

MASLD a její štíhlý fenotyp

Kateřina Janstová, Denisa Kyselová, Pavel Trunečka

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Steatotická nemoc jater asociovaná s metabolickou dysfunkcí (MASLD) je nejčastější chronické jaterní onemocnění s celosvětovou prevalencí 30–40 %. Přestože je typicky spojováno s obezitou a metabolickým syndromem, významnou a často přehlíženou skupinu tvoří pacienti s normální tělesnou hmotností. Jedná se o tzv. štíhlý fenotyp MASLD (Lean MASLD). Tito jedinci představují přibližně 5–20 % pacientů a jejich onemocnění bývá často diagnostikováno až v pokročilejších stádiích. Patogeneze je komplexní a zahrnuje kombinaci genetické predispozice, viscerální adipozity, inzulinové rezistence a sarcopenie. Navzdory normálnímu BMI mají tyto pacienti vyšší riziko pokročilého jaterního onemocnění i celkovou mortalitu. Diagnostika je komplikována absencí typických metabolických rizikových faktorů a limity současné definice MASLD. Článek upozorňuje na potřebu změny diagnostického přístupu, větší důraz na distribuci tukové tkáně a metabolické zdravé místo samotného BMI a na nutnost vytvoření vhodných screeningových strategií pro tuto často přehlíženou populaci pacientů.

Klíčová slova: steatóza jater, MASLD, MASH, NAFLD, steatohepatitida, štíhlý fenotyp, metabolický syndrom, kardiovaskulární nemoci, hepatocelulární karcinom.

MASLD and its lean phenotype

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is the most common chronic liver disease, with a global prevalence of 30–40%. Although it is typically associated with obesity and metabolic syndrome, a significant and often overlooked group of patients consists of individuals with normal body weight, referred to as the lean phenotype of MASLD. These individuals account for approximately 5–20% of MASLD patients, and their disease is often diagnosed only at advanced stages. The pathogenesis is complex and involves combination of genetic predisposition, visceral adiposity, insulin resistance, and sarcopenia. Despite having a normal body mass index (BMI), these patients have a higher risk of advanced liver disease and increased overall mortality. Diagnosis is often complicated by the absence of typical metabolic risk factors and by limitations of the current definition of MASLD. The article highlights the need to reconsider current diagnostic approaches, place greater emphasis on fat distribution and metabolic health rather than BMI alone and develop appropriate screening strategies for this frequently overlooked patient population.

Key words: hepatic steatosis, MASLD, MASH, NAFLD, steatohepatitis, lean phenotype, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, hepatocellular carcinoma.

Úvod

Název Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease – MASLD, neboli steatotická nemoc jater asociovaná s metabolickou dysfunkcí od května 2023 nahrazuje původní označení Non Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD – nealkoholová tuková choroba jater (1). Změna klade důraz na metabolický aspekt vzniku onemocnění a současně odstraňuje stigmatizující slovo fatty (2). Nejedná se jen o nový název, ale i o redefinici onemocnění s tím, že překryv mezi jednotkami

činí přibližně 96 % (3). Onemocnění v posledních desetiletích zaznamenává celosvětový růst prevalence v souvislosti s nezdravým životním stylem a obezitou. Onemocněním trpí až 91 % obézních pacientů, 67 % lidí s nadváhou a 40–70 % diabetiků 2. typu (DM2) (4). Jedná se tak o nejčastější chronické jaterní onemocnění, které postihuje cca 30–40 % celosvětové populace (5). Obvykle je onemocnění diagnostikováno na základě ultrazvukového nálezu vyššího obsahu tuku v játrech u osob s minimálně jedním kritériem metabolického syndromu (Tab. 1) (4).

Tab. 1. Kardiometabolické riziko podle EASL Clinical practice guidelines (3); k průkazu MASLD je potřeba detekce akumulace tuku v játrech + výskyt aspoň jednoho z metabolických rizikových faktorů

Metabolický rizikový faktor	Diagnostická kritéria pro dospělé
Nadváha/obezita	Body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m ² (≥ 23 kg/m ² asijská populace) nebo obvod pasu ≥ 94 cm muži, ≥ 80 cm ženy (evropská populace) ≥ 90 cm muži, ≥ 80 cm ženy (jižní Asie a Čína) ≥ 85 cm muži, ≥ 90 cm ženy (Japonsko)
Prediabetes a diabetes mellitus 2. typu	Prediabetes: HbA1c 39–47 mmol/mol nebo glukóza nalačno 5,6–6,9 mmol/l nebo glykemie ve 2. h oGTT $\geq 7,8$ –11 mmol/l nebo diabetes mellitus 2. typu: HbA1c ≥ 48 mmol/mol nebo glukóza nalačno $\geq 7,0$ mmol/l nebo glykemie ve 2. h oGTT $\geq 11,1$ mmol/l nebo již zahájená terapie diabetu mellitu 2. typu
Arteriální krevní tlak	Krevní systolický tlak ≥ 130 mm Hg nebo diastolický krevní tlak ≥ 85 mm Hg nebo antihypertenzní léčba
Triglyceridy	Plazmatické triglyceridy $\geq 1,70$ mmol/l nebo léčba ke snížení lipidů
HDL-cholesterol	$< 1,0$ mmol/l (muži), $< 1,3$ mmol/l (ženy) nebo hypolipidemická léčba

HbA1c – glykovaný hemoglobin; HDL – high density lipoprotein; oGTT – orální glukózový toleranční test

MASLD může progredovat do MASH (Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis – steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí) a je spojeno s vyšším rizikem vzniku jaterních i mimojaterních komplikací (1). Jedná se o komplexní proces charakterizovaný zánětem a fibrózou. Progrese probíhá pomalu. Přechod o jeden stupeň fibrózy trvá u MASLD v průměru 14 let, u MASH se tato doba zkracuje na 7 let (6). Konečným stadiem je cirhóza, která se vyvine u přibližně 7 % pacientů s MASH (7), nebo hepatocelulární karcinom (HCC), který se může vyvinout i v necirhotických játrech.

