

Suplementace magnézia v porodnictví a gynekologii

Pavel Calda

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, Praha 2, 128 51, tel.: +420 224 967 273, e-mail: pavel.calda@vfn.cz

Publikováno: 23. 12. 2013 Přijato: 4. 11. 2013 Akceptováno: 13. 12. 2013

Actual Gyn 2013, 5, 81-90 ISSN 1803-9588 © 2013, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Calda P. Suplementace magnézia v porodnictví a gynekologii. Actual Gyn. 2013;5:81-90

MAGNESIUM SUPPLEMENTATION IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Review article

Abstract

Objectives: Magnesium is the fourth most common cation in the human body, and the second cation to potassium in the intracellular space. It participates as a cofactor of enzymes in the metabolic reactions, creation and utilization of energy and is necessary for the maintenance of electrolyte balance. The body of an adult contains about 0.043% (535-730 mmol) of magnesium, which is the equivalent of about 22-30 g (60% in the bony skeleton, 40% intracellular in muscles and soft tissue, 1% (7.5-10 mmol) in extracellular fluid). The daily requirement of magnesium is estimated at 10 to 20 mmol, i.e. 200-400 mg. As for dosage, the higher the dose, the lower the percentage of absorption from the intestine. Of the recommended daily dose of 15 mmol (365 mg), only about a third is absorbed. The importance of magnesium in pregnancy: implications of a manifest lack of magnesium may include: 1. increased risk of miscarriage – preterm labor (cervical incompetence, premature rupture of membranes); 2. placental insufficiency and fetal hypotrophy; 3. development of maternal gestosis; 4. increased risk of asthma and eczema in neonates. Magnesium sulfate given to pregnant women with threatened preterm labor (23+0 – 30+0) reduces the risk of cerebral palsy in surviving infants.

Summary: In cases of threatened preterm labor it is not recommended to administer magnesium sulfate intravenously for more than 5-7 days. This restriction does not apply to the oral application of magnesium.

Key words: magnesium, supplementation, pregnancy, gynecology

Přehledový článek

Abstrakt

Přehled problematiky: Magnézium je čtvrtým nejčastějším kationtem v lidském organismu a po draslíku druhým kationtem v intracelulárním prostoru. Účastní se jako kofaktor enzymů metabolických reakcí, tvorby a utilizace energie a je nezbytný k udržení elektrolytové rovnováhy. Tělo dospělého člověka obsahuje asi 0,043 % (535-730 mmol) magnézia, což je v přepočtu asi 22-30 g (60 % v kostěném skeletu, 40 % intracelulárně ve svalovině a měkkých tkáních, 1 % (7,5-10 mmol) je obsaženo v extracelulární tekutině). Denní potřeba magnézia se odhaduje na 10-20 mmol, tj. 200-400 mg. Ve vztahu k podané dávce pak platí, že čím vyšší podaná dávka, tím nižší procento rezorbce ze střeva. Z doporučené denní dávky 15 mmol (365 mg) se rezorbuje pouze okolo 1/3. Význam magnézia v těhotenství: Důsledkem manifestního nedostatku magnézia může být: 1. zvýšené riziko potratu - předčasný porod (inkompetence hrdla děložního, předčasný odtok vody plodové), 2. placentární insuficience a hypotrofizace plodu, 3. rozvoj gestózy u matky, 4. zvýšené riziko astmatu a ekzému u dětí. Magnézium sulfát, podávaný těhotným ohroženým předčasným porodem (23+0-30+0), snižuje riziko dětské mozkové obrny u přežívajících novorozenců.

Souhrn: Nedoporučuje se používat intravenózní magnézium sulfát v indikaci léčby hrozícího předčasného porodu déle jak 5-7 dní. Tato omezení se nijak nevztahují na perorální užívání magnézia.

Klíčová slova: magnézium, suplementace, těhotenství, gynekologie

Úvod

Hořčík byl dříve označován jako zapomenutý iont (1). V roce 1808 Davy (Velká Británie) hořčík izoloval, v roce 1926 Leroy označil hořčík za esenciální prvek pro myš, v roce 1931 byl izolován v ATP ze svalů (Lohmann), v roce 1932 McCollum se spolupracovníky popsal řadu symptomů, způsobených deficitem hořčíku u potkanů a psů, včetně tetanie. Hirschfelder v roce 1933 potvrdil nutnost přívodu hořčíku pro lidský organizmus. U nás profesor J. Bečka v roce 1926 zavedl do humánní medicíny magnéziový přípravek Polysan (dermatologikum – 13% mast hydroxidu hořečnatého a v podobě 1% roztoku k parenterálnímu užití). V roce 1956 Shils popsal deficit hořčíku u člověka a v roce 1969 pak význam ledvin pro regulaci magnéziových iontů (2).

Biologické aktivity magnézia

Magnézium je čtvrtým nejčastějším kationtem v lidském organizmu a druhým kationtem v pořadí (po draslíku) v intracelulárním prostoru. Účastní se jako kofaktor enzymů metabolických reakcí, tvorby a užití energie a je nezbytný k udržení elektrolytové rovnováhy. Udržování homeostázy magnézia v těchto metabolických systémech je předpokladem normálních funkcí organismu.

Tělo dospělého člověka obsahuje asi 0,043 % (535–730 mmol) magnézia, což je v přepočtu asi 22–30 g (3). Z toho se přibližně 60 % vyskytuje v kostěném skeletu a asi 40 % je intracelulárně ve svalovině a měkkých tkáních. Jen asi 1 % celkového obsahu magnézia v lidském těle (7,5–10 mmol) je obsaženo v extracelulární tekutině (4).

Tab. 1 Zastoupení magnézia v organismu (5)

cca 60 % kostěný skelet
cca 40 % intracelulárně svalovina a měkké tkáně
cca 1 % extracelulárně v tělesných tekutinách

V tělesných tekutinách je magnézium přítomno ve třech formách: volné, jako bivalentní magnéziový iont, nebo jako magnézium vázané (**Tab. 2**). Odhaduje se, že 65–70 % obsahu magnézia (volné a bivalentní ionty) jsou přístupny ultrafiltraci. Zbývajících 30–35 % je vázáno na bílkoviny. Mezi intra- a extracelulárním kompartmentem je dynamická rovnováha. Intracelulární koncentrace magnézia činí ve většině tělesných buněk 5–20 mmol/l, zatímco koncentrace magnézia v jednotlivých buněčných organelách je různá. Vysoký obsah magnézia je v mitochondriích (6).

Magnézium je schopno vstupovat do reverzibilních chelátových vazeb s organickými substancemi. Tak vznikají různé molekulární vazby, které umožňují průběh řady biochemických reakcí. Magnézium se účastní výstavby a odbourávání DNA a RNA v buněčných jádrech a v ribozomech. Aminové kyseliny, sacharidy, sacharidový, tukový a steroidní metabolismus, potřebují magnézium jako koenzym. Magnézium katalyzuje zejména reakce závislé na ATP tvorbou relativně stabilních ATP - komplexů. ATP má rozhodující význam jako zdroj energie pro kontrakce svalových buněk a aktivní transport iontů přes membrány, a dále pro udržení koncentračního gradientu v buněčných membránách. Magnézium je přirozeným antagonistou kalcia (7).

