

MASTERARBEIT | MASTER'S THESIS

Titel | Title

Manganstatus und Risiko für MASLD – Eine Analyse von
NHANES-Daten (2017–2020) im Vergleich zur aktuellen Literatur

verfasst von | submitted by
Hendrik von Taysen BSc

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien | Vienna, 2026

Studienkennzahl lt. Studienblatt | Degree
programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 066 838

Studienrichtung lt. Studienblatt | Degree
programme as it appears on the student
record sheet:

Masterstudium Ernährungswissenschaften

Betreut von | Supervisor:

Univ.-Prof. Dipl. oec. troph. Dr. Ina Bergheim
Privatdoz.

Zusammenfassung

Diese Masterarbeit untersucht den möglichen Zusammenhang zwischen dem essentiellen Spurenelement Mangan und der metabolic dysfunction–associated liver disease (MASLD). Mangan ist Teil zentraler Funktionen im Energiestoffwechsel, im antioxidativen Schutzsystem sowie in entzündungsregulatorischen Prozessen, kann jedoch bei einer Über- oder Unterversorgung toxisch wirken. Ziel dieser Arbeit war es, den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand über diesen Zusammenhang zwischen Manganstatus und MASLD kritisch zu bewerten.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden zwei methodische Ansätze kombiniert. Erstens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die den Manganstatus in Zusammenhang mit MASLD untersuchten. Zweitens erfolgte eine Sekundäranalyse der NHANES-Kohorten 2017-2020, in der der Manganstatus anhand von Blutkonzentrationen erfasst und MASLD mittels transienter Elastographie (FibroScan®, CAP) sowie kardiometabolischen Risikofaktoren definiert wurde.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen ein heterogenes Bild. Während einige Studien auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten Manganwerten und einem erhöhten MASLD-Risiko hinweisen, berichten andere Arbeiten keinen oder sogar einen gegensätzlichen Zusammenhang. Die Vergleichbarkeit der Studien ist dabei durch Unterschiede in Studiendesign, Expositionsmessung, diagnostische Kriterien, untersuchten Populationen sowie regionale Ernährungs- und Umweltfaktoren eingeschränkt. Auch die eigene NHANES-Analyse zeigte signifikant höhere Blutmangankonzentrationen bei männlichen Teilnehmern, erlaubt jedoch aufgrund des querschnittlichen Studiendesigns keine kausalen Schlussfolgerungen. Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen Manganstatus und MASLD besteht, dieser jedoch komplex ist und durch zahlreiche Einflussfaktoren moduliert wird. Weitere prospektive und mechanistische Studien sind erforderlich, um diese Zusammenhänge genauer zu erklären.

1. Einleitung	1
1.1 Physiologische Funktionen von Mangan	1
1.2 Manganhaushalt	1
1.3 MASLD Definition, Pathogenese und Prävalenz	7
1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	12
2. Methodik	13
2.1 Systematische Literaturrecherche	13
2.2 Methodik Analyse NHANES 2017-2020	14
2.2.1 Statistische Analysen und Auswertungen	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche	17
3.1.1 NHANES-Analysen	17
3.1.2 Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Mn-Status und MASLD in nicht-amerikanischen Kohorten	19
3.2 NHANES 2017-2020 Auswertung	20
Tabelle 18: Lineare Regressionsanalysen zwischen Blut-Mangan (kontinuierlich) und Leberparametern (CAP, ALT, AST).	27
Tabelle 19: Test auf Nichtlinearität zwischen Blut-Mangan und Leberparametern (CAP, ALT, AST) mittels Restricted Cubic Splines (voll adjustiert).	28
4. Diskussion	29
4.1 Blutmangankonzentrationen und Manganaufnahme unterschied sich bei MASLD/NAFLD-Patienten zwischen den Regionen	29
5. Fazit und Ausblick	33
6. Quellenverzeichnis	35

1. Einleitung

1.1 Physiologische Funktionen von Mangan

Im menschlichen Körper übernimmt Mangan eine Vielzahl essentieller Funktionen, die auf seiner Rolle als Cofaktor in einigen enzymatischen Systemen beruhen (Baj et al., 2023). So ist Mn ein unverzichtbarer Bestandteil des Metalloenzym Mangan-Superoxidismutase (MnSOD) (Avila, Puntel, & Aschner, 2013). Die MnSOD gilt in den Mitochondrien als eines der wichtigsten Enzyme bei der Entgiftung von reaktiven Spezies und trägt somit zur Reduktion mitochondrial bedingten oxidativen Stresses bei (Aschner & Aschner, 2005; Baj et al., 2023). Darüber hinaus übernimmt Mangan eine wichtige Rolle im Aminosäure- und Stickstoffwechsel, da es der Cofaktor des Enzyms Arginase ist (Baj et al., 2023). Die Arginase, die in zwei Isoformen vorkommt – der zytosolischen Arginase I in der Leber und der mitochondrialen Arginase II in extrahepatischen Geweben - katalysiert die Umwandlung von L-Arginin in L-Ornithin und Harnstoff (Caldwell et al., 2018; Avila et al., 2013). Des Weiteren sind die Enzyme Agmatinase und Glutamin-Synthase aus dem Proteinstoffwechsel ebenfalls manganabhängig (Baj et al., 2023; Aschner & Aschner, 2005). Insbesondere die Glutamin-Synthetase im Gehirn benötigt Mn als Cofaktor und ist entscheidend für die Regulation des Glutamat/Glutamin-Stoffwechsels in Astrozyten (Takeda, 2003). Mangan ist zudem essentiell für die Funktion verschiedener Enzyme, die zentrale Schritte des Citratzyklus katalysieren (Baj et al., 2023). Zu diesen Enzymen zählen unter anderem die Pyruvat-Carboxylase, Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und die Isocitrat-Dehydrogenase (Avila et al., 2013). Diese Enzyme stellen Zwischenprodukte für die ATP-Synthese bereit, was die Bedeutung von Mangan für die zelluläre Energieversorgung unterstreicht (Aschner & Aschner, 2005). Mangan ist zudem an der Synthese von Knochen- und Knorpelstrukturen beteiligt, da es die Glycosyl- und Xylosyltransferasen aktiviert, welche für die Synthese von Glykosaminoglykanen erforderlich sind (Baj et al., 2023; Avila et al., 2013). Diese sind strukturelle Bestandteile von Knochen- und Knorpelgewebe (Baj et al., 2023). Mangan wirkt auch als essentieller Cofaktor der Prolidase, welche für den Abbau von Kollagen und die Bereitstellung von Prolin für die Kollagensynthese verantwortlich ist. Auf diese Weise beeinflusst Mangan indirekt die Umstrukturierung und Erhaltung der extrazellulären Matrix (Besio et al., 2013; Milyk et al., 2005).

1.2 Manganhaushalt

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat keine festen empfohlenen Zufuhrmengen für Mangan festgelegt, sondern bietet Schätzwerte (AI) an, die für Erwachsene zwischen 2,0 und 5,0 mg pro Tag liegen. Die Werte für Kinder und Jugendliche hängen vom Alter und Geschlecht ab (DGE, 2024). Laut der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wird eine angemessene tägliche Manganaufnahme für Erwachsene von 3 mg empfohlen. Diese Werte basieren auf Beobachtungen der durchschnittlichen Zufuhrmengen in der EU, bei denen keine Anzeichen von Mangelerkrankungen festgestellt wurden (EFSA NDA Panel, 2013).

Die EFSA konnte lange keinen UL-Wert (Tolerable Upper Intake Level) für Mangan ableiten, da Humanstudien keine klare Dosis-Wirkungs-Schwelle für Neurotoxizität ergaben. In einem aktuellen

Gutachten (2023) hat das EFSA-Gremium jedoch auf Basis von Expositionsdaten einen „sicheren“ Aufnahmewert von 8 mg/Tag für Erwachsene vorgeschlagen (Turck et al., 2023). In den USA wurden durch das Institute of Medicine (IOM) im Rahmen der Dietary Reference Intakes (DRIs) ebenfalls AI-Werte für Mangan festgelegt. Für erwachsene Männer beträgt der AI 3,3 mg/Tag, für Frauen 1,8 mg/Tag. Während der Schwangerschaft liegt der empfohlene Wert bei 2,0 mg/Tag, in der Stillzeit bei 2,6 mg/Tag (Institute of Medicine, 2001; NIH, 2022). Zusätzlich wurde ein UL von 11 mg/Tag für Erwachsene definiert, um toxische Effekte zu vermeiden (Institute of Medicine, 2001).

Tabelle 1: Vergleich der empfohlenen täglichen Manganzufuhr (Erwachsene)

Institution	Empfohlene Aufnahme Erwachsene	UL (Tolerable Upper Intake Level)
DGE (Deutschland)	2,0 – 5,0 mg/Tag (AI)	Keine Angabe
EFSA (Europa)	3,0 mg/Tag (AI)	8,0 mg/Tag (EFSA 2023, vorher nicht ableitbar)
IOM/NIH (USA)	Männer: 2,3 mg/Tag; Frauen: 1,8 mg/Tag; Schwangerschaft: 2,0 mg/Tag; Stillzeit: 2,6 mg/Tag (AI)	11,0 mg/Tag

Manganaufnahme

Die durchschnittliche Aufnahme von Mangan variiert erheblich zwischen verschiedenen Ländern und Ernährungsgewohnheiten. Laut Sachse et al. (2019) liegt in Deutschland die Zufuhr bei Erwachsenen im Mittel bei etwa 2,8 mg/Tag. Die Studie analysierte zwischen 2014 und 2018 repräsentative Lebensmittelproben auf ihren Mangangehalt. Für die Berechnung der Aufnahme wurden diese Analysedaten mit den Verzehrdaten der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II, 2005–2006) kombiniert. In Österreich liegen die aktuellsten Werte aus 2017 mit 4,4–5,1 mg/Tag höher (Rust et al., 2017). Für die USA liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Die letzte größere Auswertung stammt aus der Total Diet Study (TDS), deren Daten zwischen 1982 und 1989 erhoben und 1991 publiziert wurden. Danach lag die Aufnahme bei Frauen zwischen 2,14 und 2,23 mg/Tag und bei Männern zwischen 2,64 und 2,82 mg/Tag (Institute of Medicine, 2001; NIH, 2022). Neuere nationale Erhebungen für die US-amerikanische Bevölkerung sind bislang in vegrleichbarer Form nicht verfügbar, sodass diese Daten den aktuellsten Referenzpunkt darstellen. Deutlich höhere Aufnahmewerte finden sich in asiatischen Ländern. So beträgt die mittlere Aufnahme in China etwa 6,1 mg/Tag bei Männern und 5,1 mg/Tag bei Frauen (Zhou et al., 2016). Auch in Japan sind die Manganaufnahmewerte vergleichbar hoch, mit Männern bei 5,1 mg/Tag und Frauen bei 4,9 mg/Tag (Yamada et al., 2014). Zusammenfassend muss erwähnt werden, dass es zur Manganaufnahme länderübergreifend nur sehr wenige Daten gibt, was die Schätzung des tatsächlichen Mangankonsums, vor allem heute, erschwert.

Tabelle 2: Durchschnittliche tägliche Manganaufnahme im internationalen Vergleich

Land/Region	Durchschnittliche tägliche Aufnahme	Quelle
Deutschland	ca. 2,8 mg/Tag	Sachse et al., (2019)(BfR-Total-Diet-Study Pilot)
Österreich	ca. 4,4–5,1 mg/Tag (Männer: 4,7–5,1; Frauen: 4,4–4,6)	Rust et al., (2017) (Österreichischer Ernährungsbericht)
United Kingdom	ca. 4,23mg/Tag	Schophaus et al., (2024)
USA	ca. 2,2–2,7 mg/Tag (Männer ~2,7; Frauen ~2,2)	Institute of Medicine, 2001 (DRIs)
China	Männer: 6,07 mg/Tag; Frauen: 5,13 mg/Tag	Zhou et al., (2016)
Japan	ca. 5,0 mg/Tag (Männer 5,1; Frauen 4,9)	Yamada et al., (2014)

Manganquellen in der Ernährung

Mangan ist in verschiedenen Lebensmitteln enthalten, dazu zählen Vollkornprodukte, Hafer, Hülsenfrüchte, Nüsse und Zimt. Besonders reich an Mn sind Meeresfrüchte (Baj et al., 2023). Menschen, die häufig Tee trinken, nehmen darüber ebenfalls eine signifikante Menge an Mn auf, so enthalten Teeblätter je nach Region und Herkunftsland zwischen 1,21 und 5,16 mg/kg Mangan durchschnittlich (Hope et al., 2006). Mangan wird zusätzlich über Trinkwasser aufgenommen, der Grenzwert für Mn in Trinkwasser liegt laut der World Health Organisation bei 0,4 mg/l (WHO, 2006). Die Konzentration von Mn im Wasser liegt normalerweise zwischen 0,0001 und 0,1 mg/l und hängt stark vom Standort ab (Horning et al., 2015).

Absorption

Mangan gelangt hauptsächlich über den Magen-Darm-Trakt in den Körper (Horning et al., 2015). Es kann jedoch auch über die Lunge aufgenommen werden, wenn manganhaltiger Staub inhaliert wird, was insbesondere bei beruflicher Exposition wie Schweißen oder Gießen relevant ist (O'Neil & Zheng, 2015; Crossgrove & Zheng, 2004). Eine weitere Expositionsmöglichkeit stellt die intravenöse Aufnahme dar, etwa durch die Verabreichung von manganhaltigen Kontrastmitteln oder durch den intravenösen Drogengebrauch in Form von Methcathinon, bei dessen Synthese Mangan(IV)-oxid entsteht und im Produkt verbleibt (Chen et al., 2018). Wird Mangan inhaliert, so wird die hepatische Barriere umgangen und es gelangt über neuronale Bahnen, insbesondere den Nervus Olfactorius, direkt ins Gehirn (Crossgrove & Zheng, 2004). Zudem wird dabei auch eine Beteiligung des Nervus Trigemini beim Transport in das Gehirn vermutet (O'Neil & Zheng, 2015). Im Darm wird Mangan überwiegend in seiner zweiwertigen Form (Mn^{2+}) absorbiert, sowohl über passive als auch aktive Transportmechanismen (Chen et al., 2018; Horning et al., 2015). Nur etwa 3–5% des mit der Nahrung aufgenommenen Mangans werden tatsächlich absorbiert, während der Großteil wieder ausgeschieden wird (Au et al., 2008). Dabei spielt vermutlich der Divalent Metal

Transporter 1 (DMT1) eine entscheidende Rolle, welcher ein Transporter für zweiwertige Metallionen wie unter anderem auch Eisen darstellt. Aufgrund struktureller Ähnlichkeiten beider Ionen kann DMT1 auch Mangan aufnehmen, wie in verschiedenen Zell- und Tiermodellen gezeigt wurde (Chen et al., 2018). Auch laut der EFSA könnte DMT1 ein möglicher Haupttransporter für Mn^{2+} im Darm sein. Die genauen Mechanismen – insbesondere wie der Efflux aus den Enterozyten ins Pfortaderblut reguliert wird und welche Transportproteine noch beteiligt sind – müssen noch vollständig aufgeklärt werden (EFSA NDA Panel, 2013). Dabei werden ebenfalls Transporter wie Ferroportin (SLC40A1) diskutiert, der Eisen aus den Enterozyten ins Blut exportiert. Insgesamt sind die genauen Mechanismen der intestinalen Manganaufnahme und -abgabe noch nicht vollständig geklärt (Liu et al., 2021). Die Effizienz der intestinalen Manganaufnahmen hängt stark von der chemischen Form, der Löslichkeit und dem Oxidationszustand ab (Horning et al., 2015; Chen et al., 2018). Zusätzlich können andere Nahrungsbestandteile z.B. zweiwertige Metallionen wie Eisen, Zink, Kupfer oder Phytate die Absorption beeinflussen. (Au et al., 2008; Chen et al., 2018).

Interaktion mit anderen Metallionen

Die intestinale Absorption von Mangan wird durch die Interaktion mit anderen Metallionen beeinflusst. Besonders relevant ist die Konkurrenz mit Eisen (Fe), da beide Elemente über gemeinsame Transportmechanismen aufgenommen werden (Chen et al., 2018; Liu et al., 2021). Mangan und Eisen werden beide über DMT1 und Transferrinrezeptoren absorbiert; eine hohe Manganaufnahme kann daher diese Transportwege besetzen und dadurch die Eisenaufnahme kompetitiv hemmen (Au et al., 2008). Ein Eisenmangel wiederum führt zu einer Hochregulation von DMT1, wodurch die intestinale Manganaufnahme deutlich gesteigert wird (Horning et al., 2015). Umgekehrt kann eine hohe Eisenzufuhr die Manganaufnahme hemmen, während niedrige Ferritinspiegel mit einer gesteigerten Manganresorption verbunden sind (Finley, 1999). In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Frauen mit niedrigen Ferritinwerten signifikant mehr Mangan absorbierten als Frauen mit hohen Ferritinwerten (Finley, 1999). Ebenso konkurriert Mangan mit Zink um DMT1-vermittelte Transportmechanismen, wodurch ein übermäßiger Mangankonsum die Zinkresorption reduzieren kann (Au et al., 2008). Auch mit Kupfer (Cu) konkurriert Mangan um den DMT1-Transporter und kann so bei Überexposition die Kupferaufnahme hemmen (Horning et al., 2015). Hinweise aus tierexperimentellen Studien deuten außerdem darauf hin, dass eine magnesiumarme Ernährung zu verminderten Mn-Konzentrationen in verschiedenen Organen wie Leber, Gehirn und Knochen sowie zu einer veränderten Aktivität manganabhängiger Enzyme wie der Pyruvat-Carboxylase führen kann (Baj et al., 2023).