Klinický obraz a diagnóza

V průběhu celé precirhotické fáze je MASLD obvykle asymptomatická, pacienti k lékaři přivedou spíše onemocnění asociovaná s metabolickým syndromem (DM2, dyslipidemie, ICHS, arteriální hypertenze, poruchy spánku apod.) (Tab. 1). Více než 80 % pacientů s MASLD má nadváhu nebo jsou obézní (5).

Z nové definice diagnóza MASLD vyžaduje průkaz jaterní steatózy a přítomnost alespoň jednoho z kardiometabolických rizikových faktorů (1). Neklade se důraz na striktní vyloučení ostatních chorob, pro které je steatóza charakteristická, i když s určitou mírou by vyloučeny být měly. Především se jedná o alkoholovou chorobu jater (pacient nesmí konzumovat alkohol v množství nad 20 g za den u žen a nad 30 g za den u mužů), Wilsonovu chorobu, HCV, lékové poškození (užívání kortikoidů, methotrexátu, tamoxifenu apod.) a další (5).

K detekci jaterní steatózy slouží zobrazovací metody, MR, CT a nejčastěji abdominální ultrazvuk (UZ). Kvantitativní sonografické metody využívající zeslabení ultrazvukového signálu při průchodu tkání s obsahem tuku a jsou již běžnou součástí většiny sonografických přístrojů. Lépe standardizovaný controlled attenuation parameter – CAP vyžaduje dedikovaný přístroj Fibroscan (4). Nejspolehlivější stanovení obsahu tuku v játrech představují spektroskopické MR metody. Jaterní biopsie má především diferenciálně diagnostický význam a zůstává stěžejní při diagnóze MASH (8).

Průkaz jaterní fibrózy, screening populace

Přítomnost jaterní fibrózy je podstatná, neboť s její progresí se zvyšuje mortalita celková i z jaterních příčin (8). K detekci slouží různé spolehlivé screeningové metody, především FIB-4 či přesnější ELF test, které jsou podrobně popsány jinde (4, 5). Spolehlivější jsou metody elastografické, ultrazvukové či MR. Sekvenci jejich využití v diagnostice MASLD shrnuje doporučený postup EASL (3), který ale je pro pacienty

se štíhlým fenotypem MASLD bez diabetu mellitu problematický (Schéma 1).

Univerzální screening populace na přítomnost MASLD v současnosti není doporučován. Zásadní je rozdělení pacientů s MASLD podle stupně rizika fibrózy na základě vyšetření v primární péči. Pacienti s vysokým rizikem fibrózy (VCTE – vibration-controlled transient elastography > 8 kPa nebo ELF $> 7,7$) by měli být referováni k hepatologovi. Pacienti s MASH cirhózou jsou v největším riziku vzniku HCC. Je proto pro ně doporučen screening HCC pomocí ultrazvuku břicha (případně v kombinaci s alfa-fetoproteinem) každých 6 měsíců. U pacientů bez cirhózy se surveillance HCC standardně nedoporučuje vyjma osob s pokročilou fibrózou (stadium F3), kde se o screeningu rozhoduje individuálně na základě celkových rizik (3).

Terapie

Terapie MASLD vyžaduje multidisciplinární přístup. Zaměřuje se na snížení obsahu tuku v játrech, regresi zánětu a omezení fibrózy. V pokročilých fázích onemocnění je cílem léčba cirhózy, komplikací portální hypertenze, detekce a případná léčba HCC. Zároveň je nezbytné koordinovat efektivní management přidružených komorbidit (2, 8).

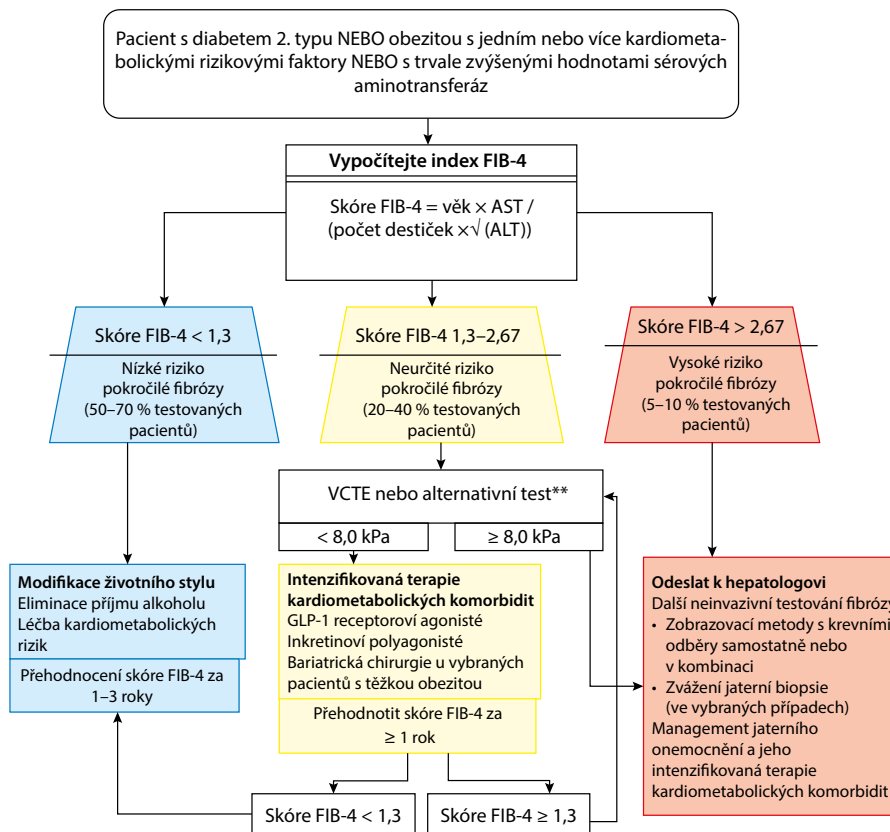
Režimová opatření a změna životního stylu