Mezi magnéziem a draslíkem existuje úzký vztah. Intra-

celulární průnik magnézia je podporován přítomností draslíku, tzn. pro dosažení plného účinku magnézia je vyžadováno určité množství draslíku. Deplece K^+ zvyšuje ztráty Mg^{2+} močí snížením jeho zpětné rezorbce v ledvinových tubulech. Obdobně nedostatek Mg^{2+} vede k úniku K^+ z buněk pro dysfunkci membránové Na/K-ATPázy a následně k jejich zvýšené ztrátě močí. Vedle infuzí existují též léky, tzv. granuláty, které se podávají ve formě nápoje a vedle magnézia obsahují i draslík. To je důležité zejména u osob, které trpí velkými ztrátami magnézia, neboť ledvinami se spolu s magnéziem vždy uvolňuje i draslík.

Tab. 2 Zastoupení magnézia v séru

55–65 %	ve formě volných iontů
5–10 %	ve formě komplexních sloučenin fosfátových, sulfátových, oxalátových a vázáno na další ionty
30–35 %	vázáno na bílkoviny
Normální sérová koncentrace magnézia = 0,75–1,1 mmol/l = 1,8–2,6 mg % = 1,5–2,2 mval/l	

Magnéziový metabolismus

Denní potřeba magnézia se odhaduje na 10–20 mmol, tj. 200–400 mg, ale složení a zpracování stravy může zásadně ovlivnit množství dostupného magnézia (**Tab. 3**). Magnézium se vstřebává v tenkém a tlustém střevě, v celé jeho délce. V tenkém střevě se jedná o přenos pasivní, paracelulární, zatímco ve střevě tlustém jde o mechanismus aktivní, transcelulární. Nevstřebené magnézium, získané stravou, se vylučuje stolicí. Podíl vstřebeného perorálního magnézia činí asi 30 % z dodaného množství, v závislosti na formě. Množství vstřebeného magnézia se neřídí jeho potřebou v organismu, ale jeho obsahem ve stravě.

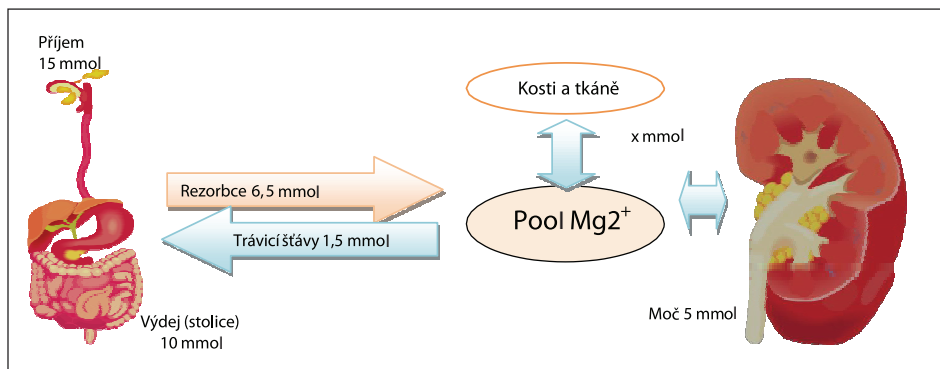
Regulační mechanismy, které řídí rezorbci magnézia v závislosti na jeho množství v potravě, nejsou zcela jasné. Vstřebávání magnézia závisí na kinetice sycení magnéziem. Mezi velikostí a směrem transepiteliálního přenosu vody a magnézia je v experimentu lineární závislost, takže se část magnézia zřejmě vstřebává pasivně. Druhá část se transportuje aktivně, asi za účasti parathormonu. Podíl hormonální regulace, tj. parathormonu, není zcela jistý, protože současně působí na kalciový a fosfátový metabolismus. Předpokládá se, že parathormon ovlivňuje metabolismus magnézia v závislosti na jeho hladině v séru, obdobně jako metabolismus kalcia. Parathormon podporuje tvorbu 1,25-dehydroxycholecalciferolu, přičemž pravděpodobně stoupá absorpce magnézia. Proto také existuje kompetice mezi magnéziem a kalcii na spo-

Tab. 3 Referenční hodnoty příjmu magnézia v dietě (doporučené dietní dávky pro magnézium pro muže a ženy v mg)

Věk (let)	Muži (mg/den)	Ženy (mg/den)	Těhotenství (mg/den)	Kojení (mg/den)
1-3	80	80	N/A	N/A
4-8	130	130	N/A	N/A
9-13	240	240	N/A	N/A
14-18	410	360	400	360
19-30	400	310	350	310
31+	420	320	360	320

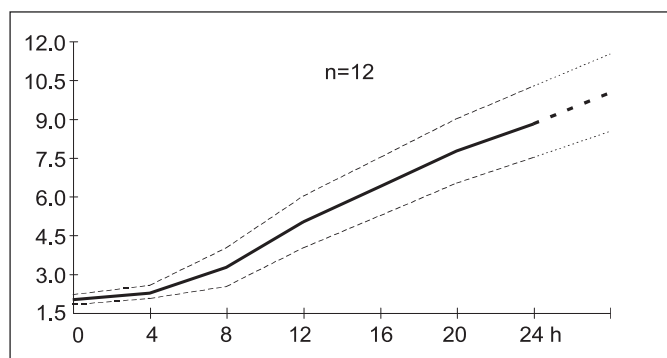
N/A = není stanoveno

lečném transportním systému a při zvýšené nabídce kalcia je snižován transport magnézia (8,9). Homeostáza magnézia je regulována exkrecí, resp. reabsorpcí magnézia v ledvinách. Při jeho nadbytku vylučuje ledvina magnézium, které bylo buď přijato v nadbytečném množství ze střeva, nebo bylo mobilizováno z kostí. Při nedostatku magnézia dochází k téměř úplné reabsorpci filtrovaného magnézia. Množství magnézia ultrafiltrovaného v glomerulech činí asi 100 mmol za den a normální vylučování magnézia tvoří kolem 3 % celkového glomerulárního filtrátu. Ke zpětné rezorbci dochází v tubulech, 20-30 % v proximálním tubulu, 50–60 % v Henleově klíče a asi 10 % filtrovaného magnézia se rezorbuje zpět v distálním tubulu. Zatímco na úrovni proximálních tubulů a Henleovy klíčky se magnézium rezorbuje pasivně, na úrovni distálního tubulu se jedná o rezorbci aktivní, kterou umožňuje TRPM6 (transient receptor potential melastin 6), kationt selektivní iontový kanál pro Mg²⁺. Regulace exprese a aktivity TRPM6 je pak rozhodující pro kontrolu homeostázy tělesného magnézia. Hlavní vliv na regulaci hladiny magnézia v ledvinách má samotná kon-

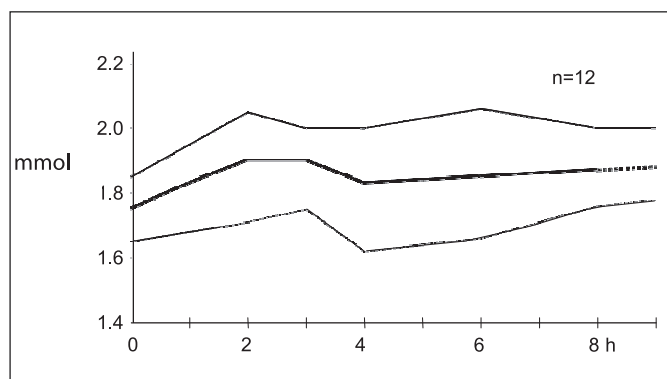


Obr. 1 Metabolismus magnézia

Graf 1 Vylučování magnézia (*Magnosolv-granulate*[®] 15 mmol) močí po jeho perorálním podání (po naplnění poolů magnézia lze měřit přeneseně vstřebávání magnézia jako míru vylučování "nadbytečného" magnézia močí) (13)



Graf 2 Sérové hladiny magnézia po perorální aplikaci 15 mmol *Magnosolv-granulate*[®] během 24 hodin (sérové hladiny magnézia jsou udržovány komplexními regulačními mechanismy na konstantní úrovni a nekorelují s příjmem magnézia) (14)



centrace Mg²⁺ v tubulárních buňkách, ale mechanismus této regulace není zcela jasný. Regulace magnézieového metabolismu je ovlivňována zřejmě i řadou hormonů, ale vliv na magnézium nestojí v popředí jejich působení. Ledviny, jako cílový orgán těchto hormonů, ovlivňují regulaci hladiny magnézia. Na regulaci hladiny magnézia mají vliv i parathormon (snížení vylučování Mg²⁺ močí) a aldosteron (zvýšení vylučování Mg²⁺ močí). Při podání perorálního magnézia nelze provést klasické farmakokinetické studie (10). Koncentrace magnézia v séru je udržována na konstantní úrovni (**Graf 1**). Přednostně se po perorální aplikaci ukládá magnézium v kostech, takže ani u jedinců trpících nedostatkem magnézia, nelze prokázat zvýšení hladiny magnézia v séru. Rychlostní konstanty, které lze aplikovat pro farmakokinetické kalkulace, jsou ovlivněny stupněm deplece jednotlivých poolů. Měření množství absorbovaného magnézia se proto provádí tak, že se nejprve naplní pooly dlouhodobým podáváním magnézia studovaným dobrovolníkům. Teprve potom lze provést měření množství vstřebaného magnézia po jeho perorálním podání měřením změny koncentrace magnézia v moči (11) (**Graf 2**).

Ve vztahu k podané dávce pak platí, že čím vyšší podaná dávka, tím nižší procento rezorbce ze střeva. Z doporučené denní dávky 15 mmol (365 mg) se rezorbuje pouze okolo 1/3 (12).

Nedostatek magnézia byl pozorován u řady onemocnění, např. u diabetu, hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění či alkoholizmu (15,16).

Stanovení množství magnézia v organizmu zůstává však nadále problematické. Mg je intracelulární kationt, kde jen méně jak 1 % jeho celkového množství obsaženého v těle je v extracelulárních tekutinách. Koncentrace magnézia v séru představuje jen zlomek (0,3 %) celkového tělesného magnézia (16) a je předmětem striktní homeostatické regulace. Pro praxi to znamená, že hladiny magnézia v séru jsou jen velmi necitlivým ukazatelem skutečného množství magnézia v organizmu. Koncentrace magnézia v séru koreluje pouze s hladinami v intersticiální tekutině (17). Přesto se sérové nebo plazmatické hladiny magnézia používají v praxi, protože jejich stanovení je snadné a levné. Takto lze odhalit jen opravdu těžkou deficienci magnézia. Nedostatek intracelulárního magnézia se měřením sérových hladin neodhalí.

99 % celkového tělesného magnézia se nachází intracelulárně, a proto stanovení intracelulárního magnézia je pochopitelně spolehlivější než stanovení sérového magnézia. Svaly a kosti obsahují většinu tělesného magnézia a nabí-

zejí se proto jako zdroj měření intracelulárního magnézia. Bohužel, svalová či kostní biopsie je invazivní a časově náročný úkon, v běžné praxi nepoužitelný. Měření intracelulárního magnézia v erythrocytech a leukocytech bylo navrženo jako méně invazivní, ale výsledky jsou neinformativní, resp. nejasné a pro praxi opět nevyužitelné (18). Pro nedostatek jednoduchých a spolehlivých metod ke stanovení množství magnézia v organizmu byl navržen magnéziový zátěžový test (19). Podstatou testu je měření množství magnézia, které je zadrženo v organizmu po i.v. podání definované dávky magnézia. Obvykle se podává dávka 5–30 mmol Mg v infuzi během několika hodin a měří se obsah magnézia v moči během 24 hodin. Z rozdílu mezi přijatým a vyloučeným magnéziem se vypočítá množství zadržného magnézia. Magnéziová deficiencie se projeví vyšší retencí podaného magnézia.

Tyto testy byly aplikovány a hodnoceny různými autory jako způsob ke stanovení množství magnézia v organizmu (21). Retence intravenózně podaného magnézia koreluje dobře s koncentrací magnézia ve svalectech a kostech pacientů s deficitem magnézia. Hlavní nevýhodou tohoto testu je jeho možné ovlivnění příjmem magnézia ve stravě, stejně jako bazální exkrecí magnézia v moči a stolici. Tyto faktory ovlivňují vylučování magnézia při zátěžovém testu. Zátěžový test je také časově náročný a vyžaduje hospitalizaci (20). Větší výpovědní hodnotu, než celková koncentrace Mg^{2+} v plazmě, má stanovení koncentrace ionizovaného hořčíku v séru.

Metabolismus sacharidů

Význam hořčíku pro metabolismus glukózy je zmiňován v poslední době velmi často. Magnéziem se uplatňuje v řadě biochemických reakcí. Hořčík se výrazně podílí na procesu glykolýzy, resp. zvyšování tvorby ATP. Hořčík také podporuje ukládání glukózy v podobě polymerovaného glykogenu v jaterní tkáni. Lze tvrdit, že přítomnost hořčíku zlepšuje utilizaci glukózy v buňce, ale neovlivňuje sekreci inzulínu. Deficit Mg^{2+} mění vzájemný vztah inzulín-inzulínového receptoru změnou aktivity tyrosinkinázy a zvyšuje inzulínorezistenci. Dalším z možných mechanismů s vlivem na inzulínorezistenci je defekt v inzulínovém signálu na postreceptorové úrovni.

Metabolismus proteinů

Hořčík aktivuje na úrovni buněčného jádra reparační procesy DNA a napomáhá udržení její struktury. Ani kontrola replikace DNA se neobejde bez přítomnosti hořčíkových iontů. V cytoplazmě se magnéziem podílí na udržení buněčné integrity, na regulaci buněčné proliferace, diferenciaci, na plánovaném zániku buňky – apoptóze. Stimuluje tvorbu replikace DNA v buněčném jádře a původního řetězce mikrotubulů cytoskeletu. Odhaduje se, že hořčík je součástí asi 320 enzymů.

Metabolismus lipidů

V reakcích předcházejících vzniku succinyl-CoA na úrovni citrátového cyklu je přítomnost magnézia společně s vitamínem B1 (thiamínem) nezbytná (stejně tak, jako u sacharidů a proteinů). V případě ischemie myokardu způsobuje nedostatek hořčíku a vitamínu B1 omezení získávání energie buňkou. Současné metabolické zpomalení citrátového cyklu podporuje nežádoucí uvolňování mastných kyselin i cholesterolu do krevního oběhu. Dalším vý-

znamným mezistupněm v metabolismu lipidů je jejich štěpení na dvouuhlíkaté sloučeniny „aktivované mastné kyseliny“, které následně vstupují do citrátového cyklu. Zvýšení podílu lipidů ve stravě samo o sobě snižuje rezorbci hořčíku, protože s lipidy vytváří nerozpustná, těžce rezorbovatelná mýdla.

