

## Schwerpunkt

Gastroenterologie 2025 · 20:94–103  
<https://doi.org/10.1007/s11377-025-00874-3>  
 Angenommen: 10. Februar 2025  
 Online publiziert: 4. März 2025  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2025

## Redaktion

Ali Canbay, Bochum  
 Martina Müller-Schilling, Regensburg  
 Elke Roeb, Gießen



# Evolutionäre Aspekte der mit metabolischer Dysfunktion assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD)

Andreas Geier<sup>1</sup> · Stephan Schiffels<sup>2</sup> · Marcin Krawczyk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Schwerpunkt Hepatologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

<sup>2</sup>Abteilung für Archäogenetik, Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie, Leipzig, Deutschland

<sup>3</sup>Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Transplantationsmedizin, Medizinische Fakultät, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

## In diesem Beitrag

- Genetik
- Anthropologische Aspekte
- Archäogenetische Daten zur Evolution der Lebersteatose

### Zusammenfassung

Die Lebersteatose findet sich in westlichen Ländern mittlerweile bei einem relevanten Anteil der Allgemeinbevölkerung und wird auf den Einfluss der Ernährung und eines bewegungsarmen Lebensstils zurückgeführt. Genetische Studien haben gezeigt, dass der Polymorphismus p.I148M im PNPLA3-Protein (auch bekannt als Adiponutrin) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung und Progression einer Lebersteatose einhergeht. Die Minor-Allel-Frequenz dieser Variante in der Bevölkerung reicht weltweit von 8 % in Afrika bis zu 72 % in Mittel- und Südamerika. Aus der Ungleichverteilung und erstaunlichen Häufigkeit dieser unter modernen Lebensbedingungen physiologisch ungünstigen Genvariante ergibt sich die offensichtliche Frage nach einer evolutionären Anpassung an bestimmte Lebensbedingungen im Rahmen der Menschheitsgeschichte. Archäogenetische Daten zeigen, dass Neandertaler und Denisova-Frühmenschen, die vor 40.000–65.000 Jahren lebten, ausschließlich das Risikoallel trugen, was auf eine Fixierung des Variantenallels bei deren gemeinsamen Vorfahren und eine Entstehung der Variante vor der Trennung der menschlichen Entwicklungslinien hindeutet. Im derzeit verfügbaren archäogenetischen Datensatz findet sich kein signifikanter Hinweis auf eine genetische Selektion über ein Zeitfenster der letzten 15.000 Jahre, was eine frühere Selektion nicht ausschließt. Die erstaunliche Frequenz der steatosebegünstigenden Genvarianten im heutigen modernen Menschen ist möglicherweise durch potenzielle Vorteile unter den Lebensbedingungen der Eiszeit zu erklären. Die empfohlene Basistherapie der Lebensstilintervention mit kalorienreduzierter Diät und körperlicher Betätigung korrigiert die ungünstigen Folgen dieser Genvarianten bei steatotischer Lebererkrankung (SLD).

### Schlüsselwörter

Lebersteatose · Genetische Polymorphismen · Humanes PNPLA3-Protein · Neandertaler · Natürliche Selektion



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

## Genetik

Eine Lebersteatose findet sich in westlichen Ländern in bis zu 30 % der Allgemeinbevölkerung [1]. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und umfassen einen Einfluss von Ernährung und Lebensstil auf das Darmmikrobiom, erworbene epigenetische Veränderungen in der Stoffwech-

selsteuerung sowie genetische Einflüsse, die etwa 40 % des Phänotyps erklären können [2]. Magnetresonanztomographiebasierte Zwillingsstudien konnten zeigen, dass auch nach Adjustierung für weitere relevante Risikofaktoren eine Heritabilität der hepatischen Steatose von etwa 50 % besteht [3].

Hier steht eine Anzeige.



Da die derzeit als „metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease“ (MASLD) bezeichnete Fettlebererkrankung [4] zu den weltweit häufigsten Lebererkrankungen zählt, wurden zahlreiche Studien zur Identifikation ihrer Risikofaktoren, einschließlich genetischer Prädispositionen, durchgeführt. In den letzten Jahren haben genetische Studien mit MASLD-Patienten aus verschiedenen Kontinenten gezeigt, dass der Polymorphismus p.I148M (rs738409) im *PNPLA3*-Protein (auch bekannt als Adiponutrin) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Lebersteatose [5, 6] und Zirrhose [7] sowie Lebertumoren (HCC; [8]) verbunden ist. Die schädlichen Auswirkungen der Adiponutrinvariante sind bereits im jungen Alter nachweisbar [9] und betreffen ebenso Erwachsene mit chronischen Lebererkrankungen, insbesondere mit alkoholischen und viralen Lebererkrankungen [10, 11]. Damit stellt die *PNPLA3*-Variante p.I148M einen zentralen genetischen Modulator bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen dar [12]. Interessanterweise beeinflusst sie nicht nur die Entwicklung einer schweren Lebersteatose, sondern kann auch die Ergebnisse der Therapien modulieren [13] und hat Auswirkungen auf extrahepatische Phänotypen im Rahmen von MASLD [14].

### » Die *PNPLA3*-p.I148M-Variante ist mit einem erhöhten Risiko für Lebersteatose assoziiert

Die Komplexität der genetischen Prädisposition für progressive Leberschädigungen wird zusätzlich durch das Vorhandensein weiterer genetischer Varianten unterstrichen, die den Verlauf von Leberschäden beeinflussen, wie z.B. *TM6SF2* p.E167K, *MBOAT7* p.G17E oder *APOE* rs429358 [15]. Darüber hinaus wurden auch schützende Polymorphismen identifiziert. So reduzieren Varianten in den Genen *MTARC1* und *HSD17B13* das Risiko für die Entwicklung schwerer MASLD-Phänotypen [16, 17]. Angesichts des komplexen Zusammenspiels genetischer Einzelbasenpolymorphismen (SNP) bei MASLD bietet der Einsatz von polygenen Risikoscores (PRS; [18]) in Kombination mit externen Modifikatoren [19] einen vielversprechenden Ansatz zur Vor-

hersage des Fortschreitens der Fettlebererkrankung.

Angesichts der Rolle von *PNPLA3* als dem am besten validierten genetischen Risikofaktor für MASLD und der Tatsache, dass das Risikoallel p.148M bei bis zu 50 % der Europäer nachgewiesen werden kann, wurde die Funktion dieser Variante in zahlreichen Studien untersucht. Adiponutrin wird auf intrahepatischen Lipidtröpfchen exprimiert und neuere Ergebnisse zeigen, dass die *PNPLA3*-p.148M-Variante eine „Gain-of-function“-Mutation darstellt, die zu einer verstärkten Akkumulation von Lipiden innerhalb der Lipidtröpfchen führt [20]. Zudem wurde nachgewiesen, dass Adiponutrin eine Rolle in der mitochondrialen Funktion spielt und an der De-novo-Lipogenese beteiligt ist [21].

### » Das *PNPLA3*-Risikoallel p.148M kann bei bis zu 50 % der Europäer nachgewiesen werden

Zu den weiteren genetischen Varianten, die die Lebersteatose modulieren, gehört *TM6SF2*, das eine entscheidende Rolle bei der Sekretion von „very low-density lipoprotein“ (VLDL) spielt [22] und mit niedrigeren Cholesterin-, Triglyzerid- und Cholinspiegeln assoziiert ist [23]. Daher haben Träger der *TM6SF2*-p.E167K-Variante ein erhöhtes Risiko für Lebersteatose, wobei diese Variante gleichzeitig kardioprotektive Effekte aufweist [24]. Unter den protektiven Varianten profitieren Träger des *MTARC1*-Polymorphismus möglicherweise von einer erhöhten  $\beta$ -Oxidation [25], während das *HSD17B13*-Protein in den Retinol-, Steroid- und Lipidstoffwechsel involviert ist [17].

### Anthropologische Aspekte

Die hepatische Steatose ist physiologisch eng mit der abdominellen Fettakkumulation verbunden. Interessanterweise ist die intraperitoneale Fettverteilung abhängig von der Abstammung weltweit variabel und beträgt bei männlichen Afroamerikanern 6,8 %, Mitteleuropäern 7,8 % und bei Hispaniern 8,8 % [26]. Gleichzeitig konnte in einer klinischen Studie der Primärversorgung in den USA gezeigt werden, dass die Prävalenz einer Lebersteatose bei Hispaniern signifikant häufiger ist als bei Mit-

teleuropäern und am seltensten bei Afroamerikanern zu beobachten ist [27].

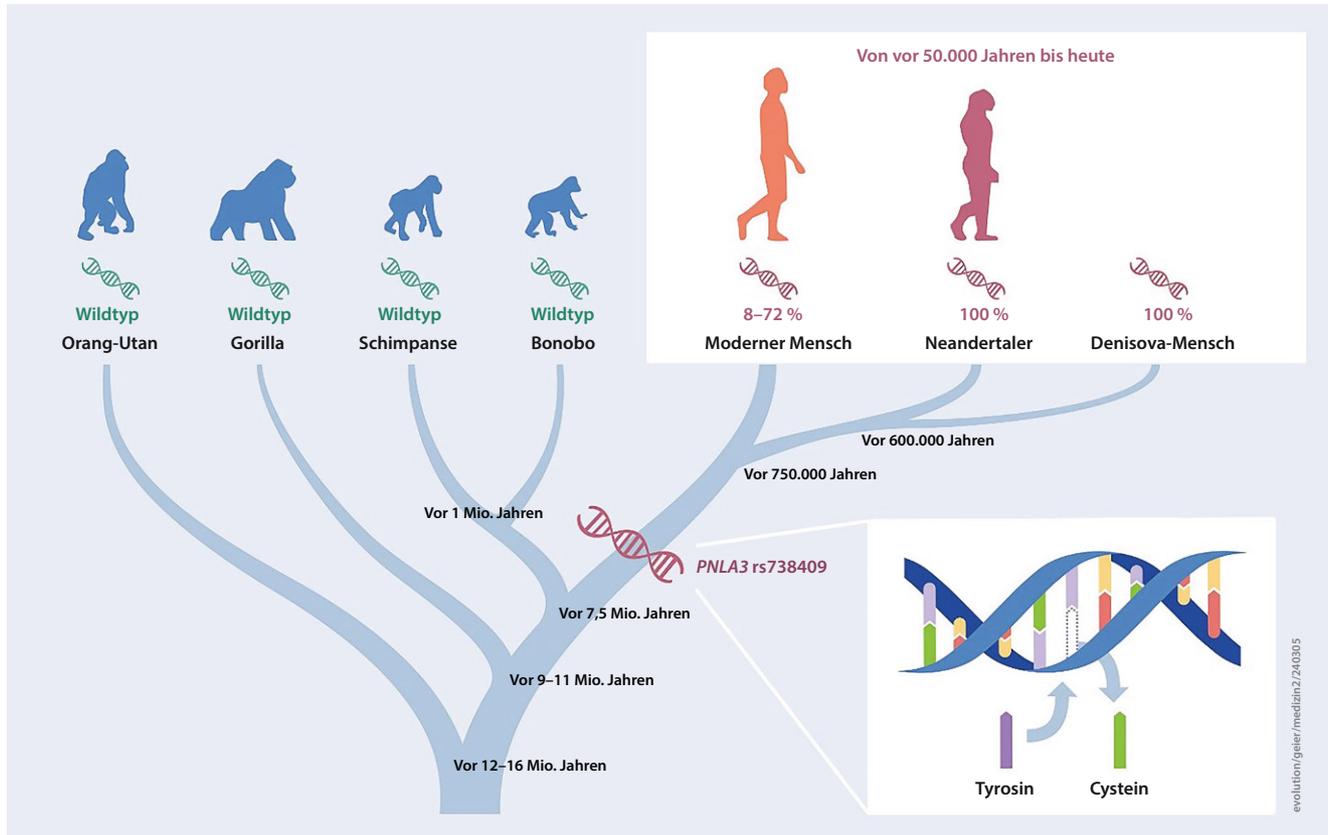
Erklären lässt sich diese variable Fettverteilung unter anderem durch eine höhere Prävalenz der *PNPLA3*-p.148M-Variante in Personen hispanischer Abstammung, bei denen diese Variante mit einer besonders ausgeprägten Fettakkumulation in der Leber verbunden ist [5]. In einer deutschen Patientenkohorte mit steatotischer Lebererkrankung konnten wir zeigen, dass insbesondere bei den Betroffenen mit normalem Körpergewicht und somit normaler peripherer Fettverteilung die *PNPLA3*-p.148M-Variante als mögliche genetische Ursache dieses auf den ersten Blick ungewöhnlichen Phänotyps festgestellt werden kann [28]. Entsprechend diesen Beobachtungen reicht die Minor-Allel-Frequenz der *PNPLA3*-p.148M-Variante in der Datenbasis des 1000 Genome Project von nur 8 % in Kenia bis zu 72 % in Peru [29]. Ein Blick auf die globale Landkarte der *PNPLA3*-p.148M-Variante zeigt, dass die Minor-Allel-Frequenz in Europa bei Mitteleuropäern über 30 % liegt, bei nativen Amerikanern teils über 60 % hinausgeht, während diese in Subsahara-Afrika unter 10 % beträgt (■ Abb. 1; [30]). Aus dieser Ungleichverteilung und erstaunlichen Häufigkeit einer auf den ersten Blick physiologisch ungünstigen Genvariante ergibt sich die offensichtliche Frage, inwiefern evolutionäre Faktoren im Rahmen der Menschheitsgeschichte mit einer Anpassung an bestimmte Lebensbedingungen im Sinne einer genetischen Selektion zugrunde liegen könnten.

### » Bei Hispaniern korreliert die *PNPLA3* Variante mit einer hohen Prävalenz der Fettakkumulation in der Leber

Den evolutionsnäheren Vorteil einer Fettakkumulation beschrieb erstmals James V. Neel 1962 in der sog. *Thrifty-gene*-Hypothese [31]. „Thrifty“ bedeutet dabei im örtlichen Sinne „genügend, erfolgreich, üppig wachsend“ und beschreibt damit den Umstand, dass diese Gene eine effiziente Fettspeicherung in Zeiten von Überschuss an Nahrung ermöglichen und dadurch eine wesentliche Bedeutung für die Fortpflanzung insbesondere in Zeiten einer Mangelernährung

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ▲ Vorhandensein der *PNPLA3*-rs738409-Genvariante im Stammbaum der Menschenaffenabstammung. Die *PNPLA3*-rs738409-Genvariante findet sich bei modernen und archaischen Menschen, während die großen Menschenaffen die ursprüngliche Variante, den Wildtyp, tragen. Der Ursprung der Variante liegt vor der Aufspaltung der humanen Linien

besitzen. Diese Hypothese postuliert, dass sich das humane Genom für optimale Überlebensbedingungen in der späten Eiszeit (50.000–10.000 v. Chr.) entwickelt hat, als ein steter Wechsel von kurzfristigem Nahrungsüberfluss und häufigen Hungerperioden die Lebensbedingungen charakterisiert hat [31]. Modellierungen zeigen, dass Individuen mit „*thrifty genes*“ und höherer Fettspeicherkapazität mit größerer Wahrscheinlichkeit die nachfolgenden Hungerperioden überlebt haben.

» Personen mit höherer Fettspeicherkapazität überlebten mit größerer Wahrscheinlichkeit Hungerperioden

Eine pathologische Fettspeicherung ist dagegen unter den modernen Lebensbedingungen mit zumeist konstanter Überernährung und weniger durchgehender körperlicher Aktivität zu beobachten. Anthropologische Studien in Subsahara-

Afrika zeigen diese saisonalen Gewichtsschwankungen noch heute bei Frauen in den ländlichen Regionen Gambias und belegen nachfolgend auch einen saisonalen Rückgang in der Fertilität [32].

Trotz der deutlich härteren Lebensbedingungen gab es offensichtlich bereits in der späten Eiszeit einen kleinen Bevölkerungsanteil mit Übergewicht. Dies wird durch Skulpturen aus dieser Zeit illustriert, die über ganz Europa verteilt aufgefunden und als „Venusfigurinen“ bezeichnet wurden. Das prominenteste Beispiel ist sicherlich die sog. Venus von Willendorf (30.000 v. Chr., ■ Abb. 2), die im österreichischen Donautal entdeckt wurde und heute im Naturhistorischen Museum in Wien zu bewundern ist [33]. In ähnlicher Weise wurde Übergewicht auch im alten Ägypten sowie in Teilen Subsahara-Afrikas, Chinas und der pazifischen Inseln als Zeichen guter Gesundheit und Fertilität erachtet [34].

Archäogenetische Daten zur Evolution der Lebersteatose

Vor diesem Hintergrund ist es naheliegend, den Ursprung der *PNPLA3*-p.148M-Variante zu analysieren, der möglicherweise weit in der Menschheitsgeschichte zurückliegt. Ebenso relevant für unser Verständnis der Physiologie ist die Frage nach einer möglichen Selektion. Solche Fragestellungen lassen sich mittlerweile mit den hochmodernen Methoden der Archäogenetik untersuchen. Zurückzuführen ist dieses sich rasant fortentwickelnde Forschungsgebiet auf bahnbrechende Arbeiten von Svante Pääbo (Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie, Leipzig, Deutschland), der wesentlich zur Methodik der Ancient-DNA-Technologie beigetragen hat und für die erstmalige Sequenzierung des Neandertalergenoms [35] im Jahr 2022 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhalten hat. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden weltweit bereits etwa 6500 Individuen aus den letzten 50.000 Jahren Menschheitsge-



**Abb. 2** ▲ Venus von Willendorf (ca. 30.000 v. Chr.). (© Naturhistorisches Museum Wien, Österreich)

schichte sequenziert. Diese Daten stehen im Rahmen der Allen Ancient DNA Resource (Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston, MA, USA) für weiterführende Analysen zur Verfügung. Diese Datenbank umfasst im genannten Zeitraum Genomdaten moderner Menschen aber auch einiger weniger Neandertaler und Denisovaner, zweier Hominiden, die sich mit dem modernen Menschen vermischt und genetische Spuren in uns allen hinterlassen haben [36].

### » Die *PNPLA3*-p.148M-Variante entstand bereits vor der Aufspaltung des menschlichen Stammbaums

Gemeinsam mit Stephan Schiffels (Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie, Leipzig, Deutschland), analysierten die Autoren die DNA von mehr als 10.000 alten und modernen Menschen aus aller Welt, darunter auch alle 21 verfügbaren Neandertalerg Genome und 2 Denisovanerg Genome, hierunter der weltweit einzige Hybrid, das Urzeitkind mit einer Neandertalerin als Mutter und einem Denisovaner als Vater. Überraschenderweise trugen alle Frühmenschen, die vor 40.000–65.000 Jahren lebten, ausschließlich das Risikoallel, was auf eine Fixierung des Variantenallels bei ihren gemeinsamen Vorfahren hindeutet ([30]; ■ **Abb. 3**). Bei der Analyse der Referenzgenomsequenz von Primaten wur-

de deutlich, dass die Menschenaffen, vom Orang-Utan über Gorilla bis zum Schimpansen und Bonobo, die ursprüngliche Wildtypvariante tragen. Daraus kann man schlussfolgern, dass die *PNPLA3*-p.148M-Variante bereits vor der Aufspaltung des menschlichen Stammbaums vor mehr als 700.000 Jahren entstanden sein muss. Für andere mit der Lebersteatose assoziierte Genvarianten, wie z.B. *TM6SF2*, ist eine solche Fixierung bei Neandertalern und Denisova-Menschen nicht zu beobachten (unpublizierte Daten).

Eine Hypothese ist, dass diese und andere Genvarianten, die am Stoffwechsel beteiligt sind, in der Altsteinzeit, dem Paläolithikum, entwickelt wurden, um das Überleben insbesondere unter eiszeitlichen Bedingungen zu sichern. Das *PNPLA3*-Protein wird primär in der Leber exprimiert, einem der Organe mit der Fähigkeit, Fett zu speichern. Die Fettspeicherung war wahrscheinlich während des größten Teils der Menschheitsgeschichte von Vorteil, während sie unter den heutigen Lebensbedingungen von Nachteil ist. Eine Analogie aus dem Tierreich stellt der Habitus von Gänsen dar, die sich vor Langstreckenflügen eine Fettleber als Energiespeicher anfrassen [37].

### » Das *PNPLA3*-Protein ist auch am Vitamin-A-Stoffwechsel in der Netzhaut beteiligt

Grundsätzlich könnte der physiologische Vorteil der *PNPLA3*-p.148M-Variante natürlich auch außerhalb der Leber lokalisiert sein. Das *PNPLA3*-Protein wird nämlich auch in der Netzhaut exprimiert und ist dort am Stoffwechsel von Vitamin A beteiligt, das das Sehen in der Dämmerung beeinflusst – ein wichtiger Aspekt bei der Jagd. Interessanterweise ist die höchste *PNPLA3*-mRNA-Expression außerhalb der Leber in der menschlichen Retina zu finden [38]. Inwiefern sich eine intrazelluläre Retention von Vitamin A bedingt durch die *PNPLA3*-p.148M-Variante auf das Sehvermögen, insbesondere unter Dämmerungsbedingungen, auswirkt, ist bis heute nicht untersucht. Es ist daher spekulativ, inwiefern diese für Neandertaler von Vorteil war, die in den höheren Breitengraden Eurasiens lebend insbesondere zur Win-