Základem léčby jsou dietní a režimová opatření. Studie ukázaly, že pokles hmotnosti o 5 % vedl k redukci steatózy, pokles o 7–10 % hmotnosti vedl až u 64 % pacientů k remisi MASH i k regresi jaterní fibrózy. Pacienti, kteří dosáhli snížení hmotnosti o více než 10 %, dosáhli regrese MASH až v 90 % (9). Dále je doporučeno ≥ 150 minut středně intenzivního aerobního cvičení týdně nebo 75–150 minut cvičení o vysoké intenzitě týdně. Klíčový je také silový trénink (2–3x týdně) k prevenci sarkopenie (10). Je doporučeno úplné ukončení kouření a abstinence od alkoholu, zejména u pacientů s pokročilou fibrózou (\geq F2). Naopak pití kávy ≥ 3 šálky denně (s kofeinem i bez kofeinu) je spojeno s nižším rizikem fibrózy (8). Detailně jsou režimová a dietní opatření rozebrána jinde (3, 9).

Farmakoterapie

V současnosti je k cílené léčbě MASLD v EU schválen lék Resmetirom (Rezdiffra®). Je to selektivní agonista jaterních receptorů pro hormony štítné žlázy (THR- β). Aktivace THR- β zvyšuje oxidaci mastných kyselin a zároveň inhibuje jejich novou tvorbu v játrech. Podporuje biogenezi nových mitochondrií a stimuluje proces odstranění poškozených mi-

Schéma 1. Algoritmus screeningu velkých populací k odhalení pacientů s rizikem významné fibrózy; volně dle EASL (3)



zde uvedený FIB-4 je validovaný pro věk ≤ 65, u věku > 65 je cut-off hodnota nižší 2,0; VCTE – vibration-controlled transient elastography, **alternativní testy: MRE – magnetic resonance elastography; SWE – shear wave elastography; ELF – enhanced liver fibrosis

tochondrií, které způsobují oxidativní stres. Snižuje produkci VLDL (very low density lipoprotein) a zvyšuje expresi jejich receptorů v játrech, což vede k významnému snížení LDL (low density lipoprotein), cholesterolu, triglyceridů a lipoproteinu a v krvi (5, 11). Lék je schválen pro léčbu necirhotické MASH s fibrózou ve stadiu F2 a F3. Studie prokázaly jeho schopnost navodit rezoluci MASH, zmírnit stadia fibrózy za současného poklesu hladin ALT, hladiny LDL a triglyceridů bez návaznosti na váhový úbytek (5, 10, 11). Přestože je nyní lék v Evropě schválen, je stále v běžných lékárnách nedostupný (leden 2026).

Významnou skupinu v terapii obezity a zejména DM2 hrají látky ze skupiny GLP-1RA (agonisté působící na receptor pro glukagonu podobný peptid) (4). Jejich mechanismus účinku zahrnuje stimulaci sekrece inzulínu postprandiálně, snížení sekrece glukagonu, zpomalení vyprazdňování žaludku a centrální zvýšení pocitu sytosti, což vede k významnému úbytku tělesné hmotnosti a poklesu glykemie (3, 11). Tato léčiva jsou používána v terapii DM2 a některé k terapii obezity (liraglutid, semaglutid a tirzepatid) (3, 4). Semaglutid vedl k remisi MASH a snížení stadia fibrózy minimálně o jedno stadium se současným váhovým úbytkem, poklesem celkového cholesterolu, triglyceridů a hladiny ALT ve studii ESSENCE. Na základě výsledků této studie je tak druhým v USA schváleným lékem k terapii MASH ve stadiu F2–3 fibrózy (5, 11). V Evropě je v čase psaní tohoto článku (leden 2026) jeho indikace k terapii MASH pouze předschválena Evropskou lékovou agenturou.

Přestože současné doporučení Evropské společnosti pro studium jater (EASL) doporučuje k farmakoterapii MASH pouze jediný lék, a to Resmetirom, dále pokračuje výzkum u léčiv, která v minulosti proká-

zaly příznivé dílčí efekty při léčbě NASH. Jedná se především o látky ze skupiny PPAR agonistů, jejichž příznivé účinky na jaterní steatózu a zánět, nikoli ale fibrózu, byly prokázány ve známé studii PIVENS (30). Jejich kombinace s léky ze skupiny SGLT2 může překonat nežádoucí účinky PPAR agonistů (především váhový přírůstek) a být zvláště výhodná ve skupině osob s diabetem 2. typu (31). Nicméně v současném doporučení EASL hlavní dva v minulosti doporučované léky k léčbě NAFLD – pioglitazon a vitamin E, které prokázaly účinnost i ve velkých klinických studiích, pro nepříznivé vedlejší účinky a problematický bezpečnostní profil chybí (8). O řadě dalších léků, které byly zkoušeny k léčbě MASLD a v malých studiích mnohdy prokázaly částečnou účinnost, je pojednáno jinde (2, 8).