Funkce signální

Hořčík se významně podílí na modulování signálu na postsynaptické membráně nervosvalového zakončení. Uvolňování acetylcholinu do nervosvalové štěrbiny je primárně pod vlivem extracelulárních vápenatých iontů. Jejich vstup přes membránu nervového zakončení snižují ionty hořčíku, které tak ovlivňují následné vyplavení mediátoru – acetylcholinu. Tohoto efektu lze využít pro zmírnění projevů křečí, stejně jako nižších nároků na myorelaxancia během operace.

Magnéziové ionty ovlivňují N-methyl-D-aspartate receptor receptorový kanál (NMDA-receptorový kanál). Tento kanál se nachází např. na buňkách CNS, kde hořčík může modulovat jeho propustnost pro vápenaté ionty a ve svém důsledku prodloužit a zvýšit účinek analgetik. V praxi to potom může znamenat sníženou potřebu dávek analgetik a zvýšení prahu bolestivosti při porodních kontrakcích.

Příčiny nedostatku magnézia

Zemský povrch byl původně bohatý na magnéziem a člověk byl během evoluce vystaven jeho nadbytku. Obsah magnézia v půdě díky hnojení draselnými hnojivy klesá, takže i zemědělské produkty nemohou obsahovat dostatek magnézia. Dalším faktorem nedostatečného přívodu magnézia je skladba stravy. Polysacharidy (brambory, obiloviny, luštěniny) transportují ve vodě rozpustné vitamíny a minerály, včetně magnézia. Spotřeba sacharidů však klesá a zvyšuje se spotřeba potravin bohatých na tuky a bílkoviny. Při příjmu většího podílu tuků ve stravě je inhibována absorpce magnézia. Potrava bohatá na bílkoviny a kalcium (maso, mléko) také snižuje absorpci magnézia. Příčiny nedostatku magnézia můžeme dělit z různých hledisek. Z hlediska patofyziologického na omezený přísun, zvýšené ztráty a potřeby, či z hlediska orgánového, onemocnění gastrointestinálního traktu, ledvin, jater a dalších. **Deplece** je porucha regulace metabolismu hořčíku. **Deficit** je porucha, spojená buď s nedostatečným příjmem hořčíku, jeho zvýšenou potřebou či zvýšenou exkrecí ledvinami (např. jako projev orgánových onemocnění). Hypomagneziemie pouze konstatuje sníženou koncentraci hořčíku v plazmě (séru) $< 0,70$ mmol/l. Deplece i deficit mohou, ale nemusí, být spojeny s hypomagneziemií. Obecně lze tedy dělit stavy s nedostatkem magnézia na ty, které souvisí s omezením přísunu, zvýšenými ztrátami či zvýšenou potřebou, nebo na průvodní projevy orgánových onemocnění.

1. **Omezení přísunu, zvýšené ztráty či zvýšená potřeba**

a) Nedostatečný přísun: nevhodně upravená strava (polotovary, ohřívání strava), podvýživa nebo nevyvážené diety (hladovění, odtučňovací diety, diety bohaté na proteiny), voda a půda s nedostatečným obsahem minerálů, závodní a nemocniční stravování, parenterální výživa bez magnéziové suplementace.

b) Zvýšené ztráty: průjem, zvracení, diabetes, pocení, alkoholismus, snížená rezorbce, léky (diuretika, glykosidy, gentamycin, amphotericin B, cisplatina, hormony

(kortikosteroidy, inzulín, D-penicilamin, cyklosporin), dialýza, posuny pH nebo elektrolytů (hyperkalcemie, hypofosfátémie, acidóza), hyperaldosteronismus.

c) Zvýšená spotřeba: chronický stres, trauma, výkonnostní sport, nadměrná digitalizace, rychlý růst, hypertyreóza či tyreoidální hormony (T3, T4), těhotenství, kojení.

2. průvodní projev orgánových onemocnění

a) Gastrointestinální: enteritis, colitis, malabsorpce, resekce tenkého střeva

b) Renální: polyurie, chronické a akutní ledvinové selhání, diabetes mellitus a insipidus

c) Endokrinní: primární hyperparathyreoidismus, primární a sekundární hyperaldosteronismus, thyreotoxikóza

d) Onemocnění jater a pankreatu: cirhóza, pankreatitis, alkoholismus

Nedostatek magnézia je průvodním příznakem u pacientů dlouhodobě léčených na jednotkách intenzivní péče. Příznaky nedostatku magnézia jsou zastíněny problémy vyvolanými základním onemocněním.

Stres je považován za významnou příčinu nedostatku magnézia, protože vyplavování katecholaminu v důsledku stresu stimuluje enzymové systémy závislé na magnéziu. Magnéziový metabolismus může být chronicky narušen při trvale zvýšené stresové pohotovosti.

Akutní působení alkoholu zvyšuje diurézu a renální vylučování magnézia. Při chronickém alkoholismu dominuje snížený přívod magnézia a sekundární hyperaldosteronismus, vedoucí k magnéziové depleci.

Symptomy magnéziového deficitu při diabetes mellitus se liší podle klinické formy diabetu. Nedostatek magnézia u diabetu je typickým příkladem deficitu vzniklého deplecí. Oproti prostému nedostatku nemůže být tato ztráta vyrovnána pouhým zvýšením přívodu magnézia. Diabetes mellitus je často provázen hypermagneziurií. Čím vyšší je potřebná dávka inzulinu, tím více je vyjádřena hypomagneziemi a magneziuriemi. Hypomagneziemie je tím horší, čím hůře je diabetes kompenzován. Dále přichází v úvahu nedostatek kalcia a fosfátů, které jsou samy o sobě příčinou nedostatku magnézia.

Chronická medikamentózní léčba – lékové interakce

Příčinou nedostatku při organických onemocněních může být chronická medikamentózní léčba diuretiky, digitalisem, aminoglykosidy a cisplatinou.

Různá diuretika mají vliv na vylučování magnézia, ale záleží na jejich typu. Furosemid a kyselina etakridinová indukují nejsilnější hypermagneziurii. Osmotická diuréza vyvolaná manitem, glukózou nebo močovinou, magneziurii zvyšují. Thiazidy zvyšují kalciurii, ale krátkodobě mají jen minimální vliv na magneziurii. Dlouhodobá terapie thiazidy může vést stejně k podstatným ztrátám magnézia. Různé adjuvantní faktory mohou ještě zhoršovat tyto magnéziové deficity. Srdeční glykosidy zvyšují magneziurii především v kombinaci s diuretiky.

Z antibiotik jsou to aminoglykosidy (gentamicin, tobramycin, amikacin), které jsou zodpovědné za ztráty magnézia v moči. Spekuluje se o úloze magnézia při oto- a nefrotoxicitě aminoglykosidů. Možná existuje souvislost mezi ztrátami magnézia a přítomností těchto závažných komplikací při léčbě aminoglykosidy. Cytostatikum cis-

platina snižuje hladinu magnézia a působí na magnézium v mitochondriálních membránách a nukleových kyselinách. Terapie cisplatinou je téměř ve všech případech komplikována tubulopatií selektivní pro vylučování magnézia.

Tab. 4 Interakce léků s metabolismem magnézia

Lék	Možná interakce
Thiazidová diuretika Onkologika (např. cisplatin) Antibiotika (např. gentamicin, amphotericin, cyklosporin)	Tyto léky zvyšují ztráty magnézia močí. Dlouhodobější užívání těchto léků může vést k magnéziové depleci (22,23).
Tetracyklinová antibiotika	Magnézium váže tetracyklin ve střevě a snižuje jeho absorpci (24).
Antacida a laxativa obsahující magnézium	Mnohá antacida a laxativa obsahují magnézium. Pokud se užívají často a ve větších dávkách, mohou tyto léky vést ke zvýšenému vstřebávání magnézia a hypermagneziemii (25,26).

Některé lékové interakce s magnéziem uvádí **Tab. 4**.

Ordinované nebo dobrovolné diety mohou sekundárně vyvolávat nedostatek magnézia. Různé terapeutické rady, které vedou k jednostrannosti výživy, a tedy nevyváženým dietám, mohou vést k nedostatku magnézia. Vysoké dávky kalcia nebo fosfátů vedou k negativní magnéziové bilanci. Farmakologické dávky vitamínu D se mohou účastnit na vyvolání nedostatku magnézia. Nadbytek mléčných produktů, zejména mléka obohaceného vitamínem D, spojuje tyto různě podmíněné faktory. Tzv. mléčný alkalický syndrom představuje jednu z příčin hyperkalcemie s nedostatkem magnézia.

Klinické příznaky nedostatku magnézia

Nedostatek magnézia v organismu se klinicky vyskytuje často, ale lze ho laboratorně jen obtížně prokázat. Přibližně v 50 % případů se jedná o intracelulární nedostatek magnézia, který se neprojeví na jeho sérových hladinách. Klinické symptomy nedostatku magnézia jsou mnohostranné a týkají se řady orgánových systémů (centrální a periferní nervový systém, gastrointestinální trakt, srdce a oběh). Dle literárních údajů postihuje magnéziový deficit dvě třetiny pacientů jednotek intenzivní péče a 13 % pacientů léčených pro interní a gynekologická onemocnění. Ve 40 % je hypomagneziemie provázena také hypokalémií. Syndrom nedostatku magnézia je nutno dělit na primární (např. kongenitální porucha rezorbce) a sekundární (např. onemocnění různých orgánových systémů). Sekundární formy dominují nad formami primárními. Jsou spojeny s řadou onemocnění vnitřních orgánů, ale týkají se také otorinolaringologie, gynekologie a neurologie.

Syndrom nedostatku magnézia je možno rozdělit do 4 forem:

1. cerebrální
2. viscerální
3. vaskulárně stenokardiální
4. svalově tetanická

Cerebrální forma postihuje CNS a vyznačuje se obtížemi, jako jsou tranzitorní cerebrální ischemické ataky, únava, tlaková bolest hlavy, tlak v hlavě, závratě, zvýšená citlivost na akustické podněty, tiky, poruchy koncentrace a spánku, stavy zmatenosti, halucinace, deprese, strach. Viscerální forma je důsledkem nedostatku magnézia vyvolané zvýšenou neuromuskulární dráždivostí autonomních nervových center v břiše, v jejichž důsledku dochází ke zvýšené peristaltice a zvýšenému tonu hladké svaloviny v dutých orgánech. Projevuje se kolikami, pylorospasmem, hyperemézou, zvýšenou motilitou střevní.

Vaskulárně stenokardická forma postihuje nervové dráhy a centra, koronární cévní svalovinu, kontrakční děje a metabolismus srdečního svalu. Vzhledem ke klíčovému postavení magnézia v energetickém hospodářství srdce postihuje jeho nedostatek elektrofyziologické, elektromechanické a hemodynamické poměry. Při nedostatku magnézia může nárazově docházet k anginózním záchvatům, či poruchám rytmu. Nejčastějšími EKG nálezy jsou prodloužení PQ, QRS a QT intervalu, snížená voltáž, změny v ST-T úseku, špičaté T vlny a někdy i inverze vlny T.

Muskulárně tetanická forma je vyvolána zvýšenou neuromuskulární dráždivostí příčně pruhovaného svalstva. Průvodními symptomy jsou hyperreflexie, svalové křeče v lýtku či krční svalovině.

Hypomagneziémie pouze konstatuje sníženou koncentraci hořčíku v plazmě (séru) < 0,70 mmol/l. Deplece i deficit mohou, ale nemusí, být spojeny s hypomagneziemií. Možný výskyt deficitů může být v klinické praxi mnohem častější, než by se na první pohled mohlo zdát, a to zejména v podobě skryté, kdy se ještě nemanifestuje v podobě laboratorně verifikované hypomagneziémie.

VÝZNAM MAGNÉZIA V PORODNICTVÍ A GYNEKOLOGII

Těhotenství

Těhotenství představuje obecně stav magnéziového nedostatku, hladina magnézia v séru klesá asi o 10 %. V těhotenství je zvýšená spotřeba magnézia, s růstem plodu stoupají nároky na spotřebu magnézia ke stavbě orgánů, tvorbě kostí a vývoje CNS. Současně se zvyšuje vylučování magnézia ledvinami matky, což může deficit magnézia ještě prohloubit. Glomerulární filtrace magnézia se během těhotenství zvýší až o 30 %, ale zpětná rezorbce v distálním oddílu Henleovy kličky klesá v důsledku zvýšené rezorbce sodíku. Proto dochází v těhotenství často k poklesu sérových koncentrací magnézia a jeho nejnižší hladiny lze naměřit mezi 24.–30. týdnem gravidity.

Důsledkem manifestního nedostatku magnézia může být:

1. zvýšené riziko potratu – předčasný porod (inkompetence hrdla děložního, předčasný odtok vody plodové)
2. placentární insuficience a hypotrofizace plodu
3. rozvoj gestózy u matky
4. zvýšené riziko astmatu a ekzému u novorozenců

Neuroprotektivní účinky magnézia (27)

V současnosti se považuje za prokázané, že magnézium sulfát, podávaný těhotným ohroženým předčasným porodem, snižuje riziko dětské mozkové obrny u přežívajících novorozenců. Doporučení k provádění této profylaxe je více, ale v podstatě se shodují v těchto bodech:

1. profylaxe magnéziem by se měla provádět mezi 23+0 – 30+0 týdnem těhotenství
2. u žen s pravidelnou děložní činností s předpokladem porodu během následujících 12 hodin
3. po předčasném odtoku vody plodové
4. u prokázané cervikální insuficience s pravděpodobností porodu do 12 hodin
5. u plánovaného ukončení velmi nezralého těhotenství z jiné indikace

Magnézium sulfát je v současnosti doporučován, na základě kvalitních studií, jako neuroprotektivum pro těhotné s hrozícím předčasným porodem před 30. týdnem těhotenství. Crowther et al. (28) studují v současnosti v prospektivní randomizované studii u dvouletých dětí, zda tento protektivní účinek lze prokázat i mezi 30.–34. týdnem těhotenství, tj. zda lze podáváním magnézia sulfátu snížit mortalitu a frekvenci mozkové obrny. Výsledky nebudou známy dříve jak za 2 roky.

Tokolýtická terapie

I když je tendence provádět tokolýzu pomocí látek ovlivňujících receptory oxytocinu, pro jejich stále ještě velmi vysokou cenu se v praxi více užívají beta-2 mimetika. Betamimetika mají řadu vedlejších nepříznivých účinků, zejména na srdeční sval. Pomocí magnézia lze při tokolýze pomocí betamimetik dosáhnout zlepšení tolerance tokolýtické léčby a myokard je chráněn před zvýšeným příívodem kalcia. Magnézium může mít vliv na snížení potřeby betamimetik, stejně tak jako může zabránit vzniku tolerance při dlouhodobé tokolýze betamimetiky. Délka podávání magnézia sulfátu z této indikace by neměla překročit 5–7 dní.

