

Uloga magnezijuma u depresiji?

Jelena Petrović, Vesna Pešić*, Dejana Popović, Bosiljka Plećaš

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziologiju,
Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Vesna Pešić, yepesic@pharmacy.bg.ac.rs +381 11 3951 354

Kratak sadržaj

Magnezijum ima značajnu fiziološku ulogu u humanom organizmu i neophodan je za mnoge procese, uključujući: transmembransko kretanje jona, aktivnost neurona, oslobađanje neurotransmitera, regulaciju adenilat ciklaze i vezivanje pojedinih hormona za receptore. U centralnom nervnom sistemu magnezijum blokira aktivnost NMDA receptora, a deficit magnezijuma dovodi do prekomerne aktivacije NMDA receptora, što za posledicu može imati oštećenja neurona i neurološke disfunkcije i u krajnjoj liniji, može se manifestovati razvojem velike depresije. Brojna pretklinička i klinička ispitivanja potvrđuju da magnezijum utiče na nekoliko sistema uključenih u razvoj depresije. Sa druge strane, oko 40% pacijenata pokazuje rezistenciju na tretman standardnim antidepresivima, kojima se pripisuju i brojni neprijatni neželjeni efekti. Iako je prvi pozitivan učinak magnezijuma kod pacijenata koji pate od agitirane depresije prikazan još 1921, nažalost, samo mali broj studija koje govore u prilog efikasnosti magnezijuma u tretmanu depresije je publikovan tokom proteklih decenija, uključujući jedno randomizovano kliničko ispitivanje koje je pokazalo podjednaku efikasnost magnezijuma i imipramina kod starijih depresivnih pacijenata koji boluju od dijabetesa. Iako je neophodno sprovesti veći broj kliničkih ispitivanja i proširiti ovo polje istraživanja u cilju potvrđivanja njegove efikasnosti, usled svoje bezbednosti, magnezijum bi se potencijalno mogao uvesti kao dodatni tretman u lečenju depresije rezistentne na terapiju.

Ključne reči: magnezijum, depresija, NMDA receptori

Uvod

Depresija je najučestaliji psihijatrijski poremećaj. Predviđa se da će do 2020. godine unipolarna depresija, posle ishemijske bolesti srca, postati drugi vodeći uzrok opterećenja zdravstvenih sistema u svetu, a prvi u zemljama u razvoju (1-3). Pacijentima koji se obrate za profesionalnu pomoć uglavnom se propisuju selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, inhibitori monoaminooksidaze, triciklični antidepresivi i psihijatrijski tretmani.

Međutim, klinička efikasnost antidepresiva koji su trenutno u upotrebi nije zadovoljavajuća. Pored toga, mnogi standardni antidepresivi imaju širok spektar neželjenih efekata.

Sa druge strane, brojne studije, odnosno ispitivanja na eksperimentalnim životinjama, ali i na ljudima, ukazuju na postojanje veze između depresije i niskog nivoa magnezijuma u organizmu. Smatra se da deficit magnezijuma, ali i poremećaj odnosa nivoa kalcijuma i magnezijuma u krvi mogu imati ulogu u patofiziologiji nastanka poremećaja raspoloženja (4).

Cilj ovog rada je da se na osnovu literaturnih podataka kritički analizira uloga magnezijuma u patofiziologiji depresije i razmotri njegova eventualna primena u terapijske svrhe.

Magnezijum i njegova uloga u organizmu

Magnezijum je koencijalni element tj. neophodan je za pravilno funkcionisanje ljudskog organizma. U sastav humanog organizma ulazi 24-30 g magnezijuma. U serumu se magnezijum nalazi u jonizovanom obliku (62%), vezan za proteine (33%), u najvećoj meri za albumin, i gradi komplekse s anjonima poput citrata i fosfata (5%) (5). U ćelijama je zastupljen u dva oblika: slobodnom i vezanom, pri čemu je 90% magnezijuma u ćeliji vezano za organski matriks. Intraćelijska koncentracija slobodne frakcije magnezijuma direktno utiče na biološke funkcije eukariotskih ćelija (6), dok u vezanoj formi ima ulogu kofaktora u više od 300 metaboličkih reakcija, uključujući sintezu proteina, nukleinskih kiselina i sve reakcije u kojima se stvara i iskorišćava adenzin trifosfat (ATP). Takođe, magnezijum je nezamenljiv u sledećim procesima: u vezivanju pojedinih hormona za njihove receptore, regulaciji kalcijumovih kanala vezanih za inozitol-1,4,5-trifosfat (IP₃), NMDA i rijanodinske receptore, transmembranskom kretanju jona i regulaciji aktivnosti adenilat ciklaze, mišićnim kontrakcijama, aktivnosti neurona, kontroli vazomotornog tonusa, ekscitabilnosti srčanog mišića i u oslobađanju neurotransmitera (7). Pored toga, u mnogim fiziološkim procesima magnezijum ispoljava efekte antagoniste kalcijuma.

