Utjecaj tvrdoće vode i magnezija na pojavnost kardiovaskularnih bolesti

Marković, Željka

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:441301

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Željka Marković

Utjecaj tvrdoće vode i magnezija na pojavnost kardiovaskularnih bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada Škole narodnog zdravlja "Andrija Štampar" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Ankice Senta Marić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

WHO- World Health Organization- Svjetska zdravstvena organizacija

Mg- Magnezij

$CaCO_3$ – Kalcijev karbonat

NIDDM- Noninsulin-dependent diabetes mellitus- dijabetes melitus neovisan o inzulinu

ATP- Adenozin-3-fosfat

PTH- Paratiroidni hormon

TNF- Tumor necrosis factor

CRP- C-reaktivni protein

AI- Adequate Intake-adekvatan unos

RDA- Recommended Dietary Allowance- preporučene dnevne potrebe

UL- Tolerable Upper Intake Level-najveći sigurnosni dnevni unos

EAR- Estimated Average Requirement-prosječni dnevni unos

NMDA- N-methyl-D-aspartate

NF KB-nuklearni faktor-Kappa B

COX-2 cyclo-oxygenase-2

iNOS-inducible nitric oxide synthase

PAF- platelet-activating factor-čimbenik aktivacije trombocita

CIMT- carotid intima-media thickness-stanjenje intime medije karotide

8-OhdG- 8-hydroxy-2' –deoxyguanosine

RCT- randomized clinical trial- randomizirani klinički pokus

SGA- small for gestational age- novorođenče premalo za dob

FDA- US Food and Drug Administration

SADRŽAJ

SAŽETAK i
SUMMARY ii
1. UVOD 1
2. TVRDOĆA VODE 3
2.1. Studije o povezanosti tvrdoće vode i kardiovaskularnih bolesti 5
3. IZVOR KALCIJA I MAGNEZIJA 7
3.1. Hrana kao izvor kalcija i magnezija 7
3.2. Voda kao izvor kalcija i magnezija 10
3.2.1. Podzemne vode kao izvor kalcija i magnezija 11
3.2.2. Flaširane mineralne vode kao izvor kalcija i magnezija 11
4. UTJECAJ KALCIJA I MAGNEZIJA NA ZDRAVLJE 14
4.1. Kalcij 16
4.2. Magnezij 16
4.2.1. Dijagnosticiranje manjka magnezija 18
4.2.2. Eksperimentalni aspekt deficita magnezija na životinjama 19
4.2.3. Deficit magnezija u kliničkoj praksi 23
5. ZAKLJUČAK 33
6. ZAHVALA 34
7. LITERATURA 35
8. ŽIVOTOPIS 51

Utjecaj tvrdoće vode i magnezija na pojavnost kardiovaskularnih bolesti

Željka Marković

SAŽETAK

Istraživanja sugeriraju na inverznu povezanost između tvrdoće vode, s posebnim naglaskom na sadržaj magnezija u vodi za piće, i smanjenja mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti. Podzemna voda Grada Zagreba spada u tvrdu vodu. Gledajući globalno Hrvatska ima veću koncentraciju minerala u vodi za piće. Procesi kojima se regulira zdravstvena ispravnost vode za piće mogu pridonijeti nižim koncentracijama magnezija. Voda obogaćena magnezijem dovodi do povrata koncentracije serumskog magnezija na normalne vrijednosti. Magnezij iz vode je biološki dostupniji od magnezija iz hrane. Svjetska zdravstvena organizacija sugerira na dobrobit mineralnih voda kao nadomjestak za neadekvatan unos minerala putem hrane i pića. Mineralna voda bogata magnezijem se nalazi u smjernicama za dijabetičku prehranu i prehranu kod hipertenzije. Kohortne studije su pokazale da hipomagnezijemija dovodi do 66% većeg rizika za razvoj zatajenja srca i do 50% veće šanse razvoja atrijske fibrilacije. Deficit magnezija potiče funkciju neutralne sfingomijelinaze, 8-OhdG i inducira oksidativno oštećenje DNA što se posljedično povezuje s aterogenezom i kardiovaskularnim bolestima. Dokazano je da je deficit magnezija čest u općoj populaciji s obzirom na prehrambene navike suvremenog društva i nedostatan unos tekućine. Dugotrajno uzimanje inhibitora protonske pumpe inducira hipomagnezijemiju koja se prezentira kao supraventrikularna tahikardija. Diuretici koji se često koriste u kardiovaskularnim bolestima uzrokuju deficit magnezija. Preporuke za pacijente bi trebale uključiti dnevnu konzumaciju namirnica bogatih magnezijem poput badema i mineralnu vodu bogatu magnezijem.

Ključne riječi: deficit magnezija, kardiovaskularne bolesti, mineralna voda bogata magnezijem

Effect of water hardness and magnesium on the incidence of cardiovascular diseases

Željka Marković

SUMMARY

Studies suggest inverse association between water hardness, specially water magnesium, and decreased cardiovascular mortality. Groundwater of Zagreb is classified as hard water. Croatia has water high in minerals, compared globally. The processes that regulate the health safety of drinking water can contribute to lower concentrations of magnesium. Water high in magnesium leads to the recovery of serum magnesium to normal. Waterborne magnesium is known to be more bioavailable than magnesium obtained from food. The World Health Organization suggests the benefit of mineral water as a substitute for inadequate intake of minerals through food and drinks. Mineral water high in magnesium is in the guidelines for diabetic diet and nutrition in hypertension. Cohort studies have shown that hypomagnesaemia leads to a 66% higher risk of developing heart failure and up to 50% greater chance of developing atrial fibrillation. Magnesium deficiency upregulates neutral sphingomyelinase, 8-OHdG and induces oxidative DNA damage which has relevance to atherogenesis and cardiovascular diseases. Magnesium deficiency is common among general population due to dietary habits of modern society and insufficient fluid intake. Long-term use of proton pump inhibitors induces hypomagnesaemia which is presented as supraventricular tachycardia. Diuretics, commonly used in cardiovascular diseases treatment lead to magnesium deficiency. A recommendation for patients should include daily consumption of dietary products rich in magnesium such as almonds and mineral water high in magnesium.

Keywords: magnesium deficiency, cardiovascular diseases, mineral water high in magnesium

1. UVOD

Jedan od najdominantnijih demografskih procesa koji obilježava suvremeno razvijeno društvo je starenje stanovništva. Mnogi ljudi u dobi od 65 godina pokazuju znakove metaboličkih promjena, ateroskleroze, hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2 koji posljedično dovode do srčanog zatajenja u dobi od 75- 85 godina. Svi navedeni procesi su eksperimentalno i klinički povezani s deficitom magnezija (Mg) (Altura i Altura 2007). Proces starenja je povezan s povišenom razinom proinflamatornih citokina u tkivu i stanicama. Nedavna istraživanja na životinjskim modelima koji su bili izloženi deficitu magnezija pokazala su da je deficit magnezija povezan s povišenom razinom proinflamatornih citokina kao što su Interleukin 1 (IL-1) , Interleukin 6 (IL-6) i Tumor necrosis factor (TNF) (Altura i sur. 2013). Za TNF-alfa je poznato da djeluje supresivno na aktivnost telomeraze (Lin i sur. 2012). Nekoliko epidemioloških studija u Sjevernoj Americi i Europi su pokazala da ljudi unose manje od 30-50% preporučenog dnevnog unosa magnezija (Altura i Altura 2007). Također 60-80% Amerikanaca unosi svega 185-235 mg magnezija dnevno (Altura i Altura 2007). Preporučeni dnevni unos iznosi 375 mg. Istraživanja na životinjama iz 2014. godine pokazuju jaku povezanost između smanjene aktivnosti telomeraze u kardiovaskularnom tkivu i sniženih serumskih vrijednosti magnezija, povišene razine sfingomijelinaze, tumor supresorskog proteina 53 (p53) i 8-hydroxy-2' –deoxyguanosine (8-OhdG) (Shah i sur. 2014). Pojačano stvaranje 8-OhdG u kardiovaskularnom tkivu u uvjetima snižene serumske vrijednosti magnezija podupire hipotezu da bi deficit magnezija mogao biti povezan s mutacijom genoma (Shah i sur. 2014). Smanjenje dužine telomera nije povezano samo sa sniženim vrijednostima magnezija već i drugim čimbenicima poput pušenja (Valdes i sur. 2005) ili visokog BMI (O'Callaghan i sur. 2009). Voda čini oko 70% čovjekove mase te ima ulogu u svim biološkim procesima. Biološke makromolekule (bjelančevine, nukleinske kiseline, polisaharidi) sadrže čvrsto vezanu vodu, koja je nužna za njihovu biološki aktivnu konformaciju. Voda je bitna u funkcioniranju enzima i supstrat je hidrolitičkim reakcijama, a nusprodukt u biosintetskim reakcijama. Magnezij je esencijalan za ljudski organizam. Hrana je osnovni izvor magnezija. Prehrambeni proizvodi bogati magnezijem uključuju ponajprije orašaste plodove poput badema. Rafinirana hrana može biti uzrok gubitka magnezija (Stevanović i Nekić 2006). S obzirom da prehrambene navike uvelike utječu na nedostatan unos magnezija (WHO 2009) nameće se zaključak da bi unos Mg putem vode za piće mogao biti od važnosti posebno ako se

uzme u obzir da 1-2 L vode dnevno može povećati dnevni unos Mg za 20-40% (Altura BM 1985). Voda za piće, bilo da se radi o vodi iz vodovoda ili flaširanoj vodi bi u sebi trebala sadržavati minimalno 25-40 mg/l magnezija. Dostatan unos magnezija putem vode za piće bi se dugoročno trebao odraziti kao uspješna mjera u prevenciji razvoja kardiovaskularnih bolesti diljem svijeta (Shah i sur. 2014). Deficit Mg doprinosi oštećenju miokarda putem inicijacije slobodnih radikala kisika koji pritom oštećuju mioglobin (Kramer 1994). Životinje koje su na prehrani siromašnoj magnezijem imaju veću sklonost nastanku infarkta miokarda u odnosu na životinje u kontrolnoj skupini (Barros i sur. 1988). Postoje rizične skupine za razvoj deficita magnezija kao što su trudnice, alkoholičari, dijabetičari, hipertoničari, kardiovaskularni bolesnici (Stevanović i Nikić 2006). Deficit magnezija je goruči i nedovoljno prepoznat javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama (Rosanoff i sur. 2012).

2. TVRDOĆA VODE

Tvrdoća vode potječe od otopljenih soli kalcija i magnezija koje se nalaze u prirodnim vodama u obliku hidrogenkarbonata, sulfata, klorida ili nitrata. Navedene soli su štetne u vodama jer reagiraju sa sapunima, stvarajući netopive spojeve, a uz to se i talože na zagrijanim površinama kotlova i cijevi. Postoje dvije vrste tvrdoće vode, prolazna (karbonatna) i trajna (nekarbonatna). Prolazna tvrdoća, koju čine hidrogenkarbonati kalcija i magnezija, može se ukloniti zagrijavanjem vode duže vrijeme pri 90°C do 100°C, pri čemu se hidrogenkarbonat raspada na karbonat, ugljikov dioksid i vodu. Stalnu tvrdoću vode čine sulfati, fluoridi, fosfati, kloridi i nitrati kalcija i magnezija. Ona se ne može ukloniti zagrijavanjem vode na temperaturu vrenja. Tvrdoća vode se izražava u miligramima kalcijeva karbonata po litri (McGowan 2000):

- voda koja sadrži manje od 60 mg/l $CaCO_3$ smatra se mekanom vodom,
- voda koja sadrži između 60-120 mg/l $CaCO_3$ se smatra umjereno tvrdom,
- voda koja sadrži između 120-180 mg/l $CaCO_3$ se smatra tvrdom vodom,
- voda koja sadrži više od 180 mg/l $CaCO_3$ se smatra jako tvrdom vodom.

Ono što je puno češće u praksi je izražavanje tvrdoće vode u stupnjevima. Postoje francuski, engleski i njemački stupnjevi. U Hrvatskoj se koriste njemački stupnjevi°dH (njem. Deutsche Härte) (1 njemački stupanj=10 mg CaO/l (Manahan 2000):

- tvrdoća vode od 0 do 5 °dH se klasificira kao vrlo meka voda,
- tvrdoća vode od 10 – 15°dH se klasificira kao umjereno tvrda voda,
- tvrdoća vode od 15 – 25°dH se klasificira kao tvrda voda,
- tvrdoća vode preko 25°dH se klasificira kao vrlo tvrda voda.

Tvrdoća vode u Gradu Zagrebu može se naći za svaki mjesec na mrežnim stranicama Zagrebačkog holdinga. Prema postojećim podacima voda Grada Zagreba spada u tvrdu vodu. U tablici 1. je prikaz mjesečnog izvješća analize zbirnih voda vodocrpilišta grada Zagreba.

Tablica 1. Rezultati analiza zbirnih voda vodocrpilišta grada Zagreba u siječnju 2016. godine

Pokazatelj	maksimalno dopuštena vrijednost	Mala Mlaka	Petruševec	Sašnak	Zapruđe	Strmec
temperatura, °C	25	12,8	13,8	14,9	14,5	12,6
rezidualni klor, mg/l	0,5	0,18	0,25	0,25	0,19	0,17
pH-vrijednost	6,5-9,5	7,20	7,55	7,18	7,40	7,17
elektrovodljivost,μScm^{-1}	2500	801	481	908	483	737
amonij, mgNH_4^+/l	0,50	0	0	0	0	0
nitrit, mgNO_2^-/l	0,50	0	0	0	0	0
nitrat, mgNO_3^-/l	50	22,0	4,9	21,7	7,4	8,3
klorid, mgCl^-/l	250	30,6	9,6	54,0	10,8	15,3
sulfat, mgSO_4^{2-}/l	250	25,6	16,2	45,3	17,1	30,0
fluorid, µg/l	1500	<50	80	63	80	93
natrij, mg/l	200	17,6	7,7	31,2	7,4	11,6
kalij, mg/l	12	2,2	1,3	3,3	1,3	2,7
željezo, µg/l	200	< 20	< 20	< 20	< 20	23,1
mangan, µg/l	50	< 2	< 2	< 2	< 2	3,5
kalcij, mg/l		123	74	131	73	111
magnezij, mg/l		25	16	25	15	28
ukupna tvrdoća,dH	-	23	14	24	14	21
broj kolonija 37°C u 1ml	20	0	0	0	0	0
koliformne bakterije u 100ml	0	0	0	0	0	0

Preuzeto s: Zagrebački holding. Vodoopskrba i odvodnja d.o.o. Kvaliteta vode. http://vio.hr/default.aspx?id=44

2.1. Studije o povezanosti tvrdoće vode i kardiovaskularnih bolesti

Prema izvješću WHO-a studije o povezanosti tvrdoće vode i kardiovaskularnog oboljenja postoje od 1957. godine. U periodu od 1957. do 1987. godine objavljeno je pedesetak studija. U periodu od 1987. do 2004. objavljeno je 20 ekoloških studija. Deset studija je pronašlo statistički značajnu inverznu povezanost (protektivni učinak) između tvrdoće vode i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (WHO 2011). Kada su kalcij i magnezij evaluirani odvojeno također je nađena slična povezanost.

Redukcija mortaliteta za 7.5% pri povećanju tvrdoće vode za 100 mg/l pronađena je u istraživanju u Walesu u Engleskoj (Lacey i Shaper 1984). U Finskoj (Kousa i sur. 2004) rizik akutnog miokardijalnog infarkta se za svakih 10 mg/l tvrdoće vode smanjuje za 0.56 %. Smanjenje rizika mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti za 10% pri tvrdoći vode od 150 mg/l nađeno je u istraživanju u Taiwanu (Yang i sur. 1996). U Francuskoj (Marque i sur. 2003) pronašli su 10%-tno sniženje rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti i mortaliteta od ishemične bolesti srca i 14%-tnu redukciju relativnog rizika za razvoj moždanog udara u području s većom tvrdoćom vode. Istraživanja slučajeva i kontrola publicirana su u Finskoj, Taiwanu, Kini, Švedskoj. 5 od 7 sedam studija slučajeva i kontrola našle su statistički značajnu inverznu (protektivnu) povezanost između razine magnezija u vodi za piće i mortaliteta od akutnog infarkta miokarda i moždanog udara.

Dvije studije (Rubenowitz i sur. 2000; Rosenlund i sur. 2005) nisu našle povezanost između tvrdoće vode i kardiovaskularnog mortaliteta. Punsar i Karvonen (1979) su proveli 15-godišnji follow-up koji je uključio 1711 muškaraca u dva ruralna grada u Finskoj. Mortalitet od koronarne bolesti je bio gotovo dva puta veći (14.7% vs 8.7%) u području s vodom koja je imala manji sadržaj magnezija. Među 1126 muškaraca koji su predali vodu iz kućanstva na analizu, oni koji su umrli od koronarne bolesti imali su značajno niže vrijednosti magnezija u vodi u usporedbi s onima koji su bili živi na kraju studije (WHO 2011). U Washingtonu, Maryland, Cornstock i suradnici (1980) nisu našli povezanost između tvrdoće vode i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti. Analizirano je 1569 uzoraka vode iz domaćinstava.

Meta analiza (Catling i sur. 2005) nekoliko studija slučajeva i kontrola identificirala je jednu studiju slučajeva i kontrola koja nije našla značajnu povezanost između tvrdoće vode i kardiovaskularnog mortaliteta i 6 studija slučajeva i kontrola koje su našle povezanost, ali ne između tvrdoće vode i kardiovaskularnog mortaliteta već između koncentracije magnezija u vodi za piće i kardiovaskularnog mortaliteta.

Studija o tvrdoći vode i prevalenciji hipomagnezijemije i hipokalcijemije u zdravoj populaciji iz 2014 (Kanadhia i sur.) iz Gujarata (zapadna Indija) imala je za cilj istražiti povezanost tvrdoće vode te koncentracije kalcija i magnezija u filtriranoj i nefiltriranoj vodi sa serumskim razinama kalcija i magnezija u zdravih pojedinaca. Uzeta su tri uzorka vode u vremenskom periodu od 15 dana iz 12 urbanih i ruralnih područja Surata. Također je uzet i uzorak 10 različitih brendova flaširane vode. Rezultati su pokazali da su tvrdoća vode te koncentracije kalcija i magnezija bile znatno niže u područjima s filtriranom vodom u odnosu na područja s nefiltriranom vodom s opaskom da su koncentracije magnezija bilo znatno niže u odnosu na koncentracije kalcija. Filtrirana voda urbanih područja imala je nižu koncentraciju kalcija i magnezija i nižu tvrdoću vode u usporedbi s nefiltriranom vodom. Značajno niže koncentracije nađene su u flaširanoj vodi u usporedbi s vodom iz urbanih i ruralnih područja. Serumske koncentracije magnezija su bile značajno niže u populaciji koja je konzumirala filtriranu vodu u usporedbi s populacijom koja je konzumirala nefiltriranu vodu. Za serumske razine kalcija takva razlika nije pronađena. Zaključak autora je da hipomagnezijemija korelira s nižim koncentracijama magnezija u vodi za piće (urbano ili ruralno područje) što može biti povezano s upotrebom pročišćivača za vodu. Ako se pretpostavi da osoba konzumira dvije litre vode dnevno dolazi se do zaključka da je prosječni gubitak magnezija 160 mg što iznosi 79%. Gubitak magnezija u ovom slučaju je rezultat pročišćivača za vodu (Kanadhia i sur. 2014). Istraživanje slučajeva i kontrola iz Irana (Momeni i sur. 2013) sugerira protektivni učinak tvrdoće vode, posebno sadržaja magnezija u vodi za piće, na kardiovaskularne bolesti.

3. IZVOR KALCIJA I MAGNEZIJA

Kalcij i magnezij možemo naći kako u vodi tako i u hrani. Kada govorimo o tvrdoći vode glavni prirodni izvor tvrdoće vode su otopljeni polivalentni metalni ioni iz sedimentnih stijena. Njihovo prodiranje i otjecanje u tlo određuje tvrdoću vode. Dva glavna iona su upravo kalcij i magnezij, prisutni u stijenama najčešće u obliku vapnenca i krede. S druge pak strane, prehrambeni proizvodi su bogati kalcijem i magnezijem i predstavljaju glavni izvor kalcija i magnezija za čovjeka (WHO 2009). Međutim živimo u vremenu masovne proizvodnje hrane, te se postavlja pitanje kvalitete takvih namirnica tj. koliko su osiromašene kalcijem i magnezijem. Također činjenica da je prehrana uglavnom jednolična i premali je unos voća i povrća kao bogatih izvora minerala i vitamina.

3.1. Hrana kao izvor kalcija i magnezija

Moderno kultiviranje hrane i zahtjevi tržišta za brzom proizvodnjom hrane dovode do genetičke nemogućnosti dostizanja visokih vrijednosti minerala u namirnicama s obzirom da se ubrzava njihov rast. Taj proces se naziva genetički dilucijski efekt (Blaszczyk i sur. 2014). Visoko kalorična hrana koja dominira danas je siromašna mikronutrijentima i pridonosi negativnoj bilanci magnezija. Pored problema kultiviranja i proizvodnje hrane i drugi čimbenici mogu pridonijeti deficitu magnezija poput prehrambenih navika od kojih su najvažnije (Blaszczyk i sur. 2014):

- ispijanje kave i jakog čaja posebno u velikim količinama, dovode do pojačanog izlučivanja magnezija
- pretjerani unos masne hrane dovodi do smanjene apsorpcije magnezija
- brze dijete npr. nisko proteinske dijete mogu dovesti do smanjene intestinalne apsorpcije magnezija
- pretjerani unos alkohola interferira podjednako s apsorpcijom i ekskrecijom zato je poznato za alkoholičare da su u rizičnoj skupini kada se govori o hipomagnezijemiji
- prevelika konzumacija namirnica koje sadrže fosfate koji su sposobni na sebe vezati magnezij

- pretjerani unos namirnica bogatih kalcijem ili uzimanje suplemenata kalcija duže vrijeme s obzirom da kalcij reducira apsorpciju magnezija; da bi se magnezij dobro apsorbirao potrebna je duplo veća količina kalcija, ali ne veća od toga.

Svjetska zdravstvena organizacija (2009) navodi kako je unatoč velikoj varijabilnosti i kompleksnosti definiranja preporučenih dnevnih unosa za kalcij i magnezij ipak jasno da veliki broj ljudi ne unosi dovoljno kalcija i magnezija za zadovoljenje fizioloških potreba. U mnogim zemljama periodično se procjenjuju potrebe stanovništva za pojedinim nutrijentima. Najčešće se kao mjera koristi preporučena dnevna doza ili Recommended Dietary Allowances (RDA) kao standard. Posljednih se godina koriste i Tolerable Upper Intake Level (UL) i adekvatan unos ili Adequate Intake (AI). RDA je razina dnevnog unosa mikronutrijenata, dovoljna za zadovoljenje osnovnih potreba zdravih pojedinaca (njih 97-98%) određene dobi i spola. UL je najviša razina dnevnog unosa koja još nije štetna za zdravlje (WHO 2009).

Tablica 2. Preporučeni dnevni unos kalcija i magnezija

Grupa	**Unos kalcija (mg/dan) -AI**	**Unos magnezija (mg/dan)-RDA**
0-6 mjeseci	210	30
7-12 mjeseci	270	75
1-3 godine	500	80
4-8 godina	800	130
9-13 godina	1300	240
14-18 godina	1300	410
19-50 godina	1000	400
>50 godina	1200	400

Preuzeto iz: Calcium and magnesium in drinking water: public health significance (WHO 2009)

FDA je 1973. donijela preporuku prema kojoj dnevni unos pojedinih vitamina u SAD-u ne bi smio prelaziti 150% od RDA vrijednosti. Svi preparati sa sadržajem suplemenata iznad 150% RDA shvaćeni su tada kao lijekovi. To pravilo nije vrijedilo i još ne vrijedi za vitamine A i D te karotenoide, za koje prekoračenje iznad jedne RDA ne postoji (Bradamante 2002). Navedeno se ne odnosi na kalcij i magnezij, s obzirom da kalcij i magnezij spadaju u skupinu minerala, a ne vitamina.

Tablica 3. UL vrijednosti za kalcij i magnezij

Nutrijent	**Najviša razina koja nije štetna za zdravlje**
Kalcij	2500 mg/l (odrasli)
Magnezij	350 mg/l (sve dobne skupine)

Preuzeto iz: Calcium and magnesium in drinking water: public health significance (WHO 2009)

Namirnice bogate kalcijem, magnezijem ili nekim drugim potrebnim nutrijentom najbolje je potražiti u tablici kalorija. Namirnice koje su izrazito bogate magnezijem su na primjer bademi koji sadrže 253 mg na 100 g, a usporedbe radi kelj kao primjer za lisnato povrće koje se često spominje kao dobar izvor magnezija sadrži svega 25 mg na 100 g. Isto tako svježe nekuhano voće i povrće sadrži više magnezija od kuhanog (Blaszczyk i sur. 2014). Sadržaj magnezija i kalcija u nekim namirnicama prikazan je u tablici 4.

Tablica 4. Prikaz sadržaja magnezija i kalcija u pojedinim namirnicama.

Namirnice	Sadržaj kalcija u mg/ 100g	Sadržaj magnezija u mg/ 100g
Pšenična klica	90	400 mg
Kukuruzna klica	68	550 mg
Bijeli pšenični kruh	24	24 mg
Svinjski kotlet	8	-
Morska alga (suha)	4000	2500 mg
Jogurt	150 mg	-
Kokošje jaje	30 mg	6 mg
Cikla sirova	110 mg	65 mg
Cikla kuhana	29 mg	23 mg
Mahune zelene sirove	122 mg	140 mg
Bademi suhi	254 mg	253 mg
Kelj pupčar sirovi	29 mg	25 mg
Kelj pupčar kuhani	120 mg	-

Preuzeto iz: National Nutrient Database for Standard Reference.

3.2. Voda kao izvor kalcija i magnezija

Mali broj studija uzima u obzir vodu za piće kao potencijalni doprinos ukupnom unosu kalcija i magnezija i od ključne je važnosti da se takve informacije prikupe kako bi se dobili što precizniji podaci (WHO 2011). Dostupne studije ukazuju:

- konzumacija 972 mg kalcija u dvije litre vode prije i nakon treninga u potpunosti blokira osteoklastičnu aktivnost kostiju tj. gubitak kalcija iz kostiju (Guillemant i sur. 2004) u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je dobila svega 9 mg/l kalcija
- apsorpcija kalcija iz vode je jednaka apsorpciji kalcija iz mlijeka (Heaney 2006)
- 172 mg kalcija u pola litre voda inhibira PTH i resorpciju kalcija iz kostiju (Heaney 2006)
- konzumacija mineralne vode bogate kalcijem nekoliko puta dnevno osigurava ne samo dnevne potrebe za kalcijem već i adekvatnu hidraciju organizma (Heaney 2006)
- mineralne vode bogate kalcijem funkcioniraju poput suplementarne terapije (Heaney 2006) npr. tablete kalcijeva citrata
- magnezij iz vode je biološki dostupniji od magnezija u hrani i iz toga razloga magnezij iz vode bi mogao imati veću kliničku važnost (Durlach i sur. 1985)
- 60% mladih u dobi do 19 godina iz SAD-a unosi manje magnezija od procijenjenih prosječnih potreba (EAR) (Moshfegh i sur. 2005).
- 45% potrebnog unosa magnezija dolazi iz hrane, od toga 30% iz namirnica koje su siromašne magnezijem kao što su jaja, meso i mliječni proizvodi (Pennington i Young 1991)
- voda može biti značajan izvor magnezija s doprinosom od 29-38% EAR-a (WHO 2009).

Anketa koja je obuhvatila studente sveučilišta iz Varšave u dobi od 18-26 godina pokazala je da je unos magnezija putem flaširane vode svega 8% RDA (Blaszczyk i sur. 2014). Postoje različiti izvori vode za piće od podzemnih voda koje se koriste u vodoopskrbnim crpilištima do flaširanih voda koje pak mogu biti mineralne, izvorske, stolna voda i sl.

3.2.1. Podzemne vode kao izvor kalcija i magnezija

Najčešći oblik vode koju ljudi konzumiraju su podzemne vode. Kada govorimo o podzemnim vodama koncentracije kalcija i magnezija se razlikuju. Koncentracija kalcija može prelaziti 100 mg/l, dok koncentracija magnezija uglavnom ne prelazi više od 50mg/l (National Research Council 1977). Prosječna koncentracija kalcija u podzemnim vodama Grada Zagreba prema izvješću iz siječnja 2016. iznosi 102,4 mg/l dok prosječna koncentracija magnezija iznosi 21,8 mg/l. S obzirom da je preporučeni dnevni unos kalcija minimum 800 mg/l, a magnezija 350 mg/l (prema Committee on Dietary Allowances) lako se može izračunati i zaključiti da unos dvije litre vode nikako ne može biti dostatan za zadovoljenje minimalnih potreba za kalcijem i magnezijem. Naime unosom dvije litre vode unosimo 200 mg kalcija (a preporučena dnevna vrijednost je 800 mg). Za magnezij je još ozbiljnija situacija jer dnevnim unosom dvije litre vode unosimo svega 40 mg, dok je preporučeni dnevni unos 350 mg/l.

Ovako jednostavan račun ide u prilog tezi istraživanjama koja upozoravaju kako bi jedan od uzroka epidemije kardiovaskularnih bolesti mogao biti upravo deficit kalcija i magnezija s posebnim naglaskom na magnezij. Ako uz navedene podatke uzmemo u obzir da se većina ljudi ne pridržava preporučenog dnevnog unosa vode i da je prehrana jednolična onda se može lako zaključiti o postojanju deficita kalcija i magnezija. Na ovu problematiku upozorava i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u dokumentu "Hardness of drinking water" iz 2011 godine.

3.2.2. Flaširane mineralne vode kao izvor kalcija i magnezija

Prirodna mineralna voda je voda koja potječe iz podzemnih vodonosnika zaštićenih od svakog onečišćenja. Takva voda mora biti izvorno mikrobiološki i kemijski čista. To je u stvari kišnica- koja je tisućama godina prije prodrla u podzemlje zemlje, pri čemu se pročistila i obogatila mineralima iz stijena. Razlikuje se od ostalih podzemnih voda prema količini otopljenih minerala (>1000 mg/l) i stanju svoje prirodne čistoće (WHO 2009).

Primjer vode koja se deklarira kao prirodna mineralna na Hrvatskom tržištu je "Jana". Prema balneološkoj klasifikaciji (Tablica 5.) mineralne vode su vode koje sadrže više od 1000 mg/l otopljenih mineralnih tvari (Senta Marić 2014) dok voda Jana sadrži 487 mg/l otopljenih mineralnih tvari. Iz navedenog je vidljivo da po balneološkoj klasifikaciji voda "Jana" ne spada

u mineralne vode. Razlog po kojem se voda "Jana" prodaje kao mineralna bi mogao ležati u činjenici da postoji deklaracija o prirodnim mineralnim vodama (NN 81/13) prema kojoj voda "Jana" spada u kategoriju s malom količinom minerala tj. manje od 500 mg/l (Tablica 6).

Tablica 5. Balneološka klasifikacija termalnih i termomineralnih voda

Svojstva	**Uvjet**
Mineralna	>1000 mg/l
Natrijeva	>20 mval %
Kalijeva	>20 mval %
Kalcijeva	>20 mval %
Magnezijeva	>20 mval %
Kloridna	>20 mval %
Hidrogenkarbonatna	>20 mval %

Preuzeto iz: Odnos kalcija i magnezija u flaširanim termomineralnim vodama (Senta Marić 2014)

Gledajući na globalnoj razini flaširane vode se razlikuju. Tako na primjer flaširane vode iz Europe imaju veću koncentraciju minerala nego vode iz Sjeverne Amerike. Većina flaširanih voda iz Azije ima vrlo niske koncentracije minerala (WHO 2009).

Tablica 6. Navodi i uvjeti za deklaraciju prirodnih mineralnih voda NN 81/13

Svojstva	**Uvjet**
Mala količina minerala	<500 mg/l
Vrlo mala količina minerala	<50 mg/l
Bogata mineralima	>1500 mg/l
Sadrži bikarbonat	>600 mg/l
Sadrži sulfat	>200 mg/l
Sadrži klorid	>200 mg/l
Sadrži kalcij	>150 mg/l

Preuzeto iz: Odnos kalcija i magnezija u flaširanim termomineralnim voda (Senta Marić 2014)

Prirodna izvorska voda je voda koja je namijenjena ljudskoj konzumaciji u svojem prirodnom stanju i koja se zahvaća na izvoru. Manje je mineralizirana od mineralne vode (<1000 mg/l). Dobiva se iz podzemnih ležišta, zaštićenih od svih vrsta onečišćenja. Vode koje bi liječnici trebali preporučiti oboljelima od kardiovaskularnih bolesti, ili što bi bilo još važnije kao oblik preventivne mjere, su npr. "Donat Mg" ili "Jamnička kiselica". Te vode sadrže preko 3000 mg/l otopljenih mineralnih tvari te spadaju u jako tvrde vode. Detaljnija analiza u tablici 7.

Tablica 7. Usporedba koncentracije kalcija, magnezija, mineralizacije i tvrdoće flaširanih voda

Ime	mg/l Ca	mg/l Mg	Mineralizacija mg/l	Tvrdoća mg CaCO3
Jamnička kiselica	110,00	47,00	3615,42	467,6
"Kalnička" Apatovec	62,00	23,00	2509,90	249,3
Sveta Jana	66,42	33,33	480,5	302,6
Donat Mg	380,00	1000,00	13055, 00	5048,36

Preuzeto iz: Odnos kalcija i magnezija u flaširanim termomineralnim vodama (Senta Marić 2014)

Voda koja svakako prednjači u svom sastavu kao moguća mjera u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa je "Donat Mg" zbog visokog sadržaja magnezija i shodno tome i visoke tvrdoće. I SZO (WHO 2011) navodi dobrobit mineralnih voda kao nadomjestak za neadekvatan unos putem hrane i pića koji je prisutan u većini zemalja zbog loših prehrambenih navika. Procesi kojima se regulira zdravstveno ispravna voda također mogu utjecati na niže koncentracije magnezija (WHO 2011) što je još jedan razlog dobrobiti unosa mineralnih voda u organizam s naglaskom na mineralne vode koje ispunjavaju zahtjeve balneološke klasifikacije kao što je slučaj vode "Donat Mg" za razliku od vode "Jana".

4. UTJECAJ KALCIJA I MAGNEZIJA NA ZDRAVLJE

Odnos kalcija i magnezija

Magnezij i kalcij se ponašaju kao antagonisti u fiziološkim reakcijama, međutim s druge pak strane surađuju kao tim. Antagonizam kalcija i magnezija se može prikazati sljedećim (Center for Magnesium Education & Research 2016):

- kalcij se nalazi uglavnom unutar stanice, magnezij se nalazi izvan stanice,
- kalcij zajedno s kalijem uzrokuje mišićnu kontrakciju, magnezij je potreban za relaksaciju mišića,
- kalcij ekscitira živčane završetke, magnezij inhibira živčane završetke,
- kalcij je neophodan u lancu zgrušavanja krvi i cijeljenju rana, magnezij omogućava normalan protok krvi,
- kalcij se uglavnom nalazi u kostima dok se magnezij nalazi u mekim tkivima.

Bez adekvatnog unosa magnezija, kalcij može uzrokovati oštećenje stanica. Znanstvene studije sve više potvrđuju da se u podlozi oštećenja stanice nalazi nepravilan odnos Ca-Mg uzrokovan prevelikim utokom kalcija u stanicu. Stres reakcija stanice se smanjuje tj. stanica se vraća u stanje ravnoteže povratom magnezija u stanicu tj. povratom pravilnog odnosa Ca-Mg. Niskoj koncentraciji magnezija također pridonosi današnji način života i preporuke o konzumaciji mliječnih proizvoda. Kalcij se ne može pravilno iskoristiti u organizmu bez dostatne koncentracije magnezija. Kroz duži period stanični mehanizmi se adaptiraju na neravnotežu odnosa Ca-Mg koja za posljedicu ima nemogućnost staničnog odgovora na stres tj. stanica bez magnezija ostaje u pobuđenom stanju (Center for Magnesium Education & Research 2016). Ukoliko se kalcij unutar stanice nađe u previsokoj koncentraciji zbog niske koncentracije magnezija, dolazi do fizioloških promjena u stanici i procesa koji se zove kalcifikacija. Kacifikacija je posebno opasna za krvne žile srca i može dovesti do srčanog oboljenja (Center for Magnesium Education & Research 2016). Kalcij je izuzetno bitan, ali njegov povećani unos znači i potrebu za povećanim unosom magnezija što se nažalost zanemaruje. Izostanak informacije o ulozi i važnosti magnezija i pravilnog odnosa kalcija i magnezija može biti od velikog značaja u današnjem svijetu koji se bori s visokom prevalencijom, ali i visokom incidencijom kardiovaskularnih bolesti.

Kada se govori o odnosu Ca i Mg u vodi, smatra se da je pravilan omjer 2:1 (Senta Marić 2014). Takav pravilan odnos imaju vode kao što su "Jamnička kiselica" i "Jana" što se može vidjeti iz tablice 8.

Tablica 8. Odnos kalcija i magnezija u flaširanim vodama

Flaširane vode (nemineralne)	**mg/l Ca**	**mg/l Mg**	**Omjer Ca/Mg**
Cetina	62,20	6,60	9
Studenac Lipik	64,90	24,90	3
Sveta Jana	66,42	33,33	2
Sveti Rok	47,60	9,90	5
Flaširane vode (mineralne)	**mg/l Ca**	**mg/l Mg**	**Omjer Ca/Mg**
Jamnička kiselica	110,00	47,00	2

Preuzeto iz: Odnos kalcija i magnezija u flaširanim termomineralnim vodama (Senta Marić 2014)

Ionska hipoteza

Tehnikama nuklearne magnetske rezonance mjerene su vrijednosti intracelularnih iona u ljudskim eritocitima. Analize su pokazale povećane koncentracije intracelularnog kalcija i smanjene koncentracije intracelularnog magnezija, kao i nižu intracelularnu pH vrijednost u ljudi s hipertenzijom za razliku od normotenzivne populacije (Resnick 1992). Iste abnormalne vrijednosti intracelularnih iona su pronađene i kod normotenzivnih ljudi koji su pretili i također kod ljudi s dijabetesom tipa 2. Navedeni rezultati su doveli do postavljanja "ionske hipoteze" koja pokušava objasniti povezanost hipertenzije i inzulinske rezistencije s povećanim intracelularnim vrijednostima Ca i sniženim intracelularnim vrijednostima Mg koji posljedično dovode do (Resnick 1992):

- vazokonstrikcije krvožilnog sustava i hipertenzije,
- inzulinske rezistencije u skeletnim mišićima i masnom tkivu,
- hiperinzulinemije u stanicama gušterače,
- pojačane simpatičke aktivnosti u živčanom tkivu.

Prema ovoj hipotezi, esencijalna hipertenzija, inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija i dijabetes melitus neovisan o inzulinu su u stvarnosti različiti klinički entiteti sindroma "generalizirani kardiovaskularni metabolički sindrom" (Resnick 1992). Ionska hipoteza je postavljena na vrijednostima magnezija unutar eritrocita. Međutim prema WHO (2009) serum i eritrociti su loši prediktori intracelularne koncentracije magnezija.

4.1. Kalcij

Neadekvatan unos kalcija se povezuje s povećanim rizikom od osteoporoze, nefrolitijaze, kolorektalnog karcinoma, hipertenzije, moždanog udara, koronarne bolesti, inzulinske rezistencije i pretilosti (WHO 2011). Neadekvatan unos kalcija se povezuje s povećanim rizikom razvoja hipertenzije u nekim studijama. Točan mehanizam nije poznat, ali se smatra da bi elektroliti mogli igrati ulogu. Randomizirane prospektivne studije su pokazale povezanost sniženja krvnog tlaka i unosa mliječnih proizvoda. Mliječnim proizvodima se daje prednost u odnosu na nadomjesno unošenje kalcija putem vitaminskih pripravaka. Prospektivne studije su također pokazale protektivni učinak mliječnih proizvoda na prevenciju moždanog udara (WHO 2011). Usko regulirana crijevna apsorpcija kalcija putem 1,25 dihidroksivitamina D štiti zdravi organizam od prevelikog unosa kalcija. Aktivni oblik vitamina D je 1,25 dihidroksivitamin D. Kada je unos kalcija previsok, u zdravih ljudi će višak biti izbačen bubrezima (WHO 2011). Aposrpcija kalcija u crijevima može interferirati s apsorpcijom željeza, magnezija, cinka, ali prema SZO (WHO 2011) ne postoji opasnost manjka navedenih minerala ukoliko se pojačano unosi kalcij, iako neke studije upozoravaju da upravo povećan unos kalcija može biti uzrok manjka npr. magnezija, ako se uzmu u obzir današnje prehrambene navike i preporuke o unosu mliječnih proizvoda. Također sama SZO (WHO 2011) navodi da je unos magnezija u organizam snižen konzumiranjem rafiniranih prehrambenih proizvoda.

4.2. Magnezij

Nakon kalija, magnezij je drugi po učestalosti ion unutar stanice. Unatoč tome iz nekog razloga magnezij je zapostavljen, kako u teoriji npr. na Medicinskom fakultetu, tako i u kliničkoj praksi. Studenti su upoznati s pojmovima hipo/hiperkalijemija ili hipo/hiperkalcijemija dok je pojam

hipo/hipermagnezijemije nepoznat. Magnezij je jedan od četiri najzastupljenija iona u ljudskom tijelu pored natrija, kalija i kalcija. Hidroliza adenozin trifosfata (ATP) u adenozin difosfat (ADP) nije moguća bez magnezija. Magnezij djeluje u kompleksu s ATP-om, ADP-om i gvanozin trifosfatom (GTP) u aktivaciji enzima s fosfatnom skupinom npr. glukokinaza, fosfofruktokinaza, fosforglicerat kinaza i piruvat kinaza (Blaszczyk i sur. 2013).

Intestinalna apsorpcija magnezija se odvija aktivnim i pasivnim transportom od čega preko 90% otpada na pasivni transport koji je linearan s unosom magnezija. Aktivni transcelularni transport je postao jasniji otkrićem TRMP6 i TRMP7 ionskih kanala koji prenose magnezij u stanicu transmembranskim gradijentom (Quamme 2008). TRMP6 se nalazi duž cijelog gastrointestinalnog sustava (mogući mehanizam hipomagnezijemije inducirane inhibitorima protonske pumpe), zatim u plućima i testisima dok je TRMP7 sveprisutan u tkivima.

Magnezij je, kao što je već rečeno, ključan za ATP, osnovni oblik energije za stanice. Također je uključen u sintezu nukleinskih kiselina. Magnezij ima ulogu u regulaciji tonusa krvnih žila. U ljudskom organizmu 60% magnezija se nalazi u kostima (WHO 2011), dok se 30% nalazi u mekim tkivima i mišićima. Samo 1% magnezija se nalazi u krvi i eritrocitima. Zreliji eritrociti sadrže tri puta više magnezija u odnosu na novo stvorene eritrocite. Svega 10% magnezija je slobodno dok je 90% vezano najviše za nukleinske kiseline, ATP, fosfolipide i proteine. Najviše koncentracije magnezija su nađene u mikrosomima ribosoma, endoplazmatskog retikuluma, mitohondrija i jezgrice (Blaszczyk i sur. 2013). Dnevni unos magnezija u industrijaliziranim zemljama je nedovoljan i ne dostiže preporučeni dnevni unos (Blaszczyk i sur. 2013). Smatra se da magnezij ima ulogu i u karcinogenezi. Niske serumske razine magnezija su česti slučaj u onkoloških pacijenata i koreliraju sa stadijem malignosti (Castiglioni i sur. 2011).