Chirurgická a endoskopická léčba

Metody chirurgické a endoskopické bariatrie jsou indikovány u jedinců s BMI > 40 kg/m² nebo u pacientů s BMI v rozmezí 35–40 kg/m², u nichž jsou zároveň přítomna s obezitou spojená onemocnění. Dále se bariatrický zákrok zvažuje u osob s BMI 30–35 kg/m², pokud trpí DM2 nebo neuspokojivě kontrolovanou hypertenzí (3, 5). Pacienti ve stadiu pokročilé MASH cirhózy nebo s HCC jsou indikováni k transplantaci dle platných kritérií (3).

Budoucí směřování

Aktuální směřování výzkumu v terapii MASLD se intenzivně zaměřuje na vývoj cílených farmakologických strategií, které by doplnily dosavadní režimová opatření. V současnosti již řada nových léčiv postoupila do třetí

fáze klinických studií (5). V genetickém testování se prosazují polygenní riziková skóre (PRS) zahrnující nejčastější patogenní mutace vztahované k etiopatogenezi MASLD/MASH. Významnou oblastí jsou genově orientované terapie, zejména technologie RNA interference (siRNA) a antisens oligonukleotidy cílící na rizikové varianty genů PNPLA3 a HSD17B13, které jsou v současnosti předmětem klinických studií (11). Výzkum se rovněž soustředí na ovlivnění střevní mikrobioty prostřednictvím postbiotik, fágů či specifických probiotik a na využití umělé inteligence pro přesnější neinvazivní kvantifikaci fibrózy a monitoring léčebné odpovědi (3, 11).

Štíhlý fenotyp MASLD

Běžnou klinickou představou o pacientech s MASLD jako osobách s nadváhou či obezitou narušují pacienti s charakteristikami MASLD s normální tělesnou hmotností, kteří tvoří tzv. štíhlý fenotyp MASLD (ve světovém písemnictví lean MASLD).

Tito pacienti tvoří významnou skupinu. Celosvětově se jedná přibližně o 5–20 % pacientů s MASLD s vyšším zastoupením v asijských kohortách (někdy až 45 %). Klinický význam štíhlých pacientů spočívá v obtížnější detekci onemocnění a dle řady studií i v horší prognóze. Štíhlí pacienti s MASLD mají vyšší celkovou mortalitu, vyšší riziko vzniku pokročilé fibrózy, cirhózy, vzniku HCC a kardiovaskulárního onemocnění ve srovnání s pacienty s MASLD s nadváhou či obezitou, a to navzdory nižší prevalenci metabolických komorbidit (10, 12). Vzhledem k jejich normální hmotnosti a často i absenci obvyklých rizikových faktorů bývá diagnóza jaterního onemocnění často stanovena až v pokročilém stadiu (13). Tento fakt zvyšuje potřebu vytvořit screeningová doporučení aplikovatelná i u štíhlých jedinců, která v současnosti chybí.

Definice

Štíhlá MASLD je definována přítomností jaterní steatózy u jedinců, jejichž BMI spadá do normálního rozmezí. Tato hranice je etnický specifická; pro bělošskou a černošskou populaci je stanovena na BMI

< 25 kg/m², zatímco pro asijskou populaci je to BMI < 23 kg/m² (14). Problémem jsou pacienti se steatózou splňující kritéria NAFLD, kteří ale nemají žádný kardiometabolický rizikový faktor. Takových může být až čtvrtina (15). Dá se předpokládat, že nynější definice MASLD bude s ohledem na štíhlý fenotyp vyžadovat revizi. Přestože mají pacienti se štíhlým fenotypem MASLD normální váhu, 44,7–51,2 % z nich překračuje hodnoty pro etnický specifickou velikost obvodu pasu, což svědčí o převážně viscerální redistribuci adipozity (16). S ohledem na často přítomnou sarkopenii (10) by definice na základě detailnější analýzy tělesného složení mohla překonat současné klasifikační nedostatky.

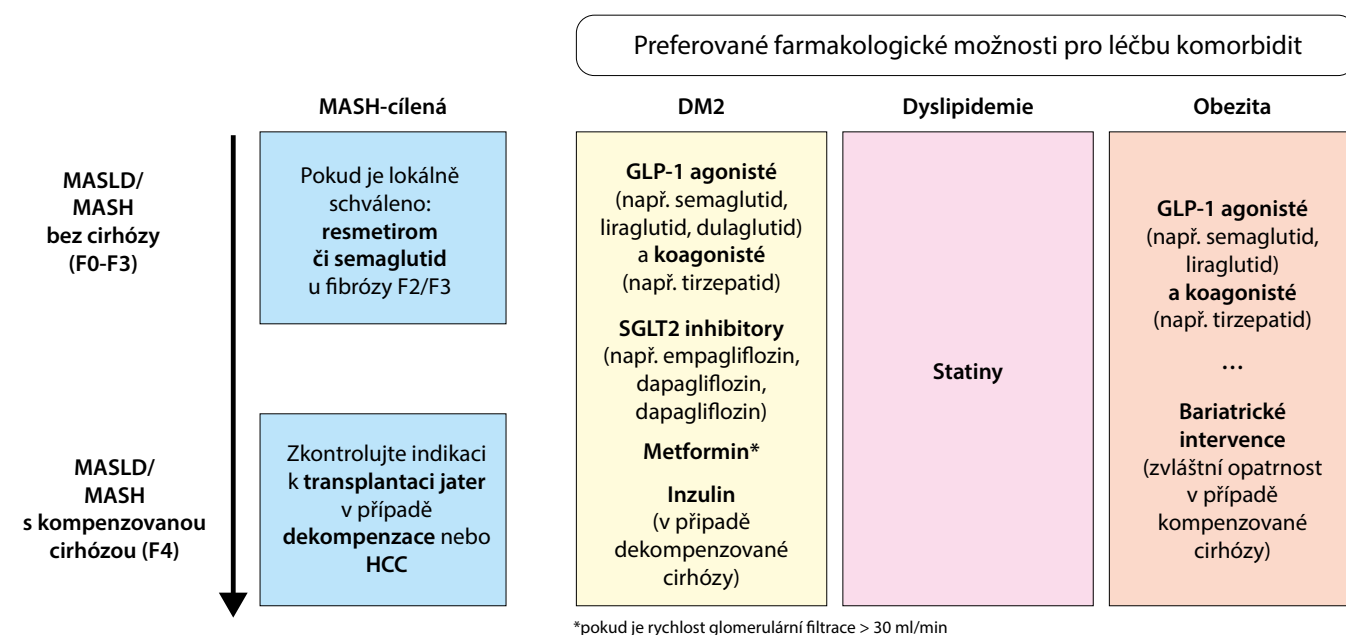
Prevalence

V severoamerické studii NHANES z let 2017–2020 zahrnující 2 086 štíhlých dospělých s provedenou elastografií, činila prevalence MASLD 6,4 % (95% CI: 4,1–8,6 %). Na základě metaanalýz lze v populaci osob s MASLD předpokládat výskyt štíhlého fenotypu asi v 19,2 % a v celkové populaci jeho prevalence činí asi 5,1 % (14, 17). Ve srovnání se západními zeměmi je zastoupení štíhlých jedinců s MASLD v asijské populaci celkově vyšší kolem 5–45 % (18), což budí podezření zejména na odlišný životní styl, dietní zvyky i zastoupení patogenních variant genů spojených s MASLD. V jednotlivých studiích se výrazně liší zastoupení onemocnění v mužské i ženské populaci včetně jejich věku (10).

Etiologie a patofyziologie MASLD a jeho štíhlého fenotypu

Etiologie štíhlé MASLD je komplexní a zahrnuje interakci mezi genetickou predispozicí, distribucí tuku a životním stylem (10) a patrně se zásadně neliší od procesů popisovaných v typické populaci pacientů s nadnormálním BMI. Základními etiopatogenetickými faktory jsou viscerální adipozita, inzulinová rezistence, sarkopenie a patogenní varianty genů PNPLA3 (rs738409), TM6SSF2 (rs58542926) a MBOAT7 (rs641738). Dále se uplatňuje zvýšený oxidační stres, střevní dysmikrobie,

Schéma 2 Preferovaná farmakoterapie MASLD a jeho komorbidit; volně z (3, 29)



GLP-1 agonisté – glucagon-like peptide-1 receptor agonists; SGLT2 – sodium-glucose transport 2 inhibitors

modifikovaný metabolismus žlučových kyselin a další, jak popisováno jinde (3, 10). Mezi nejnámější vnější rizikové faktory MASLD patří strava bohatá na fruktózu, nasycené tuky a cholesterol s nízkým obsahem vlákniny a bílkovin, což je typické pro vysoce zpracované potraviny. Sedavý styl života a nedostatek spánku byly asociovány se zvýšeným zastoupením štíhlých pacientů s MASLD v některých regionech (19).

U štíhlých pacientů bylo nalezeno vyšší nahromadění patogenních mutací než u pacientů s obezitou. S MASLD nejčastěji asociovaným genetickým markerem je varianta genu PNPLA3 (rs738409), která vede k akumulaci jaterních lipidů bez ohledu na BMI, k zánětu a k závažnějším projevům MASLD, jako je MASH, fibróza či HCC (20). Mezi další důležité geny patří TM6SF2, který ovlivňuje vylučování lipoproteinů z jater inhibicí VLDL sekrece, a MBOAT7, jenž vede ke snížené sekreci triglyceridů. Zvyšují tak riziko steatohepatitidy a fibrózy (21). Jiné pro rozvoj MASLD významné varianty vznikají v genech ApoB, LIPA, HSD17B13, GCKR, SIRT1, APOC3, AGTR1, PPARGC1A, CETP, SREBP, PEMT a IFNL3/4. Ovlivňují metabolismus lipidů, inzulinovou rezistenci a vznik zánětu (10).

Základním mechanismem MASLD je systémová inzulinová rezistence (u typického fenotypu navíc spojená s obezitou), kdy dysfunkční tuková tkáň uvolňuje nadbytek volných mastných kyselin do oběhu, které jsou následně vychytávány, esterifikovány a skladovány játry a současně stimuluje lipogenezi při zhoršené utilizaci glukózy (22). Zásadním patofyziologickým rysem štíhlé MASLD je sarkopenie, tedy úbytek svalové hmoty a její kvality. Protože svaly jsou hlavním místem pro metabolismus glukózy, jejich úbytek přímo zhoršuje citlivost na inzulin a podporuje ukládání tuku v játrech (10).

Dalším důležitým faktorem rozvoje MASLD je přítomnost viscerální adipozity. Viscerální tuková tkáň má ve srovnání s periferní větší metabolickou aktivitu a její množství více koreluje s přítomností metabolického syndromu. Pacienti se štíhlým fenotypem jsou tak často označováni jako „metabolicky obézní jedinci s normální hmotností“ (10). Z toho vyplývá, že samotné BMI je neadekvátním indikátorem metabolického zdraví a že distribuce a kvalita tukové tkáně jsou při vzniku onemocnění štíhlých významnější než celkové množství tuku v těle (23).

Studie zkoumající vliv sedavého chování (SB) na progresi fibrózy prokázaly, že nižší denní energetický výdej je významně spojen s vyšší tuhostí jater. Každé zvýšení průměrné denní aktivity o 1 MET (metabolic equivalent of task – metabolický ekvivalent práce je měřítkem spotřeby energie u člověka) korelovalo se snížením tuhosti jater (LSM). Pacienti klasifikovaní jako sedentární ($\leq 1,5$ MET) vykazovali průměrnou hodnotu LSM 7,56 kPa, zatímco u nesedentární skupiny byla tato hodnota pouze 5,43 kPa. Studie identifikovala SB jako samostatný nezávislý rizikový faktor projevující se i u jedinců splňujících doporučení pro středně intenzivní až intenzivní fyzickou aktivitu, jestliže většinu denního času prosedí (24). Závěry této studie podtrhují roli svalové činnosti v etiopatogenezi MASLD.

Srovnání štíhlého a obézního fenotypu

Oba typy sdílí základní patofyziologické procesy, kterými jsou inzulinová rezistence, oxidativní stres, mitochondriální dysfunkce a stres v endoplazmatickém retikulu. Zatímco obézní forma MASLD je primárně poháněna kvantitou dysfunkční tukové tkáně způsobující celkové sys-

témové přetížení, štíhlá forma je způsobena spíše kvalitativní dysfunkcí s významněji vyjádřeným podílem genetiky (25). U dysfunkční tukové tkáně dochází ke zvýšené tvorbě proinflatorních cytokinů (jako TNF- α , IL-6, MCP-1, CRP) a ke snížení tvorby antiinflatorních mediátorů jako např. adiponektinu, což vede k přetrvávajícímu prozánětlivému stavu. I menší množství metabolicky nepříznivé viscerální tukové tkáně tak může vést k prozánětlivému stavu a jaternímu poškození (10). Dalším rozdílem je přítomnost vyšších hladin žlučových kyselin a zvýšená aktivita receptoru pro farnesoid X u štíhlých pacientů s MASLD. To vede k horšímu zvládnutí metabolického stresu i přes menší množství celkového tuku v těle (26).

Na rozdíly mezi kohortami pacientů s MASLD se štíhlým fenotypem a pacienty s nadváhou nebo obezitou upozornila rozsáhlá studie (15) na více než 33 000 probandech z USA, Korey a Hong-Kongu. Studie ukázala významně vyšší celkovou mortalitu štíhlých pacientů 23,44 /100 000 osob/rok oproti 13,80, resp. ve skupině s nadváhou či obezitou ($p < 0,001$), úmrtnost na jaterní onemocnění se přitom nelišila. Závažným zjištěním byla absence jakéhokoli kardiometabolického faktoru u 9–26,7 % pacientů se štíhlým fenotypem, kteří tak nesplňovali diagnostická kritéria MASLD. Tento celkem logický rozpor vyplývá z nezbytné absence nadhraničního BMI jako důležitého a často jediného kardiometabolického rizikového faktoru, který stačí k reklasifikaci mnoha pacientů s NAFLD pod diagnostickou jednotku MASLD. Porovnání mezi skupinami tak může narazit i na klasifikační problém (15, 16).

Klinická rizika a jaterní komplikace

Navzdory mýtu o „zdravé štíhlosti“ vykazují pacienti se štíhlou MASLD často agresivnější průběh jaterního poškození než obézní pacienti. Dlouhodobé studie naznačují, že tito jedinci mají 2,14x vyšší riziko závažných jaterních příhod (LREs), jako je jaterní selhání nebo potřeba transplantace, a jejich riziko úmrtí přímo souvisejícího s jaterním onemocněním je 2,31x vyšší než u pacientů s nadváhou či obezitou (27). Studie z roku 2023 zahrnující 137 206 probandů zjistila prevalenci NAFLD u 21,6 %, čtvrtina z nich měla štíhlý fenotyp. Štíhlí pacienti měli vyšší frekvenci závažné fibrózy (3,7 % oproti 1,7 %), vyšší výskyt LRE (HR 5,84; 95% CI: 4,03–8,46) i vyšší celkovou mortalitu (HR 3,01; 95% CI: 2,21–4,11), a to při nižším zastoupení kardiometabolických rizik (15). Rychlejší rozvoj fibrózy u štíhlých pacientů je částečně přičítán silnějšímu zastoupení genetických variant (jako např. PNPLA3 rs738409), které přímo podporují fibrogenezi (1, 27).

Štíhlí pacienti s MASLD mají 1,6x vyšší riziko úmrtí ze všech možných příčin ve srovnání s obézními pacienty s MASLD bez ohledu na věk, pohlaví a konvenční metabolická rizika (10).

Riziko hepatocelulárního karcinomu (HCC)

MASLD je v současnosti nejrychleji rostoucí příčinou rakoviny jater celosvětově. U štíhlé MASLD je riziko vzniku HCC srovnatelné s rizikem u obézních pacientů (27). Specifickým a vysoce rizikovým rysem MASLD je fakt, že 36,6 % až 54 % případů HCC vzniká v játrech bez přítomnosti cirhózy (7). Tato skutečnost představuje pro lékaře obrovskou výzvu, neboť standardní screeningové protokoly pro HCC se obvykle zaměřují pouze na pacienty s prokázanou cirhózou (28). Genetické predispozice, jako je PNPLA3 rs738409, riziko vzniku karcinomu dále nezávisle zvyšují (10).

