

MANGÁN-GLÜKONÁT

Bevezetés

A mangán egy esszenciális nyomelem, emberben és állatokban egyaránt, amely elengedhetetlen a normális agyműködéshez és számos, testszerte lezajló enzimreakcióhoz, köztük a hexokináz, szuperoxid-diszmutáz és xantin-oxidáz működéséhez. A mangán és a réz egyaránt biztosíthatja az enzimreakciókhoz az erős bázisnak számító OH⁻ ionokat, ha jelen van az enzimek aktív centrumában. Redox-reakciók lezajlása során előnyös tulajdonságuk, hogy mindkét elem ionjai többféle vegyértékű formában létezhetnek, melyek révén sok különböző enzim működéséhez tudnak hozzájárulni. A szuperoxid-diszmutázok (SOD) a reaktív oxigénfajták elleni védekező mechanizmus részei, és kimutatták, hogy a soklépéses karcinogenezis során megváltozik a réz/cink-SOD és mangán-SOD mennyisége rágszálókban és emberekben egyaránt (Davis, 1999). A mangánnak számos további fontos szerepe van, és az egyéb, gerincesekben megtalálható enzimek, amelyek tartalmazznak mangánt, vagy aktiválódnak annak hatására, az alábbiak:

Argináz, amely a karbamidképzésben vesz részt

Piruvát-karboxiláz és foszfoenolpiruvát-karboxiláz, amelyek a glükoneogenezisben játszanak szerepet

Farnezil-pirofoszfát-szintetáz, amely a koleszterin szintézisében vesz részt

Glükózil-transzferáz és xilózil-transzferáz, amelyeknek fontos szabályozó szerepük van a porcképződésben

A mangánról továbbá feltételezik, hogy véd a lipid-peroxidációval szemben. Olyan patkányokban, amelyek intraperitoneálisan 20 mg MnCl₂/kg/nap dózisú hatóanyagot kaptak 30 napon keresztül, mangán felhalmozódást tapasztaltak számos szövetben, például a májban, lépben, mellékvesékben, amelyekben ez csökkent lipid-peroxidációval társult (Chen, 2000).

Az emberi testben a mangán összömege 12 és 20 mg között van, ennek közel 25%-a a csontvázban található. A sejteken belül a mangán a mitokondriumokban koncentrálódik, ennél fogva legnagyobb koncentrációban általában az olyan szövetekben található meg, amelyekben sok a mitokondrium, például a csontokban, a májban és a hasnyálmirigyben. A vérben a legkisebb a koncentrációja, körülbelül 200 nM/L, a vérszérumban pedig kevesebb, mint 20 nM/L.

A rézzel, cinkkel, kalciummal és vassal együtt a mangánnak is megvan a maga specifikus szerepe a bőr morfogenezisében és működésében, és bár bőrallergiát okozhatnak, a fém nyomelemek megfelelő egyensúlya feltétlen szükséges a bőr normális állapotához és a sérüléseket követő helyreállítási folyamatokhoz (Lansdown, 1995).

Mangánhiányos állapotok

A mangánhiányos állatoknál sérül az inzulintermelés, módosul a lipoproteinek anyagcseréje, sérül az antioxidáns védelmi rendszer, zavart szenved a növekedési faktorok anyagcseréje, és, a fejlődés korai szakaszaiban, a csontváz deformációja figyelhető meg (Keen, 1999).

Mangánhiány és karcinogenezis

A szuperoxid detoxifikálása során a SOD katalitikus reakciója egy redox-reakciót foglal magában, amely vagy rezet (citoszolikus és extracelluláris Cu/Zn-SOD-ok), vagy mangánt (mitokondriális Mn-SOD) használ. Az SOD enzimek aktív centrumában lévő rezet vagy mangánt a szuperoxid vagy redukálja, vagy oxidálja, és ennek következtében hidrogén-peroxid keletkezik (amely ezután tovább alakítható katalázzal vagy glutation-peroxidázzal). Következésképpen a SOD teljes gátlás alá kerül réz vagy mangán hiányában (Stipanuk, 2000). Kimutatták, hogy állati tumorokban kevés a Mn-SOD (Markland, 1982), és mivel mind a Cu/Zn-SOD, mind a Mn-SOD alacsony mennyisége összefüggésbe hozható a rák kialakulásával (Finley and Davis, 1999), a mangán kellő szintjének fenntartása rendkívül fontos.