Placentární insuficience a fetální hypotrofie

Magnézium je aktivátorem asi 320 různých enzymů. K normální funkci placenty (aktivnímu a pasivnímu transportu látek, aktivitě enzymů a syntéze bílkovin) jsou nezbytné enzymatické systémy závislé na molekulárním kyslíku a oxydoredukčních potenciálech. Magnézium aktivuje příslušné enzymy, reguluje membránovou permeabilitu a ovlivňuje syntézu bílkovin.

Kalcium stimulovaná aktivita fibrocytů spojená s tvorbou kolagenu může vést ke sklonu k vazivové placentární degeneraci, infarktům a kalcifikaci. Při zvýšené tvorbě kolagenu se zvyšuje hladina hydroxyprolinu, což lze prokázat měřením koncentrace hydroxyprolinu ve vodě plodové. Při nedostatku magnézia lze proto předpokládat poruchu fetoplacentární jednotky.

Gestóza a preeklampsie

Příčina těhotenské gestózy není dosud známa. Nedostatek magnézia může být součástí její patogeneze. Gestóza bývá provázána fetoplacentární insuficiencí a následnou fetální hypotrofií (29). Tento stav může být pozitivně ovlivněn aplikací magnézia. Vysoké dávky magnézia nejen relaxují dělohu, ale také vedou k dilataci cév a zlepšení perfuze. Preeklampsii možno vidět jako generalizované vazospastické onemocnění s poruchami mikrocirkulace. Placenta uvolňuje presorické substance a ovlivňuje tak renin-angiotenzin-aldosteronový systém (30). Při gestóze převažuje zvýšení angiotenzinu s následnou převahou vazokonstrikčních substancí, zejména tromboxanu. Stoupá citlivost cév na angiotenzin. Angiotenzin a další působky

se podílí na vzniku hypertenze při preeklampsii alterací tlakové diurézy. Magnézium může snad pozitivně ovlivnit sensibilitu cév k angiotenzinu. Bylo potvrzeno, že vysoké dávky magnézia působí nepřímo zábranu agregace trombocytů, což může pozitivně ovlivnit rozvoj diseminované intravaskulární koagulace.

Weintraub et al. (31) studovali efekt magnézia sulfátu na expresi vaskulárního endotelialního růstového faktoru u preeklampsie a zjistili, že perfuze $MgSO_4$ má rozdílný vliv na preeklamptické a normotenzní placenty. Zvýšená produkce placentálního VEGF při preeklampsii může hrát roli při terapeutickém působení $MgSO_4$.

Bullarbo et al. (32) v prospektivní dvojité zaslepené randomizované studii podávali perorálně 300 mg magnézia citrátu od 25. týdne těhotenství. Ve skupině s magnéziem byl průměrný diastolický tlak ve 37. týdnu signifikantně nižší než ve skupině s placebem. Také bylo signifikantně méně těhotných, u kterých došlo k vzestupu krevního tlaku o ≥ 15 mmHg. Dospěli tudíž k závěru, že suplementace magnéziem zabránila vzestupu tlaku na konci těhotenství. Vztah mezi hodnotou diastolického tlaku a močovou exkrecí magnézia může souviset s tím, že magnézium se podílí na regulaci krevního tlaku a že vzestup diastolického tlaku v těhotenství může být způsoben nedostatkem magnézia.

Výsledky metaanalýz studujících vliv hořčikové suplementace na hypotrofizaci plodu, preeklampsii a nízkou porodní hmotnost

Předpokládá se, že hořčiková suplementace v těhotenství může být schopna snížit výskyt hypotrofizace plodu a preeklampsie a pozitivně ovlivnit porodní hmotnost. Makrides a Crowther (Cochrane Database of Systematic Reviews) (33) analyzovali sedm studií zahrnujících 2689 žen. Perorální podávání hořčiku před 25. týden těhotenství bylo spojeno s nižší frekvencí předčasného porodu, relativní riziko (RR) 0,73, při 95% intervalu spolehlivosti (CI) 0,57 až 0,94, nižší frekvence nízké porodní hmotnosti (RR 0,67, 95 % CI 0,46 až 0,96) a méně SGA dětí (RR 0,70, 95% CI 0,53 až 0,93) ve srovnání s placebem. Kromě toho, perorálně hořčikem léčené ženy byly méně hospitalizovány během těhotenství (RR 0,66, 95% CI 0,49 – 0,89) a také bylo méně případů předporodního krvácení (RR 0,38, 95 % CI 0,16–0,90) ve srovnání s placebem. Bohužel ze sedmi studií zahrnutých do hodnocení, byla jen jedna vyhodnocena jako vysoce kvalitní. Špatná kvalita studií může mít za důsledek, že tyto výsledky ve prospěch perorálního magnézia nemusí být zcela spolehlivé. Autoři uzavírají konstatováním, že v současnosti není dostatečně kvalitní evidence, která by prokázala prospěšnost (předpokládané) perorální magnéziové suplementace.

Zvýšené riziko astmatu a ekzému u dětí

Nwaru, Erkkola et al. (34) studovali vliv užívání antioxidantů v těhotenství na rozvoj alergií a astmatu u dětí v 5 letech života. Vycházeli z hypotézy, že antioxidanty mohou hrát roli při rozvoji alergií u dětí.

Neprokázali, že by užívání antioxidantů bylo spojeno s rizikem astmatu či ekzému u dětí. Zjistili však, že užívání perorálního magnézia v těhotenství mělo signifikantně protektivní účinek proti ekzému u dětí (OR 0,78, 95% CI 0,62-0,97).

Aplikace magnézia

Při nedostatku magnézia jsou používány 2 formy podávání magnéziových přípravků, perorální a intravenózní.

Perorální aplikace

je profylakticky doporučována při nedostatku magnézia bez klinických symptomů v dávce 5–10 mmol denně. Při anamnesticky zjištěném zátěžovém stavu bez současných klinických potíží je vhodné podávání 15–20 mmol denně perorálně. Jedná se o pacientky s diabetem, se sklonem ke křečím, anamnézou potratu, předčasného porodu, insuficience děložního hrdla, předčasného odtoku plodové vody, s porodem hypotrofního plodu či gestózou v anamnéze. Pokud se projeví klinické příznaky nedostatku magnézia, podáváme 20–30 mmol denně. Nejčastěji se setkáváme se stavem zvýšené neuromuskulární dráždivosti – projevuje se jako lýtkové křeče či parastezie. Při perorální aplikaci magnézia může dojít k výskytu závažných vedlejších účinků pouze u pacientů s těžkou ledvinovou insuficiencí. Neškodným projevem předávkování perorálním magnéziem u pacientů s normálními ledvinovými funkcemi je průjem.

Intravenózní aplikace

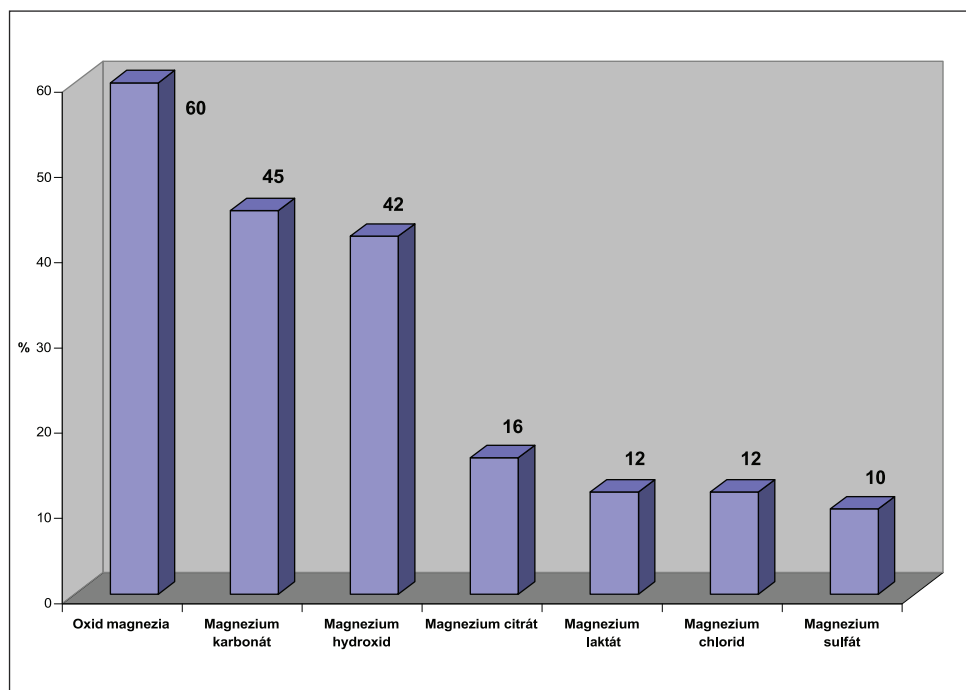
magnézia v množství 2–8 mmol/hod je indikována při klinických příznacích nedostatku magnézia typu zvracení, adynamie, anxiety či tachykardie. Po ústupu příznaků podáváme 20–30 mmol/den p.o. Při preeklampsii či eklampsii je doporučovaná dávka 8–24 mmol i.v. během prvních 15–30 minut, pak 8–16 mmol/hod i.v., po ústupu příznaků 20–30 mmol/den v perorální formě. Ústup tonicko-klonických křečí je dáván do souvislosti odstraněním vazospazmů v mozkových cévách, intravenózní aplikace magnézia je považována za lék volby a její efekt nastává při hladině magnézia 2,5–3,3 mmol/l.

Při intravenózní terapii by měla být sledována hladina Mg v séru, klinické příznaky hypermagneziemie se objevují při hladině nad 1,5 mmol/l. Nejčastěji se objevuje hypotenze, nauzea či zvracení, při vyšších sérových hodnotách je možnost výskytu hyporeflexie a změn EKG až benigní dechové zástavy či kómatu. Srdeční zástava je popisována při sérových hodnotách nad 7 mmol/l. Při známkách intoxikace podáváme 10–20 ml 10% kalcium glukonátu i.v. Parenterální podání může zmírnit aktuální deficit, ale nejspíše neobnoví fyziologickou koncentraci hořčiku v buňce, protože současně dochází k jeho rychlému vylučování močí.

Omezení intravenózního podávání magnézia sulfátu v graviditě

Podávání magnézia sulfátu v prevenci křečí u preeklampsie či léčbě eklampsie je v současnosti jedinou indikací intravenózního podávání magnézia sulfátu (35). Preeklampsie a eklampsie jsou život ohrožující stavy, které mohou vést k orgánovému selhání a smrti těhotné a/nebo plodu. Další injekční podávání magnézia sulfátu může vést k nízkým hladinám kalcia a kostním problémům vyvíjejícího se plodu, včetně osteopenie či dokonce patologických fraktur (36). V důsledku těchto nových zjištění byl magnézia sulfát převeden z bezpečnostní kategorie A do kategorie D (kategorizace dle americké lékové agentury FDA). Bezpečnostní kategorie D znamená, že je prokázáno riziko pro vyvíjející se plod, ale lék lze použít,

pokud přínos použití v těhotenství převažuje toto riziko. Na rozdíl od toho, v bezpečnostní kategorii A, kam se dosud až do roku 2013 magnézium sulfát řadil, jsou léky, kde je adekvátními a dobře kontrolovanými studiemi prokázáno, že lék nemá riziko pro vyvíjející se plod v prvním ani v dalších trimestrech těhotenství. Nově se proto nedoporučuje používat intravenózní magnézium sulfát v indikaci léčby hrozícího předčasného porodu déle jak 5–7 dní, i když nejkratší doba, při které může dojít k osteopenii či patologickým frakturám u plodu, není známa. Tato omezení se nijak nevztahují na perorální užívání magnézia.



Graf 3 Percentuální množství elementárního magnézia v jednotlivých sloučeninách (nekoreluje s biologickou dostupností) (38)

Hořčík v období laktace

Zatímco potřeba hořčíku v době těhotenství se zvyšuje o 15–20 procent, v období kojení pak až o 20–25 % u matky. Důvody pro dostatečný příjem tohoto kationtu v tomto období je nejenom významný růst skeletu plodu a dítěte, ale i podíl na zvýšených metabolických dějích. V kolostru a v mateřském mléce (prvních 5 dnů po porodu) je hořčík přítomen v průměrné koncentraci 42 mg/l (31–82 mg/l), od 6. do 10. dne pak v koncentraci 35 mg/l (26–54 mg/l) a od 15. dne do 15. měsíce v koncentraci 35 mg/l (18–57 mg/l).

Gynekologie

Dysmenorhoické obtíže

často souvisí se zvýšením děložní kontraktility a děložního tlaku, stejně tak se sníženou relaxací endometria. V důsledku zvýšené tvorby prostaglandinů vzniká ischemie v patologicky kontrahovaném myometriu a to způsobuje zesílení sensibilizace při vedení bolesti. Preventivní podávání a léčba magnéziem může vést k podstatnému zlepšení dysmenorhoických obtíží, což je přičítáno ovlivnění patologicky zvýšené kontraktility dělohy a vazodilatačnímu účinku, který zlepšuje celkové prokrvení dělohy. Jako další symptomy provázené nedostatkem magnézia v organismu ženy jsou považovány pozdní menarche, poruchy menstruačního cyklu a hypomenorhoa.

Magnézium a osteoporóza

Kostěný metabolismus a funkce kosti jsou udržovány mnoha faktory. Významnou roli hraje kalcium a vitamín D. Některé práce přinášejí důkazy o vlivu magnéziové deficiencie, jako dalšího rizika pro postmenopauzální osteoporózu. Vysvětlením může být skutečnost, že nedostatek magnézia negativně ovlivňuje kalciový metabolismus a hormony, které mají vztah k metabolismu kalcia. Některé studie na lidech potvrzují, že magnéziová suplementace může zlepšovat kostní minerální denzitu. Ve studii starších dospělých lidí měl vyšší příjem magnézia pozitivnější vliv na udržení kostní denzity, než nižší příjem magnézia. Diety, které obsahují dostatek magnézia, jsou přínosem

pro zdraví kostí, ale pro definitivní potvrzení role magnézia v kostním metabolismu a osteoporózy jsou zapotřebí další kvalitní studie.