INZERCE

Tab. 2. Srovnání štíhlého a obezního fenotypu MASLD

Charakteristika	Štíhlý fenotyp MASLD	Konvenční fenotyp MASLD	Klíčový poznatek
Definice (BMI)	Normální váha (Asie < 23, Západ < 25 kg/m ²)	Nadváha/obezita (Asie ≥ 23, Západ ≥ 25 kg/m ²)	BMI není dostatečným ukazatelem metabolického zdraví
Výskyt a demografie	10–20 % všech případů pacientů s MASLD; častější v asijské než západní populaci	Převažující forma celosvětově	Zásadní je životní styl s genetickými předpoklady a lokálně specifickými dietními faktory
Metabolický profil	Méně častý výskyt složek metabolického syndromu	Častější a významněji vyjádřený metabolický syndrom	Dysfunkce viscerální tukové tkáně je zásadní v etiologii vzniku onemocnění
Tělesné složení	Vyšší podíl viscerálního tuku, úbytek svalů (sarkopenie)	Více periferně rozloženého a podkožního tuku	Důležité je rozložení tuku, ne celková váha
Inzulinová rezistence	Přítomna hlavně v tukové tkáni	Četně zastoupená a systémová	Štíhlí pacienti mají často dysfunkční tukovou tkáň
Genetika	Silný vliv (např. geny PNPLA3, TM6SF2 aj.)	Genetika přispívá, ale hlavní je životní styl	Štíhlí pacienti mají k nemoci vyšší genetické predispozice
Prognóza a rizika	Vyšší celková mortalita. Jaterní mortalita v jednotlivých studiích nekonzistentně vyšší Riziko vzniku HCC je srovnatelné s obezními pacienty Kardiovaskulární riziko je srovnatelné či vyšší než u obezních pacientů	Významná rizika, ale v některých studiích srovnatelná či nižší než u štíhlé formy	Normální BMI u osob s MASLD nechrání před HCC ani kardiovaskulárními chorobami

Kardiovaskulární riziko a CKM syndrom

MASLD je multisystémové onemocnění s vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění, chronické ledvinné nedostatečnosti, cukrovky, zvýšenou četností extrahepatálních nádorů a metabolickou dysfunkcí. V roce 2023 byl zaveden termín kardiovaskulárně-ledvinový-metabolický syndrom (CKM), který popisuje kontinuum rizika spojující tyto systémy. Dá se rozdělit do fáze nula až 4, která zahrnuje zjevné klinické projevy metabolického syndromu (např. infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, fibrilaci síní aj.). Štíhlí pacienti s MASLD se často nacházejí ve vyšších stádiích (3 a 4) tohoto syndromu (14).

Štíhlí pacienti s MASLD/MASH navzdory normální váze tedy nejsou metabolicky zdraví a mají zvýšené metabolické riziko ve srovnání s normální populací (10). U štíhlých jedinců s MASLD byl prokázán výrazně vyšší výskyt aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (38,8 % ve srovnání s 20,6 % u štíhlých osob bez MASLD). Kardiovaskulární onemocnění zůstávají hlavní příčinou úmrtí u všech pacientů s MASLD bez ohledu na váhu (14).

Léčba MASLD: specifika štíhlého fenotypu

Změna životního stylu včetně dietních opatření a zvýšení fyzické aktivity jsou základem při terapii všech forem MASLD (3). Poslední doporučení EASL se stručně zabývá i režimovými a dietními opatřeními u pacientů s MASLD s normální váhou s tím, že zatímco u obezních ke zlepšení steatózy a remisi MASH se doporučuje úbytek hmotnosti o 7–10 % váhy, u štíhlých pacientů stačí k významnému zlepšení stavu jater mírná redukce jen o 3–5 % tělesné váhy (3, 25). Zásadní je striktní omezení fruktózy, cholesterolu, slazených nápojů a vysoce průmyslově zpracovaných sacharidů, které přímo stimulují tvorbu tuku v játrech (25). Fyzická aktivita může sehrát v léčbě štíhlého fenotypu MASLD klíčovou roli. Aerobní i anaerobní cvičení společně s odporovým tréninkem jsou zásadní pro štíhlé jedince v boji proti sarkopenii a vedou současně ke snížení obsahu tuku v játrech (3).

Farmakoterapie

Autorům článku není známo, že by některý ze současně doporučených či perspektivních léků byl testován specificky v populaci osob se štíhlým fenotypem MASLD, nicméně oba hlavní prokazatelné účinné léky schválené k léčbě MASLD/MASH lze použít. Indikační kritéria pro podávání léčiva resmetirom jsou definována prokázanou MASH s fibrózou F2 a F3 a je možno je tedy podávat i pacientům s normální váhou (3). Podobně i v loňském roce v USA zrychleně registrované léčivo semaglutid (Wegovy®) pro dospělé pacienty s MASH a fibrózou F2 a F3 je indikováno bez ohledu na přítomnost diabetu či obezity (5, 11). Otázkou zůstává léčba osob, které by splňovaly diagnostická kritéria NAFLD/NASH, ale není u nich přítomen žádný kardiometabolický rizikový faktor a nesplňují tedy současná diagnostická kritéria MASLD/MASH.