Rágcsálók és emberek esetében is megállapították, hogy a soklépéses karcinogenezis során mind a réz/cink-SOD, mind a mangán-SOD mennyisége megváltozik. Elválasztott patkányokban azt vizsgálták, hogy milyen interaktív hatással van az étrend réz-, mangán- és vastartalma az SOD aktivitására, valamint a 2,3-dimetil-4-aminobifenil (DMABP) indukálta, a kriptákban kialakult aberráns gócpontokra (aberrant crypt foci – ACF), amelyek a vastagbélrákot megelőző preneoplasztikus léziók. A patkányokat többféle étrenden nevelték, ezek 0,8 vagy 5,1 mikrogramm/gramm rezet, 0,6 vagy 17 mikrogramm/gramm mangánt, és 37 vagy 140 mikrogramm/gramm vasat tartalmaztak. Ez a diéta 3 és fél hétig tartott, mielőtt DMABP-t adtak az állatoknak. A rézszegény diéta több, mint 100%-kal emelte a kialakult ACF-k számát, a kevés mangán 23%-os, míg a csökkentett mennyiségű vas 18%-os növekedést okozott. Az eredmények egyértelműen jelzik, hogy ha ezen, a SOD működését befolyásoló fémek beviteli mennyisége megváltozik, az befolyásolhatja a rák kialakulásának esélyeit (Davis, 1999).

A mangán-ionok a fagociták számos ágens által indukált apoptózist gátolják. Az apoptózis megelőzése a Mn-SOD aktivitásának és a szabad Mn²⁺ kationok antioxidáns funkciójának köszönhető. Humán B-limfocitákban vizsgálták a Mn²⁺ ionok hatását az apoptotikus folyamatokra, és azt találták, hogy a Mn²⁺ gátolta a sejtnövekedést és apoptózist indukált a mandula aktivált B-sejtjeiben, az Epstein-Barr (EBV) negatív Burkitts limfóma sejtvonalakban, és az EBV által transzformált B-sejtvonalakban. A B-sejt apoptózis ezen indukciója idő- és dózis-függő volt, és feltehetőleg magában foglalta a kaszpáz-proteáz rendszer aktiválását is (Schantz, 1999).

Étrendi hiány

A fém nyomelemekre, köztük a mangánra nézve hiányos étrendről régebben úgy gondolták, hogy az csak nagyon ritkán fordul elő az emberi populációkban. A túlzottan finomított és feldolgozott élelmiszerek fogyasztása csökkenti az étrend nyomelemtartalmát, és napjainkra felismerték, hogy ez potenciális közegészségügyi problémát jelenthet. A terhesség, szoptatás, növekedés, fejlődés és krónikus betegségek megemelkedett nyomelem-szükséglete szintén hozzájárul a fém nyomelemek hiányából adódó problémákhoz. Vizsgálatok igazolják, hogy már az igen kis mértékű nyomelemhiány is szignifikánsan megváltoztathatja az immunrendszer működését és hatással van számos különböző típusú tumor kialakulására illetve továbbfejlődésére. Az eddigi vizsgálatok, amelyek a fém nyomelemek és a rák interakciójára irányultak, nem jártak

kielégítő eredménnyel, így még továbbiakra is szükség van ahhoz, hogy mennyiségileg meghatározható legyen a szervezet azon nyomelem-igénye, ami a benne kialakult tumoros elváltozások elleni védelmi mechanizmusok működéséhez szükséges (Beach 1982).

A mangán és a vas, valamint más két vegyértékű elemek között interakciók léphetnek fel, és ezek hatással vannak a mangán toxikokinetikájára, különösen szájon át történt bejuttatást követően. A mangánbevitel megváltoztatja a vasháztartást a vérben és az agygerincvelői folyadékban (CSF), valószínűleg azért, hogy hatással van a vér-agy gát vasszállító mechanizmusára (Li, 2005).

Ajánlott napi Bevitel

A mangán normál napi bevitel egészséges kutyák esetében körülbelül 5,1 mg kilogramm kutyatáponként (szárazanyagtartalomra nézve). A Táplálkozási Irányelvek megadják a maximális mangántartalmat a teljes tápban mg/kg mértékegységben. A mangán-karbonátból, -kloridból, -oxidból és -szulfátból 250 mg/kg a megengedett. Ez magasabb, mint az ajánlott napi CV247 adagban található mangán mennyisége.