Verteilung & Transport

Mn^{2+} wird nach der Aufnahme durch die Enterozyten ins Pfortaderblut abgegeben und zunächst zur Leber transportiert. Dort tritt ein ausgeprägter First-Pass-Effekt auf: Die Leberzellen nehmen den Großteil des resorbierten Mangans sofort auf, wodurch nur ein sehr kleiner Anteil des aus dem Darm aufgenommenen Mangans in den großen Kreislauf gelangt (Chen et al., 2018; Takeda,

2003). Diese hepatische Aufnahme erfolgt unter anderem über Transporter wie SLC39A14, während die biliäre Exkretion über SLC30A10 eine zentrale Rolle für die Homöostase spielt (Jenkitkasemwong et al., 2018). Wird Mn^{2+} durch hepatische Aufnahmetransporter (wie SLC39A14) aus dem Pfortaderblut in die Leberzellen geschleust, wird es anschließend aktiv über die Galle ausgeschieden. Dieser Mechanismus macht nachvollziehbar, warum bei oraler Zufuhr nur ein geringer Teil des zugeführten Mangans ($< 10\%$) tatsächlich systemisch verfügbar ist (Turck et al., 2023). Im Blut liegt Mangan in unterschiedlichen Oxidationsstufen vor, wobei es hauptsächlich in zwei Oxidationsstufen, Mn^{2+} und Mn^{3+} zirkuliert. Der Großteil des zirkulierenden Mangans liegt in der stabileren Mn^{2+} -Form vor, welche hauptsächlich an Albumin und Alpha-2-Makroglobulin gebunden ist (Chen et al., 2018). Dagegen ist fast das gesamte Mn^{3+} an Transferrin gebunden, was zu stabilen Komplexen führt und eine strukturelle Analogie zum Eisenstoffwechsel aufweist, jedoch weniger effizient verläuft (Chen et al., 2018; Takeda, 2003). Wichtig hierbei ist die Rolle des in der Leber synthetisierten Plasmaproteins Ceruloplasmin, welches Mn^{2+} zu Mn^{3+} oxidiert und somit die Bindung an Transferrin erleichtert (Horning et al., 2015).

Tabelle 3: Konzentrationen und Gesamtmenge von Mangan im menschlichen Körper (Chen et al., 2018; Baj et al., 2023).

Kompartiment/Parameter	Konzentration / Menge
Leber	1,2–1,3 mg/kg
Bauchspeicheldrüse	1,04 mg/kg
Knochen	1,04 mg/kg
Nieren	0,98 mg/kg
Gehirn	0,15–0,46 mg/kg
Blut	4–15 μ g/L
Geschlechtsunterschiede	Frauen $\approx 30\%$ höhere Konzentrationen
Gesamtkörperbestand	10–20 mg

Ausscheidung

Mangan wird beim Menschen überwiegend über die Galle in den Gastrointestinaltrakt und somit mit dem Stuhl ausgeschieden. Dies stellt den zentralen Mechanismus der Manganhomöostase dar, da die renale Elimination von Mn im Vergleich dazu nur eine untergeordnete Rolle spielt (Crossgrove & Zheng, 2004; Chen et al., 2018). Neben der biliären Route sind auch geringe Mengen an Mangan in Urin, Schweiß, Haaren und Muttermilch nachweisbar, wenngleich diese Ausscheidungswege quantitativ kaum zur Gesamtbilanz beitragen (Horning et al., 2015; O’Neal & Zheng, 2015).

Mangel

In normalen Bevölkerungsgruppen wird wegen der breiten Verfügbarkeit von Mn in Lebensmitteln kein Mangel beobachtet (NIH, 2022). Selbst relativ einseitige Ernährungsformen enthalten in der Regel noch ausreichende Mengen an Mn. Daher wurde bislang kein spezifisches klinisches Mangandefizienzsyndrom beim Menschen beschrieben (EFSA NDA Panel, 2013). Dokumentierte Fälle stammen überwiegend von Patienten mit langandauernder parenteraler Ernährung ohne Mangan, die Symptome wie Wachstumsverzögerungen, Knochenentkalkung und Hautausschläge entwickelten (Crossgrove & Zheng, 2004). Experimentelle Humanstudien berichteten von unspezifischen Symptomen wie Hautausschlägen, Haardepigmentierung, veränderte Lipid- und Glukosestoffwechselfparameter sowie eine verminderte Glukosetoleranz (Au et al., 2008; Horning et al., 2015). Insgesamt sind die Hinweise aus Humanstudien sehr limitiert und nicht einheitlich, sodass keine klaren pathogenetischen Mangelzeichen für Mangan etabliert sind (NIH, 2022). Folglich liegt der Forschungsschwerpunkt mehr auf potenziellen Risiken einer Manganübersversorgung.

Überexposition

Eine überhöhte Manganaufnahme durch die normale Ernährung ist bei gesunden Individuen äußerst selten, kann jedoch bei der Inhalation manganhaltiger Stäube – etwa beim Schweißen oder in der Metallverarbeitung – auftreten (EFSA NDA Panel, 2013). Inhalierte Partikel umgehen die hepatische Barriere und gelangen über neuronale Bahnen direkt ins Gehirn und können neurologisch wirken (Crossgrove & Zheng, 2004; O’Neal & Zheng, 2015). Auch genetische Defekte wie Mutationen in SLC30A10 oder SLC39A14 können die hepatische Aufnahme oder biliäre Exkretion stören und so eine endogene Überlastung verursachen (Jenkitkasemwong et al., 2018). Zusätzlich können chronische Lebererkrankungen die natürliche Manganausscheidung über die Galle beeinträchtigen (NIH, 2022; Chen et al., 2018). Neurologische Symptome einer Manganintoxikation ähneln denen des Parkinson-Syndroms und reichen von Tremor, Muskelsteifigkeit und Gangstörungen bis hin zu kognitiven und psychiatrischen Auffälligkeiten (NIH, 2022).

Zusammenfassend können also sowohl ein Mn-Mangel als auch ein Mn-Überschuss negative gesundheitliche Folgen haben. Es besteht daher die Vermutung eines U-förmigen Zusammenhang zwischen dem Risiko von Nebenwirkung und der Einnahme von Mangan, wie Abbildung 1 veranschaulicht (Baj et al., 2023). Störungen der Aufnahme, Verteilung oder Exkretion von Mangan können weitreichende Folgen haben. In jüngerer Zeit richtet sich das wissenschaftliche Interesse zunehmend auf die Rolle von Mangan bei chronischen Stoffwechselerkrankungen, insbesondere MASLD.

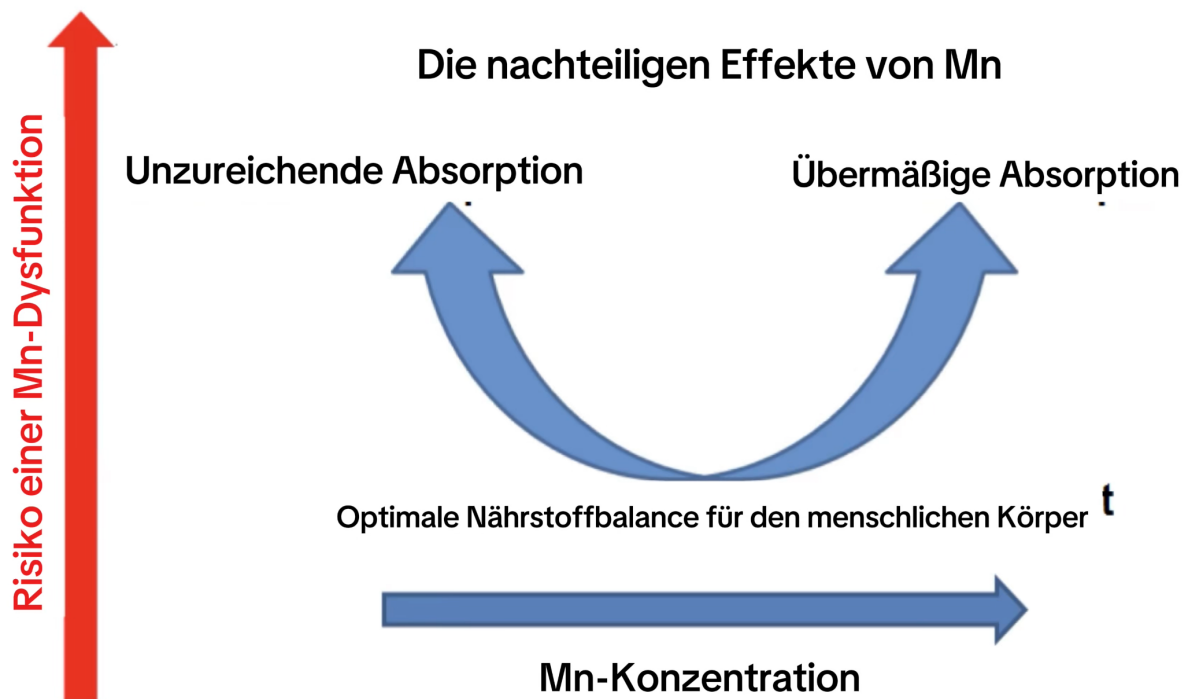


Abbildung 1: U-förmige Kurve für den Zusammenhang für das gesundheitliche Risiko, dass mit der Aufnahme von Mangan verbunden ist (Baj et al., 2023).

1.3 MASLD Definition, Pathogenese und Prävalenz

MASLD Definition

Die *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD) wurde 2023 von internationalen Lebergesellschaften als neue Bezeichnung für die bisher als *nicht-alkoholische Fettlebererkrankung* (NAFLD) bekannte Erkrankung eingeführt. MASLD ist definiert als hepatische Steatose in Kombination mit mindestens einem kardiometabolischen Risikofaktor und ohne andere erklärende Ursache (Targher et al., 2024). Die frühere NAFLD-Definition beruhte mehr auf dem Ausschluss anderer Ursachen, insbesondere von Alkohol, als auf zugrunde liegende metabolische Dysfunktionen (Zheng et al., 2024; The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2020). Um den metabolischen Ursprung stärker zu betonen, wurde 2020 zunächst der Begriff *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* (MAFLD) vorgeschlagen und 2023 schließlich in MASLD überführt (Zheng et al., 2024; Targher et al., 2024). Damit stehen die metabolischen Dysfunktionen nun im Zentrum der Erkrankung und nicht die Abwesenheit von Alkohol. Etwa 99 % der vormals unter NAFLD erfassten Fälle erfüllen auch die MASLD-Kriterien (Zheng et al., 2024). Die Diagnose von MASLD erfolgt, wie bereits erwähnt, aus dem Nachweis der Steatose sowie dem Vorliegen mindestens eines weiteren kardiometabolischen Risikofaktor. Welche kardiometabolischen Risikofaktoren die metabolische Dysregulation definieren, zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Kardiometabolische Risikofaktoren bei MASLD (Rinella et al., 2024).

Kardiometabolische Risikofaktor	Definition / Grenzwert
Adipositas	BMI ≥ 25 kg/m ² (Europa/USA); ≥ 23 kg/m. in Asien, oder erhöhter Taillenumfang > 94 cm bei Männern, > 80 cm bei Frauen
Gestörter Glukosestoffwechsel	Nüchternglukose $\geq 5,6$ mmol/L, HbA1c $\geq 5,7$ % oder Typ-2-Diabetes
Arterielle Hypertonie	$\geq 130/85$ mmHg oder antihypertensive Therapie
Hypertriglyzeridämie	$\geq 1,70$ mmol/L oder lipidsenkende Therapie
niedriges HDL-Cholesterin	$\leq 1,0$ mmol/L bei Männern, $\leq 1,3$ mmol/L bei Frauen oder lipidsenkende Therapie

Anmerkung: Laut Delphi-Konsus (Rinella et al., 2024) muss mindestens einer dieser Risikofaktoren neben der Steatose vorliegen, um MASLD zu diagnostizieren.

Der Nachweis einer hepatischen Steatose kann histologisch erfolgen, wenn ≥ 5 % der Hepatozyten fetthaltige Vakuolen aufweisen (Zheng et al., 2024). Da Leberbiopsien jedoch invasiv sind, werden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nichtinvasive bildgebende Verfahren eingesetzt. Die wichtigsten Methoden und ihre Charakteristika sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Diagnostische Verfahren zur Beurteilung der Steatose bei MASLD

Verfahren	Beschreibung / Grenzwerte	Vorteile / Limitationen	Quelle
Histologie	Leberbiopsie $\geq 5\%$ fetthaltige Hepatozyten	Goldstandard, aber invasiv und dadurch aufwendig durchzuführen	Zheng et al. 2024
Sonographie	Beurteilung der Leberhelligkeit	Weit verbreitet, limitiert bei milder Steatose	Yin et al. 2023
Computertomographie (CT)	Quantifizierung von Fettinfiltration	gut verfügbar, aber Strahlenbelastung, nicht für Screenings geeignet	Jennison et al. 2019
Magnetresonanztomographie (MRT/MRI PDFF)	Quantitative Fettmessung	Sehr präzise, aber teuer und eingeschränkt verfügbar	Loompa et al. 2020; Yin et al. 2023
Transiente Elastographie	Messung der Ultraschalldämpfung (CAP)	Schnell, kostengünstig, eingeschränkte Genauigkeit bei Adipositas, XL-Sonden empfohlen	Sasso et al. 2020; Siddiqui et al., 2010; Yin et al. 2023

Unter den bildgebenden Verfahren gilt die Magnetresonanztomographie (MRT), insbesondere die Proton Density Fat Fraction (PDFF), als die präziseste Methode zur quantitativen Fettbestimmung, bleibt aber aufgrund hoher Kosten und eingeschränkter Verfügbarkeit primär Forschungszwecken vorbehalten (Loomba et al., 2020; Yin et al., 2023). Von besonderer Bedeutung für diese Arbeit ist die transiente Leberelastographie (FibroScan®) mit dem Controlled Attenuation Parameter (CAP), die eine schnelle und kosteneffiziente Quantifizierung des Steatosegrades erlaubt (Sasso et al., 2010). Studien bestätigen eine hohe diagnostische Genauigkeit, wenngleich Limitationen bei adipösen Patienten bestehen (Siddiqui et al., 2019; Petroff et al., 2021). Die aktuellsten EASL-Leitlinien (2021) empfehlen CAP als praktikables Instrument zur Beurteilung der Lebersteatose, insbesondere im klinischen Alltag. Des Weiteren wird MASLD häufig im Zusammenhang mit erhöhten Leberenzymwerten, insbesondere Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST), untersucht. Diese Enzyme sind intrazelluläre Marker des Hepatozytenstoffwechsels und werden ins Serum freigesetzt, wenn es durch Steatose, Entzündungen oder andere Schädigungsprozesse zu einer erhöhten Permeabilität oder Nekrose der Leberzellen kommt (Yki-Järvinen, 2016; Chen et al., 2024; McGill, 2016). ALT gilt als sensitiverer Marker für Leberzellschädigung, da es primär in Hepatozyten vorkommt, während AST auch in Herz- und Skelettmuskel lokalisiert ist (Kwo et al., 2017; Giannini et al., 2005). Zahlreiche Studien zeigen, dass erhöhte ALT und AST-Werte mit dem Vorliegen und Fortschreiten einer Steatose assoziiert sind und als indirekter Indikator für metabolische Dysfunktion dienen können (Duan et al., 2021; Yki-Järvinen, 2016). Allerdings korrelieren Transaminasen nicht immer streng mit dem histologischen Schweregrad, sodass sie zwar wichtige Screening-Marker darstellen, für eine sichere Diagnose und Verlaufskontrolle aber mit bildgebenden oder histologischen Verfahren kombiniert werden müssen (Wang et al., 2021; Chen et al., 2024).

Pathogenese und Prävention von MASLD

Die Pathogenese der MASLD ist multifaktoriell und wird im Wesentlichen durch Insulinresistenz, Lipidstoffwechselstörungen, oxidativen Stress und Entzündungsprozesse bestimmt (Soto et al., 2024). Dabei stellt die Insulinresistenz den zentralen pathophysiologischen Mechanismus dar, weil sie zum einen die Aufnahme von Glukose im peripheren Gewebe hemmt und gleichzeitig die Lipolyse im Fettgewebe erhöht, wodurch vermehrt freie Fettsäuren (FFAs) in die Leber gelangen (Zheng et al., 2024). Die freigewordenen überschüssigen FFAs werden in den Hepatozyten zu Triglyceriden umgewandelt, was dort zu einer hepatischen Fettakkumulation führt, welche als hepatische Steatose bezeichnet wird (Chen et al., 2025). Die übermäßigen Ansammlung von Fett in den Hepatozyten verursacht mitochondriale Dysfunktion und endoplasmatischer Retikulum-Stress (ER-Stress), was die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) verstärkt und zu oxidativem Stress führt (Li et al., 2024). Dadurch werden Zellstrukturen beschädigt und Lipidperoxidation begünstigt, wodurch entzündliche Signalwege aktiviert werden (Zheng et al., 2024). Hierbei ist vor allem die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B entscheidend, da dieser zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-6 führt, welche wiederum die Insulinresistenz verstärken und so ein selbstverstärkendes Entzündungs-Steatose-System schaffen (Zheng et al., 2024). Schreitet diese Steatose immer weiter fort, kann sich daraus eine metabolisch bedingte

Steatohepatitis (MASH) entwickeln, die durch Hepatozytenballonierung, Apoptose und Fibrosierung charakterisiert ist (Li et al., 2024). Zur Prävention der MASLD werden Lebensstilmodifikation, insbesondere Gewichtsreduktion, ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen (Wang et al., 2025). Bereits eine Gewichtsreduktion von 7–10 % kann eine Verbesserung der Leberenzyme und eine signifikante Reduktion des Leberfetts bewirken (Vidal-Cevallos et al., 2024).

Auf molekularer Ebene steigert Bewegung die β -Oxidation von Fettsäuren, verbessert die mitochondriale Funktion und erhöht die Expression von PPAR- γ , was die Insulinsensitivität weiter fördert (Vidal-Cevallos et al., 2024). Somit stellt ein kombiniertes Programm aus Ernährung und Bewegung die effektivste nicht-pharmakologische Präventionsstrategie gegen MASLD dar (Sheikh et al., 2025).

Prävalenz und Inzidenz der MASLD

Die weltweite Prävalenz von MASLD bei Erwachsenen wird aktuell auf etwa 30 % geschätzt. Laut Miao et al. (2024) stieg sie zwischen 1990 und 2019 von 17,6 % auf 23,4 %. Dies entspricht einem durchschnittlichen Anstieg von 1 % pro Jahr. Zwischen den Regionen und Ländern gibt es erwähnenswerte Unterschiede. Die Prävalenzraten sind in Lateinamerika (44,4 %) sowie im Nahen Osten und Nordafrika (MENA) (36,5 %) am höchsten, gefolgt vom asiatischen Raum mit Südasien (33,8 %), Südostasien (33,1 %) und Ostasien (29,7 %) (Younossi et al., 2023; Younossi et al., 2016). In Nordamerika liegt die Prävalenz bei 31,2 % und in Westeuropa bei 25,1 %. MASLD tritt zudem häufiger bei übergewichtigen und fettleibigen Personen auf, mit einer globalen Prävalenz von etwa 50 %, die bei Menschen mit T2D fast 60 % erreicht und bis zu 10 % der erwachsenen Bevölkerung weltweit betrifft. (Younossi et al., 2023; Younossi et al., 2016). Die Schätzung der globalen MASH-Prävalenz (Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis) beläuft sich auf rund 5 %. Es sind auch Unterschiede in der Prävalenz von MASH je nach Region evident, wobei Lateinamerika mit einer Rate von 7,1 % an erster Stelle steht, gefolgt von den MENA-Regionen

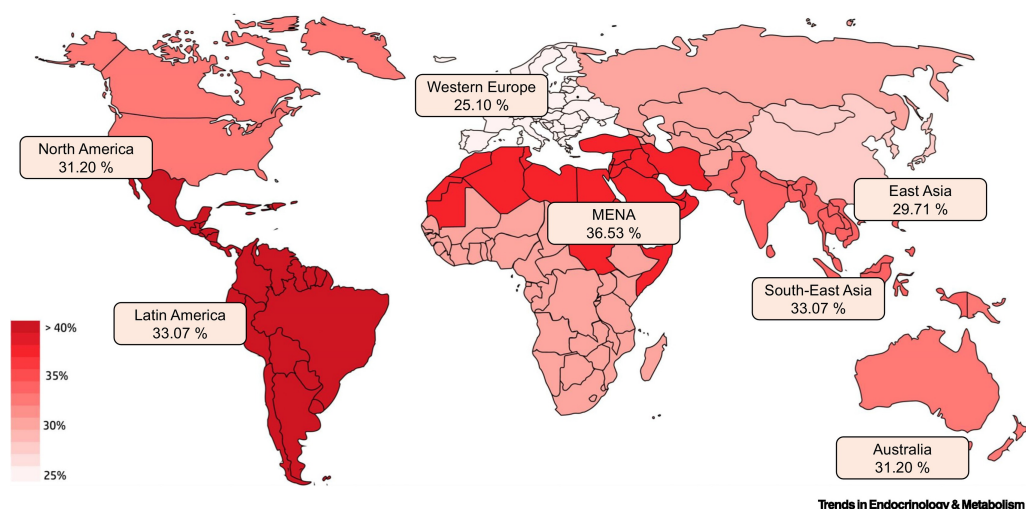


Abbildung 2: Die weltweiten Prävalenzraten von MASLD in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung (Miao et al., 2024).

(5,9 %), Südasien (5,4 %), Südostasien (5,3 %), Nordamerika (5,0 %), Ostasien (4,8 %), dem Asien-Pazifik-Raum (4,5 %) und Westeuropa (4,0 %) (Younossi et al., 2023). Im Jahr 2019 wurde die global gepoolte Inzidenzschätzung von MASLD auf 4,9% beziffert, wobei die Inzidenzraten in verschiedenen Ländern variieren: USA 4,2 %, China 5,1 %, Japan 2,7 %, Asien 2,8 %, Korea 5,4 %, Sri Lanka 7,4% und Deutschland 3,3% (Younossi et al., 2023; Younossi et al., 2016). Besonders relevant: Die gepoolten Inzidenzraten von MASLD steigen numerisch um fast 60% von 3,7% in den Jahren 1994–2006 auf 5,9% im Erhebungszeitraum 2010–2014 (Younossi et al., 2023). Vor diesem Hintergrund gewinnt die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Mangan und MASLD zunehmend an Bedeutung. Bislang ist jedoch unklar, ob und ab welchen Mengen Mangan eher protektiv wirkt oder ob eine Über- bzw. Unterversorgung das Risiko einer Krankheitsentstehung erhöhen könnte.

Mangan und MASLD

Beim Vergleich der essentiellen Stoffwechselfunktionen von Mangan mit der Pathogenese von MASLD können viele Überschneidungspunkte festgestellt werden. Besonders die essentielle Funktion von Mangan als Cofaktor der MnSOD, die ROS neutralisiert und damit Zellen vor oxidativem Stress schützt, könnte eine schützende Rolle bei der Entstehung von MASLD spielen (Baj et al., 2023). In tierexperimentellen Studien führt oxidativer Stress des Weiteren zu einer Beeinträchtigung der Insel-Betazellen, was zur Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt (Johns et al., 2015). Diese Mechanismen gelten als zentrale Risikofaktoren für die Pathogenese der MASLD. Epidemiologische Studien zeigen eine U-förmige Beziehung zwischen dem systemischen Manganstatus und dem Risiko für Typ-2-Diabetes mellitus, wobei sowohl Manganmangel als auch eine übermäßige Zufuhr mit ungünstigen metabolischen Effekten assoziiert sind. Diese metabolischen Störungen gelten als zentrale Risikofaktoren für die Entwicklung der MASLD (Li & Yang, 2018). Des Weiteren haben Untersuchungen festgestellt, dass sowohl im humanen Lebergewebe als auch in Mausmodellen männliche Individuen mit NAFLD deutlich verringerte MnSOD-Spiegel aufweisen, während dieser Effekt bei weiblichen Individuen nicht beobachtet wurde (Krautebauer et al., 2013). Folglich wäre es theoretisch denkbar, dass ein verringerter Manganspiegel die MnSOD-Beeinträchtigung bei Männern beschleunigen und somit bei der Pathogenese der MASLD mitwirken kann. Zudem ist Mangan auch am Energiestoffwechsel beteiligt, da es Cofaktor von Citratzyklusenzymen (Pyruvat-Carboxylase, PEP-Carboxykinase, Isocitrat-Dehydrogenase) ist und so Einfluss auf den Glukose- und Lipidmetabolismus nehmen kann, die ebenfalls zentrale Bestandteile der MASLD-Pathogenese sind (Baj et al., 2023; Avila et al., 2013; Aschner & Aschner, 2005). Weitere Mn-abhängige Enzyme sind Arginase 1 und Arginase 2, von denen Arg1 überwiegend in Hepatozyten vorkommt, während Arg2 hauptsächlich in extrahepatischen Geweben und besonders in Makrophagen exprimiert wird (Navarro et al., 2015). In der Leber spielt Arg1 eine wesentliche Rolle im Harnstoffzyklus, während Arg2 über die Aktivität von Lebermakrophagen wesentlich zur Regulation entzündlicher Prozesse und zur Entwicklung oder Abschwächung steatotischer Veränderungen beiträgt (Liu et al., 2016). Experimentelle Tierstudien an Mäusen zeigen sowohl protektive Wirkungen einer Arginase-2-Defizienz gegenüber fettreicher Ernährung und Lebersteatose (Liu et al., 2016), als auch Begünstigung spontaner

Steatohepatitis durch den Verlust von Arginase 2 (Navarro et al., 2015). Diese bisher ausschließlich an Mausmodellen erhobenen und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse lassen letztendlich keinen direkten Zusammenhang zwischen Mn-Status, Arginase und MASLD erkennen. Der Mn-Status beeinflusst auch das Darmmikrobiom, welches ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Entstehung von MASLD spielt (Sharpton et al., 2019). In einem Mausmodell zeigten Mn-exponierte männliche Tiere eine erhöhte relative Häufigkeit von Phyla Firmicutes und eine Reduktion von Bacteroidetes, während bei weiblichen Mäusen Firmicutes abnahmen und Bacteroidetes unverändert blieben (Chi et al., 2017). Andererseits kann eine toxische Überversorgung von Mn oxidativen Stress erhöhen, Entzündungen begünstigen und mitochondriale Störungen auslösen (Horning et al., 2015; Sanatmaria, 2008; Anagianni et al., 2019). Da diese Prozesse zentrale Mechanismen der MASLD-Pathogenese darstellen, könnte eine Mn-Überexposition somit indirekt zur Krankheitsentstehung beitragen. Außerdem könnte eine Manganüberversorgung besonders für MASLD-Patienten problematisch werden, da chronische Lebererkrankungen die natürliche Manganausscheidung über die Galle beeinträchtigen, was zu erhöhten Manganstatuswerten führen und so die Leber weiter belasten kann (NIH, 2022; Chen et al., 2018). Ob und wie jedoch der Mangan-Status mit der Entstehung der MASLD assoziiert ist, ist bisher nicht abschließend geklärt.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Angesichts der grundlegenden Bedeutung von Mangan für den Energiestoffwechsel und das antioxidative Schutzsystem sowie der bekannten toxischen Wirkungen bei Überexposition stellt sich die Frage, welche Rolle Mangan in der Entstehung und im Verlauf von MASLD spielen könnte. Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Manganstatus und MASLD systematisch zu untersuchen. Hierfür verfolgt die Arbeit zwei Ansätze:

1. Systematische Literaturrecherche: Analyse der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz zu Mangan, seiner Rolle im Leberstoffwechsel und möglichen Zusammenhängen mit MASLD.
2. Sekundärdatenanalyse: Auswertung der NHANES-Daten 2017-2020, um den Zusammenhang zwischen Manganaufnahme/-status und dem Vorkommen von MASLD in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe zu untersuchen.

Durch die Kombination dieser beiden Ansätze soll ein umfassendes Bild gewonnen werden, ob und in welchem Umfang Mangan einen Einfluss auf die Entstehung und Fortschreiten von MASLD ausübt.

2. Methodik

2.1 Systematische Literaturrecherche

Prinzip der Methode

Um die erste Fragestellung der Masterarbeit zu beantworten, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Das hierzu gewählte Vorgehen wurde im Folgenden kurz zusammengefasst.

Suchstrategie

Die Recherche erfolgte im Zeitraum April 2025 bis September 2025 in den Datenbanken PubMed, Google Scholar, Science Direct und Springer Link. Bei der Suche wurden dabei relevante Schlagworte zur Manganexposition (z.B. „Manganese“ oder „Mn“) sowie verschiedene Bezeichnungen steatotischer Lebererkrankungen darunter beispielsweise „MASLD“, „NAFLD“, „metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease“, „metabolic associated fatty liver disease“ (MAFLD), „non-alcoholic fatty liver disease“, „steatotic liver disease“ verwendet. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass sowohl ältere als auch neuere Publikationen erfasst werden. Zusätzlich wurden über das Literaturverzeichnis relevanter Arbeiten weitere Publikationen identifiziert, welche nicht in der primären Suche erfasst wurden. Bei der Auswahl der Studien wurden folgende Punkte für die Relevanz, Aussagekraft und Vergleichbarkeit festgelegt:

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Originalarbeiten mit erwachsenen Probanden
- MASLD-/NAFLD-Diagnose durch bildgebende Verfahren (Ultraschall, FibroScan, MRT) oder Leberbiopsie
- Angabe zum Manganstatus (Ernährung, Blut, Serum, Gewebe)

Ausschlusskriterien

- Tier- oder Zellkulturstudien
- Studien an Kindern/Jugendlichen
- Arbeiten ohne klare MASLD-/NAFLD-Diagnose oder ohne Mn-Daten

Auswahlprozess

Die initiale Recherche in den drei Hauptdatenbanken PubMed, ScienceDirect und Springer Link ergab insgesamt 2.015 Treffer. Diese hohe Trefferzahl ist darauf zurückzuführen, dass die verwendeten Suchbegriffe in zahlreichen Publikationen unabhängig voneinander vorkommen, ohne dass ein direkter Zusammenhang zwischen Manganexposition und MASLD/NAFLD untersucht wurde. Außerdem reduzierte die große Anzahl an Duplikationen auf den verschiedenen Plattformen die Zahl der im weiteren Verlauf gesichteten Arbeiten. Anschließend wurden die Titel der identifizierten Publikationen gescreent. Im nächsten Schritt erfolgte das Screening der Abstracts, bevor schließlich die Volltexte geprüft wurden. Auf Grundlage dieses Auswahlverfahrens sowie unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden schließlich 12

Studien in die qualitative Analyse dieser Arbeit eingeschlossen. Die Mehrheit dieser Studien nutzte zur Erfassung von MASLD/NAFLD bildgebende Verfahren (z.B. Ultraschall, FibroScan oder MRT). Die Studie von Li et al. (2023) definierte MASLD anhand von metabolischen Surrogatkriterien, wurde aber aufgrund der großen NHANES-Population (2011-2018) eingeschlossen.

Datenerhebung

Aus den eingeschlossenen Arbeiten wurden systematisch folgende Informationen extrahiert und zur besseren Vergleichbarkeit in drei Übersichtstabellen zusammengefasst, getrennt nach NHANES-basierten Arbeiten, anderen Kohorten die Blut-Mangan und MASLD untersuchten sowie einer Tabelle über Mangan-Aufnahme und MASLD. Grundsätzlich geplant war eine getrennte Auswertung nach Probenmatrix (Serum, Plasma, Vollblut). Da in allen eingeschlossenen Studien jedoch Mangan ausschließlich im Vollblut bestimmt wurde, war eine weitere Subdifferenzierung nicht möglich.

2.2 Methodik Analyse NHANES 2017-2020

Studienpopulation

Um die 2. Fragestellung dieser Masterarbeit zu beantworten, wurden Daten aus dem NHANES-Zyklus 2017–2020 für die vorliegende Analyse herangezogen. Insgesamt nahmen 15.560 Personen an der Untersuchung teil. Von dieser Ausgangskohorte wurden zunächst 5.862 Personen ausgeschlossen, bei denen keine oder nur unvollständige Leberelastographie-Messungen vorlagen. Zusätzlich wurden 220 Teilnehmende mit nachgewiesener Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion ausgeschlossen. Ein weiterer Ausschluss erfolgte bei 2.662 Personen mit hohem Alkoholkonsum, definiert als mindestens drei alkoholische Getränke pro Tag bei Männern beziehungsweise mindestens zwei pro Tag bei Frauen. Darüber hinaus wurden 2.383 Teilnehmer ausgeschlossen, bei denen Angaben zu wesentlichen Basisvariablen fehlten. Schließlich wurden 191 Personen ohne Angaben zu Blut-Mangan sowie 156 Personen ohne Werte für ALT und AST ausgeschlossen. Nach Anwendung dieser Kriterien verblieb eine finale Studienpopulation von 4.086 Teilnehmenden. Eine Übersicht des Selektionsprozesses ist in Abbildung 3 dargestellt.

Bestimmung von Blut-Mangan

Die Blutproben wurden im Rahmen von NHANES gesammelt, eingefroren und in der Division of Laboratory Sciences der CDC (Atlanta, GA, USA) analysiert. Für den Zyklus 2017-2018 erfolgte die Bestimmung der Mangankonzentration mittels *inductively coupled plasma–dynamic reaction cell mass spectrometry* (ICP-DRC-MS; Methodennummer DLS 3016.8-06) auf einem ELAN® DRC II Massenspektrometer (Hersteller PerkinElmer, USA) (CDC, 2019). Im Zyklus 2019-2020 wurde eine modernisierte Technik eingesetzt: *inductively coupled plasma triple quadrupole mass spectrometry* (ICP-QQQ-MS; Methodennummer DLS 3040.1-02) (CDC, 2021).

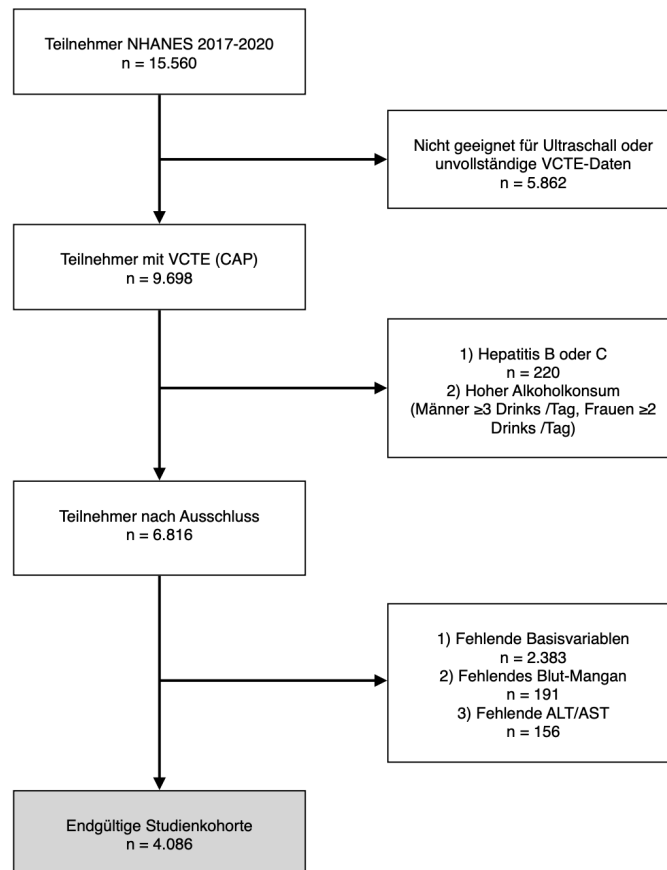


Abbildung 3: Selektionsprozess der Studienkohorte

Messung der Leberelastographie

Die nicht-invasive Beurteilung der Lebersteatose erfolgte im Rahmen von NHANES mittels vibration-controlled transient elastography (VCTE™). Dafür wurde ein *FibroScan® 502 Touch*-Gerät (Echosens, Paris, Frankreich) mit M+ und XL+ Sonden eingesetzt (CDC, 2018; CDC, 2020). Das Verfahren basiert auf der Erzeugung einer 50-Hz-Schubwelle, die in das Lebergewebe eingeleitet wird. Aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Welle wird die Lebersteifigkeit (in kPa) berechnet. Parallel dazu wird der Controlled Attenuation Parameter (CAP, dB/m) gemessen, der die Leberverfettung quantifiziert. Eine valide Messung erforderte mindestens 10 gültige Einzelmessungen sowie ein Verhältnis des Interquartilsabstands zum Median (IQR/M) < 30 %, um die Messgenauigkeit zu gewährleisten. Für diese Auswertung wurde die hepatische Steatose anhand des CAP definiert. In Anlehnung an die EASL Clinical Practice Guidelines (2021) wurde ein Grenzwert von ≥ 274 dB/m gewählt, da Werte in diesem Bereich eine hohe Sensitivität (> 90 %) zur Detektion von Steatose bei NAFLD-Patienten aufweisen (EASL, 2021).

MASLD-Diagnostik

Die Diagnose von MASLD wurde durch das Vorliegen einer hepatischen Steatose und den Ausschluss von signifikantem Alkoholkonsum sowie viraler Hepatitis bestätigt. Zusätzlich musste mindestens einer der fünf kardiometabolischen Risikofaktoren erfüllt sein. Als solche wurden

definiert: ein Body-Mass-Index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ oder ein Taillenumfang $\geq 94 \text{ cm}$ bei Männern bzw. $\geq 80 \text{ cm}$ bei Frauen, ein gestörter Glukosestoffwechsel mit einer Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL), ein HbA1c $\geq 5,7 \%$, einer ärztlich diagnostizierten Diabeteserkrankung oder laufender antidiabetischer Behandlung, ein erhöhter Blutdruck ($\geq 130/85 \text{ mmHg}$) oder die Einnahme von Antihypertensiva, erhöhte Triglyzeridwerte ($\geq 1,70 \text{ mmol/L}$ bzw. 150 mg/dL) oder eine lipidsenkende Therapie sowie ein erniedrigtes HDL-Cholesterin ($< 1,0 \text{ mmol/L}$ bei Männern bzw. $< 1,3 \text{ mmol/L}$ bei Frauen) oder ebenfalls eine lipidsenkende Behandlung (Rinella et al., 2024).

