

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).