

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

**OLIGOELEMENTOS PROTECTORES
DE LA INSULINA**

por

JM de Gandarias, PF Silveira, E Sabino

2001



MMI

OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA

por

JM DE GANDARIAS, PF SILVEIRA**, E SABINO**

***Dptº de Fisiología. Facultad de Medicina.**

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

**** Laboratório de Farmacologia. Instituto Butantan. São Paulo (Brasil)**

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

PRÓLOGO

En nuestras monografías sobre **Oligoelementos en Nutrición Humana y Animal**, acentuamos la significación biológica de las correlaciones que estas sustancias guardan con ciertas vitaminas: **Selenio-Vitamina E; Cobalto-Vitamina B12-Folato; Fe-Ácido ascórbico (Vitamina C)**, etc.

Y en la presente monografía resaltamos el *rol similinsulínico* que contra la diabetes desempeñan: **romo** y **manganeso**, considerados como *factores de tolerancia a la glucosa (FTG)*; y **vanadio**, asimismo dotado de *efectos similinsulínicos* bien probados.

A estas afirmaciones se suma la importancia que en la defensa contra *radicales libres de oxígeno (RLO)* y/o *especies reactivas de oxígeno (ROS)*, como entre otros el tan temible como abundante *anión superóxido (O₂⁻)*, efectúa la *superóxido dismutasa (SOD)* que contiene los siguientes oligoelementos: **Mn, Fe, Cu y Zn**. La **SOD** ejerce un valioso efecto protector del páncreas endocrino frente a diversas sustancias diabéticas actuantes a través del peligroso *anión superóxido (O₂⁻)* citado.

Bilbao, febrero del 2001,

JM de Gandarias y cols.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

**OLIGOELEMENTOS PROTECTORES
DE LA INSULINA**

(SEGUNDA EDICIÓN)

por

JM de Gandarias, EN Sabino, JA González, JI Azkuna, MC Fernández

2008-2009

MMVIII-MMIX

PRÓLOGO

La motivación que nos anima-impulsa a elaborar este Manual es la constatación-advertencia de los riesgos que a lo largo de nuestra existencia puedan acaecer a causa de nuestra dieta, sobresaliendo entre otros la aparición de *DIABETES MELLITUS- SÍNDROME METABÓLICO*, con sus principales rasgos-características: *obesidad, alteraciones cardiovasculares, e incremento de la glucemia*.

Esta situación irregular nos motiva a corregir estas circunstancias, aplicando dieta(s) conveniente(s), que contenga(n) nutrientes con una composición lo más atinada posible.

Llegando a esta decisión y con los conocimientos actuales, nos permitimos señalar que si acertáramos en nuestra elección dietética, se obtendría una mejora o cuando menos cierta prevención del problema presente.

Y nuestra decisión motiva la presentación de lo que, actualmente, *ya*, se consideran ciertos productos muy activos en el campo de la nutrición, cuáles son los siguientes oligoelementos:

CROMO (Cr)

MAGNESIO (Mg)

MANGANESO (Mn)

VANADIO (V)

ZINC (Zn)

CROMO (Cr)

JM DE GANDARIAS, EN SABINO, JA GONZÁLEZ, JI AZKUNA, MC FERNÁNDEZ

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS FÍSICOQUÍMICOS DE INTERÉS

III. FUENTES DE CROMO EN LA NATURALEZA

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

V. HOMEOSTASIS DEL CROMO

A1. *ABSORCIÓN INTESTINAL*

A2. *ABSORCIÓN POR INHALACIÓN*

A3. *ABSORCIÓN PERCUTÁNEA*

B. *CIRCULACIÓN*

C. *DISTRIBUCIÓN Y DEPÓSITO DEL CROMO*

D. *EXCRECIÓN Y EVALUACIÓN DEL CONTENIDO TOTAL DE CROMO (CTCr)*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA DEL CROMO

A. *Cr y METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS*

B. *Cr y METABOLISMO DE LAS GRASAS*

C. *Cr y METABOLISMO DE PROTEÍNAS*

D. *Cr y METABOLISMO DE NUCLEOPROTEIDOS*

VII. DEFICIENCIA DE CROMO

VIII. TOXICIDAD

A. *TOXICIDAD AGUDA*

B. *TOXICIDAD CRÓNICA*

B1. *DERMOPATÍAS*

B2. *CÁNCER DE PULMÓN*

B3. *PATOLOGÍA ASOCIADA*

IX. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

El cromo, *oligoelemento esencial*, es un metal de transición ampliamente distribuido, aunque a mínimas concentraciones, en los tres reinos: suelo y aguas; plantas y animales. La levadura de cerveza, granos enteros, ostras, patatas e hígado figuran entre los alimentos más ricos en cromo.

Las primeras revelaciones sobre el interés biológico de este oligoelemento datan de **1957**, cuando Schwartz y Mertz comunicaron que un compuesto denominado **Factor de tolerancia a la glucosa (FTG)** detectado en riñón de cerdo era capaz de corregir la **hiperglucemia** o *intolerancia a la glucosa* de ratas sometidas a una dieta cuyo único aporte proteico era la levadura. En **1959**, estos mismos autores cosecharon otro éxito experimental al identificar que era el cromo el ingrediente activo del **FTG**, capaz de prevenir dicha *situación simildiabética*; y más aún, Mertz y cols (**1974**), redondearon este asunto al puntualizar que era el **chromo trivalente** o **Cr (III)** la verdadera forma activa de este elemento como componente del **FTG**. y en ese mismo año, se desveló que el **FTG**, además de **chromo**, contenía el tripéptido: **niacina y glutatión (glicil-cisteinil-glutamato)**.

Posteriormente, Yamamoto y cols (**1987**) aislaron a partir de hígado de conejo el **LMWCr** (“**Chromo de bajo peso molecular**”), más conocido actualmente como **chromodulina**, ampliamente distribuida en los mamíferos, cuyo principal efecto es mantener a un nivel molecular adecuado (Vincent, **2000**) los metabolismos de carbohidratos y grasas (v. aps. **II** y **VI**). Por lo demás, la **chromodulina** y el **FTG** ejercen efectos biológicos semejantes.

Su importancia en nutrición quedó sellada firmemente por Jeejeebhoy a partir de **1977**, al desvelarse una deficiencia en cromo y cierto grado de intolerancia a la glucosa en pacientes sometidos a nutrición parenteral total (**NPT**), que remitía tras recibir la administración de suplementos de este mineral. Muy relacionado con cuanto venimos describiendo, Anderson y cols en **1983**; y Anderson en su excelente revisión de **1995**, ratifican que la *suplementación de cromo* en humanos *potencia la acción de la insulina* (v. ap. **VI**).

Otra aportación extraordinaria sobre la **esencialidad del cromo** quedó reseñada en una revisión sobre este oligoelemento publicada por Mertz en **1993**. Por su parte, Gunton y cols (**2001**) constataron los beneficiosos efectos del cromo sobre: *la tolerancia a la glucosa y el metabolismo lipídico* durante el embarazo.

La toxicidad por ingestión del **Cr (III)** resulta excepcional (v. ap. **VIII**). Surge, en cambio, en personas expuestas a contactos con *ácido crómico y derivados*; o a *la inhalación de aire alta-*

mente concentrado en cromo, circunstancias que a largo plazo pueden causar desde dermatitis a cáncer de pulmón (v. ap. V-A).

En todo caso, merecen consignarse ciertos datos de Stearns y cols (1995) respecto a la toxicidad del **picolinato de cromo**, capaz de inducir mutaciones genéticas en animales y en humanos (v. ap. VIII), ya que a lo largo de su actividad induce una liberación del *ión hidroxilo* (HO^\cdot), el más temible de las *especies reactivas de oxígeno* (ROS), también llamadas *radicales libres de oxígeno* (RLO); lo que felizmente no acaece con el uso de otros compuestos de **cromo**: nicotinato, tricloruro y hexaclorhidrato.

II. DATOS FISICOQUÍMICOS DE INTERÉS

En estado natural, el **cromo** no se halla como tal elemento (Cr) sino en forma de sales. El mineral más rico en cromo trivalente es la **cromita** o **pedra ferrocrómica** (FeOCr_2O_3).

Peso atómico del Cr, **51,99**; núm. atómico, **24**. Isótopo de larga vida: ^{51}Cr (27,8 días), el más utilizado.

$$\text{nmol} \times 52 = \text{mcg}, \text{mcg} \times 0,2 = \text{nmol}$$

Estados de oxidación: (0); (II) o Cr^{2+} ; (III) o Cr^{3+} , el más estable; y (VI) o Cr^{6+} , fácilmente difusible y nocivo, por ser un extraordinario alergeno, causante de graves dermatopatías; dotado, además, de alto poder hiperoxidante, cuya incidencia comporta un alto riesgo para la integridad-funcionalismo de la membrana celular. Sirva como ejemplo el de las neuronas; o, más constatable aún, el de células como los eritrocitos o glóbulos rojos, muy sensibles a los agentes hiperoxidantes, cuya membrana sucumbe fácilmente, soltando su *hemoglobina*, pigmento respiratorio vital y *garante del mecanismo fisicoquímico de la respiración a condición de que permanezca en el interior de dichas células*.

El cromo como metal o sus aleaciones, así como sus sales trivalentes (III) son sustancias poco tóxicas, exceptuando el picolinato de cromo (v. aps I y VIII). El mineral más rico en cromo trivalente es la **cromita** o **pedra ferrocrómica** (FeOCr_2O_3).

Por contra, las sales hexavalentes (VI), cromatos y dicromatos, de: bario, calcio, estroncio, plomo y zinc, son poderosos agentes mutágenos-carcinógenos.

Contenido total de cromo (CTCr), **2-5 mg/70 Kg** de peso = **30-75 mcg/Kg**. El CTCr, máximo en el neonato, desciende con la edad (Mertz, 1997) en los diferentes medios del organismo, salvo en el pulmón.

III. FUENTES DE CROMO EN LA NATURALEZA

Con alto contenido en cromo, **> 40 mcg/100**: nueces, pistacho, cacahuet (maní), pomelo, levadura de cerveza, remolacha, pimienta negra, germen de trigo; yema de huevo hígado, carnes rojas; ostras, pescados azules.

Entre **10-40 mcg/100 g**: melazas, jugo de cítricos, patatas, arroz integral, margarina, miel, legumbres; mariscos, mantequilla, vísceras.

Con **< 10 mcg/100 g**: granos de cereales (trigo, centeno, cebada, avena, arroz), legumbres y frutas; pescados blancos, carnes, huevos.

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

No hay datos concordantes a este respecto, hay riesgo de insuficiencia con aporte **< 40 mcg (1,6 nmol)**. La "Food and Nutrition Board" (*Oficina de Alimentos y Nutrición*) estima unos requerimientos entre **50-200 mcg/día**, aunque esta segunda cifra parece un tanto exagerada a la luz de los datos actuales sobre toxicología del cromo. En Norteamérica, el contenido general de cromo en la dieta de los adultos resultaría insuficiente, (1995), ya que ronda los **15 mcg/1.000 Kcal**. Ducros (1992) señala que el requerimiento de cromo es mucho menor si se consume **levadura de cerveza**; pues dada su abundancia en este oligoelemento; bastaría, entonces, con un aporte tan solo de **2-10 mcg**.

Tabla 1.— Requerimientos dietéticos humanos de cromo
(mcg/día)

Niños 0-1 años	Niños 1-6 años	Mujeres	Hombres
10-40	20-60	60-120	60-200

V. HOMEOSTASIS DEL CROMO

En este control participan: la *absorción intestinal*, destacando la prioridad de absorción del cromo (**VI**) por su fácil difusión a través de la membrana de cualquier célula; la *evacuación fecal*, *excreción biliar* y *expulsión urinaria*. También merecen consignarse la *absorción pulmonar* y la *absorción cutánea* (v. ap. **VIII**). Merece consignarse la aseveración de Mertz (1997), el prestigioso nutricionista, al constatarse-confirmarse el *descenso por la edad en los niveles de cromo en: plasmalsero, pelo y sudor*.

A₁. ABSORCIÓN INTESTINAL

Los compuestos de cromo (**VI**), productos generalmente muy tóxicos, se absorben fácilmente a nivel del colon por **difusión simple** a través de la *membrana con ribete en cepillo* de los **enterocitos**. Los compuestos de cromo (**III**) se absorben (v. fig. 1) por **transporte mediado**, probablemente a cargo de una proteína característica de membrana. Podría pues por tanto, afirmarse que *de dicho oligoelemento se absorbe peor el cromo (III) que el cromo (VI), aunque deba proscribirse la ingesta de este último por su toxicidad* (v. aps. **II** y **VIII**). La **chromodulina** (v. aps. **I** y **II**) parece que se absorbe por **transporte activo**. Su porcentaje de absorción guarda relación inversa con la magnitud de su aporte. Con ingesta superior a los **40 mcg** de cromo trivalente, la

absorción no sobrepasa el **0,5%**. Experimentalmente, favorecen la absorción intestinal de cromo: vitaminas, *niacina* (vit. **B₃**) y *ácido ascórbico* (vit. **C**); así como los aminoácidos *metionina* e *histidina*.

Asimismo, en *diabéticos tipo I* (insulinodependiente) se han demostrado incrementos en la absorción de cromo notablemente superiores a los hallados en personas normales y *diabéticos tipo II* (no insulinodependientes).

Dificultan su absorción: los fitatos, álcalis, dietas ricas en azúcares sencillos (monosacáridos, disacáridos), glucagon, hierro, vanadio, zinc.

Aunque las formas orgánicas del cromo son las que mejor se absorben, su distribución por el organismo apenas es provechosa, ya que se excretan rápida y cuantiosamente por la bilis. Consecuentemente las formas deseables en que debe administrarse el cromo para su absorción son: cromo (**III**), **Cromodulina** y **quelatos**. Repetimos, que *por su toxicidad* (v. ap. **VIII**) *debe evitarse la ingestión de la forma hexavalente* o **cromo VI**.

A2. ABSORCIÓN POR INHALACIÓN

Es la vía de ingreso más importante según la actividad laboral: acaece, mayoritariamente, en ambientes polucionados con compuestos crómicos, afectando sobre todo a soldadores y cromadores de industrias metalúrgicas. Los cromadores corren el riesgo de inhalar burbujas con *alto contenido en compuestos de cromo*, desprendidas por las operaciones de cromado en **baños electrolíticos calientes**: pues la profundidad que alcanza la penetración de estas burbujas y/o de

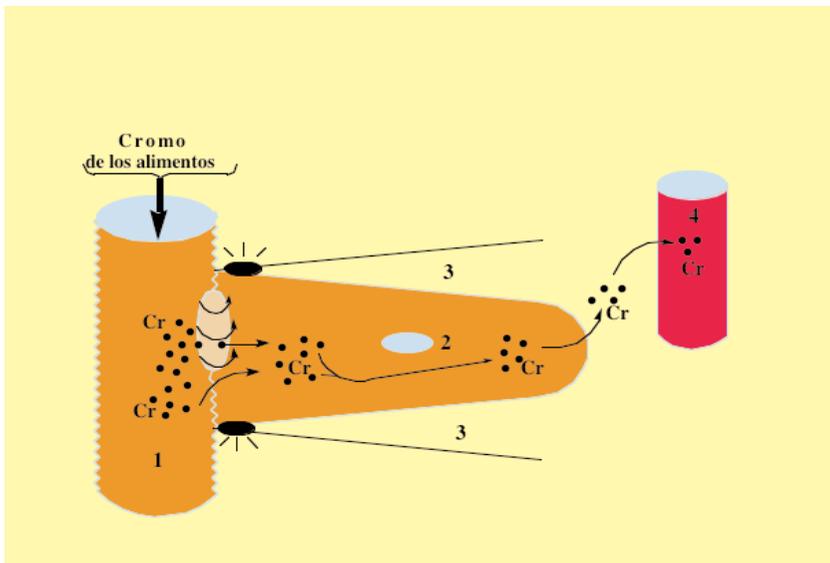


Fig 1.— Absorción de cromo. Consúltese texto (v. ap. V-A)

partículas contaminadas depende de su tamaño e hidrosolubilidad así como de su retención en el árbol traqueobronquial.

A3. ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

También los compuestos de cromo hexavalentes se absorben mejor que los trivalentes a través de la piel intacta. La absorción por tal vía puede afectar a curtidores de pieles; y asimismo, a personal de la construcción, ya que el cemento contiene ciertas proporciones de sales de cromo hexavalentes, causantes de la denominada *sarna del cemento* (v. ap. VIII). Los compuestos crómicos hexavalentes penetran en las células epiteliales por difusión y/o por fagocitosis, en donde, parcialmente, son reducidos a compuestos crómicos trivalentes; el resto de compuestos hexavalentes accede a la sangre, con riesgo de incorporarse a los hematíes, en donde se unen a los hematíes-hemoglobina (v. ap. siguiente).

B. CIRCULACIÓN

Tras su rápida absorción, el **cromo** es detectable en sangre a los **10-15** min de su ingestión; y circula en suero-plasma a la concentración de **0,04-0,43** mcg/L (**0,76-8,2** nmol/L), ligado en su mayor parte (> **60** %) a la **transferrina** o **siderofilina**; y en escasa proporción, a la **albúmina**, **globulinas** α y β y **chromodulina**; y un mínimo, que apenas roza el **5%**, en forma libre.

Rabinowitz (1980) ha detectado una hiperchromemia en diabéticos tipo **I** con valores de **1,7** mcg/L, frente a **1,1** mcg/L en hombres normales. El cromo **VI** (**tóxico**) accede a los hematíes - como a cualquier tipo de células - en su habitual fácil paso por difusión simple a través de las membranas (v. ap. V-A3), transformándose en cromo **III**, ligándose a la porción proteica de la **hemoglobina (Hb)**, alcanzando una concentración próxima a la del suero-plasma. La **hemoglobina glicosilada desciende por deficiencia en cromo**, lo que reseñamos como una **cuidadosa advertencia sanitaria**.

Obviamente las concentraciones sanguíneas de cromo son significativamente más altas en curtidores de pieles y trabajadores de industrias de cromado y aleaciones de metales. En todo caso, conforme opina Mertz (1969), las concentraciones de cromo en sangre no reflejan con tanta fiabilidad su estado nutricional o contenido total de cromo (**CTCr**) en el organismo como los valores de cromo en pelo y orina.

C. DISTRIBUCIÓN Y DEPÓSITO DEL CROMO

Sobre la distribución (v. tabla 2) y depósito del cromo, conviene recordar que sólo el **Cr (VI)** penetra en las células por simple difusión (v. ap. A1), tras lo cual se transforma en las mitocondrias en **Cr III**; el cual, junto con la **chromodulina** (v. aps. I, II y VI) constituyen su principal forma de almacenamiento. Así y todo, conviene repetir-resaltar que el *pelo* y la *orina* (v. siguiente apartado) *constituyen mejores muestras que el plasma-suero sanguíneo para la evaluación del contenido total de cromo (CTCr) en el organismo*.

Tabla 2.— Distribución del cromo, según Anderson (1987)

	mcg/100		ng/100
Hueso	80-90	Músculo	30-35
Pelo	50-80	Pulmón	25-30
*Orina (mcg/L)	0,5-5	Riñón	15-30
		Hígado-bazo	10-20
		**SNC	5-10

*. Véase excreción (ap. V-D).

** Dentro del sistema nervioso central (10), el Cr se deposita, especialmente, en el núcleo caudado

Sus formas de almacenamiento conocidas son: la **cromodulina de bajo peso molecular (LMWCr)** y otros polipéptidos.

La retención en los depósitos de los compuestos de cromo es muy variable de unos a otros órganos y tejidos: los *tejidos celular subcutáneo y muscular retienen al cromo solamente durante 10-15 días, mientras que el bazo e hígado lo retienen hasta 10-12 meses, respectivamente.*

D. EXCRECIÓN Y EVALUACIÓN DEL CONTENIDO TOTAL DE CROMO (CTCr)

Conviene *puntualizar esta cuestión. Si nos referimos al cromo no absorbido por el intestino (v. ap. A1), obviamente, su eliminación directa y prácticamente única cursa por vía fecal.*

Ahora bien, respecto al cromo absorbido, a cuyo asunto nos referiremos, *desde ya, exclusivamente, su excreción cursa, mayoritariamente, por vía urinaria: la filtración glomerular del cromo no ligado a proteínas es tan cuantiosa que, aunque la subsiguiente reabsorción tubular alcance altas proporciones, su expulsión final por orina representa más del 75 % del total eliminado. Habitualmente, se expulsan por orina 0,5-0,10 mcg de cromo/24 horas en un varón normal.*

*En curtidores de pieles, en cambio, se han detectado niveles de cromo en orina tres - cuatro veces superiores a los de personas no contaminadas. Asimismo, según refiere Anderson (1987), la expulsión de cromo aumenta por orina en las siguientes situaciones: diabetes tipo I, sobrecargas de glucosa, infecciones agudas, traumatismos físicos y esfuerzos intensos. Desciende en cambio, la tasa de cromo en orina de los pacientes sometidos a hemodiálisis. Por todo ello, consideramos que la determinación de **cromo (III) en orina** es un buen marcador del estado nutricional y metabólico y del **contenido total de cromo (CTCr)** en el organismo. Y según Brune y cols (1993), también es otro índice sensible del CTCr, la **relación cromo/creatinina en orina**, cuyos valores normales se estiman en **0,4-1 nmol de Cr/mol de creatinina.***

Por vía digestiva (biliar y fecal) se expulsa un **10-15 %** del *total de cromo absorbido*; pues lo concerniente al cromo no absorbido, ya ha sido referido al inicio de este mismo apartado. La *bilis representa un medio de excreción de cromo importante*. Referimos a este respecto un ejemplo transcrito por Shils (1994): “tras administrar por vía oral a ratas un preparado de ^{51}Cr - acetilcetonato se apreció una absorción del **40 %**, valor superado por una eliminación por la bilis del **45 % de cromo**”. Esto significa que aunque los preparados orgánicos se absorben mejor que los inorgánicos, *su distribución es poco provechosa, eliminándose pronta y cuantiosamente por la vía biliar*.

Otra vía de eliminación de cromo es la sudoral, poco significativa en personas con vida sedentaria, pero que puede alcanzar valores notables en otras que efectúan ejercicios violentos y llegan a transpirar copiosamente.

Para completar este asunto, mencionamos también las *pérdidas de cromo por pelo y uñas*. Conviene subrayar que el pelo y uñas son un importante depósito de cromo con un valor de **0,08-25 mcg/100 g**. Hambidge y cols (1968) apreciaron una disminución del contenido en cromo del pelo en niños con **diabetes tipo I**, denotando otro tanto Rabinowitz y cols (1980) en **diabéticos adultos tipo II**.

*Insistimos en que la valoración del cromo en pelo junto con la de orina antes descrita (v. ap. B) puede servir para la estimación del contenido total de cromo (CTCr) en el organismo con más fiabilidad que la valoración de cromo en suero-plasma. Asimismo, es también un buen indicativo del CTCr según Brune y cols (1993), la relación cromo/creatinina en orina, cuyos valores normales se estiman en **0,4-1 nmol Cr/mol de creatinina**.*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA DEL CROMO

Múltiples referencias científico-clínicas sostienen que el Cr (III) desempeña un rol significativo en los metabolismos de carbohidratos, grasas, proteínas y nucleoproteidos. Vincent (2000) sostiene que el incremento de la resistencia a la glucosa por el cromo se efectúa mediante la cromodulina (v. aps. I y II) o cromo-complejo de bajo peso molecular (LMWCr), puesto que estimula la actividad del enzima tirosina quinasa del receptor de insulina (v. un ampliación de estos datos en el apartado siguiente).

A. CROMO Y METABOLISMO HIDROCARBONADO

Mertz (1969) demostró que el cromo es un agente potenciador de la **insulina** y un componente activo del complejo **FTG**, integrado por **cromo (III)**, **niacina** y **glutación** (glicina-cisteína-ácido glutámico). El **FTG** potencia la metabolización de la glucosa en los adipocitos, pero no supe a la insulina sino que se limita a incrementar su acción. Esa demostración por Mertz de que el cromo potencia el efecto de la insulina reforzó el criterio sobre el importante papel del cromo, no sólo en el metabolismo de los carbohidratos sino también en el de las grasas y proteínas.

En la actualidad hay que consignar también el efecto biológico del cromo como componente de la **cromodulina** (v. aps. I, II y VI) o **cromo-complejo de bajo peso molecular (LMWCr)**,

aislado por Yamamoto y cols (1987), a partir de *hígado, riñón, hemáties, orina y heces fecales, con efectos comparables a los del FTG*. Dichos autores japoneses atribuyen, además, a la **cro-modulina** otras dos misiones importantes: una, como transportador del cromo; otra, como agente desintoxicador, al facilitar la expulsión del exceso de cromo.

Muy relacionado con lo descrito precedentemente, Anderson y cols (1983) y Anderson (1995) ratificaron que la *suplementación de cromo en el hombre potencia la acción de la insulina* (v. ap. I), tanto en lo concerniente a utilización de la glucosa y síntesis de grasas como en lo referente a penetración de aminoácidos en hepatocitos y células musculares (miocardio, diafragma), lo que viene siendo interpretado de diversas maneras: una, que el efecto se debería a que el cromo configura complejos como **FTG** y/o **cro-modulina**, *favorecedores de la interacción entre insulina y sus receptores*; otra, que el cromo podría incluso intervenir regulando la síntesis de un factor potenciador del efecto insulínico.

LA ACTIVACIÓN DE LA TIROSINA-KINASA Y SU BENEFICIO

Una interpretación más reciente sobre el efecto protector de la insulina por el cromo, invocado desde el apartado I, es la aportación científica de Vincent (2000), quien tras sus concienzudas investigaciones en ratas, sostiene *que el rol más característico de la cromodulina, situada en el citosol y núcleo de las células insulinosensibles, resulta una estimulación intensa de la actividad de la tirosina quinasa*. Esta enzima transmembrana de los receptores de insulina, que asienta en las mencionadas células insulinosensibles, consta de dos subunidades: externa, α , para unión con la insulina; e interna, β , que es su sitio activo, o lugar en el que se efectúa la **autofosforilación de la tirosina** o **activación de la tirosina quinasa**.

Una vez expuestos los datos precedentes, podrá comprenderse mejor el siguiente proceso: lo consabido normalmente es que cualquier ascenso significativo de la *glucemia incrementa la emisión de insulina a la sangre, que dirigiéndose a sus receptores y uniéndose a la subunidad α , promueve un cambio conformacional activadora de la autofosforilación de la tirosina* en el citado sitio activo de la subunidad β del enzimática, lo que constituye un beneficio metabólico singular.

Tras la activación de la *tirosina quinasa* se efectúa el traslado del **transportador 4 de glucosa (GLUT 4)** desde las *vesículas citoplásmicas* (Guan y cols. 2000) a la *membrana celular*, lo que propicia, a su vez, la captación de glucosa por **fibras musculares y adipocitos**, pero no por **hepatocitos y neuronas**, contribuyendo así a una *merma de la proporción de glucosa circulante en el plasma sanguíneo*. Este proceso resultaría, fomentado significativamente por el **cromo**, a través de la **cro-modulina**, típica-característica potenciadora del efecto insulínico. En opinión de Vincent, una vez que la glucemia desciende hasta valores normales, la **cro-modulina** *saldría de las células insulinosensibles* al haber cumplido, ya, su misión; opinión que se ve reforzada por el simultáneo incremento concomitante de cromo en orina de los animales de experimentación utilizados.

Conviene reiterar, una vez más, que la insulina no influye en la entrada de glucosa en hepatocitos y neuronas, pero sí favorece la incorporación de aminoácidos a los hepatocitos (v. ap. C).

En cualquier caso, repetimos que su correlación positiva *con la insulina concede al cromo un protagonismo beneficioso-singular en el metabolismo de los carbohidratos, grasas, proteínas y nucleoproteínas* (v. aps. **I**, **II** y **VI**).

Otros hallazgos de investigación y clínicos permitieron valorar positivamente el rol del cromo en el metabolismo de los carbohidratos: primeramente, la intolerancia a la glucosa (v. ap. **I**), coincidente con bajos niveles de cromo en ratas, atribuida a la falta del *factor de tolerancia a la glucosa (FTG)*, rico en *cromo trivalente*, aislado por Schwartz y Mertz (1959). Posteriormente, un hallazgo análogo de carencia en cromo y de *intolerancia a la glucosa* en pacientes (v. ap. **I**) que recibían nutrición parenteral total (**NPT**), seguida de una significativa corrección tanto en animales como en personas con las condiciones patológicas referidas tras recibir suplementos de este oligoelemento, lo que *reforzó el criterio que valoraba la importancia de este mineral en el metabolismo de carbohidratos*.

B. Cr Y METABOLISMO DE LAS GRASAS

En lo referente a las grasas se demostró experimentalmente que la *asociación cromo-insulina* promueve el *aprovechamiento de la glucosa para la síntesis de ácidos grasos*. Pero además, hay hallazgos experimentales en ratas y determinaciones en suero de personas que incluso permiten postular cómo la administración de suplementos de cromo (Anderson, 1997-b) ejerce un influjo beneficioso sobre cualquier organismo al incrementar los niveles de **HDL**-colesterol (el bueno) y descender los de **LDL**-colesterol (el malo), *previsión defensora frente al riesgo de formación de placas ateroscleróticas*.

*Lo recién descrito resulta reforzado por el hecho indiscutible de que la deficiencia en cromo repercute indudablemente en una situación semejante a la de una **diabetes mellitus** con su hiperglucemia, glucosuria, incremento en la tasa de ácidos grasos libres en plasma; y que la suplementación con cromo mejora radicalmente esta penosa situación al potenciar la acción biológica correctora de la insulina.*

C. Cr Y METABOLISMO DE PROTEÍNAS

En cuanto al metabolismo de proteínas, basta reseñar que el cromo potencia el efecto de la insulina, incrementando *consecuentemente la penetración de aminoácidos en hepatocitos y fibras (células) musculares de miocardio y diafragma, como señalabamos en el apartado anterior. Y se ha constatado, además, que el cromo reactiva el crecimiento y corrige el balance negativo del nitrógeno, efectos que evidencian una influencia positiva (biosintetizadora) de este mineral sobre el metabolismo proteico.*

D. Cr Y METABOLISMO DE NUCLEOPROTEÍNAS

De otra parte, junto al hallazgo por Wacker (1959) de abundantes proporciones de cromo en los nucleoproteidos, Ohba y cols (1986) han demostrado que el **Cr (III)** se fija al *modelo de transcripción propiciando la biosíntesis de RNA* a partir de **DNA**, *mientras que el cromo (VI)*

opera como inhibidor de tal proceso. En consecuencia, se postula, si el cromo (III) intervendría en la expresión génica (síntesis) de un factor (una molécula) capaz de potenciar la acción biológica de la insulina.

En cualquier caso, repetimos que no es el cromo, sino la asociación cromo-insulina o *conjunto que favorece los efectos biológicos, pues hay un hecho concreto, que ni el cromo ni la insulina por separado el uno de la otra son capaces de efectuar las acciones tan significativas que venimos describiendo en este apartado; y que ambas sustancias siempre ejercen sus efectos cuando operan asociadas.*

VII. DEFICIENCIA EN CROMO

En el ratón transgénico diabético se constata una deficiencia tisular en cromo con intolerancia a la glucosa, que se *manifiesta por hiperglucemia e hiperinsulinemia y que remite a límites normales tras la administración del Factor de tolerancia a la glucosa (FGT).*

En la **diabetes tipo I** se aprecia una **hipercromemia basal**, pero no, en la **diabetes tipo II**.

Sumarizando, todo lo referido hasta ahora, subrayaremos que en la **diabetes tipo I** se denota: un aumento de la absorción intestinal de cromo (v. ap. **V-A**), *hipercromemia basal* (v. líneas precedentes) con el correspondiente incremento en la concentración de cromo en la orina (v. ap. **V-C**).

Otra deficiencia importante de cromo e intolerancia a la glucosa fueron detectadas en pacientes que recibían nutrición parenteral total (**NPT**); y que remitían significativamente de esta patología tras administrarles suplementos de cromo, lo que reforzó el criterio que valoraba la importancia de este oligoelemento en el metabolismo de los carbohidratos.

Otro dato a consignar es el **papel protector** de los suplementos de cromo en los seniles, especialmente en los que padecen **diabetes tipo II** (no *insulinodependiente*).

Otras patologías que cursan con deficiencia en cobre son: las afecciones cardiovasculares que cursan con hiperlipidemia y placas de aterosclerosis; infecciones agudas; traumatismos, estrés y grandes esfuerzos físicos (v. ap. **V-C**), en que hay elevadas pérdidas de cromo por orina.

VIII. TOXICIDAD

El **cromo metal** o **Cr (0)** y sus aleaciones así como el **Cr (II)**, el **Cr (III)** y/o sus sales son poco tóxicos (v. aps. **I** y **V**). A lo más, el **cromo (III)** y sus sales pudieran ocasionar alguna *dermatitis banal* por contacto cutáneo o por algún discreto trastorno digestivo. En cambio, el **cromo (VI)** y sus compuestos hexavalentes son los auténticos productos tóxicos. Son sustancias que se absorben fácilmente por difusión simple y/o por fagocitosis. Su *toxicidad* puede causar **dermatopatías** y diferentes grados de **patología respiratoria** (v. ap. **VIII-B**).

Afortunadamente, la dosis letal de **cromo (III)** dista mucho de la recomendada en los requerimientos dietéticos (v. ap. **IV**): frente a **100-150 mcg** de **cromo (III)**, de una dieta considerada ya

de alto contenido en este oligoelemento, la dosis letal se estima en unos **5 mg/Kg** de peso; basta también *señalar, a título de muestra, que la dosis letal en cánidos asciende a 0,5 g/Kg* de peso.

La toxicidad afecta, principalmente, al personal de industrias metalúrgicas dedicadas: a la producción de aceros cromados, soldaduras y/o aleaciones del mineral de cromo con níquel, manganeso, cobalto, cobre...; y también al personal a cargo de la producción de cromatos, ácido crómico y otros compuestos químicos utilizados para múltiples fines: cromados, curtidos, herbicidas, fungicidas, colorantes, etc.

A. TOXICIDAD AGUDA

La toxicidad por ingestión es excepcional, salvo por error o intento de suicidio. La toxicidad, surge en cambio:

Por *vía percutánea*, en el personal expuesto al contacto con sales crómicas, productos irritantes y corrosivos, con capacidad de penetración a través de la piel, cunde *una auténtica absorción cutánea del tóxico*: y sus *consecuencias son inmediatas*, por la *producción de necrosis cutáneas*; y *mediatas, con lesiones hepato-renales, principalmente*.

Y por *inhalación* de aire polucionado con alta concentración de cromo, circunstancias que a largo plazo pueden causar un cuadro agudo respiratorio: *irritación acuciante de la mucosa respiratoria, laringotraqueítis, bronquitis, más afectación de diversos órganos, sistemas y aparatos*.

La toxicidad aguda sistémica se acompaña de insuficiencia hepato-renal escalonada.

B. TOXICIDAD CRÓNICA

B1. DERMOPATÍAS

Las partículas de sales crómicas hexavalentes logran penetrar por difusión y/o por fagocitosis en las células epiteliales, acantonándose mayoritariamente en mitocondrias, núcleo, y retículo endoplásmico, reduciéndose-virando el **Cromo (VI)** a **Cromo (III)**. Las lesiones ocasionadas son de dos tipos principales: *cáustico-irritativas* y *alérgicas*.

Las lesiones irritativas se inician como pápulas, sobre todo en las partes laterales de los dedos, generando profundas ulceraciones tórpidas que calan hasta el hueso, denominadas: *úlceras del cromo, chrome holes* (“hoyos del cromo”), *pigeonneaus* (“palominos”).

Asimismo, el personal en contacto habitual con el cromo llega a padecer **rinitis** y **ulceraciones perforantes del tabique nasal**, que recuerdan a las lesiones producidas por tetracarbonilo de níquel.

B2. CÁNCER DE PULMÓN

Los compuestos de cromo hexavalentes, discretamente solubles, como el cromato cálcico (**CaCrO₄**) y el cromato de zinc (**ZnCrO₄**), son mutágenos causantes de los diversos tipos de cán-

cer de pulmón, de los que histopatológicamente se distinguen tres variedades principales: *epiteliomas epidermoides; epiteliomas anaplásicos indiferenciados y adenocarcinomas*. Los citados *compuestos hexavalentes, tras acceder a las células se convierten en compuestos trivalentes poco difusibles, que al acumularse tienden a ligarse a RNA-proteínas en el citoplasma y microsomas; y a DNA-nucleoproteínas en el núcleo pudiendo inducir mutagénesis, afectando a los mencionados ácidos nucleicos.*

B3. PATOLOGÍA ASOCIADA

La más frecuente es la *perforación y ulceración del tabique nasal acompañada de rinitis crónica, por la caustividad del trióxido crómico, polucionante del ambiente en que permanecen los trabajadores.*

Otras afecciones concurrentes son: *traqueobronquitis crónica; asma bronquial; neumoconiosis y fibrosis pulmonar.*

IX. BIBLIOGRAFÍA

Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Roginski EE, Mertz W, Glinsmann W (1983). *Metabolism*, **32**: 894-9.

Anderson RA (1990). "Nutritional role of chromium in glucose and lipid metabolism of humans", *citado por Collery et al. Metal Ions in Biology and Medicine*

Anderson RA (1995). *Nutrition*, **11**: 83-6.

Anderson RA (1997). *J Am Coll Nutr*, **16**: 404-10.

Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Chi J, Feng J (1997). *Diabetes*, **46**: 1788-91

Anderson RA, (1997- b). *Regul Toxicol Pharmacol*, **26** (1PT 2: 35-A1).

Anderson RA (2008). *Proc Nutr Soc*, **67**(1): 48-53.

Bagchi D, Bagchi M & Stohs SJ (2001). *Mol Cell Biochem*, **222**(1-2): 149-58.

Bailey MM & Vincent JB (2006). *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **77**(3): 244-9.

Bailey MM & Vincent JB (2008). *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **83**(1): 27-31.

Bailey MM, Vincent JB & Hood RD (2008). *Biol Trace Elem Res*, **124**(1): 70-82.

Bartlett HE & Eperiesi F (2008). *Ophthalmic Physiol Opt*, **28**(6): 503-23.

Brune D, Aitio A, Nordberg G, Vesteberg O, Gerhardsson L (1993). *Scan J Work Environ Health*, **19**(Suppl 1P): 39-44.

- Clodfelder BJ & Vincent JB (2001). *J Biol Inorg Chem*, **6**(5-6): 608-17.
- Collery Ph, Poirier LA, Manfait M, Etienne JC (1990). 95-99. *John Libbey Eurotext*. Paris.
- Ducros V. (1992). *Biol Trace Elem Res*, **12**: 65-7.
- Gandarias JM de, Silveira PF, Sabino E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- Geohas J & Komorowski JR (2007). *Am J Med Sci*, **333**(3): 145-53.
- Guan X, Matte JJ, Trotier L & others (2000). *J Nutr*, **130**: 1274-80.
- Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A (1977). *Am J Clin Nutr*, **30**: 531-8.
- Leung FY, Galbraith LV (1995). *Biol Trace Element Res*, **50**: 221-8.
- Mertz W, Toepfer EV, Rogimski EE, Polansky (1974). *Fed Proc*, **33**: 227-30.
- Mertz W (1993). *J Nutr*, **123**: 626-33.
- Mertz W (1997). *Nutr Rev*, **55**: 373-5.
- Mertz W (1994). *J Nutr*, **124**(1): 117-9.
- Ohba H, Suketa Y, Okada S (1986). *J Inorg Biochem*, **27**: 179-89.
- Pu D, Vincent JB & Cassady CJ (2008). *J Mass Spectrom*, **43**(6): 773-81.
- Rabinowitz M B, Lein SR, Gonick HG (1980). *Metabolism*, **29**: 355-64.
- Racek J (2003). *Cas Lek Cesk*, **142**(6): 335-9.
- Schwartz K, Mertz W (1957). *Arch Biochem Biophys*, **72**: 515-8
- Schwartz K, Mertz W (1959). *Arch Biochem Biophys*, **85**: 292-5.
- Shrivastava R & Chaturvedi UC (2002). *FEMS Immunol Med Microbiol*, **34**(1): 1-7.
- Singer GM & Geohas J (2006). *Diabetes Technol Ther*, **8**(6): 636-43.
- Stearns DM, Belbruno JJ, Wetterhahn KE (1995). *Faseb J (Federation of the American Societies of Experimental Biology)*, **9**: 1650-7.
- Stearns DM, Wise JP, Patierno SR, Wetterhahn KE (1995).” *Faseb J (Federation of the American Societies of Experimental Biology)*, **9**: 1643-9.

Tan GY & Zheng SS (2008). *Biol Trace Elem Res*, **126** Suppl 1: S69-79.

Vincent JB (2000). *J Nutr*, **130**: 715-18.

Vincent JB (2003). *Sports Med*, **33**(3): 213-30.

Vincent JB (2004). *Biol Trace Elem Res*, **99**(1-3): 1-16.

Vincent JB (2004). *Proc Nutr Soc*, **63**(1): 41-7.

Walsh J (1996). *Nutrition*, Oct-Nov: 84-5.

Wan g XF & Xu LH (2006). *Toxicology*, **228**(1): 16-23.

Wang ZQ & Cefalu WT (2008). *Metabolism*, **57**(11): 1623-4.

Wasser WG, Feldnan NS, Dagati VD (1997). *Ann Intern Med*, **126**: 410.

Yamamoto A, Wada O, Ono, T (1987). *Eur J Biochem*, **165**: 627-31.

MAGNESIO (Mg)

JM DE GANDARIAS, EN SABINO, JA GONZÁLEZ, JI AZKUNA, MC FERNÁNDEZ

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. DISTRIBUCIÓN DEL MAGNESIO
- III. DATOS APLICATIVOS
- IV. FUENTES Y REQUERIMIENTOS DE MAGNESIO EN LA NATURALEZA
- V. HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO
 - A. *ABSORCIÓN INTESTINAL*
 - B. *CIRCULACIÓN DEL MAGNESIO*
 - C. *EXCRECIÓN DEL MAGNESIO*
- VI. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL MAGNESIO
 - A. *VÍA GLICOLÍTICA*
 - B. *CICLO DE KREBS*
 - C. *OTRAS REACCIONES DEPENDIENTES DE Mg²⁺*
 - D. *Mg²⁺ Y ACTIVIDAD NEUROMUSCULAR*
 - E. *IMPORTANCIA DEL MAGNESIO EN EL REINO VEGETAL*
 - F. *CORRELACIÓN MAGNESIO/POTASIO/CALCIO*
 - G. *CORRELACIÓN MAGNESIO-PTH*
 - H. *ACCIÓN DEL MAGNESIO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR*
 - H1. *Efecto hipotensor*
 - H2. *Infarto de miocardio*
- VII. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DEL MAGNESIO
- VIII. DEFICIENCIA DE MAGNESIO EN LA ESPECIE HUMANA
 - A. *EXPERIMENTACIÓN EN HUMANOS*
 - B. *OTRAS CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE MAGNESIO*
- XI. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

Es el tercer mineral más cuantioso del hueso, donde se asocia con calcio y fosfato. Y junto con el *potasio*, es el catión más abundante en el *líquido intracelular (LIC)*. El magnesio interviene, entre otras, en numerosas reacciones de fosforilación, síntesis, descarboxilación y oxidación. Por ello es que el déficit en magnesio afecta tan intensamente al funcionalismo celular.

El magnesio (Mg^{2+}), análogamente al **Zn** (Gandarias y Sabino, 2008), participa en más de **300** reacciones enzimáticas, por lo que ambos resultan, “a porfía”, a cual más valiosos en el metabolismo celular.

Como componente del pigmento *clorofila* presente en los *cloroplastos*, el magnesio desempeña un *rol* esencial en la *fotosíntesis*, o conjunto de procesos mediante los cuales las plantas verdes consiguen la transformación de simples materiales inorgánicos, pobres en energía en moléculas orgánicas, energéticamente ricas. Todo esto implica la captación de *fonones* por Mg^{2+} a partir de la energía radiante o energía física de la luz, transformable en energía química, bajo la forma de **ATP** y poder reductor (**NADPH** y **ferredoxinas**, “proteínas con núcleo de hierro y azufre”).

Por su condición de componente de la *clorofila* y por su actuación como cofactor en numerosos sistemas enzimáticos vinculados a reacciones de *transferencia-almacenamiento-utilización de energía*, el magnesio desempeña un *rol* crucial para la *creación y mantenimiento* de la vida en nuestro planeta.

Por otra parte, el magnesio resulta indispensable para la formación de *adenosínmonofosfato (AMPc)*, considerado como un segundo mensajero en la actividad hormonal y en la de ciertos neurotransmisores, participando igualmente en la activación de proteínas **G** y en otros pasos de “*cascadas metabólicas*” inherentes a complejos procesos de *membrana*.

El **Mg** es un poderoso *quelatante*, que configura con el **ATP** un complejo **Mg-ATP**, de trascendente eficacia en el *curso-trama* de las reacciones enzimáticas en que ambos coparticipan.

Sus interrelaciones con otros iones, principalmente calcio y potasio, son harto importantes. A pesar de que el calcio es su mayor antagonista, el *potasio*, resulta su *principal colaborador-dinamizador*. A este respecto, descuellan sus efectos sobre la permeabilidad de membranas; y está demostrada su indiscutible repercusión sobre la conducción nerviosa y contracción muscular subsiguientes.

En los últimos años también se ha insistido sobre la correlación entre *bajos niveles de magnesiolafecciones cardiovasculares*, aunque los datos al respecto sean, por demás contradictorios. En relación con este asunto, lo más convincente resulta que: *la administración endovenosa de magnesio induce un descenso significativo de la presión arterial*.

II. DISTRIBUCIÓN DEL MAGNESIO

El contenido en magnesio de nuestro organismo es de unos **30 mg/Kg** de peso, lo que en un varón normal, de **70 Kg** de peso, totaliza **20-25 g**; y es además un componente tan abundante en el hueso que contiene hasta **69-70 %** del total de magnesio del organismo; y por su parte, el **LIC** (*líquido intracelular*), un **29-30 %**, ubicándose preferentemente en las membranas plasmática, mitocondrial y microsomal; frente al **LEC** (*líquido extracelular*) que contiene solamente el **1 %** del *magnesio total*.

III. DATOS APLICATIVOS

Magnesio (**Mg²⁺**), metal alcalinotérreo

Peso atómico, **24,3**; número atómico, **12**.

Isótopos naturales: **²⁴Mg**, **²⁵Mg** y **²⁶Mg**

Isótopo de larga vida: **²⁸Mg** (**21,4 h**)

mg/dL x **0,411** = mmol/L; mmol/L x **2,43** = mg/dL

IV. FUENTES Y REQUERIMIENTO DE MAGNESIO EN LA NATURALEZA

Contenido máximo, entre **250 y 400 mg/100 g**, en frutos secos: almendras, nueces, cacahuetes, avellanas, pistacho,...

Y en menores proporciones: arroz, trigo, dátiles, higos, espinacas, lentejas,... En el reino animal destacan los productos del mar: atún, mariscos, crustáceos,...

La ingesta diaria se estima en **350-400 mg** diarios, en el hombre; y **275-300 mg**, en la mujer. Su toxicidad por exceso es rara, pues sólo acaece por un aporte de 15 o más g/día.

V. HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO

A. ABSORCIÓN DEL MAGNESIO

Mayoritariamente, en yeyuno e íleon. La proporción de magnesio que se absorbe guarda relación con las necesidades del organismo en este mineral; y está en relación inversa con su contenido en la dieta.

La absorción de magnesio, así como las de calcio y fosfato, resultan favorecidas por el **calcitriol** o **1,25(OH)₂-D** e indirectamente por la **PTH** (*parathormona*), estimulante en riñón del paso de **calcifediol** o **25-OH-D** hasta **calcitriol** mediante hidroxilación catalizada por una oxidasa mitocondrial; lo que denota que las lesiones renales comprometen, significativamente, la absorción de calcio y magnesio.

De otra parte, reseñamos el efecto competitivo que ejerce el *aumento de la ingesta de magnesio sobre la absorción de fosfato, que resulta marcadamente restringida. Y lo contrario, la*

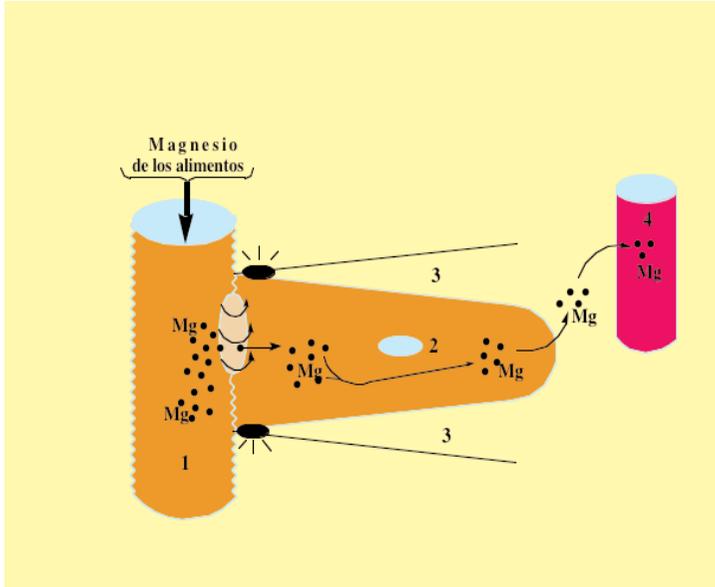


Fig 1.— Absorción de magnesio. Consúltese texto (v. ap. V-A)

restricción dietética de magnesio favorece extraordinariamente la absorción de fosfato. Seguramente, la presencia copiosa de magnesio podría generar complejos con el fosfato que podrían oponerse a la absorción de este último. Precisamente, tal antagonismo en la absorción, recién citado, podría aprovecharse para mejorar la *hiperfosfatemia*, merced-gracias al incremento en el aporte dietético de magnesio.

Entre otras sustancias que favorecen la absorción de magnesio descuellan *lactosa* y *ácido láctico*. Como antagonistas actúan: *fitatos*, *grasas* y, seguramente, la *calcitonina*.

B. CIRCULACIÓN DEL MAGNESIO

Su predominio en el **LIC** (*líquido intracelular*) se refleja por su mayor abundancia en los eritrocitos: **6,60 mmol/L (2,70 mg/dL)**. En el suero: **0,7-1,0 mmol/L (1,8-2,4 mg/dL)**. La mayor parte del magnesio sérico es difusible; y, análogamente al calcio, se encuentra presente en tres formas: *iónica*, como **Mg^{2+} libre**; en *complejos con aniones* (*fosfatos*, *sulfatos*, *citratos*); y/o *unido a proteínas* (*albúmina* y *globulinas*), puesto que no es difusible. La concentración de esta última variante, presente en suero-plasma, depende más de su *escape-salida por vía renal* que de su *ingreso por absorción intestinal*.

C. EXCRECIÓN DEL MAGNESIO

Por vía renal se eliminan diariamente **2-10 mmoles (45-325 mg)** de magnesio. El **Mg^{2+}** se filtra en los *glomérulos* y se reabsorbe, mayoritariamente, en el *asa de Henle*; y en menor escala, en el *túbulo contorneado distal*, por un *mecanismo de transporte activo*, gracias a la energía aportada por la *hidrólisis del ATP*.

Favorecen la *excreción de magnesio por vía renal los diuréticos y las sobrecargas de sodio y calcio*. Es dudosa, en cambio, la influencia de la **PTH** sobre la reabsorción renal de magnesio.

Otras vías de eliminación de magnesio son: biliar, fecal y cutánea; por la piel llegan a perderse importantes *proporciones de magnesio a causa de intensa sudoración*.

VI. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL MAGNESIO

La concentración de magnesio libre en el citosol es de unos **2,5 mg/dL (# 1 mmol/L)**, que resulta óptimo para su desempeño como cofactor de numerosos sistemas enzimáticos operantes dentro de las células, por lo que tiende a *mantenerse constante* hasta en situaciones de *hipo e hipermagnesemia*. Dicha constancia podría atribuirse - cual es en el caso del calcio, a un “peloteo” entre el Mg^{2+} del citosol y el de las *membranas* - operante en virtud de *sistemas antiporte y/o de cotransporte*: unos, actuantes en la *membrana plasmática mediante un intercambiador Na^+ - Mg^{2+}* , por el que gracias al gradiente electroquímico del Na^+ entrante al citosol se *aporta energía suficiente para expulsar Mg^{2+} al medio pericelular, decayendo consecuentemente el contenido citosólico de magnesio*; y otros que, a través de la energía aportada por una *proteína quinasa AMPc-dependiente*, operarían mediante *intercambiadores electroneutros Na^+ - Mg^{2+} o H^+ - Mg^{2+}* , cuyo cometido consistiría en bombear Na^+ y/o H^+ del citosol hacia las *mitocondrias*; y Mg^{2+} en el *sentido opuesto*, desde las *mitocondrias al citosol, enriqueciéndose así en magnesio*.

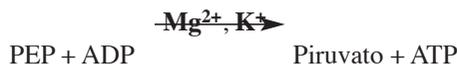
El Mg^{2+} *intracelular, mantenido a una concentración constante*, actúa como *cofactor* en centenares de reacciones enzimáticas (*quinasas, fosfatasas, transferasas,...*), de síntesis/degradación de **ATP**, desempeñando así importantes funciones relacionadas con procesos de *transferencia-depósito-aprovechamiento de energía*. De aquí su importancia total, para los metabolismos de carbohidratos, proteínas, grasas y ácidos nucleicos. ¡*Transcribimos al respecto algunos ejemplos!*.

A. VÍA GLICOLÍTICA

La importancia del Mg^{2+} en esta ruta de los hidratos de carbono se manifiesta, netamente, por las siguientes reacciones:

1) Conversión de fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6-bisfosfato, catalizable por la *fosfofructoquinasa*, actuante como *cofactor* el complejo **Mg-ATP**, y que su actividad enzimática no resulte significativa hasta que la concentración de Mg^{2+} en el sistema alcance un nivel comparable o superior al del **ATP**.

2) Por el paso de *fosfoenolpiruvato (PEP)* a *piruvato* opera la *piruvato quinasa*, auxiliada por Mg^{2+} y K^+ como *cofactores*:



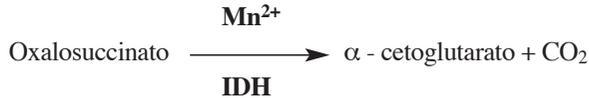
En esta última reacción de la *vía glicolítica*, a cada ión se le atribuye un cometido: que el Mg^{2+} resulta fundamental para la transferencia de fosfato del **PEP** al **ADP**, mientras que el K^+ colabora por ligazón del grupo carboxílico del **PEP** a la piruvato quinasa.

Conviene señalar que en dicha reacción, como en otras muchas, el Mg^{2+} puede ser reemplazado por el Mn^{2+} ; y que, además, llega a formar un complejo con el **ATP**; en este caso, el **complejo Mn-ATP**, es igualmente capaz de ligarse directamente a la enzima operante.

B. CICLO DE KREBS

Otra intervención del Mg^{2+} , catalizada por la *isocitrato deshidrogenasa (IDH)*, se aprecia en este ciclo aerobio a nivel de la conversión de isocitrato a oxalosuccinato que se sirve del **NAD⁺** como coenzima:

Posteriormente, la *isocitrato deshidrogenasa (IDH)* prosigue su actividad catalítica en el curso de una reacción irreversible sobre el oxalosuccinato, descarboxilando a este cuerpo por intervención de Mn^{2+} , pero no de Mg^{2+} :



C. OTRAS REACCIONES DEPENDIENTES DE Mg^{2+}

1) En la hidrólisis del **ATP**; 2), como cofactor optimizador de la **RNA polimerasa** en la biosíntesis de **RNA**; 3), replicación del **DNA** por la **DNA-polimerasa** guiada por el **RNA**; 4), estabilización del **DNA**; 5), operaciones catalizadas por la *piruvato deshidrogenasa* y *α -cetoglutarato deshidrogenasa*; 6), biosíntesis de lípidos; 7), biosíntesis de proteínas.

D. Mg^{2+} Y ACTIVIDAD NEUROMUSCULAR

Por su influencia sobre la permeabilidad de membranas, el magnesio influye significativamente en los procesos de excitación-conducción nerviosa y subsiguiente *contracción muscular*, actuando como relajante/relajador de esta última; *ya que precisamente*, el complejo **Mg-ATP** efectúa-desempeña un rol tan significativo-preciso, tanto en la *relajación muscular* como en la conversión de **actina G** en **actina F**. Y lo opuesto, resultante del efecto del Ca^{2+} como **neto estimulante** para la *contracción muscular*.

E. IMPORTANCIA DEL MAGNESIO EN EL REINO VEGETAL

En los *cloroplastos*, orgánulos de las células fotosintetizadoras, forma parte del núcleo polar del pigmento clorofila de las plantas, constituido por un *anillo porfirínico (tetrapirrólico)* y un átomo de Mg^{2+} . Y que funcionalmente, *el impacto de un flujo de electrones estimula la maquinaria sinteti-*

zadora de la clorofila, promoviendo un incremento en la concentración de Mg^{2+} , seguido de una activación de diversas enzimas: Ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa/Oxigenasa, fructosa 1,6-bisfosfatasa; y otras, que intervienen en la asimilación del carbono, por lo que las plantas verdes sintetizan carbohidratos a partir del CO_2 mediante el titulado ciclo de Calvin.

F. CORRELACIONES MAGNESIO/POTASIO/CALCIO

Las interrelaciones entre estos iones son muy llamativas: a nivel extracelular, se ha constatado que las variaciones en la concentración de uno de los iones se acompaña de variaciones solidarias en otro(s), con particularidades dignas de esclarecer.

Clínicamente, se ha demostrado que la aparición de *hipomagnesemia* induce una *hipocaliemia* (**hipopotasemia**); y asimismo, que un mayor aporte dietético de magnesio, pero no de **potasio**, restituye los valores séricos de ambos iones. No obstante, una deficiencia de ambos iones no se corrige por sí sola a menos que se administre un mayor aporte de Mg^{2+} . Y otro tanto es cuánto se verifica a nivel intracelular.

Y por contra, la deficiencia experimental en magnesio, tanto en humanos como en animales, se acompaña de mayores niveles de calcio en el sistema óseo, así como en la musculatura y otros tejidos blandos. Este cuadro podría atribuirse a una restricción en la eliminación renal del calcio en *pacientes deficientes en magnesio*, pues pese a un mayor aporte dietético de *calcio* continuaban mostrando una baja *excreción* de este mineral en su orina.

Conviene resaltar que el grueso del magnesio celular está unido a fosfolípidos y nucleótidos de membranas, por lo que cualquier deficiencia en este catión repercute sobre la permeabilidad celular; y, por ende, muy especialmente sobre los intercambios iónicos de *potasio*, *sodio* y *calcio*; aunque, las repercusiones no sean del mismo signo, pues la deficiencia en magnesio induce descensos en los niveles intracelulares en **potasio** a cambio de incrementos en **calcio** y **sodio**. Estos hallazgos contribuyen a justificar las *repercusiones clínico-metabólicas* derivadas de la insuficiencia en **magnesio**.

G. CORRELACIONES MAGNESIO-PTH

Es un asunto no bien establecido, aunque exige abordarse. Hace ya años que comenzó a valorarse la **iPTH** (*immunohormona paratiroidea*) circulante en sujetos insuficientes en magnesio y normales, antes y después de la administración de **Mg**. Aunque los datos referidos al respecto no son concluyentes, permiten valorar ciertas estimaciones:

1°. En pacientes *insuficientes* en **magnesio** con intensa *hipomagnesemia*, sus niveles de **iPTH** eran indetectables en suero.

2°. La *administración* de **magnesio** a estos pacientes genera una pronta-marcada elevación del nivel de **iPTH**, seguida de incremento en la **calcemia**.

3°. Muchos pacientes con valores bajos o normales de **iPTH** *circulante* responden a una reiterada administración endovenosa de **magnesio** con elevación casi inmediata de **iPTH** y *magnesemia séricas*, seguidas de un incremento en la **calcemia** bastante demorada.

Estos datos presuponen que la deficiencia de magnesio pudiera resultar más a *causa de un fallo* en su liberación que en la producción de **PTH** (*hormona paratiroidea*) por las *paratiroides*.

Por otra parte, en muchos pacientes y animales hipomagnésicos e hipocalcémicos parece manifiesta la *refractariedad del hueso* a la **PTH**, ya que sus valores de **iPTH** son normales y hasta altos en dichos individuos; y tal circunstancia podría atribuirse a una insuficiente producción de **AMPc**.

H. ACCIÓN DEL MAGNESIO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Al tratarse de un asunto un tanto controvertido, solamente referiremos lo más concluyente.

H1. EFECTO HIPOTENSOR

El magnesio ejerce un efecto dilatador tanto sobre vasos periféricos como coronarios. *La administración endovenosa de sulfato de magnesio a personas normales promueve un marcado descenso en las presiones sistólica y diastólica, a la vez que un incremento del flujo sanguíneo renal, acompañado de aumento en la concentración en orina del 6-oxo-PGF_{1a}, un metabolito de la prostaciclina.* E igualmente, *se aprecian relajación muscular e hipotensión con incrementos en la concentración de piezas vasculares in vitro.*

H2. INFARTO DE MIOCARDIO

Hay mucha controversia sobre el rol del magnesio en esta afección. Incluso se ha especulado mucho, correlacionando la *deficiencia en magnesio* con la aparición de *disritmias e infarto de miocardio*. Por tal criterio *se ha estimulado la administración endovenosa de preparados de magnesio a pacientes afectados de infarto agudo de miocardio.* Y no obstante, los últimos resultados son poco convincentes aún.

VII. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DEL MAGNESIO

El estado nutritivo del organismo respecto al magnesio se calibra midiendo concentraciones de esta substancia en orina, eritrocitos y suero o plasma. Los valores más fiables al respecto son los hallados tanto en orina y eritrocitos como en otras células mononucleadas (leucocitos, linfocitos).

La disminución en los niveles de magnesio en orina y eritrocitos, resultan analíticamente los más precoces en la insuficiencia de este catión.

Tras estas indicaciones, recomendaremos que ante la *sospecha de una insuficiencia de magnesio*, por más que sus niveles en suero sean normales, *convendría analizar repetidamente la concentración de esta substancia en orina y eritrocitos.*

VIII. DEFICIENCIA DE MAGNESIO EN LA ESPECIE HUMANA

Puesto que la deficiencia por carencia de magnesio en la especie humana, resulta rarísima, *habrá de recurrirse a la experimentación en animales y/o personas con ciertas patologías, asociadas a insuficiente incorporación de magnesio o a pérdidas de este oligoelemento por vías renal y/o fecal.*

A. EXPERIMENTACIÓN EN HUMANOS

El *trabajo experimental* que nos viene prestando información fue el acometido por Shils, en **1969**, con **7** voluntarios a los que restringió su aporte dietético de magnesio de **490 mg (20 mmoles)** a **10 mg (0,4 mmoles)**, a lo largo de varios meses; y que al cabo de una semana ya se apreció en la excreción urinaria de magnesio su descenso desde **200-400** a **10-15** mg diarios; y que otro tanto acaeció en el magnesio de las heces. Asimismo se demostró una caída progresiva en la concentración de magnesio sérico, hasta bajar al **10-30 %** de los valores previos al experimento; en cuanto a la concentración de magnesio en eritrocitos, descendió hasta un **60 %** respecto a los niveles de partida.

Y al cabo de un mes, en la mayoría de los casos se detectaron también trastornos neuromusculares múltiples: *signos de Trousseau y Chuostek, disreflexia, espasticidad, fasciculaciones, espasmos musculares,...* Y respecto a síntomas, destacaron: *anorexia, náuseas y vómitos*, con la correspondiente *debilidad-irritabilidad*.

Y también que, tras unos **40** días surgió en la mayoría de los casos: *hipopotasemia e hipocalcemia*, lo que agravaba su pronóstico más aún.

La *instauración de un aporte dietético normal* de magnesio repercutió beneficiosamente tras pocas horas en sus valores en suero y sobre las alteraciones neuromusculares, excepción hecha del *signo de Trousseau* que persistió, especialmente, en algún caso, pese a la terapia restauradora; remitiendo, tardíamente, la hipopotasemia e hipocalcemia, persistiendo sus niveles bajos aún más allá de una semana.

