

Magnez — rola fizjologiczna, znaczenie kliniczne niedoboru w nadciśnieniu tętniczym i jego powikłaniach oraz możliwości uzupełniania w organizmie człowieka

Magnesium — physiological role, clinical importance of deficiency in hypertension and related diseases, and possibility of supplementation in the human body

Summary

Magnesium (Mg) is one of the most important intracellular cations in the human body. It catalyzes many reactions of carbohydrate, protein and fat metabolism. Researches show that many people do not have enough products rich in magnesium in their diets. Proper/reference magnesium blood plasma level is 0.65–1.25 mmol/l. Magnesium deficiencies may cause arrhythmia as well as mood disorders, depression and difficulties in concentrating.

Magnesium deficiency in the human body is often recognized in the industrialized countries and is caused mainly by the increased consumption of the processed foods. Daily magnesium intake increases in stress, intense physical activity, pregnancy and lactation. Bioavailability of magnesium supplement depends on its chemical form, the presence of inorganic anion or organic ligand, water solubility, stability of the compound, presence of vitamin B₆ and potassium ions, daily dosage and administration. In this review bioavailability of organic and inorganic magnesium compounds, supplement composition and magnesium ion content is presented. Magnesium ion complexes with organic ligands are more stable in acidic environment, and give better absorption, thus higher bioavailability due to easier

passage through the intestinal wall. Greater intestinal absorption of magnesium organic complexes, mainly citrates, than inorganic salts is observed.

Many clinical studies point to the importance of magnesium deficiencies in the development of hypertension and stroke. Magnesium has a direct, dilating influence on vascular endothelium through the influx of calcium into cells. In many studies it has been confirmed that there exists the dependence between the magnesium supplementation and the decrease in blood pressure. Antihypertensive efficacy of magnesium is small, therefore this cation can only be an additional element of a therapy. Magnesium decreases the risk of diabetes and metabolic syndrome development. Polish and European Society of Hypertension recommend the DASH diet, which contains 500 mg of Mg per 2100 kcal and which does not require additional Mg intake.

key words: magnesium — deficiency, hypertension, supplementation

Arterial Hypertension 2013, vol. 17, no 6, pages: 447–459

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Maria Iskra
Zakład Chemii Ogólnej, Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (61) 854–91–82, faks: (61) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428–5851

W ostatnim dziesięcioleciu wzrasta zainteresowanie wpływem magnezu na układ sercowo-naczyniowy. Magnez (Mg) to jeden z najważniejszych pierwiastków, który obok potasu jest głównym kationem wewnątrzkomórkowym organizmu. Katalizuje wiele reakcji przemiany węglowodanowej, białkowej i tłuszczowej. Bierze udział między innymi w gliko-

lizie, w cyklu przemian kwasów trikarboksylowych, beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, homeostazie wapnia i hydroksylacji witaminy D. Odgrywa ważną rolę w syntezie wiązań bogatoenergetycznych (ATP, GTP), a także odpowiada za stabilizację spirali kwasu DNA oraz chromosomów. Jest również regulatorem stężenia glukozy we krwi. Zmniejszony wewnątrzkomórkowy poziom magnezu może się przyczynić do zaburzeń wydzielania insuliny, co zwiększa ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego i cukrzycy. Dzięki zdolności tworzenia związków chelatowych z fosfolipidami stanowi integralną część błon komórkowych [1–3].

W organizmie człowieka znajduje się około 25–35 g magnezu, z czego około 53% jest zmagazynowane w kościach, 46% w mięśniach i tkankach miękkich, a tylko 1% we krwi [7]. Stężenie magnezu w surowicy krwi (ok. 0,3%) nie jest więc dobrym markerem poziomu tego pierwiastka w organizmie. Nawet przy dużym deficycie zawartość Mg we krwi może się utrzymywać w granicach normy. Wynika to z możliwości przesunięcia puli magnezu z i do komórek oraz kości. Ponadto w niektórych chorobach (np. ostre zapalenie trzustki) dochodzi do magnezurii i wytrącania nierozpuszczalnych soli magnezu i wolnych kwasów tłuszczowych [3].

Źródła magnezu

Zapewnienie optymalnego spożycia magnezu jest niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania wielu narządów. Wyniki badań wskazują, że dieta większości osób nie zawiera wystarczającej ilości pokarmów bogatych w magnez, takich jak produkty pełnoziarniste, zielone warzywa liściaste i orzechy. W tabeli I przedstawiono produkty o największej zawartości magnezu [2].

Zapotrzebowanie i suplementacja magnezu

Dobowe zapotrzebowanie na magnez wynosi około 300–400 mg, przy czym zwiększa się w czasie wysiłku fizycznego, z powodu silnego stresu, w czasie ciąży i w okresie karmienia. Prawidłowe stężenie magnezu we krwi wynosi 0,65–1,25 mmol/l. W tabeli II przedstawiono zalecane dobowe dawki magnezu [2].

Większość towarzystw naukowych nie porusza w swych rekomendacjach tematu suplementacji magnezu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Polskie i Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego zaleca stosowanie diety DASH, czyli spożywanie dużej ilości warzyw i owoców (300–400 g), produktów pełnoziarnistych i ograniczenie tłuszczów nasyconych. Taka dieta przy podaży 2100 kcal zawiera około 500 mg Mg⁺² i nie wymaga dodatkowego

Tabela I. Zawartość magnezu w wybranych produktach żywnościowych

Table I. Magnesium content in selected food products

Wybrane produkty	Zawartość magnezu w 100 g produktu [mg]
Pestki dyni	540
Otręby pszenne	490
Kakao	420
Zarodki pszenne	314
Migdały	269
Kasza gryczana	218
Soja	216
Biała fasola	169
Gorzka czekolada	165
Orzechy laskowe	140
Otręby owsiane	129

Tabela II. Zalecane dobowe dawki magnezu (RDA, *recommended dietary allowances*)

Table II. Recommended Dietary Allowances (RDAs) for magnesium

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Ciąża	Laktacja
0–6 miesięcy	30 mg*	30 mg*		
7–12 miesięcy	75 mg*	75 mg*		
1–3 lat	80 mg	80 mg		
4–8 lat	130 mg	130 mg		
9–13 lat	240 mg	240 mg		
14–18 lat	410 mg	360 mg	400 mg	360 mg
19–30 lat	400 mg	310 mg	350 mg	310 mg
31–50 lat	420 mg	320 mg	360 mg	320 mg
≥ 51 lat	420 mg	320 mg		

*Odpowiednia dawka (AI, *adequate intake*) — do 12. miesiąca życia dawka równoważna średniej dawce Mg, jaką otrzymują dzieci zdrowe, karmione piersią, a w okresie 7–12 miesięcy otrzymujące stałe pokarmy

przyjmowania preparatów magnezu. Wszystkim chorym z nadciśnieniem powinno się zalecać dietę bogatą w Mg, najlepiej zbliżoną do diety DASH [4]. Przy prawidłowym odżywianiu suplementacja magnezu jest wskazana tylko u kobiet w okresie ciąży i laktacji, u pacjentów z chorobami nowotworowymi, przy stałym stosowaniu diuretyków. Niestety, u dużej liczby chorych dieta nie pokrywa dziennego zapotrzebowania. Średnie dobowe spożycie magnezu w krajach rozwiniętych zmniejsza się z roku na rok.

Badanie statusu magnezu

Biomarkery poziomu magnezu w organizmie człowieka po jego suplementacji lub w stanie niedoboru wywołanego dietą ubogą w magnez różnią się specyficznością i czułością. Całkowite stężenie Mg w surowicy lub osoczu, najczęściej oznaczane w celach klinicznych, nie jest dobrym markerem, gdyż nie odzwierciedla poziomu w tkankach ani w całym organizmie i mieści się zwykle w granicach wartości prawidłowych [5, 6]. Może być jednak przydatne do oceny szybkich zmian pozakomórkowego stężenia magnezu w ostrych stanach klinicznych [7]. Lepszym markerem jest wewnątrzkomórkowe stężenie magnezu, głównie w erytrocytach, które jest zwykle wyższe niż w osoczu/surowicy i odpowiada na zmiany wywołane suplementacją [8]. Stężenie magnezu zjonizowanego (wolnego) w surowicy, osoczu i erytrocytach, którego oznaczenie jest mniej dostępne w rutynowej praktyce klinicznej, okazało się nieprzydatnym markerem w badaniu wpływu suplementacji Mg na status tego pierwiastka [9]. Dobowe wydalanie z moczem po doustnym obciążeniu magnezem jest uważane za znacznie lepszy marker bilansu tego pierwiastka. Wynik testu jest przydatny do oceny utraty magnezu przez nerki w trakcie leczenia bądź stwierdzenia niewystarczającego wchłaniania lub podaży [10]. Test retencji po obciążeniu magnezem (*loading test*) pozwala ocenić wchłanianie, chroniczną utratę oraz status Mg. Wydaje się, że test ten jest „złotym standardem” dla statusu Mg, jednak doustna suplementacja nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami pracy nerek i jelit [9]. Zmiany stężenia w surowicy i w wydalaniu są wyrazem wchłaniania jelitowego magnezu i retencji w kościach. Im mniejsza jest zawartość Mg w kościach, tym większa jego retencja. Kolejnym markerem jest analiza wchłaniania z użyciem radioaktywnego izotopu ^{28}Mg , która ma jednak ograniczone zastosowanie z powodu krótkiego czasu jego półtrwania (21 godz.). Rozwój nowych nieinwazyjnych technik, takich jak jądrowy

rezonans magnetyczny (NMR, *nuclear magnetic resonance*), może umożliwić rutynową analizę frakcji zjonizowanego Mg w tkankach. Wykorzystanie najnowszych technik genetyki molekularnej i odkrycie kanałów jonowych TRPM (*Transient Receptor Potential Melastatin*) stwarza nową możliwość czulej i szybkiej oceny statusu Mg u człowieka [9].

Związki kompleksowe jonów metali

Metale, w zależności od położenia w układzie okresowym, wykazują różną zdolność do tworzenia kompleksów. Kationy ich mają konfigurację elektronową gazów szlachetnych i zdolność do reagowania z ligandami, którymi są jony lub cząsteczki dysponujące wolnymi parami elektronów. Trwałość kompleksów maleje ze wzrostem promienia jonowego kationu. Miarą trwałości kompleksu jest wartość stałej tworzenia — im jest ona większa, tym kompleks jest stabilniejszy, a ligand bardziej selektywny wobec danego metalu. Ligandy, zależnie od liczby par elektronów, mogą tworzyć jedno lub więcej wiązań koordynacyjnych z jonem metalu. Należą do nich ligandy nieorganiczne, w tym cząsteczki wody, amoniaku, jony halogenów, dysponujące wolną parą elektronów i tworzące jedno wiązanie z jonem metalu (ligandy jednokleszczowe) [11].

Reakcje chelatowania są szeroko wykorzystywane do syntezy związków różnych metali z ligandami wielokleszczowymi. Warto podkreślić, że chelatami są nie tylko związki kompleksowe jonów metali z aminokwasami, ale zalicza się do nich również chelaty powstałe z udziałem innych ligandów, posiadających dwa i więcej miejsc wiążących, na przykład grupę karboksylową ($-\text{COO}^-$) i hydroksylową ($-\text{OH}$). Panuje opinia, że wiązanie jonów metali przez ligandy wielokleszczowe zapewnia chelatom dużą trwałość w kwaśnym środowisku żołądka i lepsze wchłanianie jonów metalu w jelicie cienkim, a tym samym doskonałą biodostępność. Z tego też powodu preparaty zawierające składniki mineralne w postaci chelatów są zalecane przez dietetyków. Wchłanianie jonów metali z soli nieorganicznych jest mniejsze niż ze związków organicznych, gdyż uwolnione stosunkowo łatwo w żołądku szybko przemieszczają się przez ścianę jelita, co zmniejsza możliwość absorpcji. Organiczne związki metali zawierające jako ligandy aniony kwasów organicznych, takie jak cytrynian, glukonian, mleczan, askorbinian, malonian i fumaran, a także aminokwasy, głównie glicynę, asparaginian i wodorooasparaginian, w proporcji jon metalu:ligand 1:1 oraz 1:2 są często stosowane do produkcji preparatów farmaceutycznych.

Możliwości koordynacyjne jonu Mg^{2+}

Większość jonów metali w środowisku wodnym, w tym w płynach biologicznych organizmu człowieka, występuje w postaci kompleksów z kilkoma cząsteczkami wody jako ligandami. Magnez należy do grupy metali, których kationy są określane jako twarde kwasy i tworzą kompleksy, w których przeważają wiązania typu elektrostatycznego. Kation Mg^{2+} ma konfigurację gazu szlachetnego i silniej wiąże się z wodą, tworząc hydraty, niż z innymi ligandami. Liczba wiązań koordynacyjnych, zwana liczbą koordynacyjną, dla jonu magnezu, na przykład $Mg(OH)_6^{2+}$, wynosi 6. Uwodniony jon magnezu ma 7,3 razy większy promień jonowy niż wolny jon, gdyż warstwa hydratacyjna jest podwójna, co utrudnia jego transport przez błony [12]. Promień wolnego jonu wapniowego jest 1,5 razy większy niż magnezowego, natomiast uwodniony jon Ca^{2+} ma 1,6 razy mniejszy promień jonowy niż jon Mg^{2+} , co jest jedną z przyczyn antagonistycznego zachowania się obu pierwiastków, mimo podobnych właściwości chemicznych i ładunku obu jonów [13].

Dostępność magnezu zawartego w preparatach farmaceutycznych

Dostępność biologiczna magnezu obecnego w różnych preparatach farmaceutycznych i suplementach jest w dalszym ciągu niedostatecznie wyjaśniona. Wynika to z braku konsensusu i standardowego protokołu dla porównania wyników uzyskiwanych w różnych laboratoriach klinicznych, co powoduje, że ocena wchłaniania i farmakokinetyki magnezu w różnych suplementach pozostaje wciąż do ustalenia. Do czynników decydujących o dostępności biologicznej należy zaliczyć rodzaj związku, w jakim jon magnezu występuje, zawartość magnezu w jednej dawce, postać tabletki, dodatki innych pierwiastków i witamin [3]. Jedną z metod oceny dostępności jest porównanie krótkoterminowych („ostrych”) i długoterminowych („chronicznych”) efektów wywołanych przez różne preparaty magnezowe. Badania te wymagają znacznych nakładów finansowych, odpowiednio dobranej grupy badanej i czasu. Z tego względu ocena bilansu magnezu w organizmie człowieka i porównanie jego dostępności zależnie od formy, w jakiej został podany i rodzaju analizowanego materiału biologicznego są utrudnione.

Dostępność jonu magnezu podanego w suplementach zależy od rodzaju zastosowanego anionu lub ligandu, rozpuszczalności związku w środowisku wodnym, trwałości kompleksu, dawki magne-

zu i częstości podawania, formy tabletki i obecnych w niej dodatków, w tym witaminy B_6 i jonów potasu. W tabeli III przedstawiono składniki i zawartość magnezu w doustnych preparatach magnezowych dostępnych w Polsce.

Nieorganiczne związki magnezu obecne w suplementach

Wchłanianie magnezu podanego w postaci związku nieorganicznego jest zależne od anionu i waha się w zakresie 10–16%. Węglan, wodorotlenek i tlenek magnezu są znacznie trudniej wchłaniane niż chlorek czy siarczan magnezu ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie. Ograniczoną dostępność biologiczną tlenku magnezu, ocenianą na około 4%, wykazały zgodnie wyniki licznych badań, jest jednak nadal stosowany, co wynika ze znacznego udziału procentowego magnezu w tym preparacie (60%) i częściowo z powodu niskich kosztów [14–16]. Preparaty zawierające MgO , $Mg(OH)_2$ i $MgCO_3$ są stosowane również dlatego, że przy ich przyjmowaniu obserwuje się długoterminowy, choć powolny, wzrost stężenia Mg w surowicy i korzystny wpływ na wzrost gęstości kości [17, 18]. Siarczan magnezu jest stosowany najczęściej domięśniowo i doustnie przy podejrzeniu hipomagnezemu, a wraz z wodorotlenkiem magnezu i węglanem magnezu jako środki alkalizujące („mleczko magnezowe”).

Niewielkie wchłanianie magnezu z niektórych związków nieorganicznych, głównie siarczanu i wodorotlenku, jest powodem zastosowania ich w większych dawkach jako środków przeczyszczających. Chlorek magnezu jest znacznie lepiej rozpuszczalny w wodzie niż inne sole nieorganiczne, a jego dostępność biologiczna jest porównywalna z organicznymi związkami magnezu, jak mleczan i asparaginian magnezu [19]. Wzrost stężenia Mg podawanego w postaci chlorku w surowicy i moczu jest spowodowany stałą i wolną absorpcją [20]. Stosuje się go doustnie zarówno w niewielkich niedoborach magnezu, jak i leczniczo pozajelitowo, domięśniowo i doustnie w dawkach ustalanych indywidualnie, zmniejszających się w zależności od stężenia magnezu w surowicy.

Organiczne związki magnezu stosowane w suplementach

Organiczne związki magnezu charakteryzują się większą rozpuszczalnością w wodzie w porównaniu ze związkami nieorganicznymi, co powoduje znacznie lepsze ich wchłanianie w jelicie cienkim, osiągające wartość 90% [5, 21]. Wśród produkowanych preparatów zawierających organiczne związki magnezu znajdują się pochodne, w których role li-

Tabela III. Doustne preparaty magnezowe — składniki i zawartość magnezu

Table III. Oral magnesium preparations — components and magnesium level

Nazwa związku	Nazwa produktu	Producent	Zawartość Mg ²⁺ /inny składnik [mg] w tabletkę
Chlorek magnezu	Slow-Mag	Ethifarm	64
Chlorek magnezu, witamina B ₆	Slow-Mag B6	Ethifarm	64 5
Cytrynian magnezu	Magnesol	Krka	150
Cytrynian magnezu, cytrynian potasu, witamina B ₆ , kwas foliowy	Magnefar B6 CARDIO	Biofarm	32,5 70 0,5 100 µg
Cytrynian magnezu, witamina B ₆ , witamina C	Magnefar B6 Tonik Senior	Biofarm	55,4 2,6 148,5
Cytrynian magnezu, witamina B ₆ , witamina C, glukoza	Magnefar B6 Detox	Biofarm	60 0,35 100 200
Cytrynian magnezu, witamina B ₆	Magnefar B6 Max	Biofarm	125 2
Cytrynian magnezu, witamina B ₆	Magnefar B6	Biofarm	60
Dicytrynian tri magnezu, witamina B ₆	Magne-B6 Max	Sanofi-Aventis	100 2
Dicytrynian trimagnezu, witamina B ₆	Magne-B6 Active	Sanofi-Aventis	60 2
Diglicynian magnezu, witamina B ₆	Chela-Mag B6	Olimp Laboratories	100 2,1
Mleczan magnezu, witamina B ₆	Maglek B6	Lek-Am	51 —
Mleczan magnezu, witamina B ₆	Magne-B6	Sanofi-Aventis	48 5
Mleczan magnezu, witamina B ₆	Polomag B6	Novascon Pharmaceuticals	51 5
Mleczanoglukonian magnezu, wodorosparaginian magnezu, witamina B ₆	Provitina magnesium B6	Byk Mazovia	20 40 4
Tlenek magnezu, witamina B ₆	BluMAG	Hasco-Lek	375 1,4
Tlenek magnezu, witamina B ₆	Magnum Forte	Zdrovit	375 2,5
Tlenek magnezu, witamina B ₆ , witamina B ₂ , witamina B ₁	Magnez dla aktywnych	Farmapol	375 1,4 1,4 1,1;
Węglan magnezu, glukonian potasu, witamina B ₆	NeoMag Cardio	Afiofarm	70 300 1,4
Węglan magnezu, witamina B ₆	Magmil bio special	Hasco-Lek	100 0,21
Węglan magnezu, witamina B ₆	Magnum Mg + B6	Zdrovit	60 2,5
Wodorosparaginian magnezu, witamina B ₆	Asmag B	Farmapol	20 0,25
Wodorosparaginian magnezu, wodorosparaginian potasu	Aspafar Farmapol	Farmapol	17 54
Wodorosparaginian magnezu	Asmag Forte	Farmapol	34
Wodorosparaginian magnezu	Asmag	Farmapol	20
Wodorosparaginian magnezu	Laktomag	ZPF Chance	70
Wodorosparaginian magnezu, witamina B ₆	Filomag B6	Filofarm	40 5
Zasadowy węglan magnezu	Magnezin	Polfa Grodzisk	130

gandów spełniają kwasy organiczne i aminokwasy. Cytrynian magnezu i mleczan magnezu, glukonian, pikolinian czy taurynian magnezu, glicynian i diglicynian magnezu, asparaginian i wodorooasparaginian magnezu są uważane za dobrze wchłaniane w jelicie cienkim, a różnice w biodostępności między nimi mogą wynikać z długości okresu suplementacji, efektów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego czy filtracji w nerkach. Dobrą wchłanialność organicznych kompleksów magnezu tłumaczy się obecnością w nich anionów kwasów organicznych, które bezpośrednio są włączane w przemiany metaboliczne białek, węglowodanów i lipidów. Lepsza przyswajalność organicznych związków magnezu została sprawdzona dotychczas w kilku badaniach porównujących dostępne na rynku preparaty. Jedną z metod oceny wchłaniania magnezu, zależnie od podawanego suplementu, był pomiar wydalania magnezu z moczem. Badano grupę zdrowych ochotników przyjmujących 4 różne preparaty o identycznej dawce 252 mg magnezu dziennie, u których mierzono jego nadmiar wydalany z moczem w ciągu 24 godzin. Wykazano porównywalne wchłanianie jonów magnezu z chlorku, mleczanu i asparaginianu (9–11%) oraz istotnie mniejsze z tlenku magnezu (4%). Wykazano tym samym podobną dostępność formy organicznej (mleczan i asparaginian) i jednej z nieorganicznych soli magnezu (chlerek) [19], co może wynikać z porównywalnej rozpuszczalności tych soli w wodzie. Największą wchłanialność magnezu podanego w formie organicznej stwierdzono dla jego chelatu z cytrynianem po doustnym podaniu zdrowym osobom jednakowych dawek magnezu. Po 4 i kolejnych 2 godzinach po podaniu stwierdzono istotnie większe wydalanie magnezu z moczem w grupie przyjmującej cytrynian magnezu w porównaniu z grupą przyjmującą tlenek magnezu [14]. Ponadto w badaniu tym wykazano *in vitro* znacznie lepszą rozpuszczalność cytrynianu niż tlenku magnezu w kwaśnym środowisku, co potwierdziło większe wchłanianie magnezu ze związku organicznego. Cytrynian okazał się również bardziej dostępnym biologicznie źródłem magnezu w porównaniu z chelatem aminokwasowym i tlenkiem [16]. Badanie przeprowadzono z udziałem zdrowych osób, którym podawano 300 mg magnezu w postaci cytrynianu, tlenku lub chelatu aminokwasowego (w pracy nie podano nazwy ligandu). Pobierano próby krwi, śliny, a także 24-godzinne próby moczu przed suplementacją, 24 godziny oraz 60 dni po suplementacji. Wykazano, że obie organiczne formy magnezu były lepiej wchłaniane niż tlenek, jednak tylko cytrynian magnezu powodował statystycznie istotny wzrost stężenia magnezu w osoczu zarówno w ostrej (po

24 godzinach), jak i przedłużonej (po 60 dniach) suplementacji. Cytrynian magnezu (1:1, mol/mol) jest stosowany jako suplement magnezu, gdyż jest dobrze rozpuszczalny w wodzie i zawiera 11,2% magnezu. Rozpuszczalność dicytrynianu trimagnezu (2:3, mol/mol) jest wprawdzie mniejsza, zawiera on jednak więcej magnezu (15,9%), jest również dostępny w formie tabletek. Dobra rozpuszczalność w środowisku wodnym, stabilność i wysoka wchłanialność udokumentowana naukowo w badaniach *in vivo* powodują, że cytrynianu magnezu, w porównaniu z innymi związkami, jest najbardziej dostępnym preparatem stosowanym w suplementacji magnezu, zarówno ostrej, jak i przedłużonej.

Połączenia kompleksowe magnezu z aminokwasami w proporcji molowej od 1:1 do 1:3, określane jako chelaty aminokwasowe, stosowane są również jako suplementy zawierające organiczne związki magnezu. W opinii wydanej przez Komisję Europejską i *The Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food* (AFC) stwierdzono, że doustnie podany diglicynian magnezu w dawce 360 mg dziennie jest wchłaniany i wykorzystany przez organizm ludzki [22]. W dostępnym piśmiennictwie naukowym brak jednak do dziś badań *in vivo* dotyczących wchłaniania aminokwasowych chelatów magnezowych, a także szerszych i porównywalnych wyników badań poświęconych wchłanianiu różnych związków kompleksowych, w których stosowane byłyby podobne dawki magnezu, rodzaj związku, grupy badane, w tym ich liczebność, płeć, wiek, czas trwania suplementacji, dieta czy analizowany materiał biologiczny (surowica, osocze, mocz, ślina) [5].

Inne organiczne związki magnezu, jak glukonian, orotan, pidolan, taurynian czy treonian, mają niewielkie znaczenie jako suplementy magnezu, natomiast stanowią źródła anionów istotnych dla działania innych funkcji organizmu człowieka. Glukonian magnezu jest stosowany w połączeniu z mleczanem magnezu i witaminą B₆ lub glukonianem cynku. Orotan magnezu jest słabo rozpuszczalny w wodzie, jego znaczenie w uzupełnianiu niedoboru magnezu jest ograniczone, znajduje raczej zastosowanie jako suplement dostarczający orotanu, który pełni funkcję ochronną w świeżym zawale serca i może wywierać korzystny wpływ w niektórych typach kardiomiopatii [23–25]. Pidolan magnezu jest stosowany w uzupełnianiu niedoboru magnezu w połączeniu z cytrynianem magnezu i witaminą B₆. Treonian magnezu, zawierający wapń i witaminę D₃, łatwo pokonuje barierę krew–mózg, jest jedynym związkiem wchłanianym do układu nerwowego i zwiększającym stężenie Mg w płynie mózgowo-rdzeniowym, poprawia zdol-

ności kognitywne i uwarunkowaną niechęć do danego smaku u zwierząt [26, 27]. Biodostępność magnezu w połączeniu z tauryną powinna być, w ocenie panelu *European Food Safety Authority* (EFSA), podobna do innych organicznych suplementów magnezu z uwagi na dobrą rozpuszczalność tego związku w wodzie, jednak poza tą opinią brak w piśmiennictwie dowodów naukowych na jego istotne znaczenie w uzupełnianiu niedoboru magnezu [28]. Ilość tauryny dostarczanej w połączeniu z magnezem została uznana za bezpieczną dla organizmu. W odniesieniu do połączenia metioniny z magnezem opinia EFSA jest podobna [22].

Udział wody pitnej i mineralnej w uzupełnianiu niedoborów magnezu

Woda pitna dostarcza około 10% dobowego zapotrzebowania organizmu człowieka na magnez. Udział ten zmienia się w zależności od zawartości magnezu w wodzie, co wynika z różnic geograficznych, geologicznych, stopnia oczyszczenia i filtracji wody pitnej, spożycia wód mineralnych o różnym stopniu zmineralizowania. Spożywanie wody miękkiej, przegotowanej, demineralizowanej w różnego rodzaju zestawach do filtrowania, także w warunkach domowych, powoduje znaczne zmniejszenie ilości magnezu dostarczanego do organizmu. Z tego powodu spożycie wody mineralnej o średnim i wysokim stopniu mineralizacji, odpowiednio powyżej 500 mg/l i 1500 mg/l, oraz o zawartości magnezu około 100 mg/l, przy zachowaniu proporcji Ca:Mg około 2:1, może stanowić dodatkowe źródło łatwo przyswajalnego magnezu. Wyniki badań epidemiologicznych wykazały zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej serca w populacji o zmniejszonym spożyciu magnezu oraz odwrotną zależność ryzyka i śmiertelności z powodu chorób układu krążenia z twardością wody pitnej, w tym stężeniem magnezu w wodzie [29].

Przyczyny niedoboru magnezu

Jedną z najważniejszych przyczyn niedoboru tego pierwiastka jest zmniejszenie jego zawartości w diecie spowodowane skażeniem środowiska i niewłaściwym nawożeniem gleby. Konsekwencją tego zjawiska jest spadek zawartości magnezu w roślinach, które przyswajają go z gleby, czyli zbożach, warzywach i owocach. Kolejną przyczyną jest stosowanie środków konserwujących żywność oraz jej przetwarzanie. Technologiczna obróbka powoduje niemal całkowitą

utrata magnezu i innych składników mineralnych zawartych w nieprzetworzonej żywności. W krajach wysoko uprzemysłowionych podaż magnezu z żywnością zmniejszyła się drastycznie w XX wieku [30]. Średnie spożycie magnezu w tych krajach jest niewystarczające i często znacznie mniejsze niż zalecane dobowe dawki (RDA, *Recommended Dietary Allowances*) tego pierwiastka. Pokarmy z dużą zawartością tłuszczów, błonnika, fitynianów zmniejszają wchłanianie magnezu w przewodzie pokarmowym prawdopodobnie poprzez absorbowanie pierwiastka i zmniejszenie jego stężenia docierającego do jelita. Nadmiar fosforanów w pokarmach zwiększa wydalanie magnezu.

Do niedoborów magnezu w organizmie mogą doprowadzić także nadużywanie alkoholu i kawy oraz diety redukujące (ubogobiałkowa, z dużą zawartością błonnika czy bogata w wapń, który zmniejsza wchłanianie magnezu) [3]. Alkohol spożywany w nadmiarze zaburza wchłanianie i zwiększa zapotrzebowanie na magnez.

Do obniżenia stężenia magnezu w organizmie dochodzi również w przebiegu chorób przewodu pokarmowego polegających na zaburzeniach wchłaniania czy nadmiernym wydalaniu (np. jako efekt stosowania środków odwadniających). Deficyt ustrojowy tego pierwiastka może być spowodowany stosowaniem środków antykoncepcyjnych, antybiotyków, cytostatyków oraz leków psychotropowych i nasennych. Wyniki badań klinicznych wskazują, że przy stosowaniu leków moczopędnych dochodzi równocześnie do utraty potasu i magnezu [31].

Objawy niedoboru magnezu

Objawy braku magnezu są niecharakterystyczne i mogą dotyczyć wielu układów. Najczęściej stwierdzane są zaburzenia rytmu serca pod postacią łagodnych lub złośliwych arytmii komorowych oraz migotania przedsionków. Jony magnezu hamują napływ wapnia do komórek, działając podobnie jak antagoniści wapnia, stąd jego niedobór może być przyczyną rozwoju nadciśnienia tętniczego. Jednocześnie Mg wykazuje działanie protekcyjne na śródbłonek naczyń, wywierając bezpośredni wpływ wazodylatacyjny. Niski poziom tego pierwiastka może być przyczyną dolegliwości dławicowych z powodu kurczu mięśniówki naczyń wieńcowych, co może doprowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego. Niedobory Mg mogą być odpowiedzialne również za odczuwanie stanu ciągłego zmęczenia i braku energii, za spadek nastroju, depresję i trudności w koncentracji lub nadmierną drażliwość. Charakterystycznym

objawem braku tego pierwiastka są tiki nerwowe (np. drganie powieki) z powodu zwiększenia pobudliwości nerwowo-mięśniowej, jak również skurcze łydek, drętwienie i mrowienie kończyn dolnych, wypadanie włosów oraz łamliwość paznokci.

Rola magnezu w nadciśnieniu tętniczym

Wyniki wielu badań klinicznych wskazują na istotną rolę magnezu w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wywiera on bezpośredni wazodylatacyjny wpływ na śródbłonek naczyń, powodując zmniejszenie oporu obwodowego. Jony Mg regulują napływ wapnia do wnętrza komórki, współzawodnicząc z jonami wapnia o miejsce wiązania w błonie komórkowej. Magnez działa więc jak antagonistą wapnia, redukując zwiększone napięcie i reaktywność naczyń [32–35]. W wielu pracach potwierdzono zależność między suplementacją Mg a obniżeniem ciśnienia tętniczego. Wu i wsp. [36] wykazali spadek wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) o 3–7 mm Hg, a rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) o 1–3 mm Hg po 4-tygodniowym leczeniu magnezem w dawce 70 mg/d. Również Purvis i wsp. [37] stwierdzili większy efekt hipotensyjny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych diuretykami tiazydowymi lub pętlowymi po dodaniu Mg do terapii. W kolejnej pracy stwierdzono zmniejszenie aktywności układu współczulnego po suplementacji Mg, stąd niektórzy autorzy proponują, aby dołączyć preparaty magnezu do terapii hipotensyjnej u pacjentów narażonych na nadmierny stres [38, 39]. Amerykańscy badacze w swojej najnowszej pracy opublikowanej w 2013 roku udowodnili niekorzystny wpływ diety ubogiej w magnez na ryzyko rozwoju nadciśnienia, miażdżycy, udaru mózgu i niewydolności serca. Zwracają uwagę, że w ciągu 100 lat, od 1900 roku, nastąpił drastyczny spadek zawartości magnezu w diecie (szczególnie w wodzie pitnej) z 450 mg/dobę do około 180–230 mg/dobę. Już krótkotrwały niedobór Mg^{2+} w diecie szczurów powoduje zwiększenie aktywności sfgomielinaz mięśni gładkich naczyń oraz nasilenie ekspresji protoonkogenów (c-Fos i c-Jun, p65 i c-Rel składników NF- κ B w sercu i mięśniach gładkich), co aktywuje proces zapalny odpowiedzialny za rozwój miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. W badaniu wykazano mniejszą liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na obszarach z twardą wodą, czyli z dużą zawartością Mg^{2+} i Ca^{2+} . Niewielka nawet zawartość magnezu w wodzie (15–50 mg/l/d.) działa protekcyjnie na mięsień sercowy i śródbłonek naczyniowy. Podsumowując, autorzy zalecają wzbogacanie wody

w ten pierwiastek [40]. PREVENT *Study* to kolejne prospektywne badanie przeprowadzone na grupie 6000 osób, w którym oceniano wpływ Mg na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. Przed włączeniem do badania u każdego pacjenta oznaczono stężenie magnezu w surowicy krwi oraz w dobowej zbiorce moczu. Po 7 latach obserwacji u 1100 osób rozwinęło się nadciśnienie tętnicze. Po uwzględnieniu wieku i płci ryzyko rozwoju nadciśnienia było odwrotnie proporcjonalne do ilości Mg wydalonego z moczem. Każdy wzrost wydalania magnezu z moczem o 2,72 mmol/dobę wiązał się z niższym o 21% ryzykiem rozwoju nadciśnienia. Nie wykazano korelacji między stężeniem magnezu w surowicy a ryzykiem wystąpienia nadciśnienia, dlatego dobowe wydalanie magnezu z moczem może być lepszym wskaźnikiem niedoboru tego pierwiastka w diecie niż jego poziom w osoczu [41].

Jee i wsp. [42] przeprowadzili metaanalizę 20 badań, w których podawano Mg w dawkach 10–40 mmol/dobę (mediana 15,4 mmol/d.). Uzyskany efekt hipotensyjny był niewielki (spadek SBP o 0,6 mm Hg i DBP o 0,8 mm Hg) i zależał od zastosowanej dawki magnezu. Każde zwiększenie dawki o 10 mmol/dobę powodowało obniżenie SBP o 4,3 mm Hg i DBP o 2,3 mm Hg. Również w badaniach Michona [43] suplementacja Mg w dawce 320 mg/dobę u chorych z nadciśnieniem tętniczym i obniżonym stężeniem zjonizowanego Mg w surowicy powodowała obniżenie SBP o 15–20 mm Hg i DBP o 5–9 mm Hg. W swojej pracy Gao i wsp. [44] na podstawie badania echokardiograficznego podzielili pacjentów z nadciśnieniem tętniczym na dwie grupy: z prawidłową i z upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu magnezu w surowicy krwi pomiędzy grupami. Jednakże u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową wykazano istotnie statystycznie niższą zawartość magnezu w komórce limfocyta. Wyniki te wskazują, że poziom Mg w surowicy może nie odzwierciedlać jego wewnątrzkomórkowego stężenia i może nie być dobrym wykładnikiem upośledzenia rozkurczu lewej komory. Autorzy wykazali dodatnią korelację stopnia upośledzenia rozkurczowego lewej komory z zawartością Mg w komórce, a ujemną ze wskaźnikiem masy lewej komory. W dużym prospektywnym amerykańskim badaniu *Women's Health Study* po 10 latach obserwacji wykazano istotne statystycznie niższe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u zdrowych kobiet, które spożywały magnez w dawce powyżej 400 mg/dobę, w porównaniu z kobietami, których dieta zawierała tylko 200 mg tego pierwiastka [45].

Podsumowując rolę Mg w nadciśnieniu tętniczym, można stwierdzić, że skuteczność hipotensyjna ma-

gnezu jest istotna, stąd powinien on być preparatem uzupełniającym terapię, szczególnie wśród chorych leczonych diuretykami. Suplementacja magnezu jest wskazana w ciąży w stanie przedrzucawkowym oraz w nadciśnieniu tętniczym wywołanym nadmiernym spożyciem alkoholu.