Kovariablen

Die in den Analysen berücksichtigten Kovariablen wurden nach den Standardprotokollen von NHANES erhoben. Demografische Variablen umfassten Alter (Jahre) und Geschlecht (männlich/weiblich). Anthropometrische Daten wurden standardisiert gemessen und beinhalten den Body-Mass-Index (BMI, kg/m^2) sowie den Taillenumfang (cm). Ein gestörter Glukosestoffwechsel wurde in Anlehnung an den internationalen Delphi-Konsensus (Rinella et al., 2024) definiert als das Vorliegen mindestens einer der folgenden Kriterien: (1) Nüchternplasmaglukose $\geq 100 \text{ mg/dL}$, (2) HbA1c $\geq 5,7 \%$, (3) ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus (Selbstauskunft), (4) aktuelle Insulintherapie oder (5) Einnahme oraler Antidiabetika. Der Blutdruck wurde dreimal oszillometrisch gemessen und der Mittelwert von systolischen und diastolischen Blutdruck berücksichtigt. Lipidparameter umfassten Triglyceride (mg/dL) und HDL-Cholesterin (mg/dL). Zusätzlich wurde die Alkoholaufnahme erfasst und zur Definition des Ausschlusskriteriums „übermäßiger Konsum“ herangezogen. Als Leberparameter wurden Alanin-Aminotransferase (ALT, U/L) und Aspartat-Aminotransferase (AST, U/L) bestimmt. Die Blutmangankonzentration ($\mu\text{g/L}$) wurde laborchemisch quantifiziert.

2.2.1 Statistische Analysen und Auswertungen

Die statistischen Analysen wurden mit R (Version 4.5.0) durchgeführt. Die deskriptive Darstellung umfasste Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Interquartilsabstände für kontinuierliche Variablen sowie relative Häufigkeiten für kategoriale Variablen. Gruppenvergleiche zwischen MASLD- und Non-MASLD-Teilnehmenden erfolgten mittels t-Test oder Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen sowie Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) für kategoriale Variablen. Der Zusammenhang zwischen Blut-Mangan und kontinuierlichen Leberparametern (CAP, ALT, AST) wurde anhand von Korrelationsanalysen (Spearman) sowie linearen Regressionsmodellen untersucht. Für dichotome Outcomes (MASLD ja/nein) wurden logistische Regressionsanalysen eingesetzt. Die logistischen Modelle wurden gewählt, um die Odds Ratio für das Vorliegen von MASLD zu quantifizieren, während lineare Modelle den Zusammenhang mit kontinuierlichen Leberparametern (CAP,ALT,AST) abbildeten. Die Annahme der Linearität wurde mit Restricted Cubic Splines (RCS) überprüft. Blutmangan wurde sowohl kontinuierlich als auch in Quartilen analysiert. Es wurden unadjustierte, teilweise adjustierte (Alter, Geschlecht, BMI) und voll adjustierte (zusätzlich Einkommen und Ethnie) Modelle berechnet. Zusätzlich erfolgte eine Prüfung auf nichtlineare Zusammenhänge mittels Splines. Analysen erfolgten ohne Anwendung der NHANES-Survey-Gewichte, da der Fokus auf interne Assoziationsanalysen lag. Fehlende Werte

wurden fallweise ausgeschlossen. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde zugrunde gelegt. Zur Unterstützung bei der Datenaufbereitung und Code-Strukturierung in R-Studio wurde künstliche Intelligenz (ChatGPT, OpenAI & Google Gemini) als Hilfsmittel eingesetzt. Die inhaltliche Verantwortung für Analyse, Interpretation und Darstellung der Ergebnisse lag vollständig beim Autor.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt 12 Studien identifiziert, die den Zusammenhang zwischen Mangan und MASLD untersuchten und den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Die relevantesten Daten und Ergebnisse sind in drei Tabellen zusammengefasst. Da sechs der 12 Studien auf NHANES-Kohorten basieren, wurden diese zur besseren Übersichtlichkeit in einer eigenen Tabelle aufgelistet. Beim Großteil der ausgewählten Studien handelte es sich sowohl um bevölkerungsbasierte Kohortenanalysen (z.B. NHANES, UK Biobank, TCLSIH/GNHS in China) als auch um kleinere prospektive oder klinische Studien. Der Manganstatus wurde unterschiedlich erhoben, meist über Blutkonzentrationen aber auch über Nahrungsaufnahme oder Leberkonzentration. Die MASLD-Diagnostik erfolgte in 11 Studien über ein bildgebendes Verfahren, nur in einem Fall über metabolische Kriterien (Li et al., 2023).

3.1.1 NHANES-Analysen

Studienpopulation und Methoden

Auf Grundlage der auf Ein- und Ausschlusskriterien basierten sechs Studien auf den Daten der US-amerikanischen NHANES-Kohorten (2011-2020). Hierbei wurde der Manganstatus in allen Fällen über Blutanalysen mittels ICP-DRC-MS- bzw. ICP-QQQ-MS-Methoden bestimmt. Die MASLD-Diagnose erfolgte überwiegend durch FibroScan®, jedoch mit unterschiedlich gewählten CAP-Schwellenwerten (≥ 223 bis ≥ 274 dB/m). Einzige Ausnahme bei der MASLD-Diagnostik war die Studie von Li et al. (2023), hierbei wurden die MASLD-Diagnose aus den NHANES Daten von 2011-2018 über metabolische Risikofaktoren definiert.

Hauptergebnisse

Die Mehrzahl der NHANES-Auswertungen berichtete signifikant erhöhte Blut-Mangan-Werte bei MASLD-/NAFLD-Patienten. Bei den Auswertungen zu NHANES 2017-2020 zeigten Xue & Chen (2025) höhere Werte bei NAFLD-Patienten ($10,0 \pm 3,7 \mu\text{g/L}$ vs. $9,7 \pm 3,6 \mu\text{g/L}$; $p < 0,001$) sowie ein gesteigertes Risiko in den oberen Quartilen (Q1: $1,57\text{--}7,40 \mu\text{g/L}$; Q2: $7,41\text{--}9,22 \mu\text{g/L}$; Q3: $9,23\text{--}11,48 \mu\text{g/L}$; Q4: $11,49\text{--}52,07 \mu\text{g/L}$). Zudem wurde ein nichtlinearer, invertierter L-förmiger Zusammenhang beschrieben, mit einem Schwellenwert bei $8,52 \mu\text{g/L}$. Ähnliche Ergebnisse sowie einen ebenfalls nichtlinearen Zusammenhang stellten Guo et al. (2025) fest. Für die NHANES 2017-2018 Kohorte berichteten Spaur et al. (2022) eine Odds Ratio (OR) von 1,59 (95 % KI: 1,13–2,23) pro IQR-Anstieg log-transformierter Mn-Werte, was den positiven Zusammenhang weiter unterstützt. He et al. (2025) berichteten geschlechtsspezifische Unterschiede:

Tabelle 6: Auflistung der verschiedenen Untersuchungen in den NHANES Kohorten mit dem Fokus auf Mangan

Studie (Autor, Jahr)	Studiendesign/ Population	MASLD-Bestimmung / Mn Messung	Hauptergebnisse (Vollblut-Mn ↔ MASLD)
Xue & Chen (2025)	Querschnitt	FibroScan® (CAP ≥ 274 dB/m)	Signifikant: NAFLD-Patienten höhere Blut-Mn-Spiegel ($10,0 \pm 3,7$ µg/L vs. $9,7 \pm 3,6$; $p < 0,001$).
	NHANES 2017–2020 n=6.278 US-Erwachsene;	Blut-Mn mittels ICP-QQQ-MS.	- Höhere Quartile (Q2–Q4) → erhöhtes Risiko (ORs: 1,49; 1,37; 1,49; alle $p < 0,05$). Nichtlinear (inverted L-shape): $p < 0,001$. Inflektionspunkt: 8,52 µg/L.
Guo et al. (2025)	Querschnitt	FibroScan® (CAP ≥ 260 dB/m)	Signifikant: Positiver Zusammenhang Blut-Mn ↔ CAP ($p = 0,005$).
	NHANES 2017–2020 n=4.475 US-Erwachsene	Blut-Mn mittels ICP-QQQ-MS	- Q4 vs. Q1: erhöhtes Risiko ($p = 0,034$). - Restricted cubic spline: nichtlinear (p-overall=0,0001; p-nonlinear=0,0321).
Spaur et al. (2022)	Querschnitt	FibroScan (CAP für Steatose, ≥ 260 dB/m).	Signifikant: Median Blut-Mn 9,28 µg/L (IQR 7,48–11,39).
	NHANES 2017–18 n=4.154 US-Erwachsene	Blut-Mn mittels ICP-DRC-MS	- Pro IQR-Anstieg log-Blut-Mn: OR=1,59 (95% CI 1,13–2,23) für Steatose. Fazit: Höheres Blut-Mn positiv mit Steatose assoziiert.
Li et al. (2023)	Querschnitt	MASLD anhand metabolischer Risikofaktoren	Signifikant, aber schwach: Blut-Mn leicht höher bei MASLD ($10,284 \pm 3,880$ vs. $10,052 \pm 3,758$ µg/L; $p = 0,0195$).
	NHANES 2011–2018 n=6.520 US-Erwachsene	Blut-Mn mittels ICP-DRC-MS	Multivariat: kein signifikanter Trend (linear oder nichtlinear).
He et al. (2025)	Querschnitt	FibroScan®, (CAP ≥ 223 dB/m).	Signifikant: Blut-Mn höher bei NAFLD (9,33 vs. 9,06 µg/L; $p = 0,005$)
	NHANES 2017–2018 n=4.294 US-Erwachsene	Blut-Mn mittels ICP-DRC-MS	Nichtlinear: Männer (Schwelle ~8,7–10,9 µg/L). Linear: Frauen (ab $\geq 9,85$ µg/L).
Liu et al. (2022)	Querschnittsstudie	FibroScan® (CAP ≥ 246 dB/m) oder erhöhte Leberenzyme	Signifikant: Höhere Blut-Mn-Quartile (Q2–Q4) → erhöhtes NAFLD-Risiko ($\beta = 1,30–1,69$).
	NHANES 2017–2018 n = 3.580 US-Erwachsene	Blut-Mn mittels ICP-DRC-MS	

CAP = Controlled Attenuation Parameter (Maß für Leberverfettung per FibroScan®, Angabe in dB/m)
 FibroScan® = Ultraschall-basiertes Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Steatose und Fibrose
 ICP-QQQ-MS = Inductively Coupled Plasma Triple Quadrupole Mass Spectrometry, hochauflösende ICP-MS-Methode
 ICP-DRC-MS = Inductively Coupled Plasma Dynamic Reaction Cell Mass Spectrometry, ICP-MS mit Kollisions-/
 Reaktionszelle zur Minimierung von Interferenzen; OR = Odds Ratio; CI = Confidence Intervall; QR = Interquartile Range

Bei Männern bestand eine nichtlineare Beziehung (Schwellenbereich von etwa 8,7–10,9 µg/L) während bei Frauen eine lineare Risikoerhöhung ab 9,85 µg/L beschrieben wurde. Liu et al. (2022) fanden in den oberen Quartilen ebenfalls ein erhöhtes Risiko ($\beta = 1,30\text{--}1,69$). Li et al. (2023) zeigten für die Analyse aus NHANES 2011-2018 hingegen zwar geringfügig höherer Blut-Mangan-Werte bei MASLD (10,28 vs. 10,05 µg/L; $p = 0,0195$), konnte aber in multivariaten Modellen keinen signifikanten Trend nachweisen. Diese Arbeit verwendete im Gegensatz zu den anderen fünf NHANES-Studien kein ultraschallbasiertes Verfahren sondern diagnostizierte MASLD anhand metabolischer Risikofaktoren.

3.1.2 Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Mn-Status und MASLD in nicht-amerikanischen Kohorten

Blut-Mangan in chinesischen Studien

Wie in Tabelle 7 zusammengefasst fanden sich in der Studie von Zhang et al. (2022) nur bei männlichen NAFLD-Patienten gegenüber männlichen Nicht-NAFLD-Teilnehmern niedrigere Blut-Mangann-Werte (9,87 vs. 10,44 µg/L; $p < 0,001$) und eine L-förmige Assoziation. Wu et al. (2023) hingegen fanden in einem Gebiet mit hoher Mn-Exposition signifikant erhöhte Blut-Mn-Werte bei den NAFLD-Patienten bei beiden Geschlechtern im Vergleich zur Nicht-NAFLD-Gruppe (Frauen: 16,1 vs. 14,7 µg/L; $p = 0,022$; Männer: 14,5 vs. 13,6 µg/L; $p < 0,001$) sowie eine nichtlineare invertierte L-förmige Beziehung.

Tabelle 7: Untersuchungen zum Zusammenhang der Mn-Blutkonzentration und dem Vorkommen von MASLD

Studie (Autor, Jahr)	Studiendesign/ Population	MASLD-Bestimmung / Mn Messung	Hauptergebnisse (Vollblut-Mn ↔ MASLD)
Zhang et al. (2022)	Kohortenbasierte Fall-Kontroll-Studie (Nordchina) NAFLD-Fälle: n=1.816 Kontrollen: n=1.111	Abdominaler Ultraschall. Blut-Mn mittels ICP-MS	Signifikant (nur Männer): NAFLD-Patienten niedrigere Blut-Mn (9,87 vs. 10,44 µg/L; $p < 0,001$) als Nicht-NAFLD-Teilnehmer. L-förmige Assoziation: $\chi^2=22,05$, $p < 0,001$; nichtlinear $\chi^2=7,82$, $p=0,020$. - Frauen: kein signifikanter Unterschied (U-förmig, $p > 0,05$).
Wu et al. (2023)	Fall-Kontroll-Studie, Hochexpositionsgebiet NAFLD n=1407, Kontrollen n=1774 (China)	Ultraschall Blut-Mn mittels ICP-MS	Signifikant: Blut-Mn höher bei NAFLD-Gruppe als bei Nicht-NAFLD-Gruppe. - Frauen: $16,1 \pm 6,2$ vs. $14,7 \pm 6,4$ µg/L ($p=0,022$). - Männer: $14,5 \pm 6,3$ vs. $13,6 \pm 6,8$ µg/L ($p < 0,001$). Nichtlinear (inverted L-shape): beide Geschlechter.
Nasr et al. (2021)	Fall Kontroll-Design, prospektiv n=76 Erwachsene mit chronischer Lebererkrankung	Leberbiopsie Hepatische Mn-Konzentrationen gemessen mit ICP-SFMS; Blut-Mn ebenfalls analysiert	Signifikant: Hepatisches Mn deutlich niedriger bei Steatose-Gruppe ($3,8 \pm 1,1$ µg/g vs. $6,4 \pm 1,8$; $p < 0,001$) als bei Nicht-Steatose-Gruppe. Starke inverse Korrelation (ρ (rho) = $-0,743$, $p < 0,001$). - Niedrige Mn-Level = unabhängiger Prädiktor für Steatose (aOR=0.07).

ICP-MS = Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, ICP-SFMS = Inductively Coupled Plasma Sector Field Mass Spectrometry (hochauflösende ICP-MS-Variante), ρ (rho) = Korrelationskoeffizient nach Spearman, aOR = Adjusted Odds Ratio

Hepatisches Mn

Nasr et al. (2021) wiesen in Leberbiopsien deutlich niedrigere Mn-Konzentrationen bei MASLD-Patienten nach, im Vergleich zur Kontrollgruppe ($3,8 \pm 1,1 \mu\text{g/g}$ vs. $6,4 \pm 1,8 \mu\text{g/g}$; $p < 0,001$). Es bestand eine starke inverse Korrelation ($\rho = -0,743$; $p < 0,001$) zwischen Leber-Mn und dem Grad der Steatose. In der Studie wurde außerdem festgestellt, dass niedrige Mn-Level einen unabhängigen Prädiktor für das Vorliegen einer Steatose darstellen ($aOR = 0,07$).

Tabelle 8: Studien zur Manganaufnahme (Mn-Intake) und MASLD

Studie (Autor, Jahr)	Studiendesign/ Population	MASLD-Bestimmung / Mn-Erhebung	Hauptergebnisse (Ernährungs-Mn ↔ MASLD)
Yu et al. (2025).	Prospektive Kohortenstudie China, GNHS (n= 1.137) + TCLSIH (n=17.649)	Ultraschall (+ ≥2 Kriterien) Ernährungs-Mn (FFQ)	Signifikant: Höhere Mn-Zufuhr ($\geq 2,48 \text{ mg/Tag}$) ab 4.Quartil signifikant erhöhtes MASLD-Risiko bei Männern. - Männer: Durchschnittliche Aufnahme $2,2 \text{ mg/Tag}$ (TCLSIH), Median Mn-Aufnahme (GNHS) $\sim 6,2 \text{ mg/Tag}$ (Q1: $4,9$ – Q4: $8,0$). Risikoanstieg ab $\geq 8 \text{ mg/Tag}$. - Frauen: Median (GNHS) $\sim 5,4 \text{ mg/Tag}$; kein signifikanter Zusammenhang.
Schophaus et al. (2024)	Querschnitt UK Biobank; n ≈ 25.000 (MRI) + n ≈ 200.000 (ICD-10 Diagnosen)	MRI (PDFF $\geq 5 \%$) Ernährungs-Mn (24-h-Recall)	Signifikant protektiv: Höhere Manganzufuhr senkte Risiko für Steatose. - Median Mn-Aufnahme $\sim 4,08 \text{ mg/Tag}$ (IQR $3,25$–$5,06$). - Nicht-MASLD-Gruppe = $4,43 \text{ mg/Tag}$, MASLD-Gruppe = $4,14 \text{ mg/Tag}$
Isakov et al. (2025)	Retrospektive Fall-Kontroll-Analyse N MASLD = 226 n Non_MASLD = 226 aus einer Datenbank mit n=5.862	ALT, AST, HbA1c Leberultraschall FibroScan (CAP) Ernährungs-Mn (FFQ)	MASLD-Patient:innen hatten stark erhöhte Mn-Aufnahme im Vergleich zu Nicht-MASLD-Teilnehmern ($\sim 410 \%$ RDA). Zusammenhang v. a. durch Überernährung & höheren Gesamtkalorienkonsum.