B. OTRAS CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE MAGNESIO

La deficiencia sintomática de magnesio podría atribuirse a:

- 1) Pérdidas cuantiosas de líquidos por diversas vías: expulsión de orina, vómitos, diarreas, etc.
- 2) Defectos varios en el *proceso de absorción intestinal* (síndromes de malabsorción: *hipomagnesemia familiar, sprue no tropical; síndrome de intestino corto*).
- 3) Endocrinopatías (hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, diabetes insípida, hiperaldosteronismo, ciertos tipos de raquitismo,...).
- 4) Alcoholismo agudo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Agus ZS, Wasserstein A, Goldfarb S (1982) *Am J Med*, **72**(3):473-88.
- Akizawa Y & Kusaka Y (2008). *J Epidemiol*, **18**(4): 151-9.
- Ariza AC, Díaz E., Halhali (2004). *Rev Invest Clín*, **56**(5): 640-8.
- Barbagallo M & Domínguez LJ (2007). *Arch Bioquím Biophys*, **458**(19): 40-7.
- Barbagallo M, Domínguez LJ, Resnick LM (2007). *Am J Ther*, **14**(4): 375-85.
- Beyenbach KW (1990). *Magnes Trace Elem*, **9**: 233-54.
- Bijvelds MIC, Flik G, Kolar ZI (1998). *Magnes Res*, **11**: 315-22.
- Bohl CH & Volpe SL (2002). *Crit Rev Food Sci Nutr*, **42**(6): 533-63.
- Cohen JS (2002). *Ann Pharmacother*, **36** (2): 255-260.
- Czernichow S & Hercberg S (2004). *Inter J Vitam Nutr Res*, **74**(2): 123-8.
- Dacey MJ (2001). *Crit Care Clín*, **17**(1): 155-173.
- Dorea JG (2000). *J Am Coll Nutr*, **19**: 210-19.
- Fawcett WJ, Haxby EJ (1999). *Br J Anaesth*, **83**: 302-320.
- Fernández-Rodríguez E & Camarero-González E (2007). *Nutr Hosp*, **22**(6): 720-2.
- Gandarias JM de, Silveira PF, Sabino E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M (2000). *Diabetes and its complications*, **14**: 272-276.
- Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R (2003). *Pediatric Int*, **45**(1): 39-44.
- Jüttner R, Ebel H (1998). *Biochim Biophys Acta*, **1370**: 51-63.
- Kayne LH, Lee DBN, (1993). *Miner Electrolyte Metab*, **19**: 210-17.
- Kersting M, Alexy Y, Sichert-Heller N (2001). *Nutr Res*, **21**: 607-16.
- Killilea DW, Ames BN (2008). *Proc Natl Acad Sci*, **105**(15): 5768-73.
- Kucuk O (2008). *Biol Trace Elem Res*, **123** (1-3): 144-53.
- Larsson SC & Wolk A (2007). *J Inter Med*, **262**(2): 208-14.

- Laurant P, Dalle M, Berthelot A, Rayssiguier Y (1999). *Brit J Nutr*, **82**: 243-51.
- López HW, Coudray C, Levrat-Verny MA, Feillet-Coudray C, Demigne C, Remesy C (2000). *J Nutritional Biochem*, **11**: 500-511.
- McKeown NM & Sahyoun NR (2008). *Eur J Nutr*, **47**(4) 210-6.
- Malpuech-Brugere C, Nowacki W, Rock E, Rayssiguier Y, Mazur A (1999). *Brit J Nutr*, **81**: 405-411.
- Mencía S, De Lucas N, López-Herce J, Muñoz R, Carrillo A, Garrido G (2002). *Pediatr Crit Care Med*, **3**(2): 158-162.
- Milne DB, Nielsen FH (2000). *J Am Coll Nutr*, **19**: 3137.
- Miyagawa K, Mervaala E, Kojima M, Sato K (2000). *Hypertension Res*, **23**: 669-75.
- Moe SM (2008). *Prim Care*, **35**(2): 215-37.
- Nadler JL, Rude RJ (1995). *Endocrinol Metab Clin North Am*, **24**(3): 623-541.
- Parra L, Fit G, Gomar C, Rovira I, Marín JL (2001). *J Cardiovasc Surg*. **42**(1): 37-44.
- Pere AK, Lingren L, Tuomainen P, Krogerus L, Rauhala P, Laakso J, Karppanen H, Vapaatalo H, Ahonen J, Mervaala E (2000). *Kidney International*, **58**: 2462-72.
- Rayssiguier Y, Rock E (2008). *Magnes Res*, **21**(4): 237-9.
- Reinhart RA (1991) *Am Heart J*, **121**(5): 1513-1521.
- Richette P & Bardin T (2007). *Arthritis Rheum*, **57**(8): 1496-501.
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A (2000). *Clin Chim Acta*, **294**: 1-26.
- Scholtz-Ahrens KE, Schaafsma G, van den Heuvel EGHM, Schrezenmeir J (2001). *Am J Clin Nutr*, **73** Suppl S: 459S-464S.
- Sibai BM (2004). *Am J Obstet Gynecol*, **190** (6): 1520-1526.
- Simon DB.... Lifton RP (1999). *Science*, **285**: 103-107.
- Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R (2004). *Am J Med*, **117**(5): 325-333.
- Volpe SL (2008). *Crit Rev Food Sci Nutr*, **48**(3):293-300.
- Wauben IPM, Atkinson SA, Bradley C, Halton JM, Barr RD (2001). *Nutrition*, **17**: 221-224.
- Zofkova I, Kancheva RL (1995). *Magnes Res*, **8**: 77-84.

IX. BIBLIOGRAFÍA

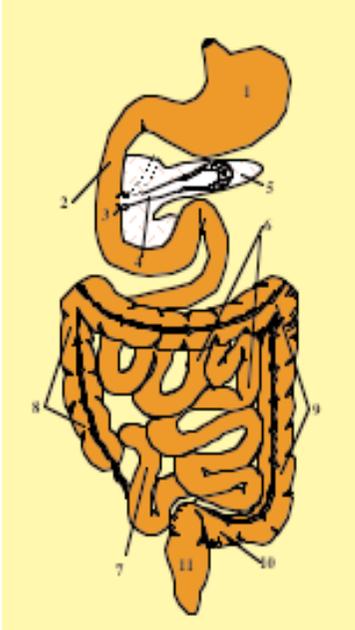


Fig. 1.- APARATO DIGESTIVO DE MONOGÁSTRICOS: 1, estómago; 2, duodeno; 3, esfínter de Oddi-ampolla de Vater; 4, conducto de Wirsung; 5, páncreas; 6, yeyuno; 7, íleon; 8, colon ascendente; 9, recodo esplénico del colon trasverso y colon descendente; 10, asa sigma; 11, conjunto rectoanal.

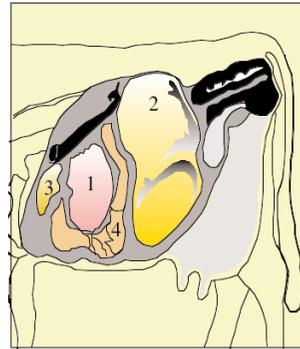


FIG. 3'.- APARATO DIGESTIVO DE ANIMAL POLIGÁSTRICO: 1, libro (omaso); 2, rumen (panza); 3, redcilla; 4, cuajar (abomaso).

MANGANESO (Mn)

JM DE GANDARIAS, EN SABINO, JA GONZÁLEZ, JI AZKUNA, MC FERNÁNDEZ

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS APLICATIVOS

III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS DIARIOS DE MANGANESO

IV. HOMEOSTASIS DEL MANGANESO

- A. *Absorción digestiva*
- B. *Inhalación de manganeso*
- C. *Circulación y depósito*
- D. *Excreción*

V. ACCIÓN BIOLÓGICA

- A. *Metaloenzimas*
- B. *El manganeso como cofactor de ciertos enzimas*
- C. *Manganeso e insulina*
- D. *Manganeso y síntesis de colesterol*

VI. CARENCIA EN MANGANESO

- A. *Reproducción*
- B. *Esqueleto, posición estático-dinámica, locomoción...*
- C. *Influencia del Mn en la síntesis de proteoglicanos*

VII. TOXICIDAD

- A. *Toxicidad aguda*
- B. *Toxicidad crónica*
 - 1. *Neumopatía*
 - 2. *Neuropsicopatía. Parkinson mangánico*

VIII. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

Según nuestro criterio (Gandarias, Sabino y colegas, 2007) el **Mn** es un *oligoelemento esencial*, realmente tóxico a ciertas dosis. Actúa como cofactor de numerosas enzimas, que desempeñan una importante función de numerosos procesos fisiológicos en mamíferos. Entre las más genuinas enzimas que contienen **manganeso**, cuenta la *superóxido dismutasa (Mn-SOD)*, v. ap. **V-A**). Aunque también, figuran otras harto destacadas: *oxidorreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas, ligasas y glutaminosintetasas*.

Uno de los espacios de mayor riesgo por exposición son los **ganglios basales** del sistema nervioso central, dado el deterioro que el *manganismo* ejerce sobre la dopamina.

Y otra marcada secuencia nociva del manganeso ejercida por *la dopamina* deteriorada, son *las graves alteraciones que experimenta la función cognitiva global*, ya que dicha sustancia es, a la vez, un *modulador inhibidor secretor de la TSH* u *hormona estimulante del tiroides*.

Hasta cerca de nuestros días (2001), los datos sobre manganeso continuaban incidiendo sobre el riesgo de toxicidad que este oligoelemento podría representar para el personal laboral de minas, talleres de soldadura e industria siderometalúrgica (v. ap. **VII**), que cursa con una predominante *patología respiratoria (neumonía mangánica)*; *neurológica (Parkinson mangánico)*, de *afectación digestiva y/o hepato-renal*.

Actualmente, el *manganeso (Mn)*, junto con *magnesio (Mg)*, *romo (Cr)*, *vanadio (V)* y *zinc (Zn)* merecen la *titulación de oligoelementos protectores de la insulina*.

Y precisamente el **Mn**, por su correlación con la **insulina** y otras sustancias (vitamina **C** o ascorbato, vitamina **K**, cobre, hierro, calcitonina, parathormona, silicio, y otras), *coparticipa en la biosíntesis de los proteoglicanos*, *cooperando en pro de la matriz* de cartílagos y huesos.

De ahí que a la escasez del **Mn**, especialmente en la escala animal, se le atribuya toda una *patología* que podría afectar no sólo a la *regulación de la glucemia*, sino también a la *reproducción, desarrollo-crecimiento, locomoción*,...

A cambio funcionalmente, *el manganeso acusa un destacado antagonismo con el hierro, calcio y fosfato*.

La estructura del *manganeso* (v. ap. **V-B**) es próxima a la del *magnesio (Mg)*; y entrambos no sólo son divalentes: (**Mn²⁺**) y (**Mg²⁺**) sino que hasta pueden sustituirse en diversas reacciones metabólicas como las del paso de **piruvato** a **oxaloacetato** y otras.

II. DATOS APLICATIVOS

El *manganeso* (**Mn**), es un *oligoelemento de transición*, con peso atómico **54,9** y número atómico **25**; isótopo estable, ⁵⁵**Mn**. El manganeso abunda en la corteza terrestre: sus principales formas minerales son ciertos óxidos: **pirolusita** o *dióxido manganeso* (**MnO₂**), con **Mn²⁺**, uno de los compuestos de manganeso más tóxicos (v. ap. **VII**); y **hausmannita** (**Mn₃O₄**), con **Mn³⁺**, a partir de los cuales se prepara-genera el *propio manganeso*.

La estructura del **Mn** es próxima a la del magnesio (**Mg**); y ambos, en su estado divalente (**Mn²⁺** y **Mg²⁺**), son cofactores que compiten; y hasta pueden sustituirse en algunas reacciones como en la del paso de **piruvato** a **oxaloacetato**, en operación catalizada por la piruvato *carbodioxiligasa* (v. ap. **V-A**).

Tanto el **Mn²⁺** como el **Mg²⁺** son activadores de la *adenilciclasa*. Recientemente, Mitterauer y cols. (**1999**) han dilucidado que de sus dos dominios catalíticos, el **C₁** contiene **Mg²⁺**; y el **C₂**, **Mn²⁺**. Y también, González y cols. (**1998**) han demostrado el *rol* que como *cosubstrato* desempeña el **Mn²⁺** en la fosforilación de la **Ca-ATP-asa** por *fosfato inorgánico* (**Pi**).

Actualmente, son importantes los polímeros de manganeso poroso, preparados mediante síntesis hidrotérmica a partir de **Mn (NO₃)₂** (Schareina y cols. **2001**).

III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS DIARIOS DE MANGANESO

El **Mn** abunda en el reino vegetal y escasea en el reino animal (v. tabla 1).

Tabla.— 1.

Contenido de manganeso an algunos alimentos (mcg/100 g) de procedencia vegetal y animal

PRODUCTOS VEGETALES		PRODUCTOS ANIMALES	
Nueces	130-170	de vaca	2-3
Almendras	120-140	Carnes	20-30
Cacahuetes	90-110	Leche de mujer	0,2-0,5
Granos de cereales	60-80	Pescado	5-10

Tabla.— 2.

Requerimiento diarios de manganeso (mcg/Kg de materia seca)

Pollos	60
Gallinas ponedoras	30
Ganado vacuno	40
Vacas lecheras	20-40
Ganado ovino	20-40
Ganado porcino	5-10
Équidos	30-50
Gatos	5-10

Requerimientos

Puesto que no hay información segura sobre este punto, el *Comité u Oficina de Alimentos y Nutrition (FAD)* ha establecido lo que llama el *adecuado nivel (AL)* de ingesta, expresado en mg/día y sexo:

Los requerimientos diarios humanos			
Edad	mg	Edad	mg
Lactantes			
0 - 6 meses	0,003	Muchachos	
7 - 12 meses	0,6	14 - 18	2,2
Niños			
1 - 3 años	1,2	Muchachas	
4 - 8 años	1,5	14 - 18	1,6
9 - 13 años	1,9	Adultos	2,3
Niñas			
9 - 13 años	1,6	Adultas	1,8
		Mujeres gestantes	2,0
		Mujeres en lactación	2,6

IV. HOMEOSTASIS DEL MANGANESO

Normalmente, guarda su relación principal con los procesos de absorción digestiva (v. fig. 1) y de excreción fecal y bilio-fecal. Eventualmente - por algún incidente o por situaciones de ambiente tóxico - la inhalación de manganeso puede resultar acusada y hasta tóxica (v. ap. VII).

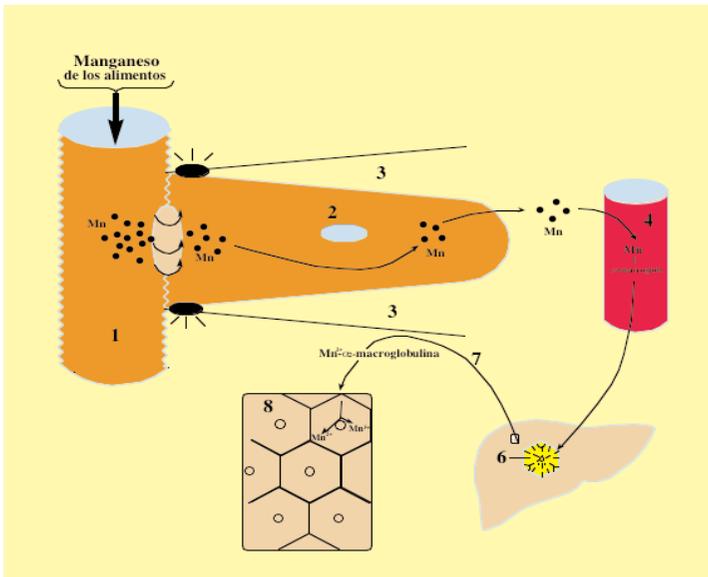


Fig 1.— Absorción de manganeso. Consúltese texto (v. ap. V-A)

A. ABSORCIÓN DIGESTIVA

Se absorbe, principalmente, como Mn^{2+} , aunque en tan escasa proporción que no llega al 5 % del contenido en la dieta. En el hombre se realiza, mayoritariamente, en el *duodeno*; en los *rumiantes*, en el *colon*. El proceso de incorporación a los enterocitos cursa con el auxilio de una **proteína transportadora de iones divalentes**, por la que al parecer compiten el Mn^{2+} y el Fe^{2+} . De tal supuesto se infiere el *efecto restrictivo* que sobre la absorción del **Mn** ejerce la ingesta de preparados dietéticos ricos en hierro. También restringen la absorción de manganeso la ingesta de alimentos ricos en **calcio**, **fosfato** y **potasio**, así como la presencia intestinal de **fitatos** que frena drásticamente la absorción de **Mn** por el efecto quelatante que despliegan dichos compuestos.

B. INHALACIÓN DE MANGANESO

Puede acaecer en personal cuya atmósfera respirable esté recargada por **Mn**: talleres de fabricación de pilas eléctricas secas, así como industrias de elaboración-manejo de aditivos de manganeso para carburantes. El manganeso inhalado se incorpora a la sangre, atravesando la barrera alveolocapilar pulmonar.

C. CIRCULACIÓN Y DEPÓSITO

El manganeso, tras su paso por los hepatocitos, circula a concentraciones muy variables, entre **550 ng/dL-3,85 mcg/dL (10-700-nmol/L)**, unido a las siguientes proteínas: **transferrina**, **alfa₂-macroglobulina** y **albúmina**; y en los hematíes, ligado a **porfirinas**.

Su depósito, en mg/**100 g**: principalmente en hígado (**10-15**); páncreas (**8-12**) y riñones (< **10**). La ingesta de agua superconcentrada en manganeso provoca *temblores* en las ratas, constatándose un *almacenamiento cuantioso de manganeso en su sistema nervioso central, concretamente en la substantia nigra del sistema estriado*, detectándose, además, una hiperactividad de las **MAO** (*monoaminooxidasas*) con la *consiguiente disminución drástica de dopamina*, estimándose que esta patología guarda similitud con la *enfermedad de Parkinson* o *parálisis agitante*. En el pelo, **11 mcg**, *el valor de este dato capilar puede orientar sobre el grado de concentración de Mn en el organismo*.

D. EXCRECIÓN

El manganeso se elimina en su casi totalidad por vía fecal, tanto lo que no ha sido absorbido como lo descargado en el intestino por la bilis y el jugo pancreático. Minoritariamente, se expulsa por la orina, cuyas concentraciones oscilan entre **50 ng-16,5 mcg/L (0,95 -300 nmol/L)**. También la cuantía de **Mn** en el *pelo* es un indicador de la excreción de este oligoelemento (v. ap. precedente).

Una reiterada concentración elevada de **Mn** en las *heces fecales* y/o en el *pelo* puede constituir-significar una indicio de **toxicidad crónica** por este mineral (v. ap. **VII-B**).

V. ACCIÓN BIOLÓGICA

El manganeso desempeña un doble *rol* biológico significativo: como componente de algunas **metaloenzimas** (*piruvato carboxilasa*; v. ap. **A**, siguiente); y como **activador de otras enzimas** (*fosfoenolpiruvato quinasa*; v. ap. **B**, siguiente):

A. METALOENZIMAS

Intervienen en procesos de diversa índole: la *piruvato carboxilasa*, en el *metabolismo de los carbohidratos*; la *arginasa*, en el *metabolismo nitrogenado*; y la *superóxido dismutasa (SOD)*, en la *defensa del organismo frente a radicales libres*.

La *piruvato carboxilasa* o *piruvato carbodioxiligasa (C 6.4.1.1)**, que contiene **Mn** y **Cu**, cumple dos misiones importantes: una, que como *primera enzima* de la **gluconeogénesis** que cataliza la conversión de **piruvato a oxaloacetato**, participando en esta reacción no sólo el **Mn** sino también el **Mg**; y otra, su contribución al **ciclo del ácido cítrico** o *ciclo de Krebs*, como **reacción anaplerótica** (reacción de relleno), proporcionando el **oxaloacetato**, producto indispensable e inmediato y *reutilizado*, que sumado a la **acetil-CoA** origina el propio **ácido cítrico** o **citrato**, *clave* de la **fase aerobia** o **etapa mitocondrial** del metabolismo hidrocarbonado.

La *arginasa* o *L-arginín-amidinohidrolasa (EC 3.5.3.1)***, cataliza la hidrólisis del aminoácido dibásico **arginina** en **urea** y **ornitina**, sustancias relevantes del llamado **ciclo de la urea** o **ciclo de Krebs-Henseleit**.

La *superóxido dismutasa* o **SOD (EC 1.15.1.1)*****, metaloenzima que contiene **Mn**, **Cu**, **Fe** y **Zn**, es un eficaz *antirradical libre de oxígeno*; opera como un **carroñero** (“scavenger”) que *elimina el radical libre superóxido (O₂[·])*, catalizando la reacción:



* Perteneciente a la clase 6, de los enzimas denominados ligasas o sintetasas, subclase 4 de las C-C-ligasas.

**Perteneciente a la clase 3 o hidrolasas, subclase 5 y subsubclase 3, denominadas amidinasas o enzimas ureopoyéticas actuantes sobre amidinas acíclicas.

***Perteneciente a la clase 1 u oxidorreductasas, subclase 15, actuante sobre grupos de donadores C-NH, subsubclase de actuantes con NAD o NADP como aceptores.

La protección a cargo de **SOD** consiste en la transformación del **ión superóxido**, enérgico **radical libre**, en **peróxido de hidrógeno**, sustancia menos tóxica que por ulterior acción de una *peroxidasa* se convierte en **H₂O** y **O₂**, zanjándose los efectos nocivos.

La **SOD** abunda normalmente en hígado, riñón, cerebro, tiroides y eritrocitos, descendiendo su actividad en los animales carenciados en sus minerales componentes (**Mn-Cu-Fe-Zn**), con el riesgo de *hiperoxidación* de los llamados **ácidos grasos poliinsaturados (AGPI; o PUFA, “Poliunsaturated fatty acids”)**, más conocidos como *ácidos grasos esenciales* (linoleico y linolé-nico) y sus *derivados* (*ácidos araquidónico, eicosapentaenoico y docohexanoico*), formando hidroxiácidos inadecuados para el funcionalismo de diversas estructuras (*membranas celulares,*

principalmente). *Este efecto hiperoxidante conlleva, entre otros, el riesgo de carcinogénesis, insuficiencia hepática y/o anemia por hemólisis*, con ruptura de la *membrana eritrocitaria* (hemólisis) y *suelta de la hemoglobina*, pigmento sanguíneo inoperante tan pronto se exclaustra del glóbulo rojo. El alcohol, incluso como complemento dietético abusivo, constituye un agente incidente a este respecto en la gestación de una insuficiencia hepática.

B. EL MANGANESO COMO COFACTOR DE CIERTAS ENZIMAS

La *fosfoenolpiruvato quinasa (EC 4.1.1.32)**, segunda enzima clave de la **neoglucogénesis**, cataliza la interconversión del **oxaloacetato** en **fosfoenolpiruvato**, sirviéndose del **GTP** (*guanosintrifosfato*) para escindir al **oxaloacetato**, actuando **Mn²⁺** o **Mg²⁺** como cofactor, indistintamente; aunque también en el hígado, el **Fe²⁺** compite con estos cationes divalentes, para lo cual se requiere la cooperación de una proteína ferroactivadora del proceso enzimático. Se trata de una enzima que despliega gran actividad en tejido adiposo, hígado, corteza suprarrenal, cerebro, pulmón y músculo esquelético.

La *adenilato ciclasa (EC 4.6.1.1)*** es una enzima activadora de diversas *proteínas quinastas* con efecto clave en la *cascada metabólica* de múltiples procesos de actuación de *diversas hormonas*: *adrenalina, glucagon, adrenocorticotropina, vasopresina...* Esta enzima resulta activada, tanto por el **Mn²⁺** como por el **Mg²⁺** para la formación del *segundo mensajero* o **AMPc** a partir del **ATP** en el *mecanismo de acción hormonal*. La actuación del **Mg²⁺** como cofactor en la reacción productora de **AMPc** puede ser inactivada por el **Ca²⁺**; en cambio, el **Mn²⁺** supera esa circunstancia, contrarrestando dicha tendencia inactivadora.

* Enzima perteneciente a las liasas o clase 4, subclase 1 o carbono-carbono-liasas, subsubclase 1 o carboxi-liasas.

** También, de la clase 4 o liasas.

C. MANGANESO E INSULINA

El manganeso favorece la biosíntesis y liberación de insulina como lo demuestran los siguientes resultados experimentales y otras referencias: ratas carenciadas en **Mn²⁺** sometidas a sobrecargas de glucosa acusan *respuestas hiperglucémicas sostenidas* de tipo diabético; y también, que el páncreas aislado de ratas carenciadas en **Mn²⁺**, *sometido a sobrecargas de glucosa reacciona con bajas respuestas insulínicas*.

Otra referencia importante a este respecto es la de Shani (1972), al demostrar que la rata del desierto, cuya dieta es rica en **Mn** desarrolla una diabetes insulino dependiente en cautividad al estar sometida a otro régimen alimentario, desapareciendo esta crisis diabética tan pronto el animal recobra su alimentación habitual.

D. MANGANESO Y SÍNTESIS DE COLESTEROL

Conforme señalamos en el apartado precedente, el **Mn²⁺** favorece la producción de insulina; por tanto, a través de este efecto, estimula la glucólisis y la lipogénesis. Concretamente, se ha

detectado un incremento en la síntesis de colesterol tras la administración suplementaria de **Mn**. Dicho efecto se atribuye a efectos estimulantes de este oligoelemento sobre ciertos sistemas enzimáticos implicados en la formación del **escualeno** o primera etapa de la síntesis del **colesterol**: **mevalonato quinasa** y **farnesil pirofosfato sintetasa** .

VI. CARENCIA EN MANGANESO

Apenas descrita en el hombre; mucho mejor conocida en la escala animal, sobre todo en rumiantes, surge tras un largo período de alimentación inadecuada, pues la carencia no sólo puede atribuirse a insuficiente aporte de **Mn²⁺** sino a exceso de metales rivales en la dieta: hierro, calcio-fosfato o potasio, que *restringen, significativamente, en el aparato digestivo* (v. ap. **IV-A**) *la absorción o aprovechamiento de manganeso*.

La patología por deficiencia en manganeso se instaura lenta y progresivamente, afectándose diversas funciones y estructuras: reproducción, esqueleto, posición estático-dinámica, locomoción y sistema neuromuscular, principalmente.

A. REPRODUCCIÓN

Esta función se resiente en toda su gama, desde la pubertad y maduración sexual al apareamiento, fecundidad, gestación, y crianza; y peor, aún, son sus secuelas para la descendencia. En las hembras jóvenes (becerras, corderas, cabritas) así como en las vacas, cabras y ovejas: **anestros** o **estros** poco manifiestos por fallo hormonal (estrógenos y otras hormonas); baja fecundidad; más abortos frecuentes, por defecto en la producción de progesterona.

En los machos, *atrofia testicular con doble repercusión reproductora y endocrina* que ello implica: *disminución y hasta supresión de la espermatogénesis* (formación de gametos), *afectándose la fertilidad o función reproductora y la función endocrina con hipoproducción de hormonas (testosterona)*, lo que significa una merma o hasta ausencia de la *libido* o *deseo de apareamiento*. Todo ello, repercute, además, en una *incoordinación del gran eje neuroendocrino hipotálamo-prehipófisis-gónadas (ovario y/o testículo)-hormonas sexuales*.

B. ESQUELETO, POSICIÓN ESTÁTICA-DINÁMICA, LOCOMOCIÓN...

Conviene destacar que los terneros, corderos y cabritos, descendientes de madres deficientes en manganeso, *presentan importantes defectos en el crecimiento-desarrollo óseo que compromete, incluso, la formación de los otolitos*, lo que refleja una alteración importante del metabolismo calcio-fosfato y de la síntesis de **proteoglicanos** (véase ap. siguiente) *implicados en una correcta osteogénesis, con la subsiguiente patología: menor resistencia ósea, huesos largos incurvados (húmeros, tibias), engrosamientos articulares (rodillas, corvejones), que dificultan el mantenimiento de la posición estática (en reposo, sobre las cuatro extremidades) restringiendo el ramoneo* de los pastos con la consiguiente hiponutrición; asimismo, *acusan dificultades en la locomoción tanto por dolorimiento articular como por defectos metabólicos* (véase ap. siguiente) *para la formación-funcionamiento de los otolitos* o piedrecitas ricas en **carbonato cálcico de los órganos otolíticos vestibulares (utrículo y sáculo)** del oído interno (metabólicos, responsables-junto

con los conductos semicirculares - del equilibrio y mantenimiento de la postura tanto estática como dinámica (marcha-locomoción, movimientos diversos). Resulta, además, esencial para lograr y mantener esta **regulación postural estático-dinámica**, y en definitiva el equilibrio, la actividad de los **fascículos vestibulospinales**, principalmente, que desde el **núcleo vestibular externo (núcleo de Deiters)** de cada lado propagan estímulos sobre las **motoneuronas proextensoras** de las astas anteriores de la médula espinal, desencadenando a tal fin respuestas de los **músculos antigravitatorios (músculos extensores)** del cuello y de las cuatro extremidades.

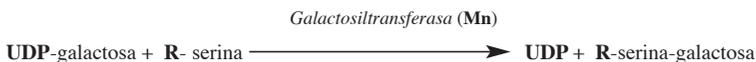
C. INFLUENCIA DEL MN EN LA SÍNTESIS DE PROTEOGLICANOS

Los proteoglicanos (compuestos integrados por una porción proteica y otra porción glucídica, unidas por enlaces covalentes) son junto con el colágeno los componentes moleculares - aunque con ciertas peculiaridades diferenciales - tanto de la **matriz del cartilago**, material esencial para el funcionalismo de las **articulaciones**, como de la **matriz o plantilla del hueso** sobre la que se efectúa la mineralización o deposición de calcio-fosfato confiriéndole la dureza y resistencia características. El **Mn** participa con muchas otras sustancias (ácido ascórbico, vitaminas **K⁺**, cobre, hierro, paratiroides, calcitonina, silicio, entre otros) en el metabolismo de los proteoglicanos, con las consecuencias correspondiente.

Sobre la **síntesis de proteoglicanos**, el **Mn** interviene en el control de la actividad de *glucosiltransferasas específicas* actuantes en la reacción entre un donador (**D**) de un monosacárido y un aceptor (**A**) de éste:



en donde, **D** es un nucleótido-difosfato: **uridíndifosfato (UDP)**, como más frecuente; el monosacárido o derivado alguno de los siguientes: **galactosa**, ácido glucurónico, acetilglucosamina, acetilgalactosamina, xilosa, etc; **A**, un residuo de alguno de los siguientes aminoácidos: *serina, treonina, hidroxilina...*; veamos un ejemplo:



Las anomalías metabólicas que pueden resultar de la deficiencia en **Mn** parecen repercutir en una extraordinaria y desordenada apetencia por este tipo de reacciones, con el consiguiente cambio en la composición de los **proteoglicanos**, repercutiendo tanto sobre la matriz cartilaginosa como sobre la matriz ósea; de aquí, los correspondientes engrosamientos articulares y las anomalías óseas referidas en el apartado precedente. De todos modos, este asunto dista mucho de estar bien aclarado científicamente.

VII. TOXICIDAD

En humanos, la intoxicación por **Mn** o sus compuestos se circunscribe en su casi totalidad al personal de ciertos sectores industriales: fabricación de pilas-baterías secas y de aceros (en combinaciones con hierro y/o silicio), talleres de fundición y/o de soldadura; aleaciones con cobre y hierro; elaboración-manejo de compuestos orgánicos de manganeso como sustitutivos del plomo en los carburantes.

Los compuestos de manganeso divalente como el *dióxido manganoso* (MnO_2) son mucho más tóxicos que los de *manganeso trivalente* como el *trióxido mangánico* (Mn_2O_3). Los vapores del MnO_2 son altamente tóxicos, afectando especialmente, a fundidores y elaboradores de pilas-baterías secas.

A. TOXICIDAD AGUDA

Es muy poco frecuente, puede acaecer por:

1. Ingestión errónea por un niño (p. ej.) de un compuesto farmacéutico como el *permanganato potásico* (KMnO_4), agente corrosivo e hiperoxidante, resultando extremadamente cáustico para la piel ; y especialmente, para las mucosas del tubo digestivo, en las que causa graves quemaduras en boca, faringo-laringe y esófago, junto con vómitos hemorrágicos, a lo que se suman complicaciones hepato-renales.

Medidas paliativas: desde enjuagues de boca a lavados de estómago con soluciones de hiposulfito sódico.

2. Inhalación de aerosoles, vapores y/o partículas de polvo de ínfimo tamaño (< 4 - 5 mm) que afecta a personal profesional aplicado: la fabricación de pilas-baterías secas; fundiciones; extracción de minerales. El cuadro agudo por inhalación de esos materiales tóxicos es la denominada *fiebre de los fundidores* o *fiebre de los vapores metálicos*.

La patología resultante a la inhalación es polivalente, aunque obviamente más directa y grave para el aparato respiratorio: edema *buco-faringo-laríngeo*, *congestión traqueobronquial*, *edema alvéolo-pulmonar*, *tos irritativa*, *expectoración espumosa-sanguinolenta*, *cianosis*, *hipoxia* y hasta *sensación acuciante de asfixia*, lo que exige la práctica urgente de una *traqueotomía al accidentado*.

Pero, además de la grave agresión-patología respiratoria causada por la inhalación referida, surgen *ulceraciones -quemaduras cutáneas por la inevitable exposición de la piel de los trabajadores al polvo y/o los aerosoles que polucionan el ambiente del recinto*.

B. TOXICIDAD CRÓNICA

Recae casi exclusivamente en personal de industrias, talleres y minas que habitualmente inhala y/o contacta con vapores, aerosoles, polvos altamente concentrados en compuestos de Mn, de gran penetrabilidad como el dióxido de manganeso (MnO_2). La *afección predominante es una neumopatía de carácter fibrosante*, frecuentemente mortal y/o una *neuropsicopatología, no tan mortífera*.

B1. NEUMOPATÍA

Calificada de **neumonía mangánica**, resulta de la inhalación reiterada durante muchos años de polvo polucionado por compuestos de **Mn** de gran penetrabilidad, como el dióxido de manganeso (MnO_2), cuyas partículas son englobadas por los macrófagos a los que degradan liberando su contenido enzimático rico en *peptidasas*, generando una **fibrosis pulmonar**.

Cursa con bronquitis, bronquiectasia, hipoventilación mecánica pulmonar por reducción de los volúmenes respiratorios; tos repetitiva, expectoración hemoptoica, taquipnea, bradicardia y otros trastornos cardiovasculares que, con frecuencia, abocan a un fallo cardíaco.

Otros datos: *focos de condensación pulmonar por conglomerados minerales, visionables radiográficamente; incremento de la eritropoyesis con marcada poliglobulia, aumento del hematocrito, descenso de la **ceruloplasmina** o **ferroxidasa** en plasma-suero, afectando a la biosíntesis de hemoglobina; y por tanto, a la fenomenología fisicoquímica química básica de la respiración, trastorno que se sumaría a la **hipoventilación mecánica** referida líneas atrás.*

B2. NEUROPSICOPATÍA. PARKINSON MANGÁNICO

*Uno de los sitios preferentes de almacenamiento del **Mn** es el sistema nervioso central; y, más concretamente, la región de los ganglios de la base del cerebro, también conocida como **sistema estriado**, que comprende los siguientes componentes: núcleos caudado y putamen, globos pálidos externo e interno, cuerpo de Luys y *substantia nigra*, productora de **dopamina**, neurotransmisor clave para la regulación de movimientos. Precisamente, el **parkinson mangánico**, patología consecuente a la toxicidad crónica por manganeso, que describimos en este apartado, se basa, fundamentalmente, en la escasez o inoperancia de la **dopamina**.*

La aparición del **Parkinson mangánico** demora largo tiempo. Suele ir precedido de una **fase inicial**, confusa, que afecta al **estado general del individuo**, con cefaleas, astenia, molestias digestivas; **sistema nervioso periférico**, con parestesias, trastornos motores y sensitivos, espasmos, calambres; y **comportamiento del individuo**, con una apatía que alterna o contrasta con reacciones de irritabilidad y agresividad, entre otras manifestaciones.

*La ingesta de agua superconcentrada en manganeso provoca temblores en las ratas, por almacenamiento cuantioso de este oligoelemento en su sistema nervioso central, muy especialmente en la **substantia nigra** del sistema estriado detectándose, además, una hiperactividad de la **MAO** (monoaminooxidasas) con la consiguiente disminución drástica de **dopamina**, estimándose que esta patología guarda similitud con la **enfermedad de Parkinson** o **parálisis agitante**. En el pelo, **20 ng-11 mcg**. El valor de este dato capilar puede orientar sobre el grado de concentración de **Mn** en el organismo.*

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Abudu N, Banjaw MY, Ljones T. (1998). *urop J Biochem*, **257**: 622-629.
- Altamirano-Lozano M (1998). *Invest Clín*, **39**(Supl 1): 39-47.
- Aschner JL & Aschner M (2005). *Mol Aspects Med*, **26**(4-5): 353-62.
- Buck R, Halkpern Z, Aeed H, Schechter Y, Karlsh SJD (1998). *Pflüger's Arch*, **435**: 610-16.
- Crosgrove J & Zheng W (2004). *NMR Biomed*, **17**(8): 544-53.
- Dehgani GA, Ahmadi S, Omrani GR (1997). *Ind J Med Res*, **106**: 481-5.
- Deville de Perière, Poucheret P, Egea JC, Gross R, Massiello P, Cross G, Serrano JJ, Ribes G (1998). *Horm Metabol Res*, **30**: 150-2.
- Erikson KM, Thompson K, Aschner J Aschner M (2007). *Pharmacol Ther*, **113**(2): 369-77.
- Erikson KM, Dorman DC, Lash LH, Aschner M (2008). *Neurotoxicology*, **29**(3): 377-85.
- Faria de Rodríguez C (1998). *Invest Clín*, **39**(Supl 1):17-27.
- Fitsanakis VA, Au C, Erikson KM, Aschner M (2006). *Neurochem Int*, **48**(6-7): 426-33.
- Gandarias JM de, Silveira PF, Sabino E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- González DA, Alonso GL, Lacapere JJ (1997). *Ann N Y Acad Sci*, **834**: 400-3.
- Hardy IJ, Gillanders L, Hardy G (2008). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **11**(3): 289-96.
- Hopfner RL, Misurski D, Wilson TW, McNeill JR Gopalakrishnan V (1998) *Diabetologia*, **41**: 1233-1240.
- Kiersztan A, Jarzyna R, Bryla J (1998). *Pharmacol Toxicol*, **82**: 167-72.
- Krishnamoorthy T, Sreedhara A, Rao CP, Ramaiah KV (1998). *Arch Biochem Biophys*, **349**: 122-8.
- Kulys J, Vidziunaite R (1998). *Analyt Letters*, **31**: 2607-2623.
- Liang Q & Zhou B (2007). *Mol Biol Cell*, **18**(12): 4741-9.
- Mcmillan NB & Jackson WD (2008). *Nutr Clin Pract*, **23**(2): 161-5.
- Mitterauer T, Hohenegger M, Tang WJ, Nanoff C, Freissmuth M (1998). *Biochemistry* , **37**: 16183-91.
- Motoyashiki T, Fukamachi M, Morita T, Shiomi H, Ueki H (1998). *Biol Pharm Bull*, **21**: 889-892.
- Nxumalo F, Tracey AS (1998). *J Biol Inorg Chem*, **3**: 527-533.
- Okada Y, Yoshida M, Baba S, Shii K (1998). *Diabetes Res Clin Practice*, **41**: 157-163.
- Poucheret P, Verma S, Grynepas MD, McNeill JH (1998). *Mol Cell Biochem*, **188**: 73-80.
- Rao US (1998). *Biochemistry*, **37**: 14981-14988.
- Rulkens R, Tilley TD (1998). *J Am Chem Soc*, **120**: 9959-9960.
- Schareina T, Schick C, Kempe R (2001). *Chemie*, **627**: 131-133.
- Shilo S & Tirosh O (2008). *J Inorg Biochem*, **102**(1):110-8.
- Soldin OP & Aschner M (2007). *Neurotoxicology*, **28**(5):951-6.
- Tran TT & Crinella FM (2002). *Neurotoxicology*, **23**(4-5): 645-51.
- Tudares C (1998). *Invest Clín*, **39** (Supl 1): 3-16.
- Tudares C, Villalobos HD (1998). *Invest Clín*, **39** (Supl 1):29-38.
- Verma S, Cam MC, McNeil JH (1998). *J Am Coll Nutr*, **17**: 11-18.
- Wilson GJ, Shull SE, Cooke R(1995). *Biophys J*, **68**: 216-26.
- Xue DP, Lu JF, Wang K (1998). *J Inorg Biochem*, **71**: 79-85.