A Salt Institute weblapja sok állat mangánigényéről ad információt. Általában a hivatkozások a kutyáknak adható szokásos adagként az 50 ppm mangánt javasolják, a teljes étrendre nézve.

Kevés kutatási eredmény áll rendelkezésre ahhoz, hogy az ember számára ajánlott napi bevitel (Recommended Daily Allowance - RDA) pontos mennyisége megállapítható legyen. A becsült biztonságos és szükséges napi étrendi bevitel (Safe and Adequate Daily Dietary Intake – ESADDI) mangánból egy felnőtt számára napi 2-5 mg, azonban a legalacsonyabb vízben oldott mangán mennyiség, amely káros hatásúnak bizonyult, 0,06 mg/kg/nap, azaz 4,2 mg Mn/nap egy 70 kg-os felnőttre nézve (Greger, 1998). A mangánbevitel módja nagyon változatos lehet, az étrend összeállításától, a vízösszetételtől és táplálék-kiegészítők használatától függően. A mangánabszorpció mértéke eltérő lehet, de az abszorbeált százalék és a biológiai félélet idő nem változik a különböző, növényi eredetű mangán-források esetében (Johnson, 1991). Bizonyos vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy patkányok esetében az állati eredetű, főleg marhahúsból származó mangán fogyasztása után volt a legkisebb mértékű az abszorpció és a leghosszabb a féléletidő a tonhalhoz, csirkéhez és szójababhoz képest (Johnson, 1990). Az egyéni fogasztás napi 2-9 mg között mozog (Barceloux, 1999), de van, aki kevesebb mint 1, és több mint 10 mg közé teszi a napi mangánbevitel intervallumát (Gregor, 1999). A mangán-szulfát, -oxid és -klorid nagyon gyengén abszorbeálódik. Az étrend-kiegészítők a mangánt rendszerint pikonilát- és glukonát-vegyületként tartalmazzák, azonban mivel a mangán ezen sói is kevésbé abszorbeálódnak, egy naponta 5 mg mangánt igénylő betegnek 300 mg mangán-glukonátot kell elfogyasztania a normális vérszint eléréséhez (Analyst Health Report, 2006).

A mangán számos táplálékkiegészítő és gyógyhatású készítmény alapvető összetevője (pl. Caltrate plus, Enderton). Fungicidként (MANEB) is alkalmazzák, és mivel májspecifikus ágens, a mangán kontrasztanyagként is szolgálhat (mangofodipir-trinárium, MnDPDP) mágneses rezonanciás képalkotáshoz.

KLINIKAI FARMAKOLÓGIA

Abszorpció (felszívódás), disztribúció (megoszlás), metabolizmus (anyagcsere) és exkréció (kiválasztás) emberben - ADME

A mangán ADME jellemzőit az oxidációs állapota és oldhatósága határozza meg, mely tulajdonságokat a bevitel módja is befolyásol.

Abszorpció

A szájon át bejuttatott mangán a béltraktusból, azon belül is túlnyomó részt az éhbélből (jejunum), két- és négyvegyértékű formában szívódik fel. Az elsősorban a máj működésére ható homeosztatisz folyamatok korlátozzák a felszívott mangán hozzáférhetőségét. Az elimináció főleg az epébe történő kiválasztással zajlik (Barceloux, 1999). A mangán felvételét és transzportját az emberi bél Caco-2 sejtvonalában vizsgálták, mind az abszorpció, mind az exkréció oldaláról. Figyelembe véve az abszorpciót, a transzport és az idő összevetése egy kétfázisú felvételi mintázatot adott: az első átmeneti fázist stabil egyensúlyi állapotok követik. A felvétel és a mangánkoncentráció összevetése telítési kinetikát mutatott. Ha fél és 2 óra közötti volt az inkubáció időtartama, a mangánköti kapacitás 100%-kal növekedett. Stabil egyensúlyi állapotban a transzport két komponenssel jellemezhető, az az általános feltételezés, hogy a telíthető és nem telíthető komponensek megfelelnek a transzcelluláris (karrier mediált) és paracelluláris (diffúziós) útvonalaknak. A kétféle útvonal együttes jelenléte miatt az abszorpció hatékonysága csökken, ha az étrendben a mangán szintje emelkedik. Exkréció során a mangán-áramlás sebessége, átmeneti periódus nélkül, körülbelül hússzor kisebb, mint abszorpció irányban, és az esetek túlnyomó többségében nem telíthető útvonalnak mutatkozott (Leblondel, 1999).