Magnez a zespół metaboliczny i cukrzyca

Magnez redukuje ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego (obserwacja na 4500 populacji) oraz zmniejsza nasilenie procesu zapalnego, obniżając ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe [46]. Songa i wsp. [47] oceniali ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego u kobiet powyżej 45. roku życia w zależności od zawartości Mg w diecie. Wysokie spożycie Mg (> 400 mg/d.) zmniejszyło chorobowość o 27% oraz spowodowało spadek stężenia białka C-reaktywnego. Cukrzyca typu 2 jest związana z zewnątrz- i wewnątrzkomórkowym niedoborem magnezu. Wyniki badań epidemiologicznych potwierdziły dużą częstość występowania hipomagnezemu u osób z cukrzycą typu 2, szczególnie w przypadku złej kontroli poziomu glikemii oraz towarzyszących powikłań mikro- i makronaczyniowych [48]. Barbagallo i wsp. [49] zaobserwowali niższy poziom jonów Mg w surowicy u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki 2 metaanaliz Larssona i Donga [50, 51] wykazały istotną statystycznie ujemną korelację między wysokim spożyciem magnezu a ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Hipomagnezemia była z kolei niezależnym czynnikiem, mogącym powodować upośledzoną tolerancję glukozy. Autorzy zaobserwowali spadek wewnątrzkomórkowego i zjonizowanego poziomu Mg przy prawidłowym jego stężeniu w surowicy. Zwracają uwagę, że powszechnie stosowane oznaczenie magnezu w surowicy krwi nie odzwierciedla stanu magnezu ogólnoustrojowego. W 2013 roku w Szanghaju przeprowadzono przekrojowe badanie chorych na cukrzycę, których podzielono na 3 grupy w zależności od stężenia Mg w surowicy. Wykazano istotny statystycznie związek między występowaniem mikroalbuminurii a niskim stężeniem magnezu w surowicy [52]. W australijskim badaniu przeprowadzonym w 2010 roku wykazano 10-krotnie częstsze występowanie hipomagnezemu u pacjentów z nowo wykrytą cukrzycą, a 8-krotnie częstsze u pacjentów ze zdiagnozowaną już wcześniej i leczoną cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną [53]. W innej dużej grupie młodych dorosłych

Amerykanów uczestniczących w badaniu CARDIA wykazano odwrotną korelację między wysokim spożyciem Mg a ryzykiem pojawienia się cukrzycy [54].

Rola magnezu w profilaktyce udaru mózgu

Znany jest związek między długotrwałym spożyciem magnezu w diecie a częstością występowania udaru mózgu. Na podstawie 8-letniej obserwacji ponad 40 000 mężczyzn stwierdzono zmniejszone ryzyko udaru mózgu u osób poddanych stałej suplementacji Mg. Zależność ta jest jeszcze silniejsza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia, co udokumentowano w badaniu *Nurses' Health Study*, obejmującym 85 764 kobiety [55].

Rola magnezu w zaburzeniach rytmu serca

Magnez od dawna jest stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu, jednakże mechanizm jego antyarytmicznego działania nie jest do końca znany. Jon magnezu może wnikać do kanału wapniowego typu L, co powoduje zmniejszenie szybkości ruchu jonów przez ten kanał. Takie działanie czyni go fizjologicznym antagonistą wapnia [56]. Konsekwencją jest zwolnienie czynności serca [57]. Pośrednio Mg może także wpływać na aktywność kanałów potasowych, poprzez zmianę stanu depolaryzacji błony komórkowej prowadzącą do wydłużenia potencjału czynnościowego. Wykazano skuteczność dożylniej infuzji Mg podczas napadu częstoskurczu nadkomorowego. W mechanizmie wydłużenia odstępu RR i zwolnienia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego doszło do przywrócenia rytmu zatokowego [58–61].

Wyniki metaanalizy 17 badań wykazały zmniejszenie ryzyka wystąpienia migotania przedsionków o około 30% po profilaktycznym podaniu preparatów magnezu u chorych przed operacją kardiologiczną [62].

Hipomagnezemia jest rozpoznawana w 20–50% u chorych z napadowym migotaniem przedsionków, stąd suplementację tego pierwiastka często stosuje się w terapii i prewencji nawrotu arytmii [63, 64]. Onalan i wsp. [65] na podstawie metaanalizy obejmującej wyniki 9 badań wykazali, że w zakresie kontroli częstości rytmu zatokowego ($\leq 100/\text{min}$) Mg okazał się równie skuteczny jak amiodaron i diltiazem, istotnie przewyższając pla-

cebo oraz werapamil. Magnez jest także skuteczniejszy od placebo i werapamilu w przywracaniu rytmu zatokowego.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Shiga w 2004 roku wskazywały na korzystne antyarytmiczne działanie Mg u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych, czego nie potwierdzili Khan i wsp. w najnowszej metaanalizie z 2013 roku. Nie znaleziono związku między podawaniem magnezu a częstością występowania komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu u pacjentów po operacji wszczęcia bypassów [66].

W badaniu MAGICA oceniono wpływ suplementacji magnezu i potasu u chorych z arytmia komorową. Stwierdzono, że 3-tygodniowa doustna terapia Mg w dawce 6 mmol i potasem w dawce 12 mmol istotnie zmniejszyła częstość arytmii [67]. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2013 roku dotyczących postępowania u chorych z arytmia komorową i prewencji nagłego zgonu zaleca się stosowanie Mg i K dożylnie w ostrych przypadkach lub doustnie w przewlekłej suplementacji. Algorytm postępowania w zatrzymaniu krążenia także przewiduje dożylne podanie $MgSO_4$ w dawce 1–2 g w przypadkach częstoskurczu komorowego czy migotania komór [68].

Rola magnezu w depresji

Pierwsze doniesienia o korzystnym działaniu siarczany magnezu u pacjentów z depresją zostały opublikowane prawie 100 lat temu. Wyniki licznych badań klinicznych potwierdziły wstępne obserwacje, że preparaty Mg wydają się cennym dodatkiem w leczeniu depresji. Wyniki badań klinicznych są niejednoznaczne. Niektórzy autorzy twierdzą, że nie ma związku między stężeniem Mg w surowicy a rozwojem depresji. W piśmiennictwie istnieją też doniesienia wskazujące na wręcz wysokie stężenie Mg w osoczu u pacjentów z depresją, ale najwięcej jest prac podkreślających związek obniżonego magnezu z tą jednostką chorobową. Nechifor [69] zaobserwował pozytywną korelację między niskim stężeniem Mg w erytrocytach a stopniem ciężkości depresji mierzonym w skali Hamiltona. Ten sam autor zaobserwował niższe stężenie Mg w erytrocytach u dorosłych pacjentów z depresją, mimo leczenia antydepresantami (amitryptylina, sertralina), które — jak udowodniono — zwiększają stężenie magnezu. Wyniki randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego przez Barragan-Rodrigueza i wsp. [70] wykazały, że 12-tygodniowa suplementacja 5-procentowego roztworu chlorku magnezu u star-

szych pacjentów z depresją i cukrzycą typu 2 wywiera efekt terapeutyczny podobny do 50 mg imipraminy. Mechanizm działania przeciwdepresyjnego Mg nie został do końca poznany. Prawdopodobnie kation ten reguluje aktywność receptorów NMDA i GABA, które odgrywają ważną rolę w supresji hipokampa i uwalnianiu hormonu adrenokortykotropowego. Oddziałuje również na oś układ limbiczny—podwzgórze—przysadka—nadnercza, której funkcjonowanie jest zaburzone u chorych z depresją [71]. Eby i wsp. [72] wykazali skuteczność suplementacji Mg u pacjentów z depresją i osób z zespołem chronicznego zmęczenia. Z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa preparaty magnezu wydają się cennym dodatkiem do farmakologicznego arsenału leczenia depresji. Autorzy zalecają, aby pacjenci przyjmowali preparaty Mg, z wyjątkiem tlenku magnezu, w dawce 600–800 mg.

