno s vyšším obsahem cholesterolu napříč všemi frakcemi lipoproteinů.[33]

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů
Autoři prohlašují, že neexistuje žádný střet zájmů.

Financování
Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001"). Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace
Autoři prohlašují, že publikovaná data jsou výsledky z projektů schválených Etickou komisí při Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní Thomayerovou nemocnicí s multicentrickou působností dle etických standardů.

Literatura

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2021;143:e254–e743.
2. Libby P, Tabas I, Fredman G, et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. Circ Res 2014;114:1867–1879.
3. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. PLoS Med 2020;17:e1003062.
4. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis 2008;28:339–350.
5. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Epidemiol 2013;178:38–45.
6. Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. J Magn Reson Imaging 1995;5:281–285.
7. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288:E462–E468.
8. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. Dig Liver Dis 2015;47:181–190.
9. Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:20–30.
10. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. Gut 2023;72:2138–2148.
11. Geng Y, Faber KN, de Meijer VE, et al. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? Hepatol Int 2021;15:21–35.
12. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, et al. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2014;146:726–735.
13. Balasse EO, Féry F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. Diabetes Metab Rev 1989;5:247–270.
14. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. Diabetologia 2006;49:755–765.
15. Zhang Y, Jia X, Wang Y, et al. Caveolin-1-mediated LDL transcytosis across endothelial cells in atherosclerosis. Atherosclerosis 2025;402:119113.
16. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. Clin Chem 2011;57:482–489.
17. Drexel H, Mader A, Larcher B, et al. Remnant cholesterol and long-term incidence of death in coronary artery disease patients. Atherosclerosis 2025;401:119048.
18. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. Science 2011;332:1519–1523.
19. He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. J Biol Chem 2010;285:6706–6715.
20. Wang Y, Kory N, BasuRay S, et al. PNPLA3, CGI-58, and Inhibition of Hepatic Triglyceride Hydrolysis in Mice. Hepatology 2019;69:2427–2441.
21. Hernández E, Kahl S, Seelig A, et al. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. J Clin Invest 2017;127:695–708.
22. Kralova Lesna I, Suchanek P, Brabcova E, et al. Effect of different types of dietary fatty acids on subclinical inflammation in humans. Physiol Res 2013;62:145–152.
23. Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y, et al. Saturated Fat Is More Metabolically Harmful for the Human Liver Than Unsaturated Fat or Simple Sugars. Diabetes Care 2018;41:1732–1739.
24. Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. Nutrients 2014;6:5679–5703.
25. Dusilová T, Kovář J, Drobný M, et al. Different acute effects of fructose and glucose administration on hepatic fat content. Am J Clin Nutr 2019;109:1519–1526.
26. Bortolotti M, Kreis R, Debard C, et al. High protein intake reduces intrahepatocellular lipid deposition in humans. Am J Clin Nutr 2009;90:1002–1010.
27. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest 2009;119:1322–1334.
28. L ewis MC, Phillips ML, Slavotinek JP, et al. Change in liver size and fat content after treatment with Optifast very low calorie diet. Obes Surg 2006;16:697–701.
29. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2007;30:1212–1218.
30. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014;20:1724–1745.
31. Labenz C, Huber Y, Michel M, et al. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. Dig Dis Sci 2020;65:2112–2119.
32. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. Gut 2024;73:691–702.
33. Kyhl LK, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A, et al. VLDL triglycerides and cholesterol in non-alcoholic fatty liver disease and myocardial infarction. Atherosclerosis 2025;401:119094.