FFQ = Food Frequency Questionnaire (Ernährungsfragebogen zur Erfassung der Manganaufnahme), MRI-PDFF = Magnetic Resonance Imaging – Proton Density Fat Fraction (nicht-invasive Messung von Leberfett), ICD-10 = International Classification of Diseases, 10th Revision, ALT = Alanine Aminotransferase (Leberenzym) AST = Aspartate Aminotransferase (Leberenzym), HbA1c = Glykosyliertes Hämoglobin, Marker für Langzeit-Blutzuckerkontrolle, RDA = Recommended Dietary Allowance.

Mangan in der Ernährung

In den chinesischen TCLSIH- und GNHS-Kohorten (Yu et al., 2025) war eine hohe Manganzufuhr über die Ernährung bei Männern ($\geq 8 \text{ mg/Tag}$) mit einem erhöhten MASLD-Risiko assoziiert, während bei Frauen kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen wurde (siehe Tabelle 6). Bei der britischen Bevölkerung hingegen zeigte die UK Biobank einen protektiven Effekt von Mangan auf das Entstehungsrisiko von Steatose: Hier war eine höhere Zufuhr als $\geq 3,9 \text{ mg/Tag}$ mit einem reduzierten Risiko für Steatose verbunden ($OR = 0,889$; $p < 0,001$) (Schophaus et al., 2024). Isakov et al. (2025) berichten bei MASLD-Patienten von einer 410% höheren Manganzufuhr im Vergleich zur RDA. Die Zufuhr lag hier allerdings sowohl bei der MASLD Gruppe ($8,2 \text{ mg/Tag}$) als auch bei der Kontrollgruppe ($6,9 \text{ mg/Tag}$) deutlich über der gewählten RDA von 2 mg/Tag .

3.2 NHANES 2017-2020 Auswertung

Basischarakteristika der Studienpopulation

Die finale Studienkohorte umfasste insgesamt 4.086 Teilnehmende der NHANES-Zyklen 2017–2020. Aus dieser Kohorte erfüllten 1.849 Personen die Kriterien für MASLD, während 2.236 Teilnehmende der Non-MASLD-Gruppe zugeordnet wurden. Beide Gruppen unterschieden sich im

Vergleich signifikant in Alter, Geschlechtsverteilung und BMI. Zudem zeigte die MASLD-Gruppe signifikant höhere Werte für die Leberenzyme ALT und AST sowie Blutmangan-Konzentrationen im Vergleich zur Non-MASLD-Gruppe. In Tabelle 9 ist die Prävalenz einzelner metabolischer Risikofaktoren in MASLD-Gruppe dargestellt. Ein detaillierter Vergleich der Basischarakteristika zwischen Non-MASLD und MASLD-Teilnehmenden findet sich in Tabelle 10. In der MASLD-Gruppe (n = 1.853) war Übergewicht oder erhöhter Taillenumfang der am häufigsten beobachtete Risikofaktor (96,8 %). Ein gestörter Glukosestoffwechsel lag bei 75,4 % der Teilnehmenden vor. Hypertonie wurde bei 40,1 % dokumentiert, erniedrigtes HDL-Cholesterin war bei 41 % nachweisbar während erhöhte Triglyceride mit 14,8 % am seltensten vorkamen.

Tabelle 9: Prävalenz metabolischer Risikofaktoren in der MASLD-Gruppe der NHANES-Kohorte 2017–2020 (n = 1.853).

Risikofaktor	n	%
Übergewicht / erhöhter Taillenumfang	1.779	96,8
Gestörter Glukosestoffwechsel	1.397	75,4
Hypertonie	743	40,1
Erhöhte Triglyzeride	275	14,8
Niedriges HDL-Cholesterin	159	41,0

Tabelle 10: Basischarakteristika der Studienpopulation (NHANES 2017–2020, n = 4.086), getrennt nach MASLD-Status.

Variable	Non-MASLD (n = 2.236)	MASLD (n = 1.849)	p-Wert
Alter (Jahre), Mittelwert (SD)	52,5 (18,2)	55,9 (15,7)	<0,001
Männer, n (%)	1.048 (46,9 %)	1.020 (55,2 %)	<0,001
Frauen, n (%)	1.188 (53,1 %)	829 (44,8 %)	
BMI (kg/m ²)	26,8 (5,7)	33,5 (7,5)	<0,001
ALT (U/L)	18,2 (11,2)	25,0 (17,1)	<0,001
AST (U/L)	20,4 (9,8)	22,1 (11,6)	<0,001
Blut-Mangan (µg/L)	9,7 (3,6)	10,0 (3,8)	0,002

Verglichen mit Teilnehmenden ohne MASLD (n = 2.232) waren Personen mit MASLD (n = 1.853) älter (55,9 vs. 52,5 Jahre) und häufiger männlich (55,2 % vs. 46,9 %). Der Body-Mass-Index war in der MASLD-Gruppe signifikant höher (33,5 vs. 26,8 kg/m²). Die mittleren ALT- und AST-Werte

waren bei MASLD-Patienten signifikant erhöht (25,0 vs. 18,2 U/L und 22,0 vs. 20,4 U/L). Die Blut-Mn-Konzentrationen lagen ebenfalls signifikant höher (10,0 vs. 9,7 µg/L).

Unterschiede der Blutmangankonzentration zwischen MASLD- und Non-MASLD-Gruppen

Die mittlere Blutmangankonzentration unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen mit und ohne MASLD (siehe Tabelle 11). In der Non-MASLD-Gruppe (n = 2.232) lag der Mittelwert bei 9,68 µg/L (SD 3,63), während bei der MASLD-Gruppe (n = 1.853) ein höherer Mittelwert von 10,04 µg/L (SD 3,77) beobachtet wurde. Da die Normalitätsannahme für beide Gruppen nicht erfüllt war (Shapiro-Wilk-Test, $p < 0.001$), wurde der Mann-Whitney-U-Test als primärer statistischer Vergleich herangezogen. Dieser ergab einen hochsignifikanten Unterschied der Blut-Mangan-Werte zwischen Non-MASLD und MASLD ($p = 0,00023$).

Tabelle 11: Vergleich der Blut-Mangan-Konzentrationen (µg/L) zwischen MASLD- (n = 1.853) und Non-MASLD-Teilnehmenden (n = 2.232).

Gruppe	n	Mittelwert (SD)	Median (IQR)	p-Wert Mann-Whitney-U
Non-MASLD	2.232	9,68 (3,63)	9,09 (7,18-11,5)	
MASLD	1.853	10,04 (3,77)	9,43 (7,64-11,6)	
Vergleich				<0,001

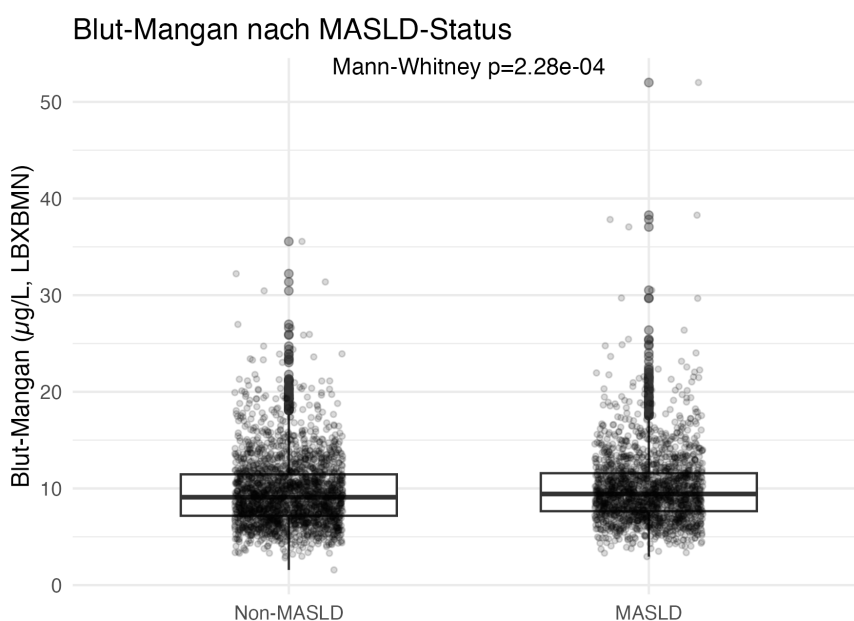


Abbildung 4: Boxplotdarstellung der Blut-Mangan-Konzentrationen (µg/L) in der NHANES-Kohorte 2017–2020, getrennt nach MASLD-Status. Gezeigt sind Median, Interquartilsabstand und Ausreißer. Die Punkte repräsentieren individuelle Werte und sind halbtransparent dargestellt, sodass dichtere Wertebereiche dunkler erscheinen („Heatmap-Effekt“). Der dargestellte p-Wert stammt aus dem Mann-Whitney-U-Test

Blutmangan nach MASLD-Status, getrennt nach Geschlecht

Auch in den nach Geschlecht getrennten Analysen zeigen Männer mit MASLD höhere Blut-Mn-Werte als Männer ohne MASLD. Der Mittelwert lag bei 9,38 µg/L (SD 2,97) in der MASLD Gruppe gegenüber 8,76 µg/L (SD 3,05) in der Non-MASLD-Gruppe. Dieser Unterschied war im Mann-Whitney-U-Test ($p = 6,07 \times 10^{-8}$) statistisch signifikant (siehe Tabelle 12). Bei Frauen lagen die Blut-Mn-Werte ebenfalls etwas höher in der MASLD-Gruppe 10,9 µg/L (SD 4,43) im Vergleich zur Non-MASLD-Gruppe 10,5 µg/L (SD = 3,91). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,10$) (siehe Tabelle 13). Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse einen signifikanten Unterschied im Blut-Mn bei Männern mit MASLD, jedoch keinen bei Frauen. Abbildung 5 verdeutlicht dies in einem Boxplotdiagramm.

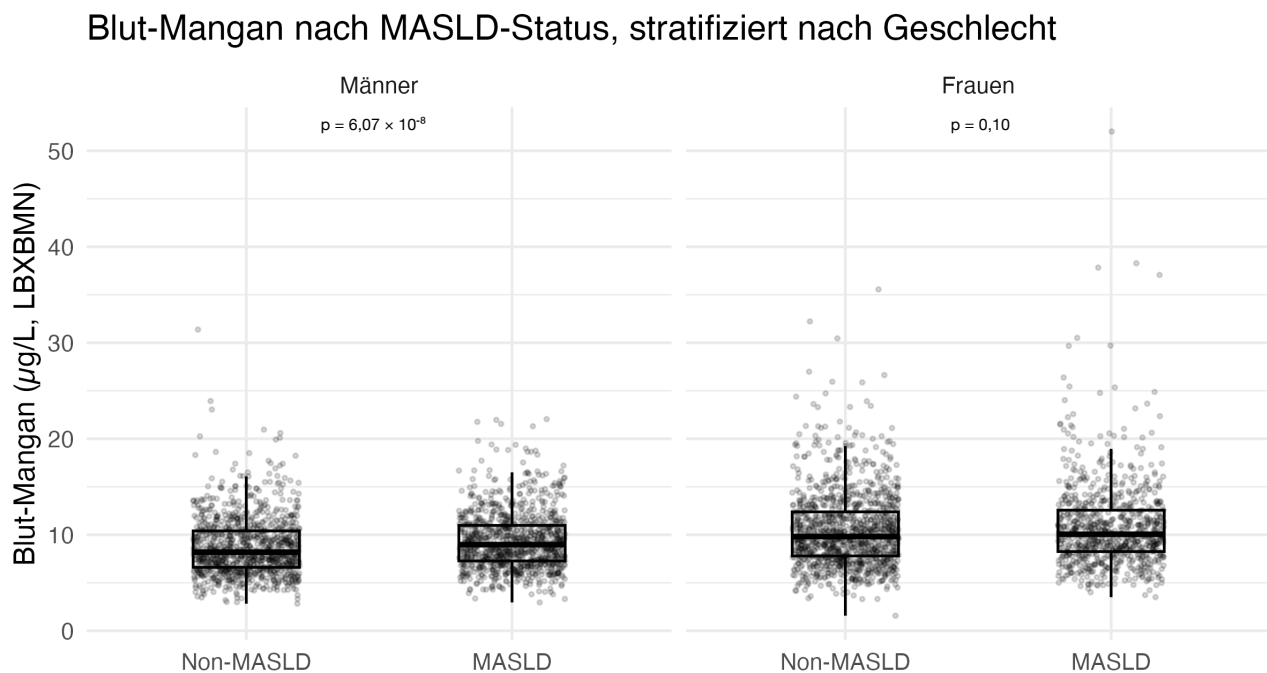


Abbildung 5: Boxplotdarstellung der Blut-Mangan-Konzentrationen (µg/L) in der NHANES-Kohorte 2017–2020, getrennt nach MASLD-Status und Geschlecht. Die Punkte sind halbtransparent dargestellt, sodass dichtere Wertebereiche dunkler erscheinen („Heatmap-Effekt“)

Tabelle 12: Vergleich der Blut-Mangan-Konzentrationen bei Männern nach MASLD-Status (NHANES 2017–2020).

Gruppe	n	Mittelwert (SD)	Median (IQR)	p-Wert Mann-Whitney-U
Non-MASLD	1.044	8,76 (3,05)	8,18 (6,61-10,4)	
MASLD	1.024	9,38 (2,97)	8,97 (7,27-11,0)	
Vergleich				< 0.001

Tabelle 13: Vergleich der Blut-Mangan-Konzentrationen bei Frauen nach MASLD-Status (NHANES 2017-2020).

Gruppe	n	Mittelwert (SD)	Median (IQR)	p-Wert Mann-Whitney-U
Non-MASLD	1.188	10,5 (3,91)	9,82 (7,79-12,4)	
MASLD	829	10,9(4,43)	10,0 (8,25-12,6)	
Vergleich				0,100

Zusammenhang zwischen Blut-Mn und Leberenzymen ALT und AST

Im Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen den Blutmangankonzentrationen und den Leberenzymen Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie Aspartat-Aminotransferase (AST) untersucht. Die Analysen wurden sowohl in der Gesamtpopulation als auch getrennt für MASLD- und Non-MASLD-Teilnehmende durchgeführt. Der Zusammenhang wurde mittels Spearman-Korrelationsanalyse ermittelt. Wie Tabelle 14 zeigt, konnte in der Gesamtkohorte ein schwach positiver, aber statistisch signifikanter Zusammenhang von Mangankonzentration im Blut mit ALT ($p = 0,051$; $p = 0,001$) sowie mit AST ($p = 0,031$; $p = 0,045$) festgestellt werden. Bei Teilnehmenden mit MASLD-Patienten waren die Korrelationen stärker ausgeprägt und signifikant: sowohl ALT ($p = 0,069$; $p = 0,003$) als auch AST ($p = 0,082$; $p < 0,001$) korrelierten positiv mit Blut-Mangan. In der Non-MASLD-Gruppe hingegen fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge (ALT: $p = 0,011$; $p = 0,591$; AST: $p = -0,018$; $p = 0,406$).

Tabelle 14: Korrelation von Blut-Mangan ($\mu\text{g/L}$) mit den Leberenzymen ALT und AST (U/L) in der NHANES-Kohorte 2017–2020.

Variable	ρ (Gesamt)	p (Gesamt)	ρ (MASLD)	p (MASLD)	ρ (Non- MASLD)	P (Non- MASLD)
ALT	0,051	0,001	0,069	0,003	0,011	0,591
AST	0,031	0,045	0,082	$< 0,001$	-0,018	0,406

Quartilsanalysen

Die Teilnehmenden wurden zur weiteren Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Blut-Mangan und MASLD sowie Leberenzymen nach Quartilen der Blutmangankonzentration (Q1: 1,6–7,4 $\mu\text{g/L}$; Q2: 7,4–9,2 $\mu\text{g/L}$; Q3: 9,2–11,5 $\mu\text{g/L}$; Q4: 11,5–52 $\mu\text{g/L}$) eingeteilt (siehe Tabelle 15). Die Prävalenz von MASLD war mit 39,9 % im untersten Quartil am niedrigsten und stieg vom zweiten (48,8 %) bis ins dritte Quartil (48,7 %) an, gefolgt von einem leichten Rückgang auf 46 % im höchsten Quartil.

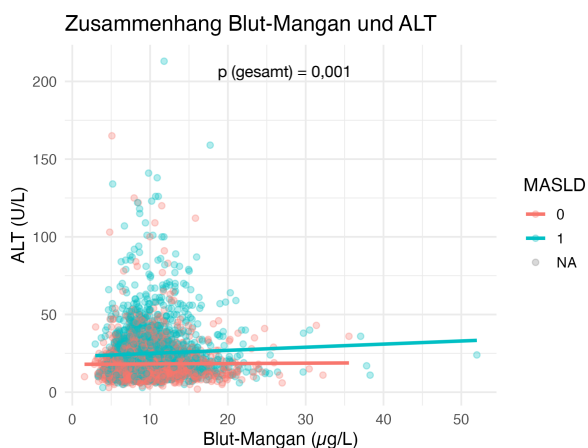


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Blut-Mangan ($\mu\text{g/L}$) und Alanin-Aminotransferase (ALT, U/L) bei MASLD- und Non-MASLD-Teilnehmern (NHANES 2017–2020, $n = 4.086$).

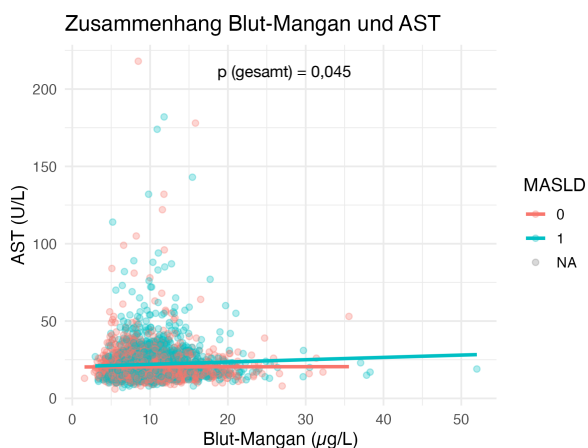


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Blut-Mangan ($\mu\text{g/L}$) und Aspartat-Aminotransferase (AST, U/L) bei MASLD- und Non-MASLD-Teilnehmern (NHANES 2017–2020, $n = 4.086$).

Der Trend-Test zeigte hierbei einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen höheren Mangan-Konzentrationen und einer höheren Prävalenz von MASLD ($\chi^2 = 8,41$, $df = 1$, $p = 0,0037$). Einen signifikanten Unterschied zeigte sich ebenfalls bei den ALT-Werten zwischen den Manganquartilen (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 18.15$, $df = 3$, $p < 0.001$). Die ALT-Werte waren in höheren Quartilen tendenziell erhöht. Für die AST-Werte hingegen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 5.10$, $df = 3$, $p = 0.165$).

Tabelle 15: Verteilung von Blut-Mangan nach Quartilen, Fallzahlen und Prävalenz von MASLD in der NHANES-Analysestichprobe ($n = 4.086$).

Quartil	Bereich ($\mu\text{g/L}$)	n	MALSD-Fälle	Prävalenz (%)
Q1	1,6-7,4	1022	408	39,9
Q2	7,4-9,2	1022	478	46,8
Q3	9,2-11,5	1021	497	48,7
Q4	11,5-52	1021	470	46,0

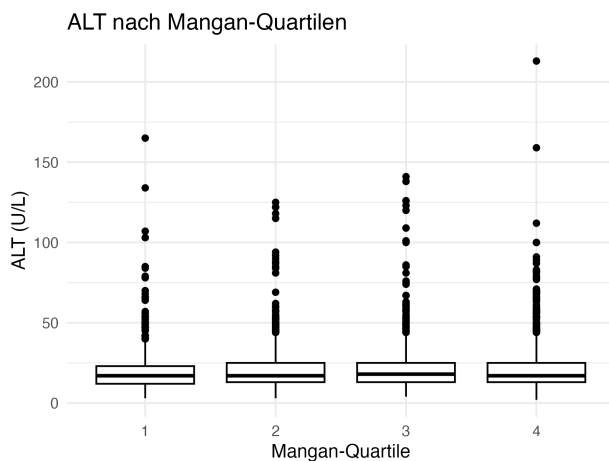


Abbildung 8: Verteilung der Alanin-Aminotransferase (ALT, U/L) nach Quartilen der Blut-Mangan-Konzentration in der NHANES-Analysestichprobe (2017–2020, n = 4.086).

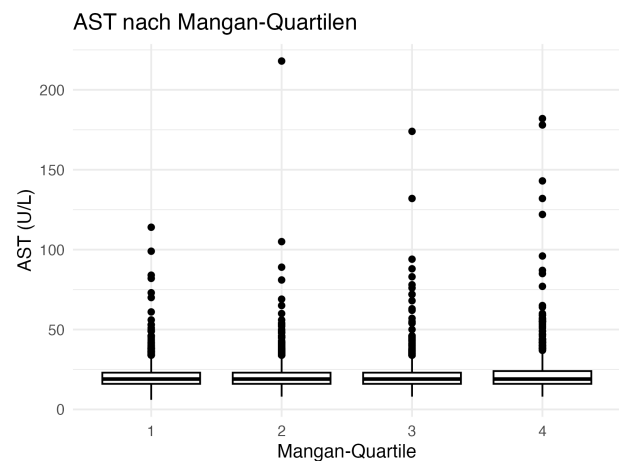


Abbildung 9: Verteilung der Aspartat-Aminotransferase (AST, U/L) nach Quartilen der Blut-Mangan-Konzentration in der NHANES-Analysestichprobe (2017–2020, n = 4.086).

Logistische Regressionsanalyse Blutmangan und MASLD

In der logistischen Regressionsanalyse (siehe Tabelle 16) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Blutmangankonzentrationen (kontinuierlich, pro 1 µg/L) und dem Vorliegen von MASLD. Der Effekt war im unadjustierten Modell (OR = 1,03; 95 %-KI: 1,01–1,04; p = 0,002), nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI (OR = 1,06; 95 %-KI: 1,04–1,09; p < 0,001) sowie im volladjustierten Modell (OR = 1,07; 95 %-KI: 1,05–1,09; p < 0,001) konsistent nachweisbar.

Tabelle 16: Logistische Regressionsanalyse zwischen Blut-Mangan (kontinuierlich, pro 1 µg/L Anstieg) und MASLD.

Modell	OR	CI_low	CI_high	p.value
Unadjustiert	1,03	1,01	1,04	0,002
Adjustiert: Alter, Geschlecht, BMI	1,06	1,04	1,09	<0,001
Voll adjustiert	1,07	1,05	1,09	<0,001

Die voll adjustierte Quartilsanalyse (siehe Tabelle 17) ergab eine dosisabhängige Association: Im Vergleich zum Referenzquartil Q1 (1,6–7,4 µg/L) war das MASLD-Risiko in Q2 (OR = 1,54; 95 %-KI: 1,26–1,89; p < 0,001), Q3 (OR = 1,66; 95 %-KI: 1,35–2,04; p < 0,001) und Q4 (OR = 1,91; 95 %-KI: 1,54–2,36; p < 0,001) jeweils signifikant erhöht.

Tabelle 17: Logistische Regressionsanalyse von Blut-Mangan-Quartilen (Q1–Q4) und MASLD (voll adjustiertes Modell).

Term	OR	CI_low	CI_high	p.value
Q2 vs. Q1	1,54	1,26	1,89	<0,001
Q3 vs. Q1	1,66	1,35	2,04	<0,001
Q4 vs. Q1	1,91	1,54	2,36	<0,001

Lineare Regressionsanalyse Blutmanagn und MASLD

In der linearen Regressionsanalyse (siehe Tabelle 18) zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den Blutmangankonzentrationen und den Leberparametern CAP sowie ALT. Für CAP ergab sich in den unadjustierten Modellen ein Anstieg von $\beta = 0,99$ dB/m pro 1 $\mu\text{g/L}$ Mangan (95%-KI: 0,47–1,51; $p < 0,001$). Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI verstärkte sich dieser Zusammenhang ($\beta = 1,79$; 95%-KI: 1,34–2,24; $p < 0,001$) und blieb auch im volladjustierten Modell konsistent ($\beta = 1,86$; 95%-KI: 1,41–2,30; $p < 0,001$). Auch für ALT wurde ein signifikanter positiver Zusammenhang gefunden, der nach Adjustierung stärker ausfiel ($\beta = 0,30$; 95%-KI: 0,18–0,42; $p < 0,001$). Für AST war der Zusammenhang im unadjustierten Modell nicht signifikant ($p = 0,063$), erreichte jedoch Signifikanz in den adjustierten Analysen ($\beta = 0,18$; 95%-KI: 0,09–0,27; $p < 0,001$).

Tabelle 18: Lineare Regressionsanalysen zwischen Blut-Mangan (kontinuierlich) und Leberparametern (CAP, ALT, AST).

Outcome	Modell	β	95%-KI	p-Wert
CAP (dB/m)	Unadjustiert	0,99	0,47 – 1,51	<0,001
	Adjustiert: Alter, Geschlecht, BMI	1,79	1,34 – 2,24	<0,001
	Voll adjustiert	1,86	1,41 – 2,30	<0,001
ALT (U/L)	Unadjustiert	0,15	0,03 – 0,27	0,014
	Adjustiert: Alter, Geschlecht, BMI	0,28	0,16 – 0,40	<0,001
	Voll adjustiert	0,30	0,18 – 0,42	<0,001
AST (U/L)	Unadjustiert	0,08	-0,01 – 0,17	0,063
	Adjustiert: Alter, Geschlecht, BMI	0,17	0,08 – 0,26	<0,001
	Voll adjustiert	0,18	0,09 – 0,27	<0,001

Nichtlinearität der Zusammenhänge zwischen Blutmangan und Leberparametern

Zur Untersuchung möglicher nichtlinearer Zusammenhänge wurden voll adjustierte Regressionsmodelle mit Splines erstellt (siehe Tabelle 19, Abbildung 10, 11 und 12). Für CAP (dB/m) zeigte sich ein signifikanter nichtlinearer Verlauf ($p = 0,0007$), ebenfalls für ALT (U/L) ($p = 0,006$). Bei beiden Parametern deutete die Kurvenform auf eine stärkere Zunahme bei niedrigen bis mittleren Manganwerten hin, die sich bei höheren Konzentrationen abflachte. Für AST (U/L) bestand hingegen kein signifikanter Hinweis auf Nichtlinearität ($p = 0,102$).

Tabelle 19: Test auf Nichtlinearität zwischen Blut-Mangan und Leberparametern (CAP, ALT, AST) mittels Restricted Cubic Splines (voll adjustiert).

Outcome	Nichtlinearität p-Wert
CAP (dB/m)	< 0,001
ALT (U/L)	0,006
AST (U/L)	0,1016

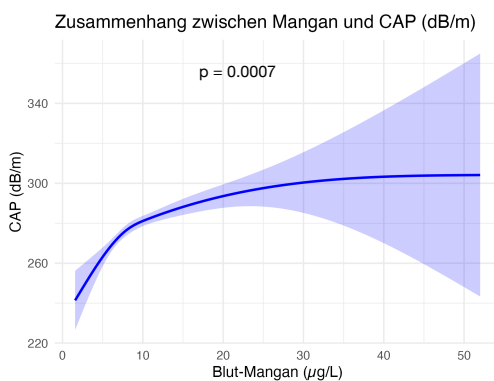


Abbildung 10: Restricted cubic splines zur Untersuchung nichtlinearer Zusammenhänge zwischen Blut-Mangan (µg/L) und CAP (dB/m). Die blaue Linie stellt die adjustierte Regressionskurve dar, die schattierte Fläche das 95%-Konfidenzintervall.

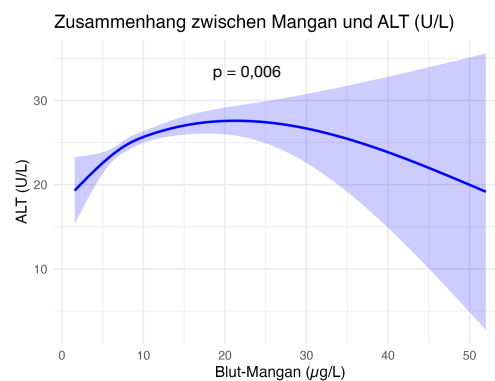


Abbildung 11: Restricted cubic splines zur Untersuchung nichtlinearer Zusammenhänge zwischen Blut-Mangan (µg/L) und ALT (U/L). Die blaue Linie stellt die adjustierte Regressionskurve dar, die schattierte Fläche das 95%-Konfidenzintervall.

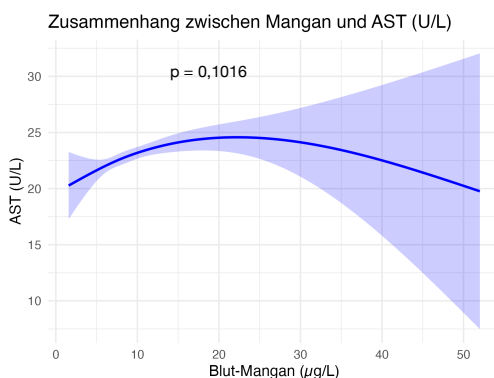


Abbildung 12: Restricted cubic splines zur Untersuchung nichtlinearer Zusammenhänge zwischen Blut-Mangan (µg/L) und AST (dB/m). Die blaue Linie stellt die adjustierte Regressionskurve dar, die schattierte Fläche das 95%-Konfidenzintervall.

4. Diskussion

Die metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) ist mittlerweile die häufigste chronische Lebererkrankung weltweit und betrifft etwa ein Viertel der erwachsenen Weltbevölkerung (Targher et al., 2024; Zheng et al., 2024), in Österreich liegt die Prävalenz je nach Diagnostikmethode zwischen 35-55 % (Mandorfer et al., 2025). Durch die enge Assoziation mit Adipositas, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes mellitus und anderen kardiometabolischen Risikofaktoren wird erwartet, dass die Prävalenz in den kommenden Jahrzehnten weiter ansteigt (Zheng et al., 2024). MASLD ist damit nicht nur ein relevantes Problem für die Gesellschaft insgesamt, sondern auch für öffentliche Gesundheitssysteme von wachsender Bedeutung. Vor diesem Hintergrund wird der Einfluss verschiedener Ernährungsfaktoren - sowohl einer generellen Überernährung als auch spezifischer Spurenelemente - auf die Entstehung und Progression von MASLD zunehmend diskutiert. Mangan (Mn) spielt dabei eine besondere Rolle, da es einerseits als essentielles Spurenelement für antioxidative Enzymsysteme notwendig ist, andererseits jedoch bei Überexposition neurologische Wirkungen zeigen und den Stoffwechsel anderer Metalle wie Eisen und Zink beeinflussen kann (Horning et al., 2015; Chen et al., 2018; Baj et al., 2023). Bislang ist unzureichend geklärt, ob und in welchem Ausmaß Mangan an der Pathogenese von MASLD beteiligt ist. Die vorliegende Arbeit untersuchte diesen Zusammenhang unter Berücksichtigung von sowohl der aktuellsten Literatur und Publikationen als auch der Analyse von NHANES-Daten (2017-2020) zu Mangan und MASLD. Ziel war es, die Evidenzlage zu bewerten und neue Erkenntnisse zu liefern, ob eine Unter- oder Überversorgung mit Mangan das Risiko für MASLD beeinflussen könnte.

4.1 Blutmangankonzentrationen und Manganaufnahme unterschied sich bei MASLD/NAFLD-Patienten zwischen den Regionen

Die in dieser Arbeit eingeschlossenen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Blut-Mn-Konzentration / Mn-Aufnahme und Vorkommen von MASLD fanden in unterschiedlichen Regionen statt. Es wurden Daten aus den USA, China, Russland, Schweden und Großbritannien systematisch zusammengefasst und heterogene Ergebnisse zwischen bzw. in den Regionen aufgezeigt. Während die US-amerikanischen Daten größtenteils einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhten Blutmanganwerten und MASLD zeigen, ergeben chinesische Studien heterogene Ergebnisse. Auch in Schweden wiesen NAFLD-Patienten niedrigere Blutmangan- und Lebermanganwerte als die Kontrollgruppe auf. In Großbritannien wirkte eine höhere Manganaufnahme protektiv, wohingegen sie in China (bei Männern) und in Russland mit einem erhöhten MASLD-Risiko verbunden war.

Ergebnisse der Regionen im Vergleich

Die Auswertungen der US-Population aus den NHANES-Daten (2011-2020) zeigten überwiegend einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen erhöhten Blutmanganwerten und MASLD. Grundsätzlich lagen die durchschnittlichen Blutmanganwerte der US-Population in den NHANES Studien für beide Gruppen - MASLD und Non-MASLD - etwa zwischen 8-10 µg/L, wobei die MASLD

Gruppe in diesem Wertebereich stets den signifikant höheren Wert aufwies. Des Weiteren wiesen mehrere Untersuchungen aus den NHANES-Daten auf einen invertiert L-förmigen bzw. U-förmigen Zusammenhang zwischen Mangan und MASLD hin. Ergänzend dazu zeigten sich in der NHANES-Analyse 2017-2020 aus dem zweiten Ergebnisteil dieser Arbeit bei Teilnehmenden mit MASLD auch signifikant höhere ALT- und AST-Werte im Vergleich zur Non-MASLD-Gruppe, wobei der Unterschied bei ALT ausgeprägter war, was die stärkere leberspezifische Aussagekraft dieses Enzyms im Kontext der Steatose widerspiegelt (Wang et al., 2021). Zwei chinesische Kohortenstudien zu Blut-Mn und MASLD lieferten verglichen mit den US-Population hingegen teils heterogene Ergebnisse. Während Wu et al. (2023) in einer südchinesischen Region mit hoher Mangan-Exposition (wegen verschmutztem Trinkwasser) signifikant höhere Blutmanganwerte bei der NAFLD-Gruppe feststellten (Männer: 14,5 vs. 13,8 µg/L; Frauen: 16,1 vs. 14,7 µg/L), berichteten Zhang et al. (2022) in ihrer Kohortenstudie über niedriger Blutmanganwerte bei männlichen NAFLD-Patienten (9,87 vs. 10,44 µg/L). Ergänzend untersuchten Yu et al. (2025) in zwei großen chinesischen Kohorten den Zusammenhang zwischen Manganaufnahme und MASLD-Risiko. Dabei zeigte sich bei Männern ein signifikanter dosisabhängiger Anstieg des Risikos mit höherer Mn-Aufnahme. Durchschnittlich betrug die Mn-Aufnahme pro Tag in dieser Studie 2,17 mg/Tag. Europäische Studien zeigten ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. In der schwedischen Biopsiestudie von Nasr et al. (2021) wiesen NAFLD-Patienten signifikant niedrigere hepatische ($3,8 \pm 1,1$ µg/g vs. $6,4 \pm 1,8$ µg/g) und Blut-Mn-Konzentrationen ($7,6 \pm 2,3$ µg/L vs. $9,8 \pm 2,6$ µg/L) auf als Kontrollpersonen. Daten der UK-Biobank aus Großbritannien zeigten hingegen, dass eine höhere Mn-Aufnahme mit einem geringeren Risiko für Steatose assoziiert war (Schophaus et al. 2024). Schließlich zeigte eine russische Fall-Kontroll-Studie von Isakov et al. (2025) wiederum eine deutlich höhere Manganaufnahme bei MASLD-Patienten – im Mittel 8,2 mg/Tag gegenüber 6,8 mg/Tag bei Kontrollen –, ohne dass ein dosisabhängiger Zusammenhang festgestellt wurde.