Závěr

Štíhlí pacienti s MASLD představují významnou skupinu v rámci onemocnění MASLD. Skutečnost, že mají normální BMI, často vede k falešnému pocitu bezpečí u nich i u jejich lékařů. Zdroje jasně ukazují, že tito jedinci čelí vyšší celkové i jaterní mortalitě než jejich obezní protějšky. Současně se ukazuje limitace aktuální definice onemocnění, která komplikuje přeřazení významné skupiny pacientů z diagnostické kategorie NAFLD do skupiny MASLD, což komplikuje uplatnění současných screeningových doporučení a v budoucnu může znamenat i zhoršený přístup k léčbě. Klinická praxe proto musí tento fakt zohlednit, především se více spoléhat na měření obvodu pasu než na vážení pacientů, případně podrobněji vyšetřovat přítomnost inzulinové rezistence a tělesného složení u štíhlých pacientů s jaterní steatózou při normální tělesné hmotnosti, aby bylo možné včas zahájit intervence a předejít tak komplikacím, jako je cirhóza nebo karcinom jater. Současně je nutná i správná identifikace a léčba přidružených onemocnění.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2024;79(5):1212-1219.
- Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2025 Jul 1;48(7):1057-1082.
- 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 on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542.
- Verdecchia P, Murdolo G, Coiro S, et al. Therapy of Type 2 diabetes: more gliflozins and less metformin? *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl B):B171-B176.
- Tilg H, Petta S, Stefan N, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adults: A Review. *JAMA*. 2026 Jan 13;335(2):163-174.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54.e1-9; quiz e39-40.
- Li D, Zhang X. From mechanisms to management: Early detection and improved treatment of MASLD and its related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun*. 2025 Dec 1;9(12):e0846.
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797-1835.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5.
- Dey P. The emerging phenotype of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: what's different? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Oct 20;16:1693123.
- Zhang X, Lau HC, Yu J. Pharmacological treatment for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and related disorders: Current and emerging therapeutic options. *Pharmacol Rev*. 2025;77(2):100018.
- Fouad Y, Mostafa AM, Gomaa A, et al. Lean MASH: A High-Risk Subtype With Significant Cardiometabolic Burden. *J Gastroenterol Hepatol*. 2026 Feb;41(2):817-818.
- Trifan A, Rotaru A, Stafie R, et al. Clinical and laboratory characteristics of normal weight and obese individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4):801.
- Njei B, Boateng S, Mohamed M, et al. Lean MASLD in U.S. Adults: Undiagnosed Burden and Metabolic Features from NHANES 2017-2020. *J Gen Intern Med*. 2025 Dec 16. doi:10.1007/s11606-025-10086-8.
- Wu S. Reconciling Definitions, Phenotypes and Outcomes in Lean MASLD: Editorial on „Normal-weight MASLD: reclassification, characteristics, and adverse liver outcomes across diverse populations“. *Clin Mol Hepatol*. Published online January 27, 2026. doi:10.3350/cmh.2026.0004.
- Song SJ, Yoon EL, Wong VW, et al. Normal-weight MASLD: reclassification, characteristics, and adverse liver outcomes across diverse populations. *Clin Mol Hepatol*. Published online December 12, 2025. doi:10.3350/cmh.2025.0851.
- Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:739-52.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11-20.
- Chen M, Cao Y, Ji G, Zhang L. Lean nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia. *Front Endocrinol*. 2023;14:1217249.
- Lu C-W, Chou T-J, Wu T-Y, et al. PNPLA3 and SAMM50 variants are associated with lean nonalcoholic fatty liver disease in Asian population. *Ann Hepatol*. 2025;30:101761.
- Bhattacharya I, Maity DK, Kumar A, et al. Beyond obesity: lean metabolic dysfunction-associated steatohepatitis from unveiling molecular pathogenesis to therapeutic advancement. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025;398(10):13647-13665.
- Sharma B, John S. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)(Archived). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 7, 2023.
- Younossi ZM, Henry L. Understanding the burden of nonalcoholic fatty liver disease: time for action. *Diabetes Spectr*. 2024;37:9-19.
- Bianco A, Bonfiglio C, Franco I, et al. Sedentary Behavior as a Risk Factor for Liver Fibrosis Development in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2025 Oct 24;14(21):7553.
- Gunn NT. Lean nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17:184-6.
- Sato-Espinoza K, Chotiprasidhi P, Human MR, et al. Update in lean metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *World J Hepatol*. 2024;16:452-64.
- Huo Z, Chen Y, Huang Y, et al. Long-term prognosis of lean MASLD: evidence from three population-based prospective cohorts. *Gut*. 2025 Oct 15;gutjnl-2025-336127.
- Dhruv S, Ginnaram S, Fonkam A, et al. Predictors of Development of Hepatocellular Carcinoma in Non-Cirrhotic Patients With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease/Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis – A Retrospective Analysis of the National Inpatient Sample Database. *Gastroenterology Res*. 2025 Aug 7;18(5):224-231.
- Sanyal AJ, Newsome P N, Kliersl, et al; ESSENCE Study Group. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025;392(21):2089-2099.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-85.
- Ito D, Shimizu S, Haisa A, et al. Long-term effects of ipragliflozin and pioglitazone on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes: 5 year observational follow-up of a randomized, 24 week, active-controlled trial: Effect of ipragliflozin in MASLD. *J Diabetes Investig*. 2024 Sep;15(9):1220-1230.

Pro věrné čtenáře

Součástí tohoto čísla *Vnitřní lékařství* je navíc supplementum **Zaznělo na 21. interní medicíně pro praxi**, které přináší přehledná shrnutí vybraných bloků z jarního kongresu *Interní medicína pro praxi* v Olomouci.

Čtenáři v něm najdou prakticky zaměřené texty věnované například rizikům glukokortikoidy indukované osteoporózy, specifickým léčby hypertenze u pacientů s obezitou a chronickým onemocněním ledvin, diagnostice a terapii primární biliární cholangitidy, možností využití atypického anxiolytika či zkušenostem s léčbou mavakamtenem.

Supplementum tak připomíná aktuální internistická témata s důrazem na jejich využití v každodenní ambulanci i nemocniční praxi. Věříme, že pro vás návrat k této významné odborné akci bude přínosný a inspirativní.

