

# MANGANESO OLIGOELEMENTO ESENCIAL

## MANGANESE. ESSENTIAL OLIGOELEMENT

Ortega Comunian, L.\*, Arribas Rioja, A.M.\*, Zubia Ortiz de Guinea, A.R.\*, San Martín Bacaicoa, J.\*\*

\* Médico. Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia. UCM

\*\* Catedrática de Hidrología Médica. UCM

## RESUMEN

Como ocurre con los otros oligoelementos esenciales, se desconoce mucho sobre el manganeso. No existen estudios, suficientemente extensos ni concluyentes, para deducir al menos el rango de niveles "normales" en un individuo sano y, sin embargo, vemos que tanto su carencia como su exceso, dan patología. El equilibrio homeostático del manganeso debe estar sujeto a variaciones individuales genéticas, geográficas y étnicas que todavía desconocemos, pero que podrían ser el punto de partida para dar luz sobre el papel fisiológico del manganeso y deducir su interés y utilidad clínicas.

*Palabras clave: manganeso, metabolismo, patología.*

## SUMMARY

As it is the case of other essential oligoelements, much is unknown on manganese.

Neither sufficiently ample studies nor definite ones have been carried out so that at least the scope of "normal" levels in a healthy human being could be defined. Nonetheless it can be observed that both manganese shortage and excess, cause pathology. It seems that manganese homeostatic balance must be subject to genetic, geographic and ethnic individual changes unknown to us up to now, but they could be a starting point to illuminate manganese physiologic role and thus infer its clinic interest and usefulness.

*Key words: manganese, metabolism, pathology.*

## INTRODUCCION

Pertenece al grupo VII de la clasificación de Mendeleiev. Su número atómico es 25 y su peso atómico 54.93. Presenta diferentes valencias, de 1 a 7, pero son las formas di- y tri-valentes aquellas más activas biológicamente. En la clasificación de Simonov lo encontramos en el grupo II.

Es un metal muy repartido en toda la superficie terrestre. En las plantas se encuentra en grandes cantidades, contrariamente a los animales en los que de este metal sólo hay trazas: es probable que durante la evolución los animales hayan desarrollado sistemas de depuración del elemento (Burch,75) que puede provocar desórdenes neurológicos irreversibles en casos de intoxicación crónica.

## METABOLISMO Y BIODISPONIBILIDAD

### RDA

El aporte recomendado de Manganeso en el individuo adulto es 2-5mg/d; en niños es 0.3-0.6mg/d durante los primeros 6 meses de vida y 0.6-1mg/d en el siguiente semestre. (NRC, 86).

### FUENTES

Todos los vegetales son ricos en Manganeso, particularmente las semillas, las nueces y el té. Las frutas y las legumbres contienen menos Manganeso, pero siempre más que los productos de origen animal. La leche de origen humano contiene muy poco Manganeso (3.5-6.6 microg/l) pero, parece que está presente en una forma fácilmente asimilable (Craig, 84). La leche de vaca (25 microg/l) y sobre todo las leches artificiales (70-1289 microg/l) son muy ricas. La tasa tan elevada de Manganeso en algunas leches de soja y la inmadurez en la eliminación biliar en el niño junto con la mayor capacidad del cerebro del neonato de concentrar Manganeso, invitan a la prudencia a la hora de su administración, aunque el riesgo de intoxicación es muy teórico. (Cotzias, 74; Kleen, 84).

## ABSORCION

Se absorbe a lo largo de todo el intestino delgado. Sólo del 3 al 4 % del Manganeseo alimentario se absorbe y lo hace de forma quelada o ionizada como  $Mn^{++}$ . (Strause, 85).

El  $Mn^{++}$  se transporta al hígado ligado en su mayor parte a la alfa-2-macroglobulina y de aquí sale oxidado como  $Mn^{+++}$  a la circulación general ligado a la transferrina, a la alfa-2-macroglobulina (Leach, 78), a la albúmina (Nandedkar, 73), a una hipotética " transmanganina " (Cotzias, 60) y en los hematíes a una porfirina (Borg, 58 b).

El Calcio, los fitatos y el fósforo inhiben la absorción reduciendo su solubilidad. Un régimen prolongado a base de etanol tiene un efecto inverso y se traduce en una tasa elevada de Manganeseo en el hígado y un aumento en la actividad de la superóxido dismutasa. (Dreosti, 82).