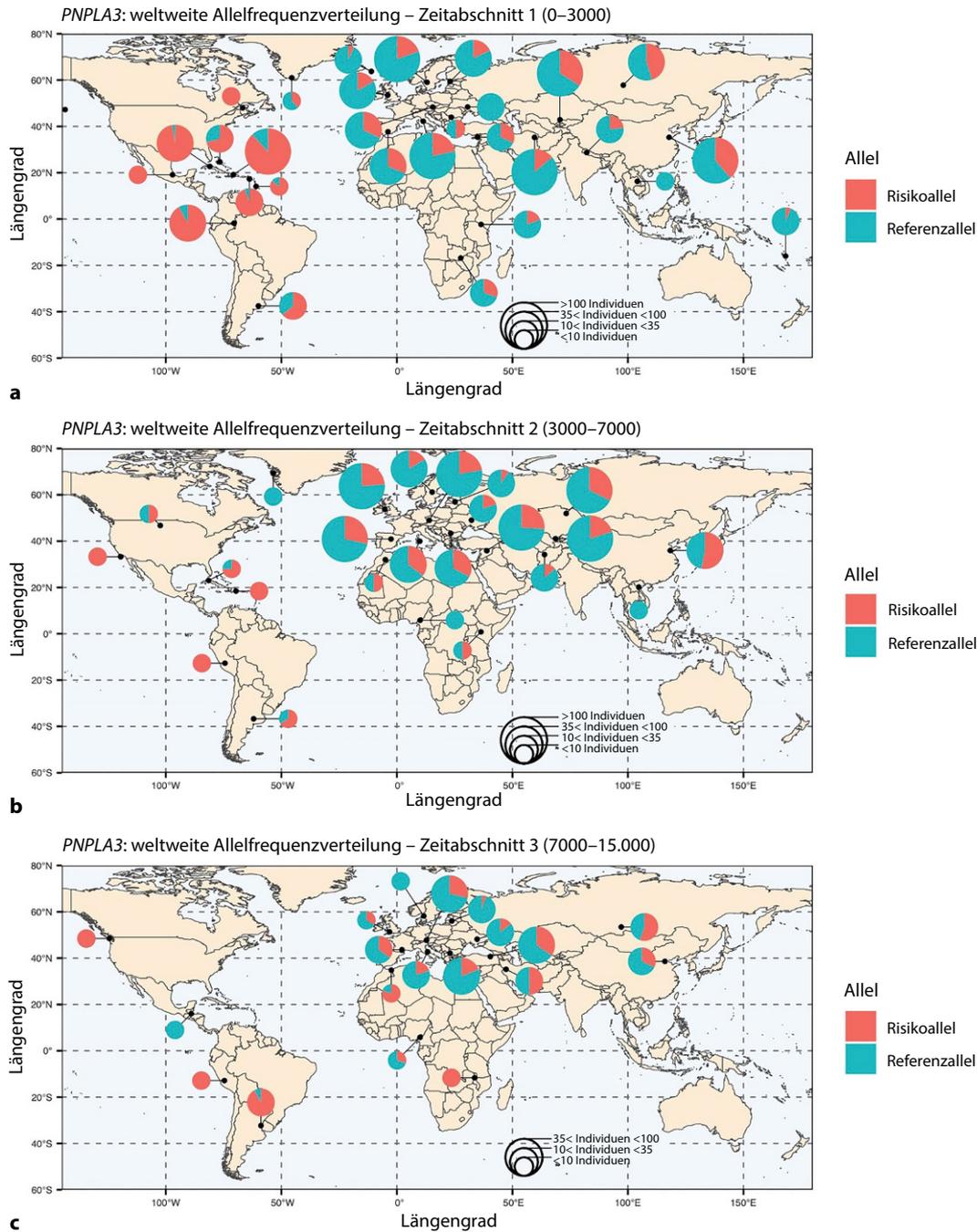
terzeit mit schwachen Lichtverhältnissen konfrontiert waren.

Darüber hinaus wird das *PNPLA3*-Protein auch im braunen Fettgewebe exprimiert, das eine zentrale Rolle in der Thermogenese unter Kältebedingungen spielt, was einen möglichen Vorteil im kalten Klima und insbesondere für Neandertaler unter eiszeitlichen Bedingungen unterstreicht. Die Fettspeicherung und Mobilisierung im Fettgewebe und der Leber sind kritische Prozesse für die systemische Energiehomöostase, die eine dynamische Interaktion zwischen evolutionär konservierten Proteinen, wie den Mitgliedern der Patatinfamilie der Lipasen, erfordert. Eine vermehrte indirekte Suppression der von *PNPLA2* (Adipozytentriglyceridlipase, ATGL) abhängigen Lipolyse zusammen mit dem Verlust der intrinsischen Lipaseaktivität durch die *PNPLA3*-p.148M-Variante erklärt wahrscheinlich eine betonte Akkumulation von Fett im braunen Fettgewebe [39]. Diese Akkumulation besitzt eine besondere funktionelle Relevanz für die Kälteadaptation, weil das braune Fettgewebe unter Mitwirkung des „uncoupling“ Protein 1 (UCP1) die zitterfreie Thermogenese als Zentralmechanismus der Umwandlung von Energie in Wärmeproduktion vermittelt [40]. Für die Hypothese eines Vorteils bei der Thermogenese spricht, dass die *PNPLA3*-Variante bei 89,3% der Jakutenbevölkerung in der kältesten Region im Nordosten Russlands vorherrscht [41]. Weiterführende physiologische Untersuchungen bei *PNPLA3*-p.148M-Trägern stehen derzeit noch aus.

### » Das *PNPLA3*-Protein wird auch im braunen Fettgewebe exprimiert

Pathologische skelettale Veränderungen eines *Homo-erectus*-Fossils legen darüber hinaus nahe, dass Hominiden dem grundsätzlichen Risiko einer Vitamin-A-Hypovitaminose ausgesetzt gewesen sein könnten [42]. Diese könnte auf einen erhöhten Verzehr von tierischer Leber zurückzuführen sein. In arktischer Umgebung konnte für verschiedene Raubtiere ein 10- bis 20-fach höherer Vitamin-A-Gehalt der Leber im Vergleich zu kontinentalen Arten gezeigt werden [43]. Die *PNPLA3*-p.148M-Variante könnte den Vitamin-A-Stoffwechsel

## Schwerpunkt



**Abb. 3** ◀ Allelfrequenz der *PNPLA3*-rs738409-Genvariante in 3 Zeitabschnitten von vor 15.000 Jahren bis heute. Angaben der Häufigkeiten des *PNPLA3*-Referenzallels in türkis und des Risikoallels (rs738409) in rot sowie der Stichprobengröße durch die Größe der Tortendiagramme. (Aus [30])

beeinflusst und die toxischen Effekte hoher Vitamin-A-Konzentrationen in der Zirkulation reduziert haben. Tatsächlich weisen die Träger der *PNPLA3*-p.148M-Variante, möglicherweise durch eine intrazelluläre Retention nach Verlust der Retinylpalmitesteraseaktivität, niedrigere zirkulierende Vitamin-A-Konzentrationen auf [44].

In diesem Zusammenhang stellt sich natürlich die naheliegende Frage, ob moderne Menschen die *PNPLA3*-Variante von den Neandertalern geerbt haben.

Der Homo neanderthalensis lebte bereits in Europa, als der Homo sapiens aus Afrika hinzukam und ein Genaustausch stattfand. Zwar tragen heutige Menschen außerhalb Afrikas nur etwa 2% des Erbguts des Neandertalers, aber in diesen 2% können relevante Genvarianten fallen. So liegt eine Variante im *SLC16A11*-Gen, die unter anderem zum Diabetes führt, aber auch eine hepatische Fettspeicherung begünstigt. Sie wurde in der Tat in einem charakteristischen Haplotypblock

von den Neandertalern auf einen Teil der modernen Menschen übertragen [45]. In Afrika findet man diese *SLC16A11*-Variante nicht, wohl aber Varianten von *PNPLA3*, was in letzterem Fall gegen einen relevanten Gentransfer durch den Neandertaler spricht. Nachfolgende Analysen aus der Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut zeigen aber tatsächlich, dass lediglich eines von 1000 heutigen *PNPLA3*-Varianten-Allelen aus dem Neandertalergenom stammen könnte (Pressemitteilung des

Universitätsklinikums Würzburg, Würzburg, Deutschland [46], und des Max-Planck-Instituts für Evolutionäre Anthropologie, Leipzig [47], Deutschland, aus dem Jahr 2024).

### » Die Allelfrequenzen der *PNPLA3*-Variante änderten sich in den letzten 15.000 Jahren weltweit kaum

Es verbleibt die Frage nach einer möglichen positiven oder negativen Selektion. Die Allelfrequenzen der *PNPLA3*-Variante haben sich in den vergangenen 15.000 Jahren rund um den Globus kaum verändert. Insbesondere die sehr hohe Frequenz in Populationen Nord- und Mittelamerikas ist bereits in den frühesten Proben zu detektieren [30]. Im archäogenetischen Datensatz findet sich in unserer genomweiten Analyse kein signifikanter Hinweis auf eine genetische Selektion über ein Zeitfenster der letzten 15.000 Jahre, für den eine hinreichende Probenzahl vorliegt. Auch für die örtliche Lokalisation hin zu höheren Breitengraden zeigt sich in unserer Studie kein Signal einer genetischen Selektion.

Diese Ergebnisse widerlegen die Hypothese einer natürlichen Selektion im Paläolithikum aber nicht, weil ein Studienzeitraum von 15.000 Jahre im Vergleich zur Fragestellung kurz ist. Mit anderen Worten: Selektion könnte dennoch in früheren Zeiträumen aktiv gewesen sein, als heute einer archäogenetischen Analyse zugänglich sind. Hinzu kommt, dass angesichts der begrenzten Lebensspanne archaischer und frühmoderner Menschen eventuelle Fitnesseffekte klein sein könnten, da diese Variante ihre ungünstigen Auswirkungen wahrscheinlich erst im späteren Erwachsenenalter nach der reproduktiven Periode entfaltet und daher weniger wahrscheinlich die Fortpflanzungsdynamik beeinflusst. Die Prävalenz der steatotischen Lebererkrankung nimmt von der 3. bis zur 6. Lebensdekade kontinuierlich zu, wobei vor allem das höhere Lebensalter einen Risikofaktor für eine fortgeschrittene Lebererkrankung darstellt [48].

#### Fazit für die Praxis

- Der menschliche Körper wurde genetisch auf Lebensbedingungen mit diskontinu-

ierlicher Nahrungsaufnahme und stetiger Bewegung optimiert. Die empfohlene Basistherapie der Lebensstilintervention bei steatotischer Lebererkrankung in der entwickelten Welt korrigiert die Folgen dieser Genvarianten.

- Die erstaunliche Frequenz der steatosebegünstigenden Genvarianten, die archäogenetische Daten von Neandertalern und Denisova-Menschen nahelegen, ist möglicherweise mit potenziellen Vorteilen unter den Lebensbedingungen der Eiszeit zu erklären.

#### Korrespondenzadresse

##### Prof. Dr. Andreas Geier

Schwerpunkt Hepatologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg  
Oberdürrbacherstraße 2, 97080 Würzburg,  
Deutschland  
geier\_a2@ukw.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Geier, S. Schiffels und M. Krawczyk geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Hier steht eine Anzeige.



Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L (2023) The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 77(4):1335–1347
2. Zimmer V, Lammert F (2011) Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 25(2):269–280
3. Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B et al (2015) Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology* 149(7):1784–1793
4. German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) (2024) Amendment “new nomenclature for MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)” to the S2k guideline “non-alcoholic fatty liver disease”. *Z Gastroenterol* 62(12):2065–2074
5. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA et al (2008) Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 40(12):1461–1465
6. Li Y, van den Berg EH, Kurilshikov A, Zhernakova DV, Gacesa R, Hu S et al (2024) Genome-wide studies reveal genetic risk factors for hepatic fat content. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1093/gpbjnl/qzae031>
7. Krawczyk M, Grunhage F, Zimmer V, Lammert F (2011) Variant adiponutrin (PNPLA3) represents a common fibrosis risk gene: non-invasive elastography-based study in chronic liver disease. *J Hepatol* 55(2):299–306
8. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, Gretten TF, Heikenwalder M, El-Serag HB et al (2023) Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20(8):487–503
9. Schenker RB, Machle CJ, Schmidt KA, Allayee H, Kohli R, Goran MI (2024) Associations of dietary sugars with liver stiffness in Latino adolescents with obesity differ on PNPLA3 and liver disease severity. *Liver Int* 44(8):1768–1774
10. Galvanin C, Buch S, Nahon P, Trepo E (2025) PNPLA3 in alcohol-related liver disease. *Liver Int* 45(1):e16211
11. Kang Q, Xu J, Luo H, Tan N, Chen H, Cheng R et al (2022) Evaluation of the association of a variant in PNPLA3 and TM6SF2 with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C infection after eradication: a retrospective study. *Gene* 820:146235
12. Krawczyk M, Liebe R, Lammert F (2020) Toward genetic prediction of nonalcoholic fatty liver disease trajectories: PNPLA3 and beyond. *Gastroenterology* 158(7):1865–80.e1
13. Urias E, Tedesco NR, Oliveri A, Raut C, Michigan Genomics I, Speliotes EK et al (2024) PNPLA3 risk allele association with ALT response to semaglutide treatment. *Gastroenterology* 166(3):515–7.e2
14. Petta S, Armandi A, Bugianesi E (2024) Impact of PNPLA3 I148M on clinical outcomes in patients with MASLD. *Liver Int*. <https://doi.org/10.1111/liv.16133>
15. Chen Y, Du X, Kuppa A, Feitosa MF, Bielak LF, O’Connell JR et al (2023) Genome-wide association meta-analysis identifies 17 loci associated with

## Evolutionary aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)

Hepatic steatosis is now found in a relevant proportion of the general population in Western countries and is attributed to the influence of diet and sedentary lifestyles. Genetic studies have shown that the PNPLA3 (also known as adiponutrin) polymorphism p.I148M is associated with an increased risk of developing and progressing hepatic steatosis. The minor allele frequency of this variant in the general population worldwide ranges from 8% in Africa to 72% in Central and South America. The unequal distribution and astonishing frequency of this physiologically unfavorable gene variant under modern living conditions raises the obvious question of an evolutionary adaptation to certain living conditions during human history. Archaeogenetic data show that Neanderthals and Denisovans, who lived 40,000–65,000 years ago, exclusively carried the risk allele, suggesting that the variant allele was fixed in their common ancestors and that this variant emerged before the separation of human developmental lineages. In the currently available archaeogenetic dataset, there is no significant evidence of genetic selection over a time window of the last 15,000 years, which does not rule out earlier selection. The astonishing frequency of this steatosis-promoting gene variant in modern humans today may be explained by potential advantages under the living conditions of the Ice Age. The recommended baseline therapy of lifestyle intervention with calorie-restricted diet and exercise corrects the unfavorable consequences of these gene variants in steatotic liver disease (SLD).

### Keywords

Liver steatosis · Genetic polymorphism · Human PNPLA3 protein · Neanderthals · Natural selection

- nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 55(10):1640–1650
16. Demirtas CO, Yilmaz Y (2024) Decoding 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 13: a multifaceted perspective on its role in hepatic steatosis and associated disorders. *J Clin Transl Hepatol* 12(10):857–864
17. Sookoian S, Rotman Y, Valenti L (2024) Genetics of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: the state of the art update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 22(11):2177–87.e3
18. Ajmera V, Loomba R (2023) Advances in the genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 39(3):150–155
19. Speliotes EK, Schneider CV (2024) PNPLA3 I148M interacts with environmental triggers to cause human disease. *Liver Int*. <https://doi.org/10.1111/liv.16106>
20. Wang Y, Hong S, Hudson H, Kory N, Kinch LN, Kozlitina J et al (2024) PNPLA3(I148M) is a gain-of-function mutation that promotes hepatic steatosis by inhibiting ATGL-mediated triglyceride hydrolysis. *J Hepatol*
21. Luukkonen PK, Porthan K, Ahlholm N, Rosqvist F, Dufour S, Zhang XM et al (2023) The PNPLA3 I148M variant increases ketogenesis and decreases hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial function in humans. *Cell Metab* 35(11):1887–96.e5
22. Liu J, Ginsberg HN, Reyes-Soffer G (2024) Basic and translational evidence supporting the role of TM6SF2 in VLDL metabolism. *Curr Opin Lipidol* 35(3):157–161
23. Huang HYR, Vitali C, Zhang D, Hand NJ, Phillips MC, Creasy KT et al (2025) Deep metabolic phenotyping of humans with protein-altering variants in TM6SF2 using a genome-first approach. *JHEP Rep* 7(1):101243
24. Pirola CJ, Sookoian S (2015) The dual and opposite role of the TM6SF2-rs58542926 variant in protecting against cardiovascular disease and conferring risk for nonalcoholic fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 62(6):1742–1756
25. Ciociola E, Dutta T, Sasidharan K, Kovooru L, Noto FR, Pennisi G et al (2024) MARC1 downregulation reduces hepatocyte lipid content by increasing beta-oxidation. *Clin Mol Hepatol*. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0642>
26. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD (2009) Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology* 49(3):791–801
27. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M et al (2011) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 140(1):124–131
28. Krawczyk M, Bantel H, Rau M, Schattenberg JM, Grunhage F, Pathil A et al (2018) Could inherited predisposition drive non-obese fatty liver disease? Results from German tertiary referral centers. *J Hum Genet* 63(5):621–626
29. [http://grch37.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population](http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population)
30. Geier A, Trost J, Wang K, Schmid C, Krawczyk M, Schiffels S (2024) PNPLA3 fatty liver allele was fixed in Neanderthals and segregates neutrally in humans. *Gut* 73(6):1008–1014
31. Speakman JR (2013) Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints. *Annu Rev Nutr* 33:289–317
32. Prentice AM, Hennig BJ, Fulford AJ (2008) Evolutionary origins of the obesity epidemic: natural selection of thrifty genes or genetic

- drift following predation release? *Int J Obes* 32(11):1607–1610
33. Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M (2021) From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut* 70(8):1570–1579
  34. Sellayah D, Cagampang FR, Cox RD (2014) On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology* 155(5):1573–1588
  35. Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M et al (2010) A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 328(5979):710–722
  36. Nielsen R, Akey JM, Jakobsson M, Pritchard JK, Tishkoff S, Willerslev E (2017) Tracing the peopling of the world through genomics. *Nature* 541(7637):302–310
  37. Bairlein F (2002) How to get fat: nutritional mechanisms of seasonal fat accumulation in migratory songbirds. *Naturwissenschaften* 89(1):1–10
  38. Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, Pingitore P, Hedfalk K, Mancina RM et al (2014) PNPLA3 has retinylpalmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet* 23(15):4077–4085
  39. Yang A, Mottillo EP, Mladenovic-Lucas L, Zhou L, Granneman JG (2019) Dynamic interactions of ABHD5 with PNPLA3 regulate triacylglycerol metabolism in brown adipocytes. *Nat Metab* 1(5):560–569
  40. Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM (2019) New advances in adaptive thermogenesis: UCP1 and beyond. *Cell Metab* 29(1):27–37
  41. Pavlova NI, Bochurov AA, Alekseev VA, Sydykova LA, Dodokhov VV, Kurtanov KA et al (2023) The variability of PNPLA3 gene as a potential marker of cold adaptation in Yakuts. *Int J Circumpolar Health* 82(1):2246647
  42. Walker A, Zimmerman MR, Leakey RE (1982) A possible case of hypervitaminosis A in *Homo erectus*. *Nature* 296(5854):248–250
  43. Senoo H, Imai K, Mezaki Y, Miura M, Morii M, Fujiwara M et al (2012) Accumulation of vitamin A in the hepatic stellate cell of arctic top predators. *Anat Rec* 295(10):1660–1668
  44. Mondul A, Mancina RM, Merlo A, Dongiovanni P, Rametta R, Montalcini T et al (2015) PNPLA3 I148M variant influences circulating retinol in adults with nonalcoholic fatty liver disease or obesity. *J Nutr* 145(8):1687–1691
  45. Consortium STD, Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macias H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C et al (2014) Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 506(7486):97–101
  46. <https://nachrichten.idw-online.de/2024/03/11/what-archeogenetics-tells-us-about-liver-steatosis-in-ancient-and-modern-humans>. Zugegriffen: 18.02.2025
  47. <https://www.eva.mpg.de/press/news/article/liver-steatosis-in-ancient-and-modern-humans/>. Zugegriffen: 18.02.2025
  48. Yki-Jarvinen H (2014) Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(11):901–910

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

### *Kia Homayounfar* **Ratgeber Stoma**

Leben und Lebensgestaltung mit künstlichem Darmausgang

**Berlin, Heidelberg: Springer 2024, 1, 157 S., 46 Abb., (ISBN: 978-3-662-66269-4), 22,99 EUR**



Der Ratgeber Stoma bietet eine sehr wertvolle Ergänzung zur Patienten- und Angehörigenaufklärung. Für uns praktisch tätige Chirurgen, die regelmäßig Patienten zur Notwendigkeit

eines Stomas aufklären, es anlegen, es korrigieren oder es rückverlegen, ist die Relevanz des interprofessionell erstellten Werkes sofort erkennbar. Dies wird involvierten Pflegefachpersonen ebenso gehen.

Das Buch vermittelt in 12 Kapiteln eine umfassende und verständliche Einführung in die Thematik, insbesondere für Betroffene, die sich mit einem neuen Lebensabschnitt konfrontiert sehen. Es bietet ihnen praktische Unterstützung für den Alltag und nützliche Tipps, wie sie ihre Lebensgestaltung nach der Operation meistern können. Hier sehen wir Chirurgen oft eine Lücke: Mit lebensbejahender Haltung bereiten wir unsere Patienten sowohl auf den Elektiv- wie auch auf den Notfall-Eingriff vor und sind bestrebt die Komplexität der Operationen und die individuellen Unterschiede im Heilungsverlauf nicht zu stark zu vereinfachen. Realistische Szenarien sind dabei ein wesentlicher Bestandteil unserer chirurgischen Aufklärung. In der sensiblen postoperativen Phase vermitteln wir Hoffnung und Optimismus. Dennoch, die langfristige Betreuung – das „Leben und Arbeiten mit dem Stoma“ – können wir oft nicht hinreichend thematisieren. Die emotional-psychologische Aufarbeitung erfolgt individuell und kann für die Betroffenen vielschichtig sein. Es ist unrealistisch, dass unsere multidisziplinären Teams in der perioperativen Phase alle möglichen komplexen Langzeitfolgen, Akzeptanzprobleme oder Komplikationen, die auch Jahre nach der Operation auftreten können, in ihrer Gesamtheit beleuchten.

Der Ratgeber kann durch Information in vielerlei Hinsicht helfen. Er ist auf 157 Seiten allgemeinverständlich geschrieben, sinnvoll bebildert, mit einem Glossar und einem Stichwortverzeichnis sowie einer Liste relevanter Ansprechpartner versehen. Keineswegs ersetzt er das persönliche Arztgespräch, die Interaktion mit Therapeuten oder Selbsthilfegruppen, vielmehr unterstützt er unsere Patienten darin, informierte Fragen zu stellen und ihr Leben mit einem Stoma aktiv zu gestalten.

Aus der allgemein- und viszeralchirurgischen Praxis heraus ist dieses Buch daher sinnvoll und sehr empfehlenswert.

**Univ.-Prof. Dr. med. Werner Kneist,  
Darmstadt**