Jak se vyvarovat nedostatku magnézia

Dostatek rozmanitých celozrnných potravin, luštěnin a zeleniny (zejména tmavozelené listnaté zeleniny) v každodenním jídelníčku pomůže získat doporučený přísun magnézia a udržet normální hladiny v rezervoárech tohoto minerálu (37). Zvýšení přísunu magnézia v dietě může upravit předchozí mírný nedostatek magnézia v organismu. Těžký deficit magnézia se změnou diety většinou upravit nepodaří. Při velmi nízkých hladinách magnézia je doporučována suplementace magnéziem. Perorální užívání magnézia je limitované jeho vstřebáváním. To se liší u jednotlivých typů přípravků. O způsobu podání magnézia se musí lékař rozhodnout v každém jednotlivém případě s ohledem na příčinu nedostatku a celkový stav pacienta. Například při ledvinových onemocněních je snížena schopnost vylučovat magnézium, takže opatrnost je na místě.

Perorální preparáty obsahují kombinaci magnézia s další látkou, nejčastěji solí. Jsou to oxid magnézia, magnézium sulfát a magnézium karbonát. Elementární magnézium se vztahuje k množství magnézia v každé sloučenině. **Graf 3** srovnává množství elementárního magnézia v různých typech magnéziových suplementů. Množství elementárního magnézia ve sloučenině a jeho biologická dostupnost mají klíčový vliv na efektivitu dotyčného léku (potravinového doplňku). Biologická dostupnost se vztahuje na množství magnézia v jídle, lécích a suplementech, která se absorbují ve střevě a jsou dostupná pro biologické aktivity v buňkách a tkáních. Potahované tablety mohou mít sníženou biologickou dostupnost. Ve studii, která porovnávala čtyři formy magnéziových preparátů, měly chlorid a laktát vyšší biologickou dostupnost, než oxid magnézia. Toto zjištění podporuje přesvědčení, že jak množství magnézia, tak ale i biologická dostupnost,

hrají důležitou roli při léčbě magnézievého nedostatku.

Závěr

Magnézium je esenciální prvek. Jeho hladina v séru je udržována složitým mechanismem na konstantní úrovni. Magnézium je nepostradatelné pro metabolismus enzymů, elektrolytů a pro energetický metabolismus. Důsledkem jeho nedostatku je široká škála symptomů, týkajících se řady orgánových systémů. V těhotenství je potřeba magnézie zvýšena a možnost klinických projevů z jeho nedostatku je reálná. Perorální podání je považováno obecně za bezpečné, zatímco injekční forma má řadu významných omezení.

Literatura

- Elin RJ. Magnesium: The fifth but forgotten electrolyte. *American Journal of Clinical Pathology*. 1994;102:616-623
- Wilhelm Z. Co je dobré vědět o hořčičku. *Praktické lékárenství*. 2007;3
- Suter PM. Checkliste Ernährung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2002, 434 s.
- Wacker WEC, Parisi AF. Magnesium metabolismus. *N Engl J Med*. 1968;278(13):712-717
- Calda P. Magnesium v gynekologii a porodnictví. Praha: Aprofema s.r.o.; 2006;8, 16-19, 24, 34-35, 41
- Holtmeier HJ. Das Magnesiummangelsyndrom: Bedeutung fuer Mensch, Tier und Pflanze. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1988
- Gunther T. Biochemistry and pathobiochemistry of magnesium. *Magnesium bulletin*. 1981;3(1a):165-249
- Huff HJ, Lippert TH. Pharmakologie von Magnesium. In: Weidinger H. Magnesium und Schwangerschaft. Meinheim & Basel: Pelz Verlag; 1983:21
- Dahlman T, Sjoberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73(5):393-8
- Bohmer T, Roseth A, Holm H, et al. Bioavailability of Oral Magnesium Supplementation in Female Students Evaluated from Elimination of Magnesium in 24 - Hour Urine. *Magnesium Trace Elem*. 1990;9:272-278
- Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Bioavailability from Magnesium Citrate and Magnesium Oxide. *J Am Coll Nutrition*. 1990;1:48-55
- Kerstan D, Quamme GA. Intestinal absorption of magnesium. In: Mori H, et al. Calcium in internal medicine. London: Springer; 2002:171-184
- Appel LJ. Nonpharmacologic therapies that reduce blood pressure: A fresh perspective. *Clin Cardiol*. 1999; 22:1111-5
- Luecker PW, Nestler T. Zur therapeutischen Verwertbarkeit von Magnesiumzubereitungen. *Magnesium bulletin*. 1985:62- 65
- Nadler JL, Rude RK. Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1995;24:623-641
- Shils ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine (Baltimore)*. 1969;48:61-85
- Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem*. 1987;33:1965-1970
- Elin RJ. Laboratory tests for the assessment of magnesium status in humans. *Magnesium Trace Elem*. 1991;10:172-181
- Lasserre B, Chollet D, Violet R, Bigliel A, Cassassa F, Duruz M, et al. Intravenous Mg-loading procedures to assess Mg-status in humans. *Magnes Bull*. 1996;18:110
- Walt MK, Walczyk T, et al. Urinary excretion of an intravenous 26Mg dose as an indicator of marginal magnesium deficiency in adults. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006;60(2):147-154
- Dengel JL, Mangels AR, et al. Magnesium homeostasis: conservation mechanism in lactating women consuming a controlled-magnesium diet. *Am. J. Clin. Nutr*. 1994;59(5):990-4
- Ladefoged K, Hessov I, Jarnum S. Nutrition in short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:122- 31
- Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Metabolic effects of diuretics. *Cardiology*. 1994;84(Suppl 2):48-56
- Takahashi M, Degenkolb J, Hillen W. Determination of the equilibrium association constant between Tet repressor and tetracycline at limiting Mg²⁺ concentrations: a generally applicable method for effector-dependent high-affinity complexes. *Anal Biochem*. 1991;199(2):197-202
- Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rektum*. 2001;44:1201-9
- Qureshi T, Melonakos TK. Acute hypermagnesemia after laxative use. *Ann Emerg Med*. 1996;28:552-5
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004661,DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3
- Crowther CA, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA) – study protocol MAGENTA Study Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Apr 9;13:91,DOI: 10.1186/1471-2393-13-91
- Szczepaniak-Chichel L, Breborowicz GH, Tykarski A. Treatment of arterial hypertension in pregnancy. *Archives of Perinatal Medicine*. 2007;13(2):7-1
- Stepan H, Faber R, Dornhofer N, Huppertz B, et al. New insights into the Biology of Preeclampsia. *Biology of Reproduction*. 2006;74(5):772-776
- Weintraub AY, Amash A, Eshkoli T, Piltcher Haber E, Bronfenmacher B, Sheiner E, Holcberg G, Huleihel M. The effects of magnesium sulfate on placental vascular endothelial growth factor expression in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2013 May;32(2):178-88,DOI: 10.3109/10641955.2013.784787
- Bullarbo M, Odman N, Nestler A, Nielsen T, Kolisek M, Vormann J, Rylander R. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 May 30,DOI: 10.1007/s00404-013-2900-2
- Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;4:CD000937,DOI: 10.1002/14651858.CD000937 (revize 2012)
- Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Kronberg-Kippilä C, Ilonen J, Simell O, Knip M, Veijola R, Virta-

- nen SM. Intake of antioxidants during pregnancy and the risk of allergies and asthma in the offspring. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Aug;65(8):937-43, DOI: 10.1038/ejcn.2011.67
35. U.S. Food and Drug Administration Drug Safety Communication: FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm>, 2013 May 30
36. Yokoyama K, Takahashi N, Yada Y. Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates. *Early Hum Dev.* 2010;86:187-91
37. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2003. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 16. Nutrient Data Laboratory Home Page. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>

Podpořeno MZ ČR - RVO VFN64165.