Poseban značaj magnezijum ima u očuvanju homeostaze nervnog sistema. Glavni mehanizam kojim magnezijum ostvaruje svoje efekte u centralnom nervnom sistemu

(CNS) zasniva se na interakciji sa glutamatergičkim neurotransmitterskim sistemom, odnosno blokadi NMDA receptora (8, 9).

Magnezijum i ishrana

Dugo se verovalo da ishrana nema nikakav uticaj na strukturu i funkcije mozga, uključujući kognitivni, afektivni i intelektualni razvoj. Međutim, danas se pouzdano zna da magnezijum ima važnu ulogu u glavnim metaboličkim reakcijama oksido-redukcije i u regulaciji protoka jona u mozgu.

Postoje brojne studije koje pokazuju da je u mnogim zemljama zapadne Evrope unos magnezijuma neadekvatan, naročito kod pacijenata sa depresijom. U 19. veku prosečan dnevni unos magnezijuma iznosio je 450 mg, u 20. veku se smanjio na 250 mg. Tome je u velikoj meri, pored drugih razloga, doprinela prerada žitarica, hemijski procesi u kojima se uklanjaju metali tokom obrade namirnica i potpuno odsustvo minerala u vodi za piće dobijenoj postupcima destilacije i reverzne osmoze (10-12).

Prema zvaničnim preporukama koje daje Američka agencija za hranu i lekove (eng. FDA, Food and Drug Administration) dnevni unos magnezijuma za muškarce treba da iznosi 420 mg, a za žene 320 mg.

Magnezijum i funkcija neurona

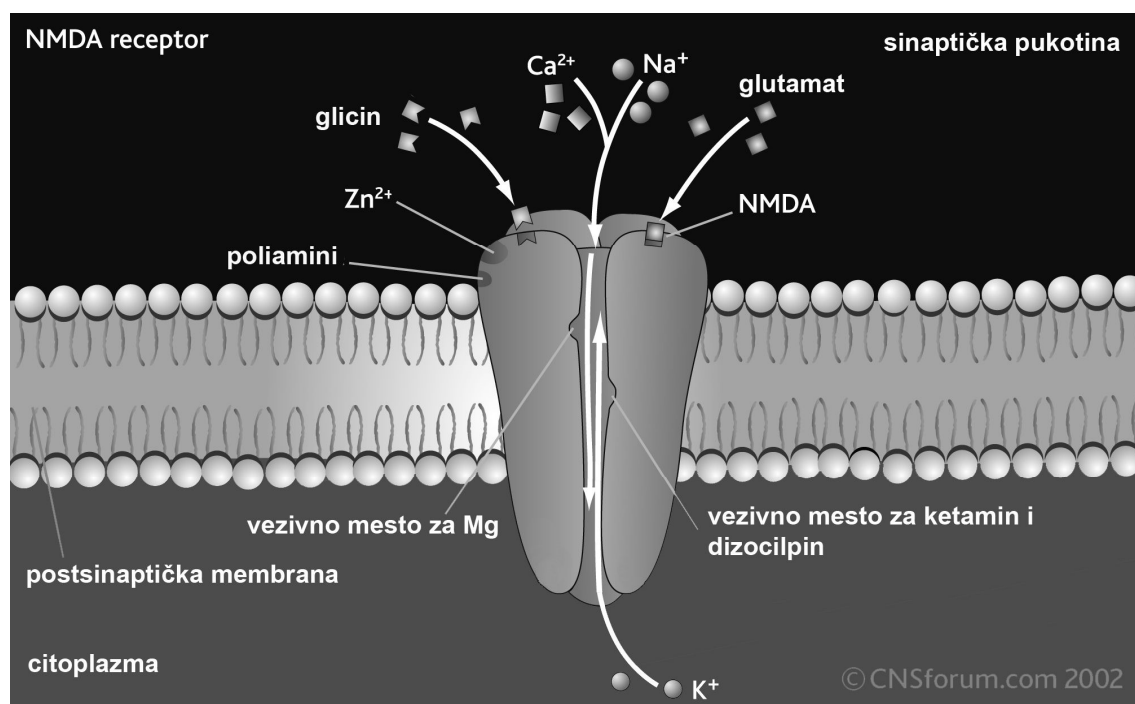
Meltzer i Auer su davne 1905. godine prvi pokazali da je efekat magnezijuma na nervne ćelije isključivo inhibitornog karaktera (13). Danas se zna da za pravilno funkcionisanje nervnog sistema magnezijum ima veliki značaj: smanjuje ekscitabilnost neurona i neuromišićnu transmisiju regulacijom transmembranskog kretanja jona natrijuma i kalijuma, a na nivou nervno-mišićne sinapse vrši presinaptičku inhibiciju oslobađanja acetilholina (7). Snižena koncentracija ovog jona u odnosu na fiziološku, u neuronima ozbiljno remeti kognitivne procese, raspoloženje, negativno se odražava na pamćenje i ponašanje (13). Shodno tome, istraživanja sprovedena na glodarima su pokazala da povećanje koncentracije magnezijuma u mozgu ima povoljan efekat na učenje i pamćenje (14).