El antagonismo del hierro es conocido desde hace mucho tiempo: en el animal una dieta rica en manganeseo conlleva una disminución en la síntesis de hemoglobina (Underwood, 77). Por otro lado, en los enfermos con anemias ferropénicas se han encontrado niveles de Manganeseo que doblan a los de los sujetos normales. (Mena, 81).

## NIVELES

Estudios realizados por Baruthio en 1988 en distintos sujetos sanos dieron como resultado unos niveles de Manganeseo muy variables, de los que no se pueden deducir rangos de " normalidad":

Sangre total.....	153-327 nmol/l
Plasma.....	6.5-736 nmol/l
Orina.....	1-327 nmol/l
Pelo.....	3.4-231 nmol/g

## FUNCIONES BIOQUIMICAS Y FISIOLÓGICAS

Su acción se centra sobre todo a nivel mitocondrial y por tanto se acumula en aquellos órganos ricos en esta organela: cerebro, riñón, páncreas e hígado.

Participa en la activación de ciertos enzimas de forma inespecífica (adenilato ciclasa) y de forma esencial en 3: arginasa, piruvato carboxilasa y superóxido dismutasa.

El complejo ManganeseoSOD, débil en el recién nacido, madura a partir del noveno mes de vida. Las situaciones que suponen un stress oxidativo (alcoholismo, oxígeno hiperbárico) provocan un aumento

en la actividad de la ManganeseoSOD. (Dreosti, 82; Stevens, 77).

El manganeseo solo o unido a SOD se considera un reactante de fase aguda: se encuentran aumentados en enfermedades como la artritis reumatoide. (Masuda, 88; Hällgren, 85).

La carencia de manganeseo parece tener efectos contradictorios y variables según la especie en el metabolismo lipídico. En el hombre se ha constatado una bajada del colesterol. (Doisy, 72).

Se ha observado el desarrollo de DMID en ratas a las que se le había cambiado la dieta empobreciéndola en manganeseo (Shani, 72). En el ser humano Rubenstein en 1962 describe el caso de un enfermo insulín resistente que respondió a un tratamiento de manganeseo. El manganeseo inhibe en el páncreas la secreción de insulina, tanto a nivel de la síntesis, como de la degranulación por antagonismo con el calcio. (Baly, 84).

Interviene de forma muy importante en la formación del esqueleto, de hecho su carencia produce malformaciones (miembros acortados, forma globular del cráneo....) y alteraciones del equilibrio por déficit en la osificación de los otolitos (Hurley, 81).

El manganeseo parece ser a la vez necesario y tóxico: el cerebro es sensible tanto a la carencia como al exceso, con algunas variaciones en base a la edad y ciertas características genéticas. La maduración del sistema dopaminérgico depende en parte del Manganeseo; existe, en efecto, una estrecha correlación entre los niveles de manganeseo y de dopamina en el cerebro del RN (Cotzias, 76).

En ratas sometidas a carencia de manganeseo se han provocado ataques epilépticos que se corregían con el aporte del metal (Hurley, 63). Por otro lado, Hoffman en 1980 detecta niveles bajos de manganeseo en sujetos epilépticos.

Por su antagonismo con el calcio, el manganeseo tiene un papel de freno en la actividad celular y en la conducción nerviosa, tanto interneuronal como en la placa motora. (Schopp, 78).

Participa en otras funciones fisiológicas como: la coagulación, el metabolismo tiroideo, la respuesta inmune humoral y la reproducción.

## EXCRECION

La mayor parte del manganeseo se elimina por heces a través de la bilis y de las secreciones pancreáticas. Por orina se excreta una mínima parte.

## **PATOLOGIA**

### **DEFICIT**

Se ha publicado un solo caso de déficit por falta de aporte de Manganeso en la dieta. Los síntomas fueron dermatitis, alteraciones capilares y alteraciones en los factores de la coagulación dependientes de la Vit. K. Parece que el aporte de 0.15-0.8 mg/d de Manganeso es útil como suplemento en pacientes que reciben alimentación parenteral.

### **TOXICIDAD**

**Intoxicación aguda.** Es muy rara. Se ha descrito el caso de una mujer que presentó, diez minutos después de la diálisis, náuseas y vómitos, dolores generalizados y aumento de la TA; a continuación desarrolló una pancreatitis aguda. Se observó que el líquido de diálisis tenía una elevada concentración de manganeso. (Taylor, 82).

**Intoxicación crónica.** Este tipo de patología se produce en los obreros de industrias metalúrgicas y en mineros y suele ser por vía inhalatoria: es excepcional el exceso de aporte en la dieta (se describió un caso familiar en Japón en 1941) (Kawamura, 41).

No todos los individuos expuestos a la inhalación del metal desarrollan síntomas: factores añadidos como el alcoholismo, podrían explicar la susceptibilidad individual. (Shukla, 78).

Después de 6 meses de exposición la enfermedad debuta con un cuadro psiquiátrico parecido a la esquizofrenia (fase de "locura mangánica"). Si la exposición continúa, la enfermedad evoluciona con alteraciones en el sistema extrapiramidal desarrollando síntomas parecidos a la enfermedad de Parkinson y la de Wilson. (Papavasiliou, 78).

Se ha observado una predilección del Manganeso por ciertas zonas del cerebro (sustancia negra) donde produce una disminución de la dopamina y un aumento del GABA. (Bonilla, 78).

Es paradójico observar que la concentración de manganeso en los diferentes tejidos es menor en los mineros enfermos que en los sanos y es que estos últimos son capaces de eliminar correctamente el manganeso del cerebro (Cotzias, 72). Como en la enfermedad de Parkinson el tratamiento con dopamina hace regresar los síntomas, pero no las lesiones anatomopatológicas. (Cotzias, 68 y 71).

### **APLICACIONES TERAPEUTICAS**

Dosis de Manganeso se utilizan como prevención en estados de alimentación parenteral o en dializados.

Se ha utilizado también como tratamiento contra las diskinesias tardías que aparecen en enfermos tratados de forma prolongada con algunos neurolepticos como las fenotiacinas, que son quelantes del Manganeso (Hoffer, 77).

### **CONCLUSIONES**

Como ocurre con los otros oligoelementos esenciales, se desconoce mucho sobre el manganeso.

No existen estudios suficientemente extensos, ni concluyentes para deducir al menos el rango de niveles "normales" en un individuo sano y sin embargo vemos que tanto su carencia como su exceso, dan patología. El equilibrio homeostático del Manganeso debe estar sujeto a variaciones individuales genéticas, geográficas y étnicas que todavía desconocemos, pero que podrían ser el punto de partida para dar luz sobre el papel fisiológico del manganeso y deducir su interés y utilidad clínicas.

### **BIBLIOGRAFÍA:**

BALY D. L., CURREY D. L., HURLEY L. S., 1984. Effect of manganese deficiency on insulin secretion and carbohydrate homeostasis. *J. Nutr.*, 114; pp. 1438-1446.

BARUTHIO F., GUILLARD O., ARNAUD J., PIERRE F., ZAWISLAK R., 1988. Dosage du manganèse dans les milieux biologiques: intérêts, prélèvements, variations physiopathologiques. *Ann. Biol. Clin.*, 46; pp. 657-664.

BONILLA E., 1978. Increased GABA content in caudale nucleus of rats after chronic manganese chloride administration. *J. Neurochim.*, 31; pp. 551-552.

BORG D. C., COTZIAS G. C., 1958. Incorporation of manganese into erythrocytes as evidence for a manganese porphyrin in man. *Nature (London)*, 182; pp. 1677-1678.

BURCH R. E., HAHN H. K. J., SULLIVAN J. F., 1975. Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition. *Clin. Chem.*, 21; pp. 501-520.

COTZIAS G. C., BERTINCHAMPS A. J., 1960. Transmanganin, the specific manganese carrying protein in human plasma. *J. Clin. Invest.*, 39; pp. 979.

COTZIAS G. C., HORIUCHI K., FUENZALIDA S., MENA I., 1968. Chronic manganese poisoning. *Neurology*, 18; pp. 376-382.

COTZIAS G. C., MILLER S. T., PAPAVALIIOU P. S., TANG L. C., 1976. Interactions between manganese and brain dopamine. *Med. Clin. North Am.*, 60; pp. 729-738.

COTZIAS G. C., PAPAVALIIOU P. S., GINOS J., STECK A., DUBY S., 1971. Metabolic modification of Parkinson's disease and of chronic manganese poisoning. *Annu. Rev. Med.*, 22; pp. 305-326.

COTZIAS G. C., PAPAVALIIOU P. S., MENA L., TANG L. C., MILLER S. T., 1974. Manganese and catecholamines. *Adv. Neurol.*, 5; pp. 235-243.

COTZIAS G. C., TANG L. C., MILLER S. T., HURLEY L. S., 1972. A mutation influencing the transportation of manganese, L-DOPA, and L-tryptophan. *Science.*, 176; pp. 410-412.

CRAIG W. J., 1984. Plasma manganese levels of human milk-fed and formula-fed infants. *Nutr. Rep. Int.*, 30; pp. 1003-1008.

DOISY E. JR., 1972. Micronutrient controls of biosynthesis of clotting proteins and cholesterol. In: Trace substances in environmental health. Vol. VI. Hemphill D. (Eds.). University of Missouri, Columbia; pp. 193-199.

DREOSTI I. E., MANUEL S. J., BUCKLEY R. A., 1982. Superoxyde dismutase (EC 1.15.1.1) manganese and the effect of Ethanol in adult and fetal rats. *Br. J. Nutr.*, 48; pp. 205-210.

HÄLLGREN R., SVENSON K., JOHANSSON E., LINDH U., 1985. Elevated granulocyte manganese in rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *J. Rheumatol.*, 12; pp. 876-880.

HOFFER A., 1977. Tardive dyskinesia treated with manganese. *CAM J.*, 22; pp. 859.

HOFFMAN H., 1980. Manganese serum levels of epileptics. *Klin. Wochenschr.*, 58; pp. 157-158.

HURLEY L. S., WOOLEY D. E., ROSENTHAL F., TIMARAS P. S., 1963. Influence of manganese on susceptibility of rats to convulsions. *Am. J. Physiol.*, 204; pp. 493-496.

HURLEY L. S., 1981. Teratogenic aspects of manganese, zinc and copper nutrition. *Physiol. Rev.*, 61; pp. 249-295.

KAWAMURA R., IKUTA H., FUKUZUMI S., YAMADAR., TSUBAKI S., KODAMA T., KURATA S., 1941. Intoxication by manganese in well water. *Kisasato Arch. Exp. Med.*, 18; pp. 145-169.

KLEEN C. L., LÖNNERDAL B., HURLEY L. S., 1984. Manganese. In: Biochemistry of the essential trace elements. Frieden I. (Eds.). Plenum Press New York; pp. 89-132.

LEACH R. M. JR., LILBURN M. S., 1978. Manganese metabolism and its function. *World Rev. Nutr. Diet.*, 32; pp. 123-124.

MASUDA A., LONGO D. L., KOBAYASHI Y., APPELJA E., OPPENHEIM J. J., MATSUSHIMA K., 1988. Induction of mitochondrial manganese superoxide dismutase by interleukin 1. *FASEB J.*, 2; pp. 3087-3091.

MENA L., 1981. Manganese. In: Disorders of mineral metabolism. Brommer E., Coburn J. W. (Eds.). Academic Press, New York; pp. 233-270.

NANDEDKAR A. K. N., NURSE C. E., FRIEDBERG E., 1973. Manganese<sup>++</sup> binding by plasma proteins. *Int. Peptide Protein Res.*, 5; pp. 279-281.

NRC (National Research Council), 1985, 1986. Nutrient adequacy: assessment using food consumption surveys. Report of the Subcommittee on criteria for dietary evaluation. Coordinating committee on evaluation of food consumption surveys food and nutrition board, Commission on life sciences. National Academy Press, Washington, D.C.

PAPAVALIIOU P. S., 1978. Manganese and the extrapyramidal system, dans electrolytes and neuropsychiatric disorders. Alexander P. A. (Eds.). SP Medical & Scientific, New York; pp. 187-225.

SCHIOPP R. T., 1978. Paralytic action of manganese in the dog. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 232; pp. 235-245.

SHANI J., AHIRONSON Z., SULMAN F. G., MERTZ W., FRENKEL A., KRAICER P. E., 1972. Insulin-potentiating effect of salt bush (*Atriplex Halimus*) ashes. *Isr. J. Med. Sci.*, 8; pp. 757-758.

SHKULA G. S., SINGH S., CHANDRA S. V., 1978. The interaction between manganese and ethanol in rats. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 43; pp. 354-362.

STEVENS J. B., AUTOR A. P., 1977. Induction of superoxide dismutase by oxygen in neonatal rat lung. *J. Biol. Chem.*, 252; pp. 3509-3514.

STRAUSE L., HEGENAUER J., BURSTEIN D., SALTMAN P., 1985. The oral assimilation of radio manganese by the mouse. *Biol. Trace Elem. Res.*, 7; pp. 75-81.

TAYLOR P. A., PRICE J. D. E., 1982. Acute manganese intoxication and pancreatitis in a patient treated with contaminated dialysate. *CMA J.*, 126; pp. 503-505.

UNDERWOOD E. J., 1977. In: Trace elements in human and animal nutrition. 4th ed. Academic Press, New York; pp. 170-195.