Niže vrijednosti magnezija se povezuju s endotelnom disfunkcijom, pojačanom vaskularnom reakcijom, povišenim vrijednostima CRP-a i sniženom inzulinskom osjetljivošću. Hipertenzija, koronarna bolest i dijabetes tipa 2 također se povezuju s nižim vrijednostima magnezija (WHO 2011). Različite vrste aritmije od ventrikulske do atrijske su zabilježene u pacijenata s hipomagnezemijom kao i u postmenopauzalnih žena. Artimija naziva "torsade de pointes" se liječi upravo intravenskim unosom magnezija (WHO 2011). Preeklampsija s proteinurijom se desetljećima liječila magnezijevim sulfatom. Unosom magnezijevog sulfata smanjuje se rizik za razvoj preeklampsije za 50% (Altman 2002). Deficit magnezija u trudnoći je povezan s većim rizikom kronične hipertenzije, preeklampsije, placentarne disfunkcije i prijevremenog poroda (Wynn i Wynn 1988).

U tijeku je randomizirani kontrolirani klinički pokus u Brazilu (Alves i sur. 2014) kojim je obuhvaćeno 2000 trudnica u kontrolnoj skupini i 1000 trudnica u placebo skupini. Trudnice u kontrolnoj skupini će dobivati tijekom trudnoće 150 mg magnezijeva citrata dva puta dnevno. Kontrolna skupina uključuje trudnice s visokim rizikom placentarne disfunkcije prema kliničkim faktorima prethodne trudnoće (npr. prijevremeni porod, mrtvorođenče, preeklampsija) ili prema trenutnoj trudnoći (npr. hipertenzija, gestacijski dijabetes, starost majke iznad 35 godina). Cilj studije je utvrditi mogu li oralni suplementi magnezija prevenirati prijevremeni porod i perinatalni i maternalni morbiditet. S obzirom da Brazil spada u top 10 zemalja po broju prijevremenih poroda istraživači smatraju da bi rezultati randomiziranog kontroliranog kliničkog pokusa (RCT) mogli biti posebno relevantni za zemlje s niskim socioekonomskim statusom i limitiranim mogućnostima novorođenačke i maternalne skrbi iz razloga što su oralni suplementi magnezijeva citrata jeftini, dostupni, jednostavni za proizvodnju i rijetko imaju laksativni učinak (Alves i sur. 2014).

4.2.1. Dijagnosticiranje manjka magnezija

U kliničkoj medicini većina analiza za procjenu stanja pacijenata se provodi putem krvnih pretraga. Koncentracija pojedinih elemenata u krvi pruža informacije o stanju intracelularne i ekstracelularne tekućine. Kod magnezija to nije slučaj. Procjena statusa magnezija u organizmu je otežana i činjenicom da se 99% magnezija nalazi u kostima i mekom tkivu (WHO 2009).

Nedostatak kliničkih testova za procjenu manjka magnezija u organizmu otežavaju definiranje što je zapravo manjak magnezija u organizmu. Idealno bi bilo definirati manjak magnezija kao redukciju magnezija u odnosu na ukupni sadržaj magnezija u organizmu. Testovi bi trebali identificirati koja su tkiva u manjku i procijeniti sadržaj magnezija u tim tkivima (WHO 2009). Nažalost navedena definicija nije u skladu s trenutnom tehnologijom. Stoga je u svijetu prihvaćena definicija iz kliničke medicine koja uzima serumsku koncentraciju magnezija kao referentnu vrijednost. Problem proizlazi iz činjenice da zasigurno ima pojedinaca koji imaju manjak magnezija u organizmu, a serumske koncentracije su uredne. To je posebno moguće kod pacijenata s kroničnim nedostatkom magnezija gdje se potreba za dostatnim magnezijem nadoknađuje iz tkivnih izvora, posebno iz kostiju (WHO 2009).

Je li referentni interval kojim se procjenjuje manjak magnezija u organizmu zaista valjan? Lowenstein i Stanton (1986) su na temelju podataka preuzetih iz prve Nacionalne ankete o zdravlju i prehrambenom statusu 15820 stanovnika SAD-a utvrdili interval u rasponu od 0,75-0,955 mmol/l. Problem je što ne znamo koliki je postotak ljudi iz toga uzorka već bio u manjku magnezija ako se uzmu obzir prehrambene navike stanovnika SAD-a gdje uglavnom prevladava brza hrana i rafinirana hrana koje su izrazito siromašne magnezijem. Trenutni referentni interval za magnezij možda ne može identificirati pojedince s niskom razinom magnezija jer je donja granica preniska za zdravu populaciju (Liebscher and Liebscher 2004) te stoga svi pojednici s hipomagnezijemijom spadaju u skupinu zdravih. Kako bi se problem ispravio potrebno je utvrditi nove koncentracije magnezija po načelu medicine temeljene na dokazima kao što je to učinjeno s vrijednostima kolesterola koje su imale isti problem (WHO 2009). Tada bi kliničari imali valjane dokaze koji bi im omogućili liječenje deficita magnezija unosom namirnica bogatih magnezijem poput badema ili pak oralnim suplementima. Iz svih navedenih razloga koncentracija magnezija u vodi je vrlo bitna. U teoriji što su koncentracije magnezija u vodi veće, manji je rizik razvoja bolesti koje se povezuju s manjkom magnezija (WHO 2009) poput dijabetesa tipa 2 ili hipertenzije.

4.2.2. Eksperimentalni aspekt deficita magnezija na životinjama

Kratkotrajni deficit magnezija uzrokuje oštećenje funkcije telomeraze, potiče funkciju sfingomijelinaze i inducira oksidativno oštećenje DNA u kardiovaskularnom tkivu štakora (Shah i sur. 2014). U kulturi stanica cerebralnog tkiva i glatkog mišićja krvnih žila varijacije u koncentraciji iona magnezija uzrokuju značajne promjene na membrani fosfolipida, sekundarnih glasnika kao i aktivaciju apoptoze i oksidaciju masnih kiselina (Altura i sur. 2009).

Smanjenje ekstracelularnog magnezija uzrokuje gubitak sfingomijelina u membrani stanice (Morrill 1997). Mehanizam se odvija putem aktivacije sfingomijelinaze koja uzrokuje otpuštanje ceramida. Formiranje intracelularnog ceramida i aktivacija neutralne-sfingomijelinaze (N-SMA) je inverzno proporcionalna s koncentracijom magnezija (Morrill 1998). Ceramidi koji se otpuštaju pod utjecajem sfingomijelinaze djeluju na sfingomijelin. Za opisani mehanizam se smatra da igra bitnu ulogu u fundamentalnim procesima poput angiogeneze, stanične proliferacije, imunoinflamatornog odgovora stanice, aterogeneze, programirane stanične smrti i procesa starenja. Istraživanja sugeriraju da deficit magnezija

može inducirati enzim sfingomijelinazu u intaktnom srčanom tkivu i glatkom mišićju krvnih žila (Altura i sur. 2013).

Telomere su ključne u regulaciji genomskog i kromosomskog integriteta. Kromosomi koji su lišeni telomera ili imaju sniženu aktivnost telomeraze obično su podložni apoptozi. S druge pak strane stanice koje imaju urednu aktivnost telomera imaju sposobnost preživiti oksidativni stres i usporiti proces starenja (Fleisig 2012). Za deficit magnezija je dokazano in vivo i in vitro da promovira apoptozu i oksidativni stres (Morrill 1997), DNA fragmentaciju (Altura i sur. 2009) i akumulaciju tumor supresorskog proteina (p53) (Altura i sur. 2009) putem inhibicije telomeraze (Shah i sur. 2014).

Istraživanje na štakorima koji su izloženi prehrani siromašnoj magnezijem na 21 dan pokazalo je sljedeće (Shah i sur. 2014):

- inverznu korelaciju razine telomeraze i p53 u srčanom mišičju izloženom deficitu magnezija,
- deficit magnezija nije uzrokovao gubitak na težini ili smanjenu konzumaciju vode,
- hrana siromašna magnezijem dovela je do sniženja serumskih koncentracija magnezija, kako totalnog tako i ioniziranog magnezija,
- obogaćena voda s magnezijem dovela je do povrata koncentracije serumskog magnezija,
- prehrana siromašna magnezijem u trajanju od 21 dan uzrokovala je smanjenje aktivnosti telomeraze srčanog mišićja za 70-88% , najviše u području lijevog ventrikula,
- svi dijelovi srčanog mišićja od lijevog ventrikula, desnog ventrikula, atrija, aorte pokazali su porast sfingomijelinaze za 150-450%, s time da je glatko mišićje aorte pokazalo najveći porast,
- prehrana siromašna magnezijem u trajanju od 21 dana uzrokovala je porast mase ventrikula za 250% i porast mase atrija za više od 300%,
- prehrana siromašna magnezijem u trajanju od 21 dan uzrokovala je porast razine 8-Oh-Dg (biomarker oksidativnog stresa i karcinogeneze u širokoj upotrebi) u kardiovaskularnom tkivu, dok je 40-100 mg/l magnezija u vodi za piće uspjelo vratiti razinu 8OhdG u normalne vrijednosti.

Prikazani podaci su prvi trenutni dokazi o utjecaju deficita magnezija na enzim telomerazu u srčanom mišičju u štakora izloženih na 21 dan prehrani siromašnoj magnezijem. Također podaci su pokazali da unos 40-100 mg/l magnezija putem vode za piće može u potpunosti prevenirati vaskularne i molekularne abnormalnosti uzrokovane deficitom magnezija (Shah i sur. 2014). Također prikazano istraživanje je po prvi puta dokazalo da je deficit magnezija uzrokovao porast 8-OH-dG što upućuje da je DNA kardiovaskularnog tkiva bila izložena oksidativnom stresu. Napomene radi studije pokazuju da je urinarni 8-OH-dG dobar biomarker za procjenu rizika od razvoja karcinoma ili degenerativne bolesti. Autori istraživanja provedenog u laboratoriju koji se od 1985. godine bavi istraživanjem utjecaja deficita magnezija na kardiovaskularno tkivo čvrsto vjeruju da su ovim istraživanjem, ali i brojnim do sada objavljenim istraživanjima potvrdili hipotezu koju zastupaju već 30 godina, a to je da će čak i kratkotrajni deficit magnezija rezultirati aterosklerozom, hipertenzijom i zatajenjem srca te da deficit magnezija doprinosi procesu starenja (Shah i sur. 2014).

Izostanak magnezija u prehrani životinja dovodi do teške hipomagnezijemije i različite patologije: miokardijalna nekroza, neuromuskularna hiperekscitacija, aritmija, hiperiritabilnost, eritem, ateroskleroza, povećana sklonost miokarda na ishemiju (Kramer i sur. 1997). Deficit magnezija doprinosi pro-aritmogenom učinku hipokalijemije u hipertenzivnom srcu štakora (Evans i sur. 1996). Visoke doze magnezija preveniraju razvoj ventrikulske reperfuzijske aritmije u štakora (Ponce i sur. 1997). U istraživanju patofiziološkog mehanizma hipomagnezijemije pokazalo se da su razine cirkulirajućih proinflamatornih neuropeptida i tvari P značajno povišene u glodavaca s hipomagnezijemijom. Rano otpušanje neuropeptida je vjerovatno podrijetla senzornih motornih živčanih završetaka koji su bogati neuropeptidima. Porast tvari P prethodio je porastu leukocita i drugih cirkulirajućih inflamatornih medijatora (Weglick i sur. 1994). Tvar P vjerovatno potiče inflamatorni odgovor koji posljedično dovodi do kardiomiopatije. Nedostatak magnezija u prehrani potiče također značajan sistemski upalni odgovor (WHO 2009). Drugi znanstvenici su također izvijestili o porastu upalnih čimbenika u glodavaca s hipomagnezijemijom:

- porast prostaglandina E2 (Soma i sur.1998),
- porast cirkulirajućih histamina (Kraeuter i Schwartz 1980),
- hipersenzitivnost na provocirani kateholaminski test (Kantak 1988; Uthringer i sur. 1988; Atrakchi i sur. 1992),
- tvar P potiče endotel na produkciju dušičnog oksida tijekom hipomagnezijemije (Persson i sur. 1991),

- teška hipomagnezijemija potiče na porast razine dušičnog oksida (Rock i sur. 1995).

Za dušični oksid se smatra da ima protektivan učinak na kardiovaskularni sustav (Moncada i sur.1991; Rubanyi i sur. 1991; Huie i Padmaja 1993; Jun i sur. 1994), ali postoje izvještaji i o citotoksičnom učinku dušičnog oksida (Beckman i sur. 1990; Mulligan i sur. 1991; Cazevieille i sur. 1993; Radi i sur. 1994; White i sur. 1994). Kompleks N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor/kanal potiče ulazak kalcija u stanicu što predstavlja važan medijator neuromodulatornog otpuštanja (uključujući tvar P) i ozljede tkiva. Neke studije povezuju hipomagnezijemiju s indukcijom neuralne ozljede:

- kompleks NMDA je blokiran putem magnezija (McIntosh 1993),
- hiperaktivacija NMDA uzrokovana hipomagnezijemijom pridonosi ozljedi npr. hiperalgeziji u štakora (Dubray i Rayssiguier 1997),
- nekoliko drugih studija je pokazalo pozitivan učinak terapije magnezijem na neuralnu ozljedu (Kass i sur. 1998).

Podaci ukazuju da hipomagnezijemija uzrokuje hiperaktivaciju NMDA receptor/kanala ovisnog o magneziju što posljedično vodi do otpuštanja proinflamatornih neuropeptida koji potiču oksidativni stres u tkivima/organima.

Korejsko istraživanje (Kyubok Jin i sur. 2013) imalo je za cilj ispitati zajednički učinak suplemenata magnezija i blokatora angiotenzin receptora (Losartan) na sniženje krvnog tlaka u štakora s hipomagnezijemijom. Štakori u čijoj je prehrani isključen magnezij razvili su hipertenziju nakon 14 tjedana. Suplementi magnezija snizili su krvni tlak jednako kao i Losartan. Najveće sniženje tlaka bilo je u skupini štakora koji su dobili i magnezij i Losartan zajedno (Kyubok Jin i sur. 2013). Istraživanje je također uključilo razlike u serumskom angiotenzinu i serumskom aldosteronu za vrijeme hipomagnezijemije. Miševi su u hipomagnezijemiji imali serumski aldosteron značajno viši za razliku od serumskog angiotenzina. Magnezij i Losartan su značajno snizili serumsku razinu aldosterona. Ovi podaci ukazuju na direktni utjecaj deficita magnezija na produkciju aldosterona, neovisno o sustavu renin-angiotenzin.

Tkivo bubrega miševa iz čije je prehrane isključen magnezij pokazuje infiltraciju leukocitima, interstinalnu fibrozu, tubularnu atrofiju i depozite kalcija (Kybok Jin i sur. 2013). Promjene su ireverzibilne. Iz navedenog ne čudi podatak da su rezultati velike prospektivne studije (Atherosclerosis Risk in Communities) iz 2015. ukazali na povezanost između niske serumske razine magnezija i povećane incidencije kronične bolesti bubrega i završnog stadija zatajenja

bubrega (Tin i sur. 2015). To je ujedno prva takva studija na svijetu. Ispitanici s razinom serumskog magnezija ispod 0,7 mmol/l imaju 2,4 puta veću šansu razviti kronično bubrežno zatajenje nego ispitanici sa serumskom razinom magnezija većom od 0,85 mmol/l (Tin i sur. 2015).

Pseudoxanthoma elasticum (PXE), poremećaj uzrokovan mutacijom ABCC6 gena, zahvaća 1 na 25000 ljudi širom svijeta (PXE and Cardiology 2012). Manifestira se progresivnim nakupljanjem kalcijeva fosfata i proteoglikana u očima, koži, arterijama (Kornet i sur. 2004). Poremećaj je povezan s infarktom miokarda, moždanim udarom, sljepoćom i povišenim CIMT-om (carotid intima-media thickness). CIMT tj. stanjenje intime medije karotida se smatra biomarkerom kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta (Kornet i sur. 2004). Progresija stanjenja intime medije karotida se također smatra i prediktorom moždanom udara (Polak i sur. 2011). Istraživanje na miševima s mutacijom ABBCC6 gena (Pseudoxantoma elasticum) pokazalo je da magnezij doprinosi očuvanju intime medije karotida (Kupetsky i sur. 2013).

4.2.3. Deficit magnezija u kliničkoj praksi

Deficit magnezija se javlja u osoba izloženih kroničnom stresu, kod primjene diuretika, aminoglikozidnih antibiotika, sedativa, citostatika (Blaszczyk i sur. 2014) te inhibitora protonske pumpe (Krupa i sur. 2014). US Food and Drug Administration (FDA) je objavila 2011. godine da inhibitori IPP-a pri dugotrajnoj primjeni mogu uzrokovati hipomagnezijemu. Trenutno je u literaturi opisano preko 50 slučajeva hipomagnezijemije inducirane lansoprazolom (inhibitorom protonske pumpe). Simptomi se očituju letargijom, palpitacijama, općom slabošću, supraventrikularnom tahikardijom dok u anamnezi stoji uzimanje IPP-a između ostalih lijekova. Intravenskim uvođenjem magnezijeva sulfata (16 mmol) pacijent se konvertira u sinus ritam. Po prestanku uzimanja IPP-a koncentracije serumskog magnezija se vraćaju u normalu (Krupa i sur. 2014). Jedini problem je koliko se zaista pacijenata s palpitacijama i supraventrikularnom tahikardijom u svakodnevnoj praksi povezuje s inhibitorima protonske pumpe.

Visoke koncentracije magnezija su važne za metabolički aktivna tkiva poput mozga, srca i mišića. Navedeni organi su stoga posebno osjetljivi na deficit magnezija. Neki od simptoma deficita magnezija su sljedeći: osjećaj umora i slabosti, poteškoće pažnje i koncentracije, drhtanje ruku, trnci u rukama, mišićni grčevi, treperenje kapaka, anksioznost, iritabilnost,

srčane palpitacije, glavobolja (Jablecka i sur. 2011). Deficit magnezija je izraženiji u starijoj populaciji kada mehanizmi gastrointestinalnog i renalnog sustava ne mogu održati dostatne koncentracije magnezija. Također je nađeno da su djeca, sportaši, ljudi koji rade fizički teške poslove skloniji deficitu magnezija (Blaszczyk i sur. 2014).

Smatra se da magnezij ima ulogu i u karcinogenezi. Niske serumske razine magnezija su česti slučaj u onkoloških pacijenata i koreliraju sa stadijem malignosti. Tumorske stanice pokazuju izrazitu sklonost magneziju čak i pri niskim razinama magnezija u kulturi na kojoj se nasađuju (Castiglioni i sur. 2011). U podlozi se smatra poremećaj ekspresije TRMP7 ionskog kanala koji igra ključnu ulogu u regulaciji homeostaze magnezija (Castiglioni i sur. 2011).

Koristeći posebno dizajnirane elektrode specifične za detekciju magnezija pokazalo se da pacijenti s hipertenzijom, zatajenjem srca, ishemičnom bolesti srca, moždanim udarom, dijabetesom i gestacijskim dijabetesom imaju značajnu depleciju serum/plazma ioniziranog magnezija u odnosu na ukupni magnezij (Saris 2000). Hipomagnezijemija je česta među hospitalnim pacijentima: u jednoj studiji u 63% pacijenata na odjelu intenzivne njege dokazana je hipomagnezijemija, također hipomagnezijemija je dokazana u 45% pacijenata s akutnim infarktom miokarda (Dubey i Solomon 1989). Mortalitet pacijenata u akutnom teškom stanju je dva puta veći u onih s hipomagnezijemijom (Rubeiz i sur. 1993). U slučaju teške hipomagnezijemije u 14 godišnjeg djeteta, uzrokovane nefropatijom, hipomagnezijemija je posljedično dovela do dilatativne hipertrofične kardiomiopatije koja je završila smrtnim ishodom (Riggs i sur. 1992). Hipomagnezijemija se javlja i u drugim stanjima poput dijabetesa, alkoholizma, HIV-a (Moseson i sur. 1989). Simptomi hipomagnezijemije su različiti i uključuju mišićne grčeve, ekstrasistole, neuromuskularnu iritabilnost s posljedičnim konvulzijama u vrlo teškim slučajevima (WHO 2009). Magnezij je blokator kalcijevih kanala na miokardu i vaskularnom glatkom mišićju i predstavlja prirodni statin koji snižava razine kolesterola, LDL-a i triglicerida te djeluje kao vazodilatator (Touyz 2003) te ne čudi njegova uloga u patogenezi ateroskleroze i posljedično razvoja kardiovaskularnih bolesti. Klinički entiteti koji se povezuju s deficitom magnezija su brojni te će ukratko biti opisani neki od njih.

Magnezij i osteoporoza

Osteporoza je povezana s kardiovaskularnim bolestima i poznato je da ima utjecaj na mortalitet u postmenopauzalnih žena. Epidemiološke studije su pokazale da postoji inverzna povezanost između serumskih razina 25-hidroksivitamina D i rizika od razvoja hipertenzije, dijabetesa, ateroskleroze karotidnih arterija i miokardijalnog infarkta (Targher i sur. 2006). Osteokalcin je biomarker koji se koristi za predikciju gubitka koštane mase i rizika fraktura u postmenopauzalnih žena (Eastell i sur. 2008). Osteokalcin je prisutan u aterosklerotski promijenjenim arterijama (Shahanan i sur. 1994). Studija iz Saudijske Arabije je izvjestila o jakoj povezanosti osteokalcina sa serumskim razinama magnezija u postmenopauzalnih žena s ili bez koronarne bolesti (Alissa i sur. 2014). Studija je uključila 180 postmenopauzalnih žena, od toga njih 24% je imalo značajnu stenozu karotida (> 50%).

Trenutna istraživanja sugeriraju da nedostatan unos magnezija može dovesti do abnormalne raspodjele kalcija (WHO 2009) koji se unosi kao osnovna i jedina terapija osteoporoze bez promišljanja o poremećaju odnosa kalcija i magnezija. Za magnezij se može reći da je zaboravljeni elektrolit posebno u kontekstu građe i funkcije kostiju. Unatoč brojnim studijama koje upozoravaju na hipomagnezijemiju u industrijaliziranim zemljama, serumske koncentracije magnezija se rade više-manje za znanstvene potrebe. Postoji više mehanizama kojima magnezij utječe na kost:

- nizak Mg mijenja strukturu kristala apatita koji postaju veći i time kost teže podnosi pritisak (Cohen 1981),
- suplementarna terapija magnezijem normalizira vrijednosti PTH i vitamina D u postmenopauzalnih žena s osteoporozom (Sahota 2006),
- suplementarna terapija magnezijem korigira vrijednosti 1,25 dihidroksi-vitamina D u djece s dijabetesom (Saggesse 1991),
- hipomagnezijemija je povezana s pojačanom aktivnošću proupalnih citokina (Rodriguez 2011) koji stimuliraju osteopeniju (Mazur 2007),
- hipomagnezijemija potiče endotelnu disfunkciju (Maier 2012), a poznato je da endotelna funkcija igra bitnu ulogu u održavanju zdravih kostiju te se nameće pitanje o osteoporozi kao vaskularnoj bolesti (Warbuton 2007).

Nekoliko koraka u metabolizmu vitamina D, kao što je vezanje vitamina D za transportni protein i konverzija vitamina D u hormon (1,25-dihidroksivitamin D) putem jetrene i renalne hidroksilacije ovisi o magneziju kao kofaktoru (Zittermann 2013). Ponovno se postavlja pitanje zašto je magnezij zaboravljen te se osteoporoza liječi isključivo lijekovima poput bisfosfonata. Također kada se priča o prevenciji osteoporoze ističe se važnost kalcija, mliječnih proizvoda i kapi vitamina D, a magnezij se nažalost još uvijek ne ističe dovoljno.

Magnezij i dijabetes

Neke studije sugeriraju da je u podlozi povezanosti deficita magnezija i dijabetesa povećani urinarni gubitak magnezija uzrokovan osmotskom diurezom (Ahmed M. 1994). Mnogi enzimi koji sudjeluju u glikolizi su ovisni o magneziju.

Povećana inzulinska rezistencija nađena je u pacijenata sa sniženim serumskim razinama magnezija, dok su životinjski modeli pokazali povećano izlučivanje glukagona i sniženu inzulinsku sekreciju u hipomagnezijemiji (Purvis i Movahed 1992).

Sve kinaze i drugi ATP- enzimi i kanali koji reguliraju funkciju inzulina ovise o magneziju te stoga ne čudi da su niske serumske koncentracije magnezija povezane s dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindromom. Glikozilirani hemoglobin reagira na oralnu nadomjesnu terapiju magnezijem te bi se mogao koristiti u studijama koje bi trebale istražiti ulogu subkliničke hipomagnezijemije kao faktoru rizika za razvoj dijabetesa (WHO 2009).

Niske koncentracije magnezija predstavljaju nezavisni čimbenik rizika za razvoj predijabetesa i dijabetesa tipa 2. Magnezij kao dodatak prehrani predstavlja protektivni čimbenik i poboljšava inzulinsku osjetljivost (WHO 2009).

Niže serumske razine magnezija igraju važnu ulogu u patogenezi inzulinske rezistencije. Magnezij može funkcionirati kao antagonist kalcija. Ukoliko postoji manjak magnezija, antagonizam preko kalcija ne funkcionira te se povećava intracelularna koncentracija kalcija koja pak potiče razvoj inzulinske rezistencije adipocita i skeletnih mišića (McCarty 2005). Jedna studija je također pokazala da inzulinska rezistencija može utjecati na tubularnu apsorpciju magnezija rezultirajući hipomagnezijemijom u pacijenata s dijabetesom (Mandon i sur. 1993).

Presječno istraživanje iz 2013. godine (Xu i sur. 2013) imalo je za cilj utvrditi postoji li povezanost između serumske razine magnezija i mikroalbuminurije u pacijenata s dijabetesom. Studija je uključila 1892 ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika 11,37% ispitanika se prezentiralo s mikroalbuminurijom. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine ovisno o serumskoj razini magnezija (<0,86mmol/l, između 0,86 i 0,92mmol/l, > 0,92 mmol/l). Prevalencija mikroalbuminurije je bila najviša u skupini s najnižom serumskom razinom magnezija i iznosila je 15,98% dok je u druge dvije skupine iznosila 9,72% i 8,46% . Ispitanici iz skupine s najnižom serumskom razinom magnezija imaju 1,85 puta veću šansu razviti mikroalbuminuriju (Xu i sur. 2013).

Istraživanje slučajeva i kontrola iz 2003. godine (Pakistan) imalo je za cilj utvrditi serumske razine magnezija u pacijenata sa zatajenjem srca i dijabetesom. Od 15 pacijenata s dijabetesom i zatajenjem srca njih 11 tj. 73,3% imalo je niske razine serumskog magnezija u usporedbi s pacijentima sa zatajenjem srca, ali bez dijabetesa (Shaikh i Karira 2003).

Utvrđeno je da suplementi magnezija u pacijenata s dijabetesom doprinose boljem odgovoru beta stanica i da je hipomagenzijemija usko povezana s inzulinskom rezistencijom (Seeling 1989). Suplementi magnezija doprinose boljoj regulaciji metaboličke homeostaze i mogli bi biti korisni kao adjuvanta terapija dijabetesa uz postojeću terapiju (Shafique 2002).

Magnezij i hipertenzija

Hipertenzija zahvaća trećinu svjetske populacije. Hipertenzija je faktor rizika za demenciju, kroničnu bubrežnu bolest i zatajenje srca (Lawes i sur. 2008). Povećani unos soli i snižen unos magnezija su povezani s hipertenzijom (Chidambaram i sur. 2014). Studija CARDIAC (The Cardiovascular Disease and Alimentary Comparasion) pokazala je da je analiza putem 24-satnog urina (ekskrecija natrija, omjer natrij/kalij, omjer magnezij/kreatinin) dobar biomarker povezanosti prehrane i kardiovaskularnog rizika (WHO CARDIAC 1990). Ekskrecija magnezija u 24-satnom urinu je biomarker unosa nerafiniranih žitarica, mahunarki i orašastog voća. Također je poznato da urinarna ekskrecija kalija reflektira unos voća i povrća (Smith-Warner i sur. 2000).

Studija HEART je druga generacija studije CARDIAC i imala je za cilj istražiti povezanost između biomarkera iz 24-satnog urina i kardiometaboličkog rizika u Indiji (Chidambaram i sur.