Objawy nadmiaru magnezu

Organizm może szybko i skutecznie usunąć nadmiar magnezu przez nerki. W związku z tym działanie toksyczne ze względu na zwiększenie ilości dostarczanej z pożywieniem jest mało prawdopodobne, z wyjątkiem pacjentów z niewydolnością nerek. Nadmierne spożycie soli Mg może jednak spowodować biegunkę i odwodnienie. Inne poważne skutki uboczne nadmiaru magnezu to nudności, osłabienie, podwójne widzenie, niewyraźna mowa lub paraliż, jednak były one obserwowane głównie u osób, którym podawano go dożylnie.

Podsumowanie

Niedobór magnezu w organizmie człowieka wynika ze zmniejszenia jego zawartości w diecie zawierającej wysoko przetworzoną żywność, zmniejszonego wchłaniania lub nadmiernego wydalania w przebiegu chorób układu pokarmowego, stosowania leków moczopędnych i innych przyczyn. Jak wskazują badania kliniczne, niedobór magnezu ma istotny związek z rozwojem nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego, cukrzycy, zaburzeń rytmu serca, udarem, depresją. Suplementacja magnezu pozwala uzupełnić jego niedobór i zapewnić prawidłowy przebieg wielu procesów metabolicznych. Wchłanianie jonu magnezu podanego w suplementacji zależy od jego chemicznej formy, rozpuszczalności w wodzie, dawki, sposobu podawania, obecności innych związków wspomagających wchłanianie, głównie witaminy B6. W suplementacji magnezu

stosuje się jego związki nieorganiczne i organiczne. Wchłanianie magnezu podanego w postaci związku nieorganicznego jest niewielkie dla tlenku i węgla, większe dla siarczynu i chlorku. Znacznie lepszą biodostępność stwierdzono dla soli kompleksowych jonu magnezu z organicznymi kwasami, zwanych chelatami. Najczęściej stosowanymi w nich ligandami organicznymi jonu magnezu są cytrynian, glukonian, glicynian, wodorooasparaginian. Chelat magnezu z cytrynianem (w proporcji molowej 1:1) posiada najlepszą wchłanianiałość udokumentowaną naukowo w warunkach *in vivo*. Dobra rozpuszczalność, stabilność i biodostępność powodują, że cytrynian magnezu, w porównaniu z innymi związkami, jest najbardziej dostępnym preparatem stosowanym w suplementacji magnezu, zarówno ostrej, jak i przedłużonej.

Streszczenie

Magnez (Mg) jest jednym z najważniejszych kationów wewnątrzkomórkowych organizmu. Katalizuje wiele reakcji przemiany węglowodanowej, białkowej i tłuszczowej. Wyniki badań wskazują, że dieta większości osób nie zawiera wystarczającej ilości pokarmów bogatych w magnez. Prawidłowe stężenie Mg w osoczu krwi wynosi 0,65–1,25 mmol/l.

Niedobór magnezu jest powszechnie rozpoznawany w krajach uprzemysłowionych i wynika ze zmniejszenia jego zawartości w wysoko przetworzonej żywności. Dobbwe zapotrzebowanie na magnez wzrasta w stresie, w czasie wysiłku fizycznego, w ciąży i w okresie karmienia. Wchłanianie jonu magnezu podanego w suplementacji zależy od jego chemicznej formy, obecności nieorganicznego anionu lub organicznego ligandu, rozpuszczalności w środowisku wodnym, trwałości związku, obecności witaminy B₆ i jonów potasu, dawki magnezu i sposobu podawania. W pracy omówiono biodostępność organicznych i nieorganicznych związków magnezu, skład wybranych suplementów i zawartość w nich jonów magnezu. Kompleksy Mg z organicznymi ligandami są bardziej stabilne w kwaśnym środowisku, lepiej wchłaniają się w jelicie cienkim, wykazując dobrą biodostępność jonów magnezu. Przedstawiono dane dotyczące lepszego wchłaniania organicznych związków magnezu, głównie cytrynianu, w porównaniu z innymi suplementami.

Niedobór Mg może powodować zaburzenia rytmu serca, ale również spadek nastroju i depresję. Wyniki wielu badań klinicznych wskazują na istotną rolę Mg w rozwoju nadciśnienia tętniczego i udaru. Wywiera on bezpośredni wazodylatacyjny wpływ na śródbł-

nek naczyń poprzez regulację napływu wapnia do wnętrza komórki. W wielu pracach potwierdzono zależność między suplementacją Mg a obniżeniem ciśnienia tętniczego. Skuteczność hipotensyjna magnezu jest niewielka, stąd może on być jedynie preparatem uzupełniającym terapię. Magnez zmniejsza również ryzyko rozwoju cukrzycy i zespołu metabolicznego. Polskie i Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego zalecają stosowanie diety DASH, która przy dostarczaniu 2100 kcal zawiera około 500 mg Mg⁺² i nie wymaga dodatkowego przyjmowania preparatów magnezu.

słowa kluczowe: magnez — niedobór, nadciśnienie tętnicze, suplementacja

Nadciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 6, strony: 447–459

Piśmiennictwo

- Guerrera M.P., Volpe S.L., Mao J.J. Therapeutic uses of magnesium. *Am. Fam. Phys.* 2009; 80: 157–162.
- Institute of Medicine (IOM). Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin d and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
- Jablecka A., Korzeniowska K., Skołuda A., Cieślęwicz A. Preparaty magnezu. *Farmacja Współczesna* 2011; 4: 29–32.
- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Witkowski M., Hubert J., Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magn. Res.* 2011; 24: 163–180.
- Jahnen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics. *Clin. Kidney* 2012; 5 (supl. 1): 3–14.
- Elin R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magn. Res.* 2010; 23: 194–198.
- Mooren F.C., Golf S.W., Voelker K. Effect of magnesium on granulocyte function and on the exercise induced inflammatory response. *Magn. Res.* 2003; 16: 49–58.
- Arnaud M.J. Update on the assessment of magnesium status. *Br. J. Nutr.* 2008; 99 (supl. 3): S24–S36.
- Elin R.J. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis. Mon.* 1988; 34: 161–218.
- Skoog D.A., West D.M., Holler F.J., Crouch S.R. Complexation and precipitation reactions and titrations. W: *Fundamentals of Analytical Chemistry*. Thomson Learning, Inc, USA 2013: 400–402.
- Saris N.E., Mervaala E., Karppinen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta* 2000; 294: 1–26.
- Maguire M.E., Cowan J.A. Magnesium chemistry and biochemistry. *Biomaterials* 2002; 15: 203–210.
- Lindberg J.S., Zobitz M.M., Poindexter J.R., Pak C.Y.C. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J. Am. Coll. Nutr.* 1990; 99: 48–55.
- Muehlbauer B., Schwenk M., Coram W.M. i wsp. Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 40: 437–438.