Methodik nach Regionen im Vergleich

Um die Vergleichbarkeit aller Arbeiten zu erhöhen, wurden grundsätzlich nur Untersuchungen berücksichtigt, die MASLD/NAFLD durch bildgebende Verfahren (Ultraschall, FibroScan, MRI) oder Leberbiopsie diagnostizierten. Lediglich eine Untersuchung (Li et al., 2023) diagnostizierte NAFLD in den NHANES-Daten 2011-2018 anhand von metabolischen Risikofaktoren. Bei den NHANES-Studien der US-Population unterschieden sich die Arbeiten untereinander nur leicht bei der Festlegung der Cut-off-CAP-Werte beim FibroScan (>223 dB/m bis 274 dB/m), der gewählten MASLD/NAFLD-Definition und der Blut-Mn-Bestimmung, wobei die Bestimmung der Blutmangankonzentration mittels ICP-DRC-MS beziehungsweise ICP-QQQ-MS erfolgte. Dadurch ist insgesamt eine hohe Vergleichbarkeit der Datensätze gegeben. Die beiden chinesischen Kohortenstudien (Zhang et al., 2022 und Wu et al., 2023) waren in ihrer NAFLD-Diagnose sehr ähnlich (Ultraschall und ICP-MS-Blutanalysen für Blutmangan), sind jedoch aufgrund des unüblichen hohen Mn-Expositions-niveaus der Kohorte von Wu et al. (2023) nur eingeschränkt miteinander zu vergleichen. Die einzige europäische Studie die ebenfalls Blut-Mn und MASLD untersuchte nutzte ICP-MS für Blutmangan und eine Leberbiopsie zur MASLD-Bestimmung, was

eine hohe Präzision der Diagnose gewährleistet, jedoch bei einer Studiengröße von $n=76$ die Vergleichbarkeit zu den größeren Kohorten einschränkt. Die Studien zur Mn-Aufnahme und dem Vorkommen von MALSD liefern insgesamt eine gute Vergleichbarkeit untereinander. Sowohl Yu et al. 2025 (China) als auch Isakov et al. (2025) diagnostizierten MALSD per Leberultraschall und erfassten die Ernährung über einen Food-Frequency-Questionnaire. In der UK-Biobank wurde die präzisere MRI-Diagnose für die MASLD verwendet, während für die Ernährungserhebung auf einem 24-h-Recall basierte, der eine geringere Aussagekraft für langfristige Aufnahmegewohnheiten besitzt. Zusammenfassend zeigen die Studien zu Blut-Mn und MASLD innerhalb einzelner Regionen eine weitgehend einheitliche Methodik, unterscheiden sich jedoch deutlich zwischen den Ländern, etwa hinsichtlich Expositions-niveau, Stichprobengröße, Population und diagnostischer Präzision (Ultraschall, FibroScan und Biopsie). Dadurch ist eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Regionen nur eingeschränkt möglich. Untersuchungen zur Mn-Aufnahme und dem Vorkommen von MASLD sind methodisch ebenfalls nicht vollständig homogen, auch hier wurden sowohl unterschiedliche Diagnoseverfahren (Ultraschall und MRI) als auch Ernährungserhebungsmethoden (FFQ und 24-h-Recall) verwendet. Insgesamt wird deutlich, dass die internationale Evidenz durch unterschiedliche methodische Herangehensweisen geprägt ist, was möglicherweise auch die Heterogenität der Ergebnisse erklärt. Erst durch stärker standardisierte Messmethoden und vergleichbare Studienpopulationen kann eine verlässlichere Bewertung des Zusammenhangs zwischen Manganstatus und MASLD ermöglicht werden.

Mögliche Zusammenhänge Manganverzehr und Vollblutmangan

Die Ergebnisse über einen Zusammenhang zwischen Blut-Mangan und MASLD liefern sowohl im direkten Vergleich der Kontinente als auch teilweise untereinander heterogene Ergebnisse, selbiges gilt für Ernährungs-Mangan und MASLD. Um diese widersprüchlichen Befunde einzuordnen, ist es sinnvoll, die Ergebnisse zu Blut-Mangan im Kontext der regional unterschiedlichen Manganaufnahme zu betrachten. Aus den untersuchten NHANES-Daten geht hervor, dass die durchschnittliche Blut-Mn-Konzentration in der US-Population bei ca. 8-10 $\mu\text{g/L}$ lag. Zum aktuellen Verzehr in den USA liegen derzeit keine Daten vor, die letzte Erhebung der Mn-Aufnahme geht aus der Total Diet Study von 1991 hervor, hierbei lag die durchschnittliche tägliche Manganaufnahme zwischen 2,2–2,7 mg/Tag (NIH; 2022). In asiatischen Ländern wird teilweise von einem höheren Mangan-Konsum berichtet: In China liegt laut Zhou et al. (2016) die mittlere Aufnahme bei 5,1-6,1 mg/Tag, in Japan bei rund 5,0 mg/Tag (Yamada et al., 2014) – jedoch geben Yu et al. (2025) in ihrer chinesischen Kohortenstudie einen Aufnahmewert von 2,17 mg/Tag an. Grundsätzlich basiert das chinesische Ernährungsmuster auf Reis und Nudeln, wobei der Schwerpunkt auf pflanzlichen Lebensmitteln liegt und weniger auf tierischen Lebensmitteln, wie es in der westlichen Ernährung der Fall ist (Hu et al. 2024). Grundsätzlich liegen zur Manganzufuhr in Regionen der westlichen Ernährung etwas niedrigere Daten vor, verglichen mit asiatischen Regionen: In Deutschland ca. 2,8 mg/Tag, in Norditalien ca. 2,34 mg/Tag, in Österreich ca. 4,4-5,2 mg/Tag und im Vereinigten Königreich (UK) ca. 4,23 mg/Tag (Sachse et al., 2019; Filipino et al., 2018; Rust et al., 2017; Schophaus et al., 2024). In Russland wiederum lag der Mangankonsum

bei ca. 6–8mg/Tag, allerdings liegen hierzu keine Blut-Mn-Werte vor (Isakov et al.) Grundsätzlich kann die Manganaufnahme in der westlichen Ernährung stark variieren (1–10mg) und hängt stark von der Auswahl der Lebensmittel, dem Trinkwasser und Supplementierung ab (Greger, 1999). Diese regionalen Unterschiede in der Manganaufnahme können durchaus auf die verschiedenen Essgewohnheiten und Manganquellen zurückgeführt werden. In Asien basiert die traditionelle Kost stark auf pflanzlichen Lebensmitteln wie Reis, Nudeln, Gemüse, Hülsenfrüchte, Sojaprodukte und Tee, während westliche Ernährungsmuster mehr tierische Produkte und raffinierte Getreide enthalten (Zheng et al., 2025; Freeland-Graves et al., 2016). Diese Ernährungsmuster beeinflussen die Manganaufnahme erheblich, da manganreiche Nahrungsmittel überwiegend pflanzlicher Herkunft sind - so gelten Hülsenfrüchte, Nüsse, grünes Blattgemüse und gewisse Teesorten als die wichtigsten Manganquellen, während tierische Produkte nur sehr wenig Mangan enthalten (Baj et al., 2023; Freeland-Graves et al., 2016). So liefert in Japan beispielsweise der hohe Verzehr von weißem Reis und grünem Tee den Großteil des Mangans, während in westlichen Kulturen meist Getreideprodukte die Hauptquelle darstellen (Yamada et al., 2014). Obwohl es teilweise eine parallele Tendenz zwischen höherem Manganverzehr und erhöhten Blut-Mn-Werten gibt, sind keine konsistenten Zusammenhänge mit dem MASLD-Risiko zu erkennen. Diese Heterogenität deutet darauf hin, dass bisher kein klarer Zusammenhang zwischen Manganstatus und MASLD nachgewiesen werden kann.

Limitationen und Einschränkungen der Studie

Trotz der breiten und großen Basis an Daten sowie des systematischen Vergleichs zwischen verschiedenen Populationen sind mehrere Einschränkungen zu berücksichtigen. Die in dieser Arbeit einbezogenen Studien zu Blutmangan und MASLD, einschließlich der eigenen NHANES-Auswertung, beruhen überwiegend auf querschnittlichen oder retrospektiven Studiendesigns, sodass lediglich Assoziationen und keine kausalen Zusammenhänge nachgewiesen werden können. Des Weiteren wurde in diese Studien ausschließlich der aktuelle Blutmanganstatus erfasst, ohne Aspekte der Aufnahme, Speicherung und Ausscheidung zu berücksichtigen. Nur eine kleine schwedische Studie untersuchte neben Blutmangan mittels Biopsie die Leberkonzentration von Mn zusätzlich. Des Weiteren werden in den Studien trotz multivariater Adjustierung mögliche Störgrößen wie Ernährungsverhalten, genetische Polymorphismen in Mangantransportern oder Umwelteinflüsse in den Datensätzen teilweise nicht erfasst. Auch die eingeschlossenen Verzehrserhebungen weisen methodische Begrenzungen auf. Die Erfassung erfolgte ausschließlich über Food-Frequency-Questionnaires (FFQs) oder 24-h-Ernährungsprotokolle, welche anfällig für Schätzfehler und Ungenauigkeiten sind. Ein weiterer Limitierungsfaktor ist der unterschiedliche Mangan Gehalt von Lebensmitteln je nach Region, vor allem durch die Beschaffenheit des Bodens und der Manganbelastung im Trink- und Grundwasser (Cannon et al., 2017; Zhai et al., 2021). Beispielsweise wurde in bestimmten Regionen wie etwa in Zhoushan (China) über ungewöhnlich hohe Mn-Konzentrationen in Grund- und Trinkwasser berichtet, was dort zu einer höheren Exposition führt (Wu et al., 2023). Darüber hinaus unterscheiden sich die Ernährungsgewohnheiten zwischen den verschiedenen Kontinenten deutlich. Im asiatischen Raum basiert die traditionelle Kost stark auf pflanzlichen Lebensmitteln

wie Nudeln, Reis, Gemüse, Sojaprodukte und Tee, während in der westlichen Ernährungskultur mehr tierische Produkte und raffinierte Getreide enthalten sind (Zheng et al., 2025; Freeland-Graves et al., 2016). Da pflanzliche Produkte generell deutlich mehr Mangan als tierische Produkte enthalten, schränkt dieser regionale Unterschied die internationale Vergleichbarkeit ein (Goluch, Z., & Haraf, G., 2023). Zudem erschwert auch die unterschiedliche Diagnostik von MASLD die Vergleichbarkeit der Daten miteinander. Während NHANES unterschiedliche CAP-Werten des FibroScans nutzt, erfolgten Diagnosen anderer Kohorten über Ultraschall, MRT oder Leberbiopsie. Weitere Unterschiede betreffen die Stichprobengröße, Ethnizität und den Gesundheitsstatus der untersuchten Populationen. Diese Inhomogenität in Methoden, Population und Exposition limitiert die Aussagekraft eines direkten Vergleiches der Ergebnisse zwischen den Regionen.

5. Fazit und Ausblick

Mangan ist durch seine Beteiligung an zahlreichen Enzymen essentiell für den menschlichen Metabolismus, insbesondere in mitochondrialen und antioxidativen Funktionen. Sowohl eine Über- als auch eine Unterversorgung können gesundheitliche Risiken bergen und potenziell auf stoffwechselbedingte Erkrankungen, wie zum Beispiel MASLD, einwirken. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Manganstatus und dem Auftreten von MASLD systematisch zu untersuchen. Hierzu wurden eigene Auswertungen aus den NHANES-Daten 2017-2020 durchgeführt und in den Kontext bestehender Literatur gestellt, welche neben den USA weitere internationale Studien und Populationen umfasste. Die Auswertung der NHANES Daten zeigte in Übereinstimmung mit früheren NHANES-Analysen überwiegend signifikant erhöhte Blutmanganwerte bei Personen mit MASLD. In Studien aus Asien und Europa ergab sich hingegen ein uneinheitliches Bild, hier wurden sowohl positive als auch negative Korrelationen zwischen Manganaufnahme bzw. Blutmangankonzentrationen und MASLD gezeigt. Studien mit einer positiven Korrelation zwischen höheren Manganblutkonzentrationen und dem Auftreten von MASLD stellten teilweise auch einen invers L-förmigen Zusammenhang fest. Grundsätzlich wird zudem in der Literatur ein möglicher U-förmiger Zusammenhang vermutet, bei dem sowohl eine Unter- als auch eine Überversorgung mit Mangan das Risiko für MASLD erhöhen könnte. Insgesamt deuten die Ergebnisse jedoch auf erhebliche regionale Unterschiede und methodische Heterogenität hin, sodass für die Beantwortung der Forschungsfrage ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Manganstatus und MASLD derzeit nicht bestätigt werden kann. Mangan ist einerseits ein essentielles Spurenelement im antioxidativen Stoffwechsel, kann andererseits in zu hoher Dosis neurotoxisch wirken und metabolischen Stress fördern (NIH, 2022; Wu et al., 2023). Entsprechend könnte es ein enges therapeutisches Fenster für Mangan geben, innerhalb dessen die Versorgung förderlich ist, während sowohl ein Mangel als auch ein Überschuss das MASLD-Risiko zu erhöhen scheinen. Dieses Konzept wird beispielsweise durch Studien zu Typ-2-Diabetes gestützt, in denen sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe Mn-Spiegel mit erhöhtem Krankheitsrisiko einhergingen (U-förmiger Zusammenhang) (Shan et al., 2016). Bislang lassen die Daten aber noch keine präzise Bestimmung eines optimalen Bereichs zu. Um die Wirkung von Mangan auf die Pathogenese der MASLD eindeutig bewerten zu können sind künftig

standardisierte, prospektive und gegebenenfalls interventionelle Studien erforderlich, die sowohl Ernährungsaufnahme, Biomarker als auch Lebergewebskonzentrationen von Mangan einbeziehen.

6. Quellenverzeichnis

Hilfsmittelverzeichnis

KI-Hilfsmittel	Einsatz	Betroffene Teile der Arbeit	Bemerkungen
OpenAI, ChatGPT	Unterstützung bei der Erstellung und Überprüfung von R-Code	Methodik (2.2.1 Statistische Analysen und Auswertungen) Ergebnisteil (3.2 NHANES 2017-2020 Auswertung)	Nutzung ausschließlich zur technischen Unterstützung; inhaltliche Entscheidungen und Interpretation eigenständig
Google Gemini	Unterstützung bei der Erstellung und Überprüfung von R-Code	Methodik (2.2.1 Statistische Analysen und Auswertungen) Ergebnisteil (3.2 NHANES 2017-2020 Auswertung)	Nutzung ausschließlich zur technischen Unterstützung; inhaltliche Entscheidungen und Interpretation eigenständig
OpenAI, ChatGPT	Rechtschreib- und Grammatikprüfung	gesamter Text	Nutzung ausschließlich zur sprachlichen Korrektur; inhaltliche Ausgestaltung und Argumentation eigenständig.

Abbildungsverzeichnis

Baj, J., Flieger, W., Barbachowska, A., Kowalska, B., Flieger, M., Forma, A., Teresiński, G., Portincasa, P., Buszewicz, G., Radzikowska-Büchner, E., & Flieger, J. (2023). Consequences of Disturbing Manganese Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14959. <https://doi.org/10.3390/ijms241914959>

Miao, L., Targher, G., Byrne, C. D., Cao, Y.-Y., & Zheng, M.-H. (2024). Current status and future trends of the global burden of MASLD. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 35(8), 697–707. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.007>

Literaturverzeichnis

Anagianni, S., Tuschl, K. Genetic Disorders of Manganese Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 19, 33 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0942-y>

American Association for the Study of Liver Diseases. (2023, Juni). New MASLD nomenclature: No more NAFLD! Steatotic liver disease (SLD), MASLD, MetALD, cryptogenic SLD and MASH. AASLD. <https://www.aasld.org/new-masld-nomenclature>

Au, C., Benedetto, A., & Aschner, M. (2008). Manganese transport in eukaryotes: the role of DMT1. *Neurotoxicology*, 29(4), 569–576. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.04.022>

Aschner, J. L., & Aschner, M. (2005). Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4–5), 353–362. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.003>

Avila, D. S., Puntel, R. L., & Aschner, M. (2013). Manganese in health and disease. *Metal ions in life sciences*, 13, 199–227. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_7

Baj, J., Flieger, W., Barbachowska, A., Kowalska, B., Flieger, M., Forma, A., Teresiński, G., Portincasa, P., Buszewicz, G., Radzikowska-Büchner, E., & Flieger, J. (2023). Consequences of Disturbing Manganese Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14959. <https://doi.org/10.3390/ijms241914959>

Besio, R., Baratto, M. C., Gioia, R., Monzani, E., Nicolis, S., Cucca, L., Profumo, A., Casella, L., Basosi, R., Tenni, R., Rossi, A., & Forlino, A. (2013). A Mn(II)-Mn(II) center in human prolidase. *Biochimica et biophysica acta*, 1834(1), 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2012.09.008>

Caldwell, R. W., Rodriguez, P. C., Toque, H. A., Narayanan, S. P., & Caldwell, R. B. (2018). *Arginase: A multifaceted enzyme important in health and disease. Physiological Reviews*, 98(2), 641–665. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2016>

Cannon, W.F., Kimball, B.E., and Corathers, L.A., 2017, Manganese, chap. L of Schulz, K.J., DeYoung, J.H., Jr., Seal, R.R., II, and Bradley, D.C., eds., *Critical mineral resources of the United States—Economic and environmental geology and prospects for future supply*: U.S. Geological Survey Professional Paper 1802, p. L1–L28, <https://doi.org/10.3133/pp1802L>. <https://pubs.usgs.gov/pp/1802//pp1802l.pdf#:~:text=Examples%20of%20natural%20concentrations%20of,4%20to%20113%20%C2%B5g%2FL>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2017–2018 Laboratory Procedure Manual: Whole Blood Trace Elements (Lead, Cadmium, Mercury, Selenium, Manganese). Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health. U.S. Department of Health and Human Services. <https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/public/2017/labmethods/PBCD-J-PBY-J-R-MET-508.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2019–March 2020 Laboratory Procedure Manual: Whole Blood Trace Elements (Lead, Cadmium, Mercury, Selenium, Cobalt, Manganese, Thallium). Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health. U.S. Department of Health and Human Services. <https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/public/2019/labmethods/PBCD-K-PBY-K-R-MET-508.pdf>

Chan, W.-K., Chuah, K.-H., Rajaram, R. B., Lim, L.-L., Ratnasingam, J., & Vethakkan, S. R. (2023, 30. September). Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): A

state-of-the-art review. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 32(3), 197–213. <https://doi.org/10.7570/jomes23052>

Chen JF, Wu ZQ, Liu HS, Yan S, Wang YX, Xing M, et al. Cumulative effects of excess high-normal alanine aminotransferase levels in relation to new-onset metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in China. *World J Gastroenterol.* (2024) 30:1346–57. doi: 10.3748/wjg.v30.i10.1346

Chen, P., Bornhorst, J., & Aschner, M. (2018). *Manganese metabolism in humans*. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 23, 1655–1679. <https://doi.org/10.2741/4665>

Chen, Y., Lei, K., Liu, Y., Liu, J., Wei, K., Guo, J., & Su, Z. (2025). Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: From a Very Low-Density Lipoprotein Perspective. *Biomolecules*, 15(7), 990. <https://doi.org/10.3390/biom15070990>

Chi, L., Gao, B., Bian, X., Tu, P., Ru, H., & Lu, K. (2017). Manganese-induced sex-specific gut microbiome perturbations in C57BL/6 mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 331, 142–153. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.06.008>

Choi, E.-K., Aring, L., Das, N. K., Solanki, S., Inohara, N., Iwase, S., Samuelson, L. C., Shah, Y. M., & Seo, Y. A. (2019). *Impact of dietary manganese on experimental colitis in mice*. *FASEB Journal*, 34(2), 2929–2943. <https://doi.org/10.1096/fj.201902396R>

Choi, E. K., Rajendiran, T. M., Soni, T., Tarangelo, A., Ruan, Q., Green, M., Kattah, M. G., Luo, J., Alnemri, E. S., Aranda, J. N., Yoon, H., Cheroutre, H., & Snyder, S. H. (2024). The manganese transporter SLC39A8 links alkaline ceramidase 1 to inflammatory bowel disease. *Nature Communications*, 15, 4775. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49049-8>

Crossgrove, J., & Zheng, W. (2004). Manganese toxicity upon overexposure. *NMR in Biomedicine*, 17(8), 544–553. <https://doi.org/10.1002/nbm.931>

Davis, C. D., & Greger, J. L. (1992). Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *The American journal of clinical nutrition*, 55(3), 747–752. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.3.747>

DGE. (2024). *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr* (8. aktualisierte Aufl.). Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/kupfer-mangan-chrom-molybdaen/>

Duan M, Chi X, Xiao H, Liu X, Zhuang H. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* (2021) 15:318–27. DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2

- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). (2013). *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese*. EFSA Journal, 11(11), 3419. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3419>
- European Association for the Study of the Liver (EASL). (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of Hepatology*, 75(3), 659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
- Filippini, T., Cilloni, S., Malavolti, M., Violi, F., Malagoli, C., Tesauro, M., Bottecchi, I., Ferrari, A., Vescovi, L., & Vinceti, M. (2018). Dietary intake of cadmium, chromium, copper, manganese, selenium and zinc in a Northern Italy community. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 50, 508–517. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.03.001>
- Freeland-Graves, J. H., Mousa, T. Y., & Kim, S. (2016). *International variability in diet and requirements of manganese: Causes and consequences*. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 38, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.05.004>
- Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). *Liver enzyme alteration: a guide for clinicians*. CMAJ, 172(3), 367–379. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040752>
- Goluch, Z., & Haraf, G. (2023). Goose Meat as a Source of Dietary Manganese—A Systematic Review. *Animals*, 13(5), 840. <https://doi.org/10.3390/ani13050840>
- Greger J. L. (1999). Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. *Neurotoxicology*, 20(2-3), 205–212.
- Guo, W., Weng, T., & Song, Y. (2025). Impact of blood lead and manganese levels on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease prevalence: insights from NHANES (2017-2020). *BMC gastroenterology*, 25(1), 160. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03731-3>
- He, Z., Zhao, Y., & Tang, H. (2025). Serum manganese and its association with non-alcoholic fatty liver disease: Findings from NHANES. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1527207. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1527207>
- Hope, S. J., Daniel, K., Gleason, K. L., Comber, S., Nelson, M., & Powell, J. J. (2006). Influence of tea drinking on manganese intake, manganese status and leucocyte expression of MnSOD and cytosolic aminopeptidase P. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602260>

Horning, K. J., Caito, S. W., Tipps, K. G., Bowman, A. B., & Aschner, M. (2015). Manganese Is Essential for Neuronal Health. *Annual review of nutrition*, 35, 71–108. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034419>

Hu, X. F., Zhang, R., & Chan, H. M. (2024). Identification of Chinese dietary patterns and their relationships with health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Public health nutrition*, 27(1), e209. <https://doi.org/10.1017/S1368980024001927>

Institute of Medicine. (2001). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC: National Academies Press. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222332/>

Isakov, V., Sasunova, A., Morozov, S., & Goncharov, A. (2025). Dietary intake of major minerals and trace elements in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Implications for dietary intervention. *Advances in Therapy*, 42, 3486–3504. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03238-z>

Jenkitkasemwong, S., Akinyode, A., Paulus, E., Weiskirchen, R., & Knutson, M. D. (2018). SLC39A14 deficiency alters manganese homeostasis and excretion resulting in brain manganese accumulation and motor deficits in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(8), E1769–E1778. DOI: 10.1073/pnas.1720739115

Jennison, E.; Patel, J.; Scorletti, E.; Byrne, C.D. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad. Med. J.* 2019, 95, 314–322. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136316>

Johns, M., Fyalka, R., Shea, J. A., Neumann, W. L., Rausaria, S., Msengi, E. N., Imani-Nejad, M., Zollars, H., McPherson, T., Schober, J., Wooten, J., & Kwon, G. (2015). SR-135, a peroxyxynitrite decomposing catalyst, enhances β -cell function and survival in B6D2F1 mice fed a high fat diet. *Archives of biochemistry and biophysics*, 577-578, 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.04.005>

Kimura, M., Ujihara, M., & Yokoi, K. (1996). Tissue manganese levels and liver pyruvate carboxylase activity in magnesium-deficient rats. *Biological Trace Element Research*, 52(2), 171–179. <https://doi.org/10.1007/BF02789459>

Krautbauer, S., Eisinger, K., Lupke, M., Wanninger, J., Ruemmele, P., Hader, Y., Weiss, T. S., & Buechler, C. (2013). Manganese superoxide dismutase is reduced in the liver of male but not female humans and rodents with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and molecular pathology*, 95(3), 330–335. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2013.10.003>

- Kwo, P. Y., Cohen, S. M., & Lim, J. K. (2017). *ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries*. *American Journal of Gastroenterology*, 112(1), 18–35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517>
- Li, Y., Liu, Z., Chang, Y., Chen, N., Zhang, R., Liu, X., Song, W., & Lu, J. (2023). Associations of multiple toxic metal exposures with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: NHANES 2011-2018. *Frontiers in nutrition*, 10, 1301319. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1301319>
- Li, L., & Yang, X. (2018). *The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: Links and interactions*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, Article 7580707. <https://doi.org/10.1155/2018/7580707>
- Li, Y., Yang, P., Ye, J., Xu, Q., Wu, J., & Wang, Y. (2024). Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids in Health and Disease*, 23, 117. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02108-x>
- Liu, C., Rajapakse, A. G., Riedo, E., Fellay, B., Bernhard, M.-C., Montani, J.-P., Yang, Z., & Ming, X.-F. (2016). *Targeting arginase-II protects mice from high-fat-diet-induced hepatic steatosis through suppression of macrophage inflammation*. *Scientific Reports*, 6, 20405. <https://doi.org/10.1038/srep20405>
- Liu, D., Xie, W., Xia, Z., Wang, Y., Zhang, X., & Pang, Q. (2024). Evaluation of the Effect of Dietary Manganese on the Intestinal Digestive Function, Antioxidant Response, and Muscle Quality in Coho Salmon. *Aquaculture nutrition*, 2024, 9335479. <https://doi.org/10.1155/2024/9335479>
- Liu, J., Tan, L., Liu, Z., & Shi, R. (2023). Blood and urine manganese exposure in non-alcoholic fatty liver disease and advanced liver fibrosis: An observational study. *Environmental Science and Pollution Research*, 30, 22222–22231. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-23630-4>
- Liu, Q., Barker, S., & Knutson, M. D. (2021). Iron and manganese transport in mammalian systems. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 1868(1), 118890. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118890>
- Loomba, R., Neuschwander-Tetri, B. A., Sanyal, A., Chalasani, N., Diehl, A. M., Terrault, N., Kowdley, K., Dasarthy, S., Kleiner, D., Behling, C., Lavine, J., Van Natta, M., Middleton, M., Tonascia, J., & Sirlin, C., for the NASH Clinical Research Network. (2020). Multicenter validation of association between decline in MRI-PDFF and histologic response in NASH. *Hepatology*, 72(4), 1219–1229. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.31121>
- Mandorfer, M., Semmler, G., Aigner, E., Bräuer, A., Brix, J. M., Clodi, M., Datz, C., Effenberger, M., Felsenreich, D. M., Ludvik, B., Maieron, A., Peck-Radosavljevic, M., Ress, C., Scherzer, T.-M.,

- Sourij, H., Stechemesser, L., Tilg, H., Trauner, M., Wagner, M., Hofer, H., Kiefer, F. W., Fasching, P., & Roden, M. (2025). Austrian multisociety consensus on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Wiener klinische Wochenschrift*, 137(Suppl 10), 307–319. <https://doi.org/10.1007/s00508-025-02617-4>
- McGill M. R. (2016). The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI journal*, 15, 817–828. <https://doi.org/10.17179/excli2016-800>
- Miao, L., Targher, G., Byrne, C. D., Cao, Y.-Y., & Zheng, M.-H. (2024). Current status and future trends of the global burden of MASLD. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 35(8), 697–707. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.007>
- Miltyk, W., Surazynski, A., Kasprzak, K. S., Fivash, M. J. Jr., Buzard, G. S., & Phang, J. M. (2005). *Inhibition of prolidase activity by nickel causes decreased growth of proline auxotrophic CHO cells. Journal of Cellular Biochemistry*, 96(6), 1211–1218. <https://doi.org/10.1002/jcb.20384>
- National Institutes of Health (NIH), Office of Dietary Supplements. (2022). *Manganese: Fact sheet for health professionals*. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Manganese-HealthProfessional/#:~:text=Groups at Risk of Manganese,Inadequacy> (abgerufen am 06. Januar 2026)
- Nakata, T., Creasey, E. A., Kadoki, M., Lin, H., Selig, M. K., Yao, J., Lefkovith, A., Daly, M. J., Graham, D. B., & Xavier, R. J. (2020). A missense variant in *SLC39A8* confers risk for Crohn's disease by disrupting manganese homeostasis and intestinal barrier integrity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(46), 28930–28938. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014742117>
- Nasr, P., Ignatova, S., Lundberg, P., Kechagias, S., & Ekstedt, M. (2021). Low hepatic manganese concentrations in patients with hepatic steatosis - A cohort study of copper, iron and manganese in liver biopsies. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 67, 126772. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126772>
- Navarro, L. A., Wree, A., Povero, D., Berk, M. P., Eguchi, A., Ghosh, S., Papouchado, B. G., Erzurum, S. C., & Feldstein, A. E. (2015). *Arginase 2 deficiency results in spontaneous steatohepatitis: A novel link between innate immune activation and hepatic de novo lipogenesis. Journal of Hepatology*, 62(2), 412–420. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.09.015>
- O'Neal, S. L., & Zheng, W. (2015). Manganese toxicity upon overexposure: A decade in review. *Current Environmental Health Reports*, 2(3), 315–328. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0056-x>

Pajarillo, E. A. B., Lee, E., & Kang, D.-K. (2021). *Trace metals and animal health: Interplay of the gut microbiota with iron, manganese, zinc, and copper*. *Animal Nutrition*, 7(3), 750–761. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2021.03.005>

Petroff, D., Blank, V., Newsome, P. N., Shalimar, Voican, C. S., Thiele, M., de Ledinghen, V., Baumeler, S., Chan, W. K., Perlemuter, G., & Eddowes, P. J. (2021). Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: An individual patient data meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(3), 185–198. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30357-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30357-5)

Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Arrese, M., Bataller, R., Beuers, U., Boursier, J., Bugianesi, E., Byrne, C. D., Castro Narro, G. E., Chowdhury, A., Cortez-Pinto, H., Cryer, D. R., ... Newsome, P. N. (2024). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Annals of Hepatology*, 29(1), 101133. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101133>

Rust, P., Hasenegger, V., & König, J. (Hrsg.). (2017). *Österreichischer Ernährungsbericht 2017*. Bundesministerium für Gesundheit & Frauen. <https://broschuerenservice.sozialministerium.gv.at/Home/Download?publicationId=528>

Sachse, B., Kolbaum, A. E., Dusemund, B., Schwerdtle, T., & Hirn, C. (2019). Dietary manganese exposure in the adult population in Germany: What does it mean in relation to health risks? *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(20), 1900065. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900065>

Santamaria, AB. Manganese exposure, essentiality & toxicity. *Indian J Med Res.* (2008) 128:484–500. https://journals.lww.com/ijmr/_layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?an=02223309-200828040-00011

Sasso, M., Beaugrand, M., de Ledinghen, V., Douvin, C., Marcellin, P., Poupon, R., Sandrin, L., & Miette, V. (2010). Controlled attenuation parameter (CAP): A novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: Preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 36(11), 1825–1835. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005>

Schophaus, S., Creasy, K. T., Koop, P. H., Clusmann, J., Jaeger, J., Punnu, V., Koch, A., Trautwein, C., Loomba, R., Luedde, T., Schneider, K. M., & Schneider, C. V. (2024). Machine learning uncovers manganese as a key nutrient associated with reduced risk of steatotic liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 44(10), 2807–2821. <https://doi.org/10.1111/liv.16055>

- Shan, Z., Chen, S., Sun, T., Luo, C., Guo, Y., Yu, X., Yang, W., Hu, F. B., & Liu, L. (2016). U-Shaped Association between Plasma Manganese Levels and Type 2 Diabetes. *Environmental health perspectives*, 124(12), 1876–1881. <https://doi.org/10.1289/EHP176>
- Sharpton, S. R., Ajmera, V., & Loomba, R. (2019). Emerging role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.065>
- Sheikh, M. Y., Younus, M. F., Shergill, A., & Hasan, M. N. (2025). Diet and Lifestyle Interventions in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(19), 9625. <https://doi.org/10.3390/ijms26199625>
- Siddiqui, M. S., Vuppalanchi, R., Van Natta, M. L., Hallinan, E., Kowdley, K. V., Abdelmalek, M., Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., Dasarathy, S., Brandman, D., Doo, E., Bass, N., Tonascia, J., Lavine, J. E., & Sanyal, A. J., for the NASH Clinical Research Network. (2019). Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(1), 156–163.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.043>
- Soto, A., Spongberg, C., Martinino, A., & Giovinazzo, F. (2024). Exploring the Multifaceted Landscape of MASLD: A Comprehensive Synthesis of Recent Studies, from Pathophysiology to Organoids and Beyond. *Biomedicines*, 12(2), 397. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020397>
- Spaur, M., Nigra, A. E., Sanchez, T. R., Navas-Acien, A., Lazo, M., & Wu, H. C. (2022). Association of blood manganese, selenium with steatosis, fibrosis in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2017-18. *Environmental research*, 213, 113647. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113647>
- Takeda, A. (2003). Manganese action in brain function. *Brain Research Reviews*, 41(1), 79–87. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00234-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00234-5)
- Targher, G., Byrne, C. D., & Tilg, H. (2024). MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*, 73(4), 691–702. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330595>
- The Lancet Gastroenterology & Hepatology. (2020, Mai). Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(5), 419. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30091-1
- Turck, D., Bohn, T., Castenmiller, J., De Henauw, S., Hirsch-Ernst, K. I., Knutsen, H. K., Maciuk, A., Mangelsdorf, I., McArdle, H. J., Pentieva, K., Siani, A., Thies, F., Tsabouri, S., Vinceti, M.,

Bornhorst, J., Cubadda, F., Dopter, A., FitzGerald, R., de Sesmaisons Lecarré, A., Ferreira, P. D., Fabiani, L., Horvath, Z., Matijević, L., & Naska, A. (2023). *Scientific opinion on the tolerable upper intake level for manganese*. EFSA Journal, 21(12), e08413. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8413>

Wang, J., Zhao, J., Zhong, Y., He, C., & Hu, F. (2025). Healthy Lifestyle and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Study of the Efficacy of Fatty Liver Regression. *Clinical and translational gastroenterology*, 16(2), e00806. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000806>

Wang XD, Pan CW, Zhou GY, Gao F, Wang FL, Fu RQ, et al. Effect of liver steatosis on liver stiffness measurement in chronic hepatitis B patients with normal serum alanine aminotransferase levels: A multicentre cohort study. *J Viral Hepat.* (2021) 29:196–204. <https://doi.org/10.1111/jvh.13640>

World Health Organization. (2006). *Manganese in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*. <https://www.who.int/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/manganese-background-document.pdf>

Wu, L., Lan, Y., Yu, Z., Wang, Y., Liao, W., Zhang, G., & Wang, L. (2023). Blood manganese and non-alcoholic fatty liver disease in a high manganese exposure area in China. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 42, 118. <https://doi.org/10.1186/s41043-023-00467-2>

Xue, Q., & Chen, H. (2025). Association of blood manganese levels with non-alcoholic fatty liver disease in NHANES 2017-2020: A retrospective cross-sectional study. *Metabolism open*, 26, 100358. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100358>

Yamada, M., Kimura, T., Kagawa, M., & Ishimi, Y. (2014). Nutrient intakes in Japanese adults: Dietary reference intakes. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 60(Supplement), S11–S14. <https://doi.org/10.3177/jnsv.60.S11>

Yamada, M., Asakura, K., Sasaki, S., Hirota, N., Notsu, A., Todoriki, H., Miura, A., Fukui, M., & Date, C. (2014). Estimation of intakes of copper, zinc, and manganese in Japanese adults using 16-day semi-weighed diet records. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 23(3), 465–472. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2014.23.3.05>

Yin, X., Guo, X., Liu, Z., & Wang, J. (2023). Advances in the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2844. <https://doi.org/10.3390/ijms24032844>

Yki-Järvinen, H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetologia* 59, 1104–1111 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3944-1>

- Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology*, 70(3), 531–544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- Yu, H., Wang, D., Yan, Y., Jiao, L., Zhang, J., Gu, Y., ... Niu, K. (2025). *Dietary manganese intake is positively associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a multicohort study*. *European Journal of Nutrition*, 64, Article 188. <https://doi.org/10.1007/s00394-025-03708-8>
- Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., 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 (Baltimore, Md.)*, 77(4), 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Zhai, Y., Cao, X., Xia, X., Wang, B., Teng, Y., & Li, X. (2021). Elevated Fe and Mn Concentrations in Groundwater in the Songnen Plain, Northeast China, and the Factors and Mechanisms Involved. *Agronomy*, 11(12), 2392. <https://doi.org/10.3390/agronomy11122392>
- Zhang, D., Wu, S., Lan, Y., Chen, S., Wang, Y., Sun, Y., Liao, W., & Wang, L. (2022). Blood manganese and nonalcoholic fatty liver disease: A cohort-based case-control study. *Chemosphere*, 296, 132316. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132316>
- Zhang, Lp., Wei, Hx., Lin, Sh. *et al.* Cotinine exposure enhances the association of blood manganese and non-alcoholic fatty liver disease in American children: a cross-sectional study. *Sci Rep* 14, 24593 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75298-0>
- Zheng, H., Ma, W., Rahut, D., & Guo, Y. (2025, 30. Mai). *Scaling up dietary diversity for health, the environment, and food security in Asia*. Asia Pathways – Asian Development Bank Institute. <https://www.asiapathways-adbi.org/2025/05/scaling-up-dietary-diversity-for-health-the-environment-and-food-security-in-asia/>
- Zheng, H., Sechi, L. A., Navarese, E. P., Casu, G., & Vidili, G. (2024). Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: A comprehensive review. *Cardiovascular Diabetology*, 23, 346. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02434-5>
- Zhou, B., Su, X., Su, D., Zeng, F., Wang, M. H., Huang, L., Huang, E., Zhu, Y., Zhao, D., He, D., Zhu, X., Yeoh, E., Zhang, R., & Ding, G. (2016). Dietary intake of manganese and the risk of the

metabolic syndrome in a Chinese population. *The British journal of nutrition*, 116(5), 853–863.
<https://doi.org/10.1017/S0007114516002580>