2014). Studija je uključila 168 ispitanika koji su podvrgnuti fizikalnom pregledu (mjerenje BMI, krvnog tlaka, analiza 24-satnog urina). Studija je pokazala da je omjer magnezij/kreatinin značajno niži u hipertenzivnih pacijenata u odnosu na normotenzivne pacijente, posebno u skupini od 40 do 59 godina.

Za razliku od omjera magnezij/kreatinin, ekskrecija NaCl u urinu je bila značajno viša u hipertenzivnih pacijenata u odnosu na normotenzivne. Niski unos magnezija u hipertenzivnih pacijenata bi se trebao smatrati čimbenikom rizika koji uzrokuje hipertenziju, kronično bubrežno oštećenje i moždani udar (Chidambaram i sur. 2014). Magnezij aktivira Na/K ATP-azu koja kontrolira intracelularni sadržaj natrija izbacivanjem natrija iz stanice. Intracelularni magnezij je bio snižen, a intracelularni natrij i kalcij povišeni u hipertenzivnih štakora koji su doživjeli moždani udar (Adachi i sur. 1993), ali oralni suplementi magnezija su snizili intracelularni kalcij i natrij i time snizili krvni tlak u hipertenzivnih štakora u drugoj studiji (Adachi i sur. 1993) kao i u hipertenzivnih ljudi (Hatzistavri i sur. 2009). Prehrana kojom se unose namirnice bogate magnezijem djeluje na sniženje krvnog tlaka i popravlja status lipidograma, a shodno tome i smanjenje incidencije kardiovaskluranih bolesti (Yamori i sur. 2010).

Magnezij je esencijalan element zadužen za srčanu i vaskularnu funkciju. Male promjene u ekstracelularnoj i/ili intracelularnoj razini magnezija imaju značajan utjecaj na srčanu ekscitaciju, vaskularni tonus i kontraktibilnost (Laurant i Touyz 2000; Touyz i Yao 2003). Povišene koncentracije ekstracelularnog magnezija uzrokuju vazodilataciju, bolji protok krvi i smanjuju vaskularnu rezistenciju, dok snižene vrijednosti magnezija uzrokuju vazokonstrikciju (Laurant i sur. 1997; Laurant i Touyz 2000; Touyz i Yao 2003). Hipomagnezijemija u tkivima i posljedična hipertenzija su prikazane u brojnim eksperimentima na životinjama (Ameen i sur. 1991; Laurant i sur. 1995; Saito i sur. 1995; Mahboob i sur. 1996). Mehanizmi u podlozi hipomagnezijemije i hipertenzije su za sada nepoznati, ali postoje teorije:

- promijenjena intestinalna apsorpcija magnezija (Wells i Agrawal 1992),
- deficit na staničnoj razini u regulaciji magnezija (Berthelot i sur. 1987; Gilles-Baillien i Cogneau 1992),
- povećani gubitak magnezija bubrezima (Berthelot i sur. 1987; Gilles-Baillien i Cogneau 1992).

Epidemiološke studije ukazuju na povezanost hipertenzije i bolesti srca s mekanom vodom koja je siromašna magnezijem i protektivnog učinka tvrde vode koja je bogata magnezijem

(Geleijnse i sur. 2005). Povezanost unosa magnezija i krvnog tlaka prvi puta je prikazana 1987. (WHO 2009). Povećani unos magnezija pridonosi prevenciji hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti (Whelton i Klag 1989; Van Leer i sur. 1995; Simons Morton i sur. 1997). Podaci iz velikih, dobro dizajniranih prospektivnih studija o prehrani i krvnom tlaku na populaciji SAD-a i Nizozemske sugeriraju da bi prehrana bogata magnezijem mogla sniziti krvni tlak, posebno u starijih ljudi (Ascherio i sur. 1996; Geleijnse i sur. 1996). Epidemiološke i eksperimentalne studije dokazale su fiziološku povezanost između magnezija i krvnog tlaka kao i patofiziološki mehanizam hipomagnezijemije i hipertenzije (WHO 2009). Podaci iz zdravstvene ankete provedene u SAD-u 2005.-te također potvrđuju povezanost između unosa minerala i krvnog tlaka (Townsend i sur. 2005; Ueshima 2005).

Hipertenzivni pacijenti s hipomagnezijemijom koriste veći broj lijekova u regulaciji krvnog tlaka za razliku od hipertenzivnih pacijenata s urednom koncentracijom magnezija (Whang i sur. 1982). Povezanost je utvrđena i između sustava renin-angiotenzin, magnezija i krvnog tlaka (Resnick i sur. 1983). Međutim neke studije nisu našle povezanost između serumske razine magnezija i hipertenzivnih pacijenata (Cappuccio i sur. 1985; Ferrara i sur. 1992), dok su drugi izvijestili o povišenim koncentracijama magnezija u eritrocitima u pacijenata s hipertenzijom (Sasaki i sur. 2000). Neke epidemiološke studije (Whelton i Klag 1989; Rosenlund i sur. 2005) također nisu uspjele dokazati povezanost. Može se zaključiti da nisu svi pacijenti s hipertenzijom u manjku magnezija, niti svi pacijenti s hipomagnezijemijom imaju hipertenziju (WHO 2009). Određene subgrupe hipertenzivnih pacijenata pokazuju promijenjeni metabolizam magnezija. Te subgrupe čine pretili pacijenti, pacijenti s metaboličkim sindromom, osobe afričkog podrijetla, pacijenti s teškom ili malignom formom hipertenzije (Touyz i sur. 1995; Delva i sur. 1998; Corica i sur. 1999).

Ne smije se zaboraviti važnost hipertenzije u trudnica. Ranije u ovom radu već je opisan RCT iz Brazila o mogućoj prevenciji prijevremenog poroda i perinatalnog i maternalnog morbiditeta oralnim suplementima magnezijeva citrata. U studiji u Švedskoj koja je obuhvatila 97 000 dojenčadi i majki prvorotki našla se povezanost između hipertenzije u trudnoći i SGA (small for gestational age), posebno za preeklampsiju koja rezultira prijevremenim porod ≤ 32 tjedna (Clausson i sur. 1985). Prijevremeni porod SGA fetusa je posebno naglašen u prisutnosti hipertenzije u trudnoći (Hershkovitz i sur. 2001). U pozadini hipertenzije u trudnoći i SGA smatra se placentarna disfunkcija. Zanimljivo, magnezij ima neposredan efekt na reducirani placentarni protok za koji se smatra da ima ulogu u placentarnoj insuficijenciji (Bernal 2007).

Magnezij i ateroskleroza

Studije na ljudima i životinjama su pokazale inverznu povezanost između unosa magnezija i ateroskleroze (Altura i Altura 2007). Deficit magnezija vjerojatno djeluje genotoksično (Altura 2010). Obdukcija djece u dobi 4-5 godina koja su umrla zbog posljedica nesreće, pokazala je rane znakove ateroskleroze (npr. masne pruge) na aorti i koronarnim krvnim žilama (Seelig 1980). Magnezij je blokator kalcijevih kanala na miokardu i vaskularnom glatkom mišićju i predstavlja prirodni statin koji snižava razine kolesterola, LDL-a i triglicerida za koje je već poznato da imaju ulogu u razvoju aterosklerotskog plaka (Shah i sur. 2014).

Nekoliko studija na životinjskim modelima dokazalo je da deficit magnezija ubrzava aterosklerotske promjene (Altura i sur. 1990; Rayssiguier i sur. 1993; Maier i sur. 2004). Nuklearni faktor-Kappa B je dio signalnog puta koji aktivacijom putem proupalnih citokina potiče aterosklerotske promjene (Tedqui i Mallat 2006). Aktivacija NF-KB puta igra ključnu ulogu u upalnim procesima nađenim u aterosklerozi putem regulacije proinflamatornih citokina, adhezijskih molekula, kemokina, faktora rasta i enzima poput 2 cyclo-oxygenase-(COX-2) i inducible nitric oxide synthase (Inos) (De Martin i sur. 2000). Studije su pokazale da je nuklearni faktor-Kappa B (NF-KB) aktiviran u perifernom i cerebralnom vaskularnom glatkom mišiću kao odgovor na niske razine magnezija. NF-KB je povezan s povećanim razinama transkripcijskih faktora poput c-Fos i c-Jun (Altura i sur. 2003; Altura i Altura 2007) koji su pak potrebni vaskularnim glatkim mišićnim stanicama za diferencijaciju, rast i transformaciju vidljivu u aterosklerotskim procesima (Tedqui i Mallat 2006).

Različiti bioaktivni lipidi su identificirani na aterosklerotskom plaku poput sfingolipida, lizofosfatidilkolina, PAF-a (Tedqui and Mallat 2006).

Morrill i suradnici (1997, 1998) su prikazali da izlaganje perifernog i cerebralnog vaskularnog glatkog mišića nižim dozama magnezija dovodi do:

- produkcije PAF srodnih lipida,
- puknuća stanične membrane sfingomijelina koji imaju potencijalnu ulogu u stvaranju aterosklerotskog plaka,
- otpuštanja brojnih bioaktivnih sfingolipida, uključujući ceramide.

Magnezij i kardiovaskularne bolesti

Podaci iz kohortne studije (The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) iskorišteni su za testiranje hipoteze o povećanoj incidenciji zatajenja srca u pojedinaca s niskim serumskim razinama magnezija i povišenim serumskim razinama kalcija i fosfora. Od ukupno 14 709 ispitanika, njih 2250 razvilo je zatajenje srca kroz 20 godina. Iz istraživanja su isključeni pojedinci koji uzimaju diuretike jer se pokazalo da diuretici snizuju serumske razine magnezija i kalcija. Ispitanici iz skupine s najnižom razinom serumskog magnezija (≥1,4 mEq/L) imali su 66% veći rizik razviti zatajenje srca (Lutsey i sur. 2014) u usporedbi s ispitanicima iz skupine s najvišom razinom serumskog magnezija. Hoće li se serumske razine magnezija, kalcija i fosfora moći koristiti kao prediktori rizika zatajenja srca ili pak kao potencijalna ciljna mjesta za prevenciju pokazati će vrijeme (Lutsey i sur. 2014). Nekoliko manjih randomiziranih kliničkih pokusa je sugeriralo da suplementi magnezija poboljšavaju funkciju lijevog ventrikula u pacijenata s kroničnim zatajenjem srca (Witte i sur. 2005). Zaključno rezultati velike, prospektivne kohortne studije su pokazali da su serumske razine magnezija inverzno i nezavisno povezane s razvojem zatajenja srca (Lutsey i sur. 2014).

Epidemiološke studije ukazuju na povezanost magnezija i kardiovaskularnih bolesti. Mogući mehanizam je povezanost magnezija s ranim indikatorima upalne reakcije i oksidativnog stresa poput interleukina-1, tvari P, TNF-a, CRP-a (WHO 2009). Eksperimentalne studije koje datiraju iz 1960.-tih ističu moguću povezanost konzumacije demineraliziranih i slabo mineralnih voda s akutnim i kroničnim promjenama u metabolizmu određenih minerala. Time se pokušava objasniti mogući uzrok povećane incidencije nekolicine bolesti između ostalog i kardiovaskularnih koje zasigurno zauzimaju vodeće mjesto. Nedavne su studije iz Švedske testirale sličnu hipotezu o povezanosti aciditeta vode (slabo mineralne vode) i ekskrecije magnezija iz organizma (WHO 2009). Niske serumske razine magnezija povezane su s razvojem atrijske fibrilacije nakon ugradnje bypassa na koronarnim krvnim žilama (Zaman i sur. 1997). Meta analiza je pokazala da suplementi magnezija smanjuju incidenciju postoperativne atrijske fibrilacije (Miller i sur. 2005).

Poznata kohortna studija "The Framingham Heart Study" nedavno je objavila novo istraživanje o utjecaju niske serumske razine magnezija na pojavnost atrijske fibrilacije u ispitanika bez kardiovaskularne bolesti (Khan i sur. 2013). Uzorak su činila 3,530 ispitanika. Kroz vremenski period od 20 godina 228 ispitanika je razvilo fibrilaciju atrija. Kod svih ispitanika isključeni su

konvencionalni rizični faktori za razvoj atrijske fibrilacije, zatim upotreba antihipertenzivnih lijekova i serumske razine kalija. Ispitanici su podijeljeni u četiri skupine s obzirom na serumske razine magnezija. Ispitanici iz skupine s najnižom razinom serumskog magnezija (<1,77 mg/dl) imali su 50% veću šansu razviti atrijsku fibrilaciju (Khan i sur. 2013). Podaci bi mogli i trebali biti od javnozdravstvenog značaja s obzirom da je deficit magnezija relativno čest u općoj populaciji, a korekcija deficita je moguća i jednostavna. Pored toga prevalencija atrijske fibrilacije raste (Khan i sur. 2013).

5. ZAKLJUČAK

Priča o magneziju je priča o prehrani. Kada se govori o prehrani, često se zaboravlja da je upravo Hipokrat koji se smatra ocem medicine naglašavao važnost prehrane. Njegova poznata izreka glasi: "Hrana je lijek. Lijek je hrana". Kada bi se analiziralo što jedan student medicine uči o prehrani rezultati bi bili poražavajući. Zna li jedan student medicine da chia sjemenke sadrže osam puta više omege-3-masnih kiselina od lososa, šest puta više kalcija od mlijeka, tri puta više željeza od špinata, petnaest puta više magnezija od brokule? Zna li jedan student medicine ili liječnik da veganska prehrana ublažava simptome reumatskih bolesti i snizuje razine LDL-a i triglicerida? Zna li npr. jedan ginekolog da je deficit magnezija povezan s placentarnom insuficijencijom? Ili, zna li jedan dijabetolog da glikozilirani hemoglobin reagira na oralne suplemente magnezija? Liječnicima i studentima medicine će uvijek biti važnije i zanimljivije predavanje npr. o invazivnim metodama u kardiologiji nego o npr. utjecaju drugog najzastupljenijeg kationa u ljudskim stanicama na zdravlje ljudi. Nedovoljno je kao liječnik reći pacijentu da treba smanjiti tjelesnu težinu i promijeniti prehranu. Promjena prehrane bi trebala biti razrađena kao i smjernice za kardiopulmonalnu reanimaciju. Tada bi možda mogli pričati o prevenciji dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Promijeniti prehranu nije lagan zadatak, zahtijeva znanje i motivaciju proizašlu iz kvalitetnih izvora informacija. Ako je pretilost svakodnevni problem s kojim se liječnici susreću onda je to problem na kojeg se trebaju usmjeriti. Liječnici bi trebali biti prva linija koja će davati konkretne savjete o prehrani npr. šaka badema svaki dan, 2 dcl Donat Mg svaki dan, smanjiti maksimalno unos kruha i sl. Za primjer se može navesti problem liječnika reumatologa na rastući broj istraživanja koja upozoravaju na važnost glutena i veganske prehrane u reumatskim bolestima te su liječnici reumatolozi pod stalnim upitom od strane pacijenata što i kako jesti. Možda bi kardiolozi i dijabetolozi trebali osvijestiti činjenicu da su npr. bademi ili mineralna voda bogata magnezijem jednako važni kao i ace inhibitori ili derivati sulfonilureje.

6. ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici, prof.dr.sc. Ankici Senti Marić na predloženoj temi koja mi se jako svidjela. Zahvaljujem se mentorici također na ukazanom vremenu i povjerenju. Zahvaljujem se obitelji na podršci.

7. LITERATURA

1.Adachi M, Nara Y, Mano M, Ikeda K, Horie R. Intralymphocytic free calcium and magnesium in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and effects of blood pressure and various antihypertensive agents. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1994;20(9):587–93.

2. Adachi M, Nara Y, Mano M, Yamori Y. Effect of dietary magnesium supplementation on intralymphocytic free calcium and magnesium in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Hypertens. 1994;16(3):317-26.

3. Ahmed M. Magnesium status in vascular complications of diabetes mellitus [Thesis]. Karachi: Jinnah Postgraduate Medical Centre; 1994.

4. Alissa EM, Alnahdi WA, Alama N, Ferns GA. Serum osteocalcin is associated with dietary vitamin D, body weight and serum magnesium in postmenopausal women with and without significant coronary artery disease. Asia Pac J Clin Nutr. 2014;23(2):246-55.

5. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, i sur. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebocontrolled trial. Lancet. 2002; 359(9321):1877–90.

6. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. I. Clinical aspects. Magnesium. 1985;4(5-6): 226–44.

7. Altura BM, Shah NC, Jiang XC, Li Z, Perez-Albela JL, Sica AC, i sur. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 Jul;297(1):H86-92. doi: 10.1152/ajpheart.01154.2008. Epub 2009 May 8.

8.Altura BM, Altura BT. Magnesium: forgotten mineral in cardiovascular biology and atherogenesis. U: Nishizawa Y, Morii H, Durlach J, ur. New Perspectives in Magnesium Research, Nutrition and Health. New York: Springer; 2007.str. 239–262.

9. Altura BM, Shah NC, Shah GJ, Li W, Zhang A, Zheng T, i sur. Magnesium deficiency upregulates sphingomyelinases in cardiovascular tissues and cells: cross-talk among proto-oncogenes, Mg2+, NF-kB and ceramide and their potential relationships to resistant hypertension, atherogenesis and cardiac failure. Int J Clin Exp Med.2013; 6: 861-79.

10. Altura BT, Brust M., Barbour R.L, Bloom S, Stempak J, Altura BM. Magnesium dietary intake modulates blood lipid levels and atherogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.1990; 87(5):1840-4.

11. Altura BM, Shah NC, Li Z, Jiang XC, Zhang A, Li W, i sur. Shortterm magnesium deficiency upregulates sphingomyelin synthase and p53 in cardiovascular tissues and cells: relevance to de novo synthesis of ceramide. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010 Dec;299(6):H2046-55. doi: 10.1152/ajpheart.00671.2010. Epub 2010 Oct 8.

12. Altura BM, Gebrewold A, Zhang A, Altura BT. Low extracellular magnesium ions induce lipid peroxidation and activation of nuclear factor-Kappa B 80 in canine cerebral vascular smooth muscle: possible relation to traumatic injury and strokes. Neurosci. Lett. 2003; 341(3):189-92

13. Alves JGB, Leal de Araújo CAF, Pontes IEA, Guimarães AC, Ray JG. The BRAzil MAGnesium (BRAMAG) trial: a randomized clinical trial of oral magnesium supplementation in pregnancy for the prevention of preterm birth and perinatal and maternal morbidity. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Jul 8; 14: 222. doi: 10.1186/1471-2393-14-222

14. Ameen M, Davies JE, Ng LL. A comparison of free intracellular calcium and magnesium levels in the vascular smooth muscle and striated muscle cells of the spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rat. Ann. N Y Acad. Sci. 1991;639: 550–3.

15. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson, i sur. Prospective study of nutritional factors, blood pressure and hypertension among US women. Hypertension.1996; 27(5): 1065–72.

16. Atrakchi AH, Bloom S, Dickens BF, Mak IT, Weglicki WB. Hypomagnesemia and isoproterenol cardiomyopathies: Protection by probucol. Cardiovasc. Pathol.1992; 1: 155–60.

17. Barros LF, Da-Luz PL, Silveira MC, Chagas AC, Pileggi F.Ventricular fibrilation in acute experimental myocardial ischemia: protection by magnesium sulfat. Braz J Med Biol Res.1998; 21(4):791-9.

18. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production from peroxynitrite: implications for endothelial cell injury from nitric oxide and superoxide. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.1990; 87: 1620–4.

19. Bernal AL.The regulation of uterine relaxation. Semin Cell Dev Biol.2007; 18:340–7.

20. Berthelot A, Luthringer C, Meyers E, Exinger A. Disturbances of magnesium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. J. Am. Coll. Nutr.1987; 6: 329–32.

21. Blaszczyk U, Duda-Chodak A. Magnesium: its's role in nutrution and carcinogenesis. Rocz Panstw Zakl Hig.2013; 64(3):165-71.

22. Bradamante V. Mjesto i uloga vitamina u životu suvremenog čovjeka. The Place and Role of Vitamins Today. MEDICUS. 2002;11(1): 101 – 11.

23. Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, Shore AC, Sampson B, MacGregor GA. Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. Br. Med. J.1985; 291: 235–38.

24. Castiglioni S, Maier JAM. Magnesium and cancer: a dangerous liason. Magnes Res. 2011;24:92-100.

25. Catling L, Abubakar I, Lake I, Swift L, Hunter P. Review of Evidence for Relationship between Incidence of Cardiovascular Disease and Water Hardness:Final report for contract [Internet]. University of East Anglia and Drinking Water Inspectorate, United Kingdom [pristupljeno 14.04.2016.]. Dostupno na:

http://www.dwi.gov.uk/research/Water%20hardness%20final%20report1.pdf

26. Cazevieille C, Muller A, Meynier F, Bonne C. Superoxide and nitric oxide cooperation in hypoxia/reoxygenation-induced neuron injury. Free Radical Biol. Med.1993; 14: 389–95.

27. Chidambaram N, Sethupathy S, Saravanan N, Mori M, Yamori Y, Garg AK, i sur. Relationship of Sodium and Magnesium Intakes to Hypertension Proven by 24-Hour Urianalysis in a South Indian Population. J Clin Hypertens. 2014 Jun 17;16(8):581-6. doi: 10.1111/jch.12361.

28. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. Br J Obstet Gynaecol.1998; 105:1011–17.

29. Cohen L, Kitzes R.Infrared spectroscopy and magnesium content of bone mineral in osteoporotic women. Isr. J. Med. Sci.1981;17:1123–25.

30. Corica F, Corsonello A, Buemi M, De Gregorio T, Malara A, Mauro, i sur.Platelet magnesium depletion in normotensive and hypertensive obese subjects: the role of salt-regulating hormones and catecholamines. Magnes. Res.1999; 12(4): 287–96.

31. Comstock GW, Cauthen GM. and Helsing KJ.Water hardness at home and deaths from arteriosclerotic heart disease in Washington County, Maryland. Am. J. Epidemiol.1980; 112: 209–16.

32. De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, Schmid JA.The transcription factor NF-KB and the regulation of vascular cell function. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000;20:83–8.

33. Delva P, Pastori C, Montesi G, Degan M, Micciolo R, Paluani,i sur. Intralymphocyte free magnesium and calcium and insulin tolerance test in a group of essential hypertensive patients. Life Sci.1998; 63(16): 1405–15.

34. Dubey A, Solomon R.Magnesium, myocardial ischaemia and arrhythmias: The role of magnesium in myocardial infarction. Drugs.1989; 37:1–7.

35. Dubray C, Rayssiguier Y. Magnesium, inflammation and pain. U: T. Theophanides T, Anastassopoulou J, ur. Magnesium: Current Status and New Developments. Theoretical, Biological and Medical Aspects. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers;1997. str. 303-311.

36. Durlach J, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium level in drinking water and cardiovascular risk factor: a hypothesis. Magnesium. 1985; 4: 5–15.

37. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. P Nutr Soc.2008;67:157-62.

38. Evans SJ, Levi AJ, Jones JV. Low magnesium enhances the pro-arrhythmic effect of low potassium in the hypertrophied rat heart but not in the normal rat heart. J Hypertens.1996; 14:635–44.

39. Ferrara LA, Iannuzzi R, Castaldo A, Iannuzzi A, Dello Russo A, Mancini M. Long-term magnesium supplementation in essential hypertension. Cardiology.1992: 81, 25–33.

40. Fleisig HB, Wong JMY. Telomerase promotes efficient cell cycle kinetics and confers growth advantage to telomerase-negative transformed cells. Oncgene.2012; 31: 954-65.

41. Geleijnse JM, Grobbee DE, Kok FJ. Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations. J. Hum. Hypertens. 2005;19(3):1–4.

42. Geleijnse JM, Witteman JC, den Breeijen JH, Hofman A, de Jong PT, Pols, H.A., i sur. Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam Study. J. Hypertens. 1996;14(6):737–41.

43. Gilles-Baillien M, Cogneau M. Mg2+ uptake by intestinal brush-border membrane of spontaneously hypertensive rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.1992; 201: 119– 24.

44. Guillemant J, Accarie C, Peres G, Guillemant S. Acute effects of an oral calcium load on markers of bone metabolism during endurance cycling exercise in male athletes. Calcif. Tissue Int. 2004; 74: 407–14.

45. Hatzistavri LS, Sarafidis PA, Georgianos PI. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. Am J Hypertens.2009;22:1070–75.

46. Heaney RP, Rafferty K, Dowell S. Effect of yogurt on a urinary marker of bone resorption in postmenopausal women. J. Am. Diet. Assoc.2002; 102: 1672–74.

47. Hershkovitz R, Erez O, Sheiner E, Bashiri A, Furman B, Shoham-Vardi I, i sur. Comparison study between induced and spontaneous term and preterm births of small-for-gestational-age neonates. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2001; 97:141–46.

48. Huie RE, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. Free Radic. Res. Commun. 1993;18:195–99.

49. Jablecka A, Korzeniowska K, Skoluda A, Cieslewicz A. Preparations of magnesium. Farm Wspol.2011; 4:29-32.

50. Jun C-D, Lee J-Y, Lee B-S, Choi B-M, Um J-Y, Kwak H-J, i sur. Generation of nitric oxide inhibits formation of superoxide in macrophages during activation. Biochem. Mol. Biol. Int.1994; 34: 1–8.

51. Kanadhia KC, Ramavataram DV, Nilakhe SP. A study of water hardness and the prevalence of hypomagnesaemia and hypocalcaemia in health subjects of Surat district (Gujarat). Magnes Res.2014; 27 (4): 165-74.

52. Kantak KM. Magnesium deficiency alters aggressive behavior and catecholamine function. Behav. Neurosci. 1988; 102(2): 304–11.

53. Kass IS, Cottrell JE, Chambers G. Magnesium and cobalt, not nimodipine, protect neurons against anoxic damage in the rat hippocampal slice. Anesthesiology.1988; 69: 710–15.

54. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, Sun XJ, Daniel Levy D, Vasan SR, i sur. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: The Framingham Hearth Study. Circulation. 2013;127(1):33-8.

55. Kramer JH, Phillips TM, Weglicki WB. Magnesium-deficiency enhanced postischemic myocardial injury is reduced by substance P receptor blockade. J. Mol. Cell. Cardiol.1997; 29:97–110.

56. Kraeuter SL, Schwartz R. Blood and mast cell histamine levels in magnesium-deficient rats. J. Nutr. 1980;110: 851–58.

57. Kornet L, Bergen AA, Hoeks AP. In patients with pseudoxanthoma elasticum a thicker and more elastic carotid artery is associated with elastin fragmentation and proteoglycans accumulation. Ultrasound Med Biol.2004; 30:1041–8.

58. Kousa, A, Moltchanova E, Viik-Kajander M, Rytkonen M, Tuomilehto J, Tarvainen T, Karvonen M. Geochemistry of ground water and the incidence of acute myocardial infarction in Finland. J. Epidemiol. Community Health.2004; 58(2): 136–39.

59. Kyubok J, Tae HK, Yeong HK, Yang WK. Additional antihypertensive effect of magnesium supplementation with an angiotensin II receptor blocker in hypomagnesemic rats. Korean J Intern Med.2013;28:197-05.

60. Kupetsky EA, Rincon F, Uitto J. Rate of change of carotid intima-media thickness with magnesium administration in Abcc6−/− mice. Clin Transl Sci. December. 2013; 6(6): 485–86.

61. Kramer JH, Misik V, Weglicki WB. Magnesium-deficiency potentiates free radical production associated with postischemic injury to rat hearts: vitamin E affords protection. Free Radical Biol Med.1994; 16:713-23.

62. Krupa LZ, Fellows WI. Lansoprazole-induced hypomagnesaemia. BMJ Case Rep. 2014 Jan 10;2014. pii: bcr2012006342. doi: 10.1136/bcr-2012-006342.

63. Lacey RF, Shaper AG. Changes in water hardness and cardiovascular death rates. Int. J. Epidemiol.1984; 13: 18–24.

64. Laurant P, Touyz RM, Schiffrin EL. Effect of magnesium on vascular tone and reactivity in pressurized mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1997;5: 293–300.

65. Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. J. Hypertens. 2000;18(9): 1177–91.

66. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008 May 3;371(9623):1513-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.

67. Liebscher DH, Liebscher DE. About the misdiagnosis of magnesium deficiency. J. Am. Coll. Nutr. 2004;23: 730–31.

68. Lin J, Epel E, Blackburn E. Telomeres and life style factors: Roles in cellular aging. Mutat Res.2012; 730: 85-9.

69. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, Loehr LR, Astor BC, Coresh J, i sur. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Am J Clin Nutr.2014; 100:756–64.

70. Lowenstein FW, Stanton MF. Serum magnesium levels in the United States, 1971–1974. J. Am. Coll. Nutr. 1986;5: 399–14.

71. Mahboob T, Mumtaz M, Haleem MA. Electrolyte content of serum, erythrocyte, kidney and heart tissue in salt induced hypertensive rats. Life Sci. 1996;5999: 731–37.

72. Maier JA. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis.Clin Sci (Lond*)*.2012; 122(9):397-07.

73. Maier JAM, Malpuech-Brugere C, Zimowska W, Rayssiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. Biochim. Biophys. Acta 2004;1689:13–21.

74. Mandon B, Siga E, Chabardes D, Firsov D, Roinel N, De Rouffignac C. Insulin stimulates Na+, Cl −, Ca2+, and Mg2+ transports in TAL of mouse nephron: cross-potentiation with AVP," American Journal of Physiology.1993;265(3):361– 69.

75. Manahan SE. Environmental chemistry. CRC Press;2000.

76. Marque S, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF, Commenges D. Cardiovascular mortality and calcium and magnesium in drinking water: An ecological study in elderly people. Eur. J. Epidemiol. 2003;18. 305–09.

77. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. Arch Biochem Biophys.2007; 458(1):48-6.

78. McCarty MF. Magnesium may mediate the favorable impact of whole grains on insulin sensitivity by acting as a mild calcium antagonist. Medical Hypotheses.2005; 64(3): 619–27.

79. Miller S, Crystal E, Garfinkle M, Lau C, Lashevsky I, Connolly SJ. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. Heart.2005; 91:618–23.

80. McGowan W, Harrison JF.Water processing: residential, commercial, light-industrial. Lisle, IL.Water Quality Association;2000.

81. McIntosh TK. Novel pharmacologic therapies in treatment of experimental traumatic brain injury: a review. J. Neurotrauma.1993;10:215–61.

82. Momeni M, Gharedaghi Z, Amin MM, Poursafa P, Mansourian M. Does water hardness have preventive effect on cardiovascular disease? Int J Prev Med.2014;(2):159-63.

83. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol. Rev.1991; 43: 109–42.

84. Morrill GA, Gupta RK, Kostellow AB, Ma GY, Zhang A, Altura BT,i sur. Mg2+ modulates membrane lipids in vascular smooth muscle: a link to atherogenesis. FEBS Lett.1997; 408: 191-97.

85. Morrill GA, Gupta RK, Kostellow AB, Ma GY, Zhang A, Altura BT, i sur. Mg2+ modulates membrane sphingolipids and lipid second messengers in vascular smooth muscle cells. FEBS Lett.1998; 440: 167-71.

86. Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture. What We Eat in America, NHANES 2001–2002. Usual Nutrient Intakes from Food Compared to Dietary Reference Intakes. Moshfegh A, Goldman J, Cleveland L, ur. Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture, 2005.

87. Moseson M, Zeleniuch-Jacquotte A, Belsito DV, Shore RE, Marmor M, Pasternack B. The potential role of nutritional factors in the induction of immunologic abnormalities in HIV-positive homosexual men. J. Acquir. Immune Defic. Syndr.1989; 2(3): 35–7.

88. Mulligan MS, Hevel JM, Marletta MA, Ward PA. (1991) Tissue injury caused by the depression of immune complexes is L-arginine dependent. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1991;88:6338–42.

89. National Research Council. Drinking Water and Health.Safe drinking water committee, ur.1.izd. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1977.

90. O'Callaghan NJ, Clifton PM, Noakes M, Fenech Ml. Weight loss in obese men is associated with increased telomere length and decreased abasic sites in rectal mucosa. Rejuvenation Res.2009; 12: 169-76.

91. Pennington JA, Young E. (1991) Total diet study nutritional elements. J. Am. Diet. Assoc. 1991;91: 179–83.

92. Persson MG, Hedqvist P, Gustafsson LE. Nerve-induced tachykininmediated vasodilation in skeletal muscle is dependent on nitric oxide formation. Eur. J. Pharmacol. 1991;205: 295–01.

93. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. Stroke.2011; 42:3017–21.

94. Ponce Zumino A, Risler NR, Schanne OF, Ruiz Petrich E, Carrion A. Magnesium: effects on reperfusion arrhythmias and membrane potential in isolated rat hearts. Mol Cell Biochem.1997; 171:85–3.

95. Punsar S, Karvonen MJ. Drinking water quality and sudden death: observations from West and East Finland. Cardiology.1979; 64(1):24–4.

96. Purvis JR, Movahed A. Magnesium disorder and cardiovascular disease: Review. Clin Cardio.1992; 5: 556-68.

97. PXE and Cardiology. PXE International [Internet]Washington D.C. [pristupljeno 16.04.2016.]. Dostupno na:

https://www.pxe.org/about-pxe/patients/pxe-cardiology

98. Quamme G. Recent developments in intestinal magnesium absorption. Curr Opin Gastroenterol.2008; 24:230–5.

99. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytosolic potential of superoxide and nitric oxide. J. Biol. Chem. 1994; 266: 4244–50.

100. Rayssiguier Y, Gueux E, Bussiere L, Durlach J, Mazur A. Dietary magnesium affects susceptibility of lipoproteins and tissues to peroxidation in rats. J. Am. Coll. Nutr.1993; 12: 133–37.

101. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. Divalent cations in essential hypertension. Relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. N. Engl. J. Med.1983; 309(15): 888–91.

102. Resnick LM. Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes: a unifying theme. J Am Soc Nephrol.1992; 3: 78-5.

103. Riggs JE, Klingberg WG, Flink EB, Schochet SSJ, Balian AA, Jenkins JJ. Cardioskeletal mitochondrial myopathy associated with chronic magnesium deficiency. Neurology.1992; 42:128–30.

104. Rock E, Astier C, Lab C, Malpuech C, Nowacki W, Mazur, i sur. Magnesium deficiency enhances plasma nitric oxide level in the rat. Magnes. Res. 1995;8: 237–42.

105. Rodríguez-Morán M, Simental Mendía LE, Zambrano Galván G, Guerrero-Romero F. The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review Magnes Res.2011; 24(4):156-62.

106. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? Nutr Rev.2012; 70:153–64.

107. Rosenlund M, Berglind N, Hallqvist J, Bellander T, Bluhm G. Daily intake of magnesium and calcium from drinking water in relation to myocardial infarction. Epidemiology. 2005;16(4): 570–76.

108. Rubanyi GM, Ho EH, Cantor EH, Lumma WC, Botelho LHP. Cytoprotective function of nitric oxide: Inactivation of superoxide radicals produced by human leukocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991;181: 1392–97.

109. Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. Crit. Care Med. 1993;21: 203-9.

110. Rubenowitz E, Molin I, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. Epidemiology.2000; 11(4):416–21.

111. Saggese G, Federico G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Calisti L. Hypomagnesemia and the parathyroid hormone-vitamin D endocrine system in children with insulin-dependent diabetes mellitus: Effects of Mg administration. J. Pediatr.1991;118:220–25.

112. Sahota O, Mundey MK, San P, Godber IM., Hosking DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: The role of magnesium deficiency. Osteoporos. Int.2006;17:1013–21.

113. Saito N, Abbu GC, Konishi Y, Nishiyama S, Okada T. Magnesium, calcium and trace elements in spontaneously hypertensive rats. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1995;1: 212–14.

114. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium, an update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta.2000; 294: 1-26.

115. Sasaki S, Oshima T, Matsuura H, Ozono R, Higashi Y, Sasaki K, i sur. Abnormal magnesium status in patients with cardiovascular diseases. Clin. Sci. 2000;98: 175–81.

116. Seelig MS. Magnesium Deficiency in the Pathogenesis of Disease. New York: Plenum;1980.

117. Seeling M. Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: Pathogenesis, prevalence and manifestations - Magnesium and Chloride loss in refractory potassium repletion. Am J Cardiol.1989; 63: 4-21.

118. Senta Marić A, Čepelak R, Andabaka D, i sur. Odnos kalcija i magnezija u flaširanim termomineralnim vodama. 2014.

119. Shaikh S, Karira KA. Magnesium deficiency in heart failure patients with diabetes mellitus. JPMA.2011;61:901.

120. Shah NC, Shah GJ, Li Z, Jiang XC, Altura BT, Altura B.M. Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. Int J Clin Exp Med.2014;7(3):497-14.

121. Shafique M, Fayyaz KM, Nazir S. Diabetes mellitus; Role of magnesium. The Professional. 2002; 9: 191-5.

122. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating protein in human atherosclerotic plaques. J Clin Invest.1998;93:2393-402.

123. Simons-Morton DG, Hunsberger SA, Van Horn L, Barton BA, Robson AM, McMahon RP, i sur. Nutrient intake and blood pressure in the Dietary Intervention Study in children. Hypertension.1997;29, 930–36.

124. Smith-Warner SA, Elmer PJ, Tharp TM. Increasing vegetable and fruit intake: randomized intervention and monitoring in an atrisk population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2000;9:307– 17.

125. Stevanović S, Nekić D. Magnezijum, tvrdoća vode za piće i kardiovaskularna oboljenja. Acta Medica Medianae.2006; 45 (1):53-60.

126. Soma M, Cunnane SC, Horrobin DF, Manku MS, Honda M,Hatano, M. Effects of low magnesium diet on the vascular prostaglandin and fatty acid metabolism in rats. Prostaglandins.1998;36: 431–41.

127. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, i sur. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. Clin Endocrinol.2006;65:593-7.

128. Tedqui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol. Rev.2006; 86: 515–82.

129. Tin A, Grams ME, Maruthur NM, Astor BC , Couper D, Mosley TH, i sur. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney diseas. Kidney Int April.2015; 87(4): 820–27.

130. Touyz RM, Yao G. Modulation of vascular smooth muscle cell growth by magnesium — role of mitogen-activated protein kinases. J. Cell Physiol.2003; 197(3): 326–35.

131. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. Mol Aspects Med.2003; 24:107-36.

132. Touyz RM, Panz V, Milne FJ. Relations between magnesium, calcium and plasma renin activity in black and white hypertensive patients. Miner. Electrolyte Metab.1995; 21(6):417–23.

133. Townsend MS, Fulgoni VL, Stern JS, Adu-Afarwuah S, McCarron DA. Low mineral intake is associated with high systolic blood pressure in the Third and Fourth National Health and Nutrition Examination Surveys: could we all be right? Am. J. Hypertens.2005; 18(2): 261–69.

134. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. Magnes. Res.2005; 18(4): 275–84.

135. Uthringer C, Rayssiguier Y, Gueux E, Berthelot A. Effect of moderate magnesium deficiency on serum lipids, blood pressure and cardiovascular reactivity in normotensive rats. Br. J. Nutr.1988; 59: 243–50.

136. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, i sur. Aviv A. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. Lancet.2005; 366: 662-4.

137. Van Leer EM, Seidell JC, Kromhout D. Dietary calcium, potassium, magnesium and blood pressure in the Netherlands. Int. J. Epidemiol.1995; 24:1117–23.

138. Warburton DE, Nicol CW, Gatto SN, Bredin SS. Cardiovascular disease and osteoporosis: balancing risk management. Vasc Health Risk Manag.2007; 3(5):673-89.

139. Weglicki WB, Mak IT, Stafford RE, Dickens BF, Cassidy MM, Phillips TM. Neurogenic peptides and the cardiomyopathy of Mg-deficiency: Effects of substance P-receptor inhibition. Mol. Cell Biochem.1994; 130: 103–09.

140. Whang R, Chrysant S, Dillard B, Smith W, Fryer A. Hypomagnesemia and hypokalemia in 1,000 treated ambulatory hypertensive patients. J. Am. Coll. Nutr. 1982;1(4): 317–22.

141. Whelton PK, Klag MJ. Magnesium and blood pressure: review of the epidemiologic and clinical trial experience. Am. J. Cardiol. 1989;63: 26–30.

142. Wells IC, Agrawal DK. Abnormal magnesium metabolism in two rat models of genetic hypertension. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1992;70: 1225–29.

143. White CR, Brock TA, Chang LY, Crapo J, Biscoe P, Ku T, i sur. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.1994; 91: 1044–48.

144. WHO CARDIAC Study Protocol. J Cardiovasc Pharmacol.1990;16 (8):75–7.

145. WHO (2009) Calcium and magnesium in drinking-water: public health significance. [Internet]. Geneva, World Health Organization.[pristupljeno 12.02.2016.] Dostupno na:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43836/1/9789241563550_eng.pdf

146. WHO (2011) Hardness in Drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. [Internet]. Geneva, World Health Organization. [pristupljeno 12.02.2016.] Dostupno na:

http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/hardness.pdf

147. Witte KKA, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk H-D, Anker SD, i sur. The effect of micronutrient supplemen- tation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. Eur Heart J.2005;26:2238–44.

148. Wynn A, Wynn M. Magnesium and other nutrient deficiencies as possible causes of hypertension and low birthweight. Nutr Health.1988; 6:69–8.

149. Xu B, Sun J, Deng X, Huang X. Sun W, Xu Y,i sur. Low Serum Magnesium Level Is Associated with Microalbuminuria in Chinese Diabetic Patients. Int J Endocrinol.2013 Aug 26;580685. doi: 10.1155/2013/580685.

150. Yamori Y, Taguchi T, Mori H, Mori M. Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. J Biomed Sci.2010;17(1):21.

151. Yang CY, Chiu JF, Chiu HF, Wang TN, Lee CH, Ko YC.Relationship between water hardness and coronary mortality in Taiwan. J. Toxicol. Environ. Health.1996; 49: 1–9.

152. Zaman AG, Alamgir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG. The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. Heart.1997; 77:527–31.

153. Zittermann A. Magnesium deficit-overlooked cause of low vitamin D status? BMC Medicine.2013; 11:229.

154. Zagrebački holding. Vodoopskrba i odvodnja d.o.o. Kvaliteta vode [Internet].2016. [pristupljeno 12.02.2016]. Dostupno na:

http://vio.hr/default.aspx?id=44

155. Center for Magnesium Education & Research [Internet] [pristupljeno 15.01.2016.] Dostupno na:

http://www.magnesiumeducation.com/how-magnesium-works-why-it-is-important

156. Agricultural Research Service. National Agricultural Library [Internet] [pristupljeno 11.0.2016.] Dostupno na:

https://ndb.nal.usda.gov

8. ŽIVOTOPIS

Željka Marković je rođena u Zagrebu 06. listopada 1983. godine. Maturirala je 2001. godine u Zagrebu u srednjoj školi "Zdravstveno učilište", smjer fizioterapeutski tehničar. Iste godine upisala je Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet u Zagrebu, smjer edukacijski rehabilitator. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2009. godine. Diplomirala je na Edukacijsko-rehabilitacijskom fakultetu 2010. godine. Radila je 3 godine kao asistent u nastavi u dvije osnovne škole u Zagrebu. Sudjelovala je na međunarodnim volonterskim kampovima u Italiji, Portugalu i Norveškoj. Vodila je međunarodni volonterski kamp u Hrvatskoj Kostajnici. Sudjelovala je na nekoliko međunarodnih seminara iz programa "Youth in action" pod okriljem Europske unije.