16. Walker A.F., Marakas G., Christie A., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomized, double-blind study. *Magn. Res.* 2003; 16: 183–191.
17. Carpenter T.O., DeLucia M.C., Zhang J.H. i wsp. A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplementation on bone mineral content in healthy girls. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2006; 91: 4866–4872.
18. Stendig-Lindberg G., Tepper R., Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magn. Res.* 1993; 6: 155–163.
19. Firoz M., Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magn. Res.* 2001; 14: 257–262.
20. DiSilvestro R.A. Handbook of minerals as nutritional supplements. Taylor & Francis e-Library, 2005: 22–33.
21. Coudray C., Rambeau M., Feillet-Coudray C. i wsp. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using stable isotope approach. *Magn. Res.* 2005; 18: 215–223.
22. Opinion on certain bisglycinates as sources of copper, zinc, calcium, magnesium and glycinate nicotinate as source of chromium in foods intended for the general population (including food supplements) and foods for particular nutritional uses. Scientific Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. *EFSA J.* 2008; 718: 1–26.
23. Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Int. J. Cardiol.* 2009; 131: 293–295.
24. Classen H.G. Magnesium orotate — experimental and clinical evidence. *Rom. J. Intern. Med.* 2004; 42: 491–501.
25. Rosenfeldt F.L. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998; 12 (supl. 2): 147–152.
26. Abumaria N., Yin B., Zhang L. i wsp. Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala. *J. Neurosci.* 2011; 31: 14 871–14 881.
27. Mickley G.A., Hoxha N., Luchsinger J.L., Rogers M.M., Wiles N.R. Chronic dietary magnesium-L-threonate speeds extinction and reduces spontaneous recovery of a conditioned taste aversion. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013; 106: 16–26.
28. Iron (II) taurate, magnesium taurate and magnesium acetyl taurate as sources of iron or magnesium added for nutritional purposes in food supplements. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. *EFSA J.* 2009; 947: 1–30.
29. Marx A., Neutra R.R. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiol. Rev.* 1997; 19: 258–272.
30. Altura B.M., Altura B.T. Cardiovascular risk factors and magnesium: relationships to atherosclerosis, ischemic heart disease and hypertension. *Magn. Trace Elem.* 1991; 10: 182–192.
31. Dudka H. Magnez. Pierwiastek energii. Wydawnictwo Eneteia, Warszawa 1999.
32. Olszowski W., Głuszek J. Rola magnezu w naciśnieniu tętniczym. *Naciśnienie Tętnicze* 2007; 11: 536–544.
33. Touyz R.M. Magnesium and hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15: 141–144.
34. Laurant P., Touyz R.M. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1177–1191.
35. Touyz R.M. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol. Aspects Med.* 2003; 24: 107–136.
36. Wu G., Tian H., Han K. i wsp. Potassium, magnesium supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2006; 28: 489–497.
37. Purvis J.R., Movahed A. Magnesium disorders and cardiovascular diseases. *Clin. Cardiol.* 1992; 5: 556–568.
38. Itoh K., Kawasaki T., Nakamura M. The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Br. J. Nutr.* 1997; 78: 737–750.
39. Durlach J., Durlach V. Magnesium and blood pressure. *Magn. Res.* 1992; 5: 147–153.
40. Burton M.A., Shah N.C., Shah G.J. Magnesium deficiency upregulates sphingomyelinases in cardiovascular tissues and cells: cross-talk among protooncogenes, Mg²⁺, NF-κB and ceramide and their potential relationships to resistant hypertension, atherogenesis and cardiac failure. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2013; 6: 861–879.
41. Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J. The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study. *Hypertension* 2013; 61: 1161–1167.
42. Jee S.H., Miller III E.R., Guallar E., Singh V.K., Appel L.J., Klag M.J. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 691–696.
43. Michon P. Poziom frakcji całkowitej i zjonizowanej magnezu na podstawie analizy biochemicznej krwi i włosów oraz wpływ suplementacji magnezu (Słow Mag B6) na wybrane parametry w chorobie naciśnieniowej u pacjentów leczonych różnymi grupami leków. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2002; 48: 85–97.
44. Gao X.R., Wang M.D., He X.Y. i wsp. Decreased intralymphocytic magnesium content is associated with diastolic heart dysfunction in patients with essential hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2011; 147: 331–334.
45. Kupetsky-Rincon E.A., Uitto J. Magnesium: novel applications in cardiovascular disease — a review of the literature. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 61: 102–110.
46. He K., Liu K., Daviglus M.L. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006; 113: 1675–1682.
47. Song Y., Ridker P.M., Manson J.E. i wsp. Magnesium intake. C-reactive protein and the prevalence of metabolic syndrome in middle aged and older U.S. woman. *Diabetes Care* 2005; 28: 1438–1444.
48. Pham P.C.T., Pham P.M.T., Pham S.V. i wsp. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 366–373.
49. Barbagallo M., Di Bella G., Brucato V. i wsp. Serum ionized magnesium in diabetic older persons. *Metabolism* 2013; 12: 3–7.
50. Larsson S.C., Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J. Intern. Med.* 2007; 262: 208–214.
51. Dong J.Y., Xun P., He K. i wsp. Magnesium intake and risk of type2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2011; 34: 2116–2122.
52. Xu B., Sun J., Deng X. i wsp. Low serum magnesium level is associated with microalbuminuria in Chinese diabetic patients. *Science* 2013; 12: 117–123.
53. Simmons D., Joshi S., Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2010; 87: 261–266.
54. Kim D.J., Xun P., Liu K. i wsp. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2604–2610.

55. Iso H., Stampfer M.J., Manson J.E. i wsp. Prospective study of calcium, potassium and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999; 30: 1772–1779.
56. Hess P., Lansman J., Tsien R. Calcium channel selectivity for divalent and monovalent actions. *J. Gen. Physiol.* 1986; 88: 293.
57. Headrick J., McKirdy J., Willis R. Functional and metabolic effects of extracellular magnesium in normoxic and ischemic myocardium. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: H917.
58. Wesley Jr R., Haines D., Lerman B., DiMarco J., Crampton R. Effect of intravenous magnesium sulphate on supraventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 1129–1131.
59. Stiles M., Sanders P., Disney P. i wsp. Differential effects of intravenous magnesium on atrioventricular node conduction in supraventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1249–1253.
60. Seger P., Widerhorn J., Petersen R. i wsp. Prospective evaluation of parenteral magnesium sulphate in the treatment of patients with reentrant AV supraventricular tachycardia. *Am. Heart J.* 1990; 119: 308–316.
61. Viskan S., Belhassen B., Sheps D., Laniado S. Clinical and electrophysiological of magnesium sulphate on paroxysmal supraventricular tachycardia and comparison with adenosine triphosphate. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 879–885.
62. Shiga T., Wajima Z., Inoue T. i wsp. Review: magnesium prophylaxis after cardiac surgery reduces the risk of arrhythmia and atrial fibrillation. *Am. J. Med.* 2004; 17: 325–333.
63. DeCarli C., Sprouse G., Larosa J. Serum magnesium levels in symptomatic atrial fibrillation and their relation to rhythm control by digoxin. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 956–959.
64. Reinhart R., Marx J., Brose S., Haas R. Myocardial magnesium: relation to laboratory and clinical variables in patients undergoing cardiac surgery. *JACC* 1991; 17: 651–656.
65. Onalan O., Ctystal E., Douulah A. i wsp. Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 1726–1732.
66. Khan A.M., Lubitz S.A., Sullivan L.M., Sun J.X., Levy D. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2013; 127: 33–38.
67. Zehender M., Meinertz T., Faber T. i wsp. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1028–1034.
68. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *JACC* 2006; 48: e247–e346.
69. Nechifor M. Magnesium in major depression. *Magnes. Res.* 2009; 22: 163S–166S.
70. Barragan-Rodriguez L., Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes. Res.* 2008; 21: 218–223.
71. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr. Neurosci.* 2002; 5: 375–389.
72. Eby G.A., Eby K.L. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med. Hypotheses* 2006; 67: 362–370.