A vas státuszának hatása az abszorpcióra

A táplálékkal történő magas vasbevitel gátolja a mangán abszorpcióját, feltehetőleg a nyálkahártyasejtekbe történő mangánfelvétel inhibíciója révén (Davis, 1992). Ugyanakkor vashiány esetén a mangánfelvétel megnő, amit a kétvegyértékű fém-transzporter 1 közvetít. Ez utóbbi egy vas által szabályozott faktor, ami fontos szerepet játszik a táplálékkal bevitt vas abszorpciójában (Heilig, 2005). Ezeket a bélben lejátszódó, vas és mangán között lezajló interakciókat alaposan megvizsgálták és jól jellemezték, de a vas állapota nem mutatott befolyást a mangán felvételre. Egy vizsgálat azonban, amelyet 26 egészséges fiatal nővel végeztek el, azzal az eredménnyel zárult, hogy a vas állapota – amelyet a szérum ferritin koncentrációjával mértek – szoros kapcsolatban állt a felszívódott mangán mennyiségével. Ugyanezen vizsgálat keresztezett (crossover) elrendezésében az alanyok napi 0,7 vagy 9,5 mg mangánt kaptak 60 napig. Azt találták, hogy a táplálékkal bevitt mangán nem volt hatással a mangán állapotára, de az abszorpció azoknál a személyeknél volt a legmagasabb, akiknek alacsony volt a ferritin koncentrációjuk (<15 mikrog/L), és mangánszegény diétán voltak. Az abszorpció mértéke a magas ferritin koncentrációval (>50 mikrog/L) rendelkező egyéneknél volt a legalacsonyabb. A biológiai t_{1/2} azoknál a személyeknél volt a leghosszabb, akik magas ferritinkoncentráció mellett mangánszegény diétán voltak, és a legrövidebb volt magas mangánbevitel mellett. A mangán egyensúlyát csak a táplálékkal bevitt mangán

mennyisége befolyásolta; ha nagyobb volt a felszívódott mennyiség, a test a mangán gyorsabb kiválasztásával kompenzált (Finley, 1999).

A mangán visszatartása étrend kiegészítő alkalmazását követően

Tizenkét egészséges alanynál követték nyomon jelölt vitamin és ásványi táplálékkiegészítő beadását követően a radioaktívan jelölt mangán (^{54}Mn) teljes visszatartását a testben. A kiegészítő ásványi anyag tartalma megfelelt a nyomelemek napi beviteli szükségletének, így 2,5 mg mangánt tartalmazott, szulfátsó formájában. A 14. napon a mangán retenciója $5 \pm 2\%$ (átlag \pm szórás) volt, ha éhgyomorra kapták a személyek, és $1 \pm 0.2\%$ volt, ha étellel együtt. Az 1-14 nap során a megjelölt mangán kevesebb mint 0.01%-a ürült a vizelettel. A radionuklid forgalmi rátája alapján a táplálékkiegészítőből felszívódott mangán mennyiségét éhezéskor $9 \pm 3\%$ -ra becsülték, míg táplálékbevitellel együtt $2 \pm 1\%$ -nak adódott ez az érték. Az eredmények jelzik, hogy más táplálékkal együtt fogyasztva a mangán ugyanúgy szívódik fel és metabolizálódik, mint a természetes ásványi anyagok, de éhezés esetén a mangán abszorpciója lényegesen megnő (Sandstroem, 1987). A nyomelemek státusza csak nagyon korlátozott mértékben változott még hosszú ideig tartó (30 hetes) nyomelemkiegészítő szedése után is, még abban az esetben is, amikor a normál mangánbevitel dupláját adták 10 egészséges alanynak. Valójában a mangánabszorpció mértéke csökkent a 30 hetes adagolási periódust követően (Sandstroem, 1990). Egy másik vizsgálatban 6 önkéntesnek ^{54}Mn -nal jelölt anyatej-helyettesítő tápszert adtak több alkalommal. A test teljes mangán-visszatartásának becslése reprodukálható eredményt hozott, bár az egyének közti eltérés jelentékenynek bizonyult, egy másik, 14 tagú mintában 0,6 – 9,2% között változott a 10. napra. Emellett a kiválasztás mértéke is egyénenként számottevő különbségeket mutatott (Davidsson 1989a).

Tejből történő mangánabszorpció

Emberi tej, tehéntej és anyatej-helyettesítő tápszer ^{54}Mn -nal és ^{52}Mn -nal történt extrinsic jelölését követően az abszorbeált mangán arányát vizsgálták embereken. Az emberi tejből történő frakcionális mangánabszorpció (8,2%) jóval nagyobb mértékű volt, mint a tehéntej (2,4%) vagy a szója alapú tápszer (0,7%) esetében. A vassal dúsított, savóban gazdag tehéntej alapú tápszerből történő frakcionális abszorpció csekélyebb volt, mint a vassal nem dúsított készítmény esetében, míg a felszívódott mangán teljes mennyisége nagyobb volt az utóbbi alkalmazásakor az emberi tejhez képest (Davidsson, 1989). Egy másik kísérletben az emberi tejhez hozzáadott fitát, kalcium, foszfát és aszkorbinsav hatását vizsgálták felnőtteken. Megállapították, hogy csak a hozzáadott kalcium csökkentette szignifikánsan a mangán felszívódás mértékét (Davidsson, 1991).

A zsír hatása az abszorpcióra

A mangánt tartalmazó és telített vagy telítetlen zsírokban gazdag étrend neuropszichológiai és metabolikus hatását vizsgálták önkéntes, egészséges nőknél. A kísérletet crossover elrendezésben végezték, minden alanyt napi 0,8 vagy 20 mg mangánnal láttak el nyolc héten át. A vizsgált csoport fele energiaszükségletének 15%-át kakaóvajból, míg a többi egyén ugyanezt a 15%-ot kukoricaolajból fedezte. 4 hét után

egy alkalommal a mangánadagot radioaktívan megjelölték (^{54}Mn), és mérték a testben lévő mennyiségét az elkövetkező három hétben. Azt figyelték meg, hogy a mangánszegény diétán lévő egyének az ^{54}Mn szignifikánsan nagyobb százalékát abszorbeálták, és a felszívódott ^{54}Mn számottevően hosszabb felezési időt mutatott. A mangánbevitel egyik dózisban sem volt hatással a mért neurológiai paraméterekre, és a pszichológiai változókat is csak csekély mértékben befolyásolta.

Egyértelmű, hogy a dózistól vagy az étrendtől függetlenül, a mangán-homeosztázis fenntartásáért hatékony mechanizmusok felelnek, valamint feltételezhető, hogy még a napi 20 mg mangánbevitelnek sincs káros hatása egészséges felnőttekre (Finley, 2003).

Az aszkorbinsav hatása a mangánabszorpcióra

Az aszkorbinsav hatását a mangánabszorpcióra 8 egészséges személyen vizsgálták, fitinsavat tartalmazó szója alapú tápszerrel bevitt, radioaktívan megjelölt mangán segítségével. A bevitelt követően 30 napon át mérték a test teljes mangán-visszatartását, és megállapították, hogy ha a tápszer aszkorbinsav-tartalmát 110 mg/L-ről 220 mg/L-re emelték, az akkor sem befolyásolta a mangánabszorpciót (Davidsson, 1995).

Megoszlás

A felszívódás után a mangán feltehetőleg az α_2 makroglobulinokhoz kötődve szállítódik a májba. Mivel a mangán oxidálódhat Mn^{3+} ionná, így megkötheti a transferrin is, amely más szövetekbe is elszállíthatja

Anyagcsere

A mangán anyagcsere-egyensúlyát 5 egészséges fiatal férfin vizsgálták, akik különböző mennyiségű mangánt tartalmazó hagyományos ételeket kaptak. A vizsgálat 5 periódusból állt, amelyek 21, 21, 38, 11 illetve 14 napig tartottak, és amelyek során a napi mangánbevitel 2,89, 2,06, 1,21, 3,79 és 2,65 mg volt (ebben a sorrendben). Az átlagos mangánegyensúly az 5 intervallumban $-0,018$ és $+0,657$ mg/nap között mozgott, míg a visszatartás mértéke $-7,4$ és $+17,3\%$ közt volt. A teljes veszteség átlagos összege az elméleti 0 bevitel mellett a számítások alapján átlag 392 mikrogramm/nap értéknek adódott. Ha az összes veszteséget kombinálták az átlagos pozitív visszatartással, a pozitív egyensúlyhoz szükséges elméleti átlagos mangánbeviteli szint 3,5 mg/nap vagy 50 mikrog/kg volt (Freeland-Graves, 1988).

A máj a mangán-homeosztázis elsődleges szerve. Az emberi hepato-karcinóma sejtvonal (Hep G2) számos májspecifikus funkciót mutat, és a mangán májbeli anyagcseréjének lehetséges modelljeként vizsgálják. Előzetes kísérletek azt mutatták, hogy a mangánkoncentráció az étrendben vagy a tápközegben hasonlóképpen befolyásolta a mangán visszatartás mértékét izolált patkány hepatocitákban vagy Hep-G2 sejtekben. A Hep-G2 sejtek mangánfelvételének módja arra utalt, hogy a felvételt követően a sejtekből felszabadul a mangán. A felvétel telítési sajátságokat mutatott, és a telítési maximum felét 2 mikromol Mn/L koncentrációnál érték el. A Fe^{2+} , Cu^{2+} és Zn^{2+} kationok csökkentették a sejtek mangánfelvételét. Úgy tűnik, a mangánfelvételt serkenti egy olyan folyamat, amely kapcsolatban lehet a kalciumfelvétellel, míg a felszabadítás egy aktív,

ellenőrzött mechanizmus, amelyben a máj mikrotubulusai és lizoszómái is részt vesznek (Finley, 1998).

Kiválasztás

Amikor a mangán a májba transzportálódik, vagy gyorsan bejut a mitokondriumokba és a mitokondriális SOD-ba épül, vagy a lizoszómákba kerül. A lizoszómális mangán ezt követően aktív transzporttal jut az epébe, és koncentrálnak az epehólyagban. Itt a plazma szintjének százötvenszeresét is elérheti a mangán-koncentráció (Stipanuk, 2000). A kiválasztás mértéke embereknél nagy változatosságot mutat egyénenként (Davidsson 1989a). Normális körülmények között nagyon kevés mangán ürül a vizelettel vagy a bőrön át.

Mangán farmakológia emberben, összefoglaló táblázat

Faj és kor	Nem és alanszám	Molekula és dózis	Bevitel módja	Bevitel időtartama	Megfigyelések	Hivatkozások
Férfi fiatal	Nő 26	0,7 és 9,5 mg Mn/nap Táplálékka l	szájon át	60 nap	Az abszorpció legmagasabb alacsony ferritinkoncentrációjú alanyoknál mangánszegény diéta mellett. A t _{1/2} a leghosszabb magas ferritinkoncentrációjú egyéneknél mangánszegény diéta mellett, és legrövidebb mangánban gazdag diéta mellett	Finley 1999
Férfi	12	Mangán-szulfát 2,5 mg és 54Mn a 14. napon	szájon át	14 nap	A mangánabszorpció a legmagasabb éhezés esetén. A 14. napon a visszatartás éhezéskor 5%, táplálékkal történt bevitelkor 1%	Sand-Stroem 1987
Férfi fiatal	Nő	0,8 vagy 20 mg Mn/nap táplálékkal és 54Mn a 28.	szájon át	4 hét minden egyes dózison	Alacsony dózisú diéta mellett az alanyok több 54Mn-t abszorbeáltak és hosszabb volt a mangán t _{1/2} -je. Nem volt toxikus hatása egyik dózisonak sem,	Finley 2003

		napon			ami arra utal, hogy a mangán-homeosztázis hatékony	
Férfi fiata 1	Férfi 5	1,21-3,79 mg Mn/nap Táplálékka l	szájon át	5 periódus, 14-38 nap	A számított szükséges átlagos étrendbeli szint a pozitív egyensúly megtartásához 3,5 mg/nap (50µg/kg)	Free- Land Graves 1988

KLINIKAI TAPASZTALAT

Bár általában táplálék-kiegészítőként alkalmazzák, nincs tudományos irodalom, amely a mangán sóinak klinikai használatával foglalkozna.