NMDA receptori i magnezijum

Glutaminska kiselina je glavni ekscitatorni neurotransmitter CNS-a i prisutna je u čak 75% sinapsi u mozgu. Efekti glutaminske kiseline, koji se ostvaruju preko NMDA receptora, značajni su za većinu moždanih funkcija. Ovi receptori imaju ulogu u dugoročnim adaptivnim i patološkim promenama u mozgu. Njihova aktivnost je važna za procese učenja, dugotrajnog pamćenja i pojavu depresije i posebno su značajni kao potencijalno ciljno mesto za nove vidove terapije (15).

NMDA receptori su jonotropni receptori (ligand-zavisni jonski kanali) i njihova aktivacija omogućava ulazak jona kalcijuma i natrijuma u ćeliju, a izlazak jona kalijuma. Magnezijum lako blokira NMDA receptore i blokada pokazuje izraženu voltažnu zavisnost. Tako pri fiziološkim koncentracijama magnezijuma, blokada nastaje kada je ćelijska membrana normalno polarisana i prestaje pri depolarizaciji (13, 16).

Na Slici 1. prikazana je struktura NMDA receptora i označena su mesta za koja se vezuju fiziološki agonisti (glutamat i glicin) i antagonista (magnezijum), modulatorna mesta preko kojih deluju cink i poliamini, kao i mesto antagonističkog dejstva lekova (ketamina) i supstanci koje su u fazi ispitivanja (dizocilpin).



Slika 1. Struktura NMDA receptora i njihovi ligandi.

Figure 1. NMDA receptors- structure and their ligands.

U fiziološkim uslovima NMDA receptori propuštaju u neurone onu količinu kalcijumovih jona koja je neophodna za pravilno funkcionisanje ćelije. Međutim, kad su prekomerno aktivirani, ovi receptori povećavaju influks kalcijuma u ćeliju i on raste do nivoa koji dovodi do dostizanja toksičnih koncentracija reaktivnih kiseoničnih vrsta i azot(II)-oksida (13, 16).

Pokazano je da ketamin, lek koji deluje preko NMDA receptora, nakon akutne primene kod pacijenata sa depresijom koji ne reaguju na standardne antidepresive,

ispoljava antidepresivni efekat koji brzo nastupa. Predloženi mehanizam delovanja ketamina uključuje blokadu NMDA receptora na GABA-ergičkim interneuronima. Posledično dolazi do dezinhibicije glutamatergičkih neurona i oslobađanja glutamata koji deluje ekscitatorno preko α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat (AMPA) i kainatnih receptora. Aktivacija AMPA receptora stimuliše ekspresiju i oslobađanje neurotrofnog faktora poreklom iz mozga (eng. BDNF, brain-derived neurotrophic factor) (17).

Kada postoji deficit magnezijuma u organizmu, dolazi do potenciranja efekata glutamata i povećava se rizik za razvoj neurodegenerativnih oboljenja (13). Deficit magnezijuma u organizmu može nastati zbog smanjenog unosa (na primer kod malnutricije), poremećaja u njegovoj apsorpciji ili zbog povećanog gubitka putem bubrega (na primer kod dijabetičara, alkoholičara, tokom primene diuretika, aminoglikozida, fluorohinolona, digoksina...) (18). Takođe, u stanjima akutnog stresa povećana je ekskrecija magnezijuma (17). Sa druge strane, kalcijum i glutamat su u današnje vreme uobičajeni aditivi u proizvodnji namirnica, uprkos tome što je poznato da njihov povećan unos može dovesti do pogoršanja simptoma kod afektivnih poremećaja (13).

Povezanost magnezijuma i depresije

Američko udruženje psihijatarata je objavilo Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5) i u njemu se velika (unipolarna) depresija definiše kao stanje koje karakterišu gubitak interesovanja ili zadovoljstva u gotovo svim aktivnostima (anhedonija), iritabilnost, nizak nivo samopoštovanja, značajne promene u telesnoj masi ili apetitu, promene u spavanju (insomnija ili hipersomnija), zamor ili gubitak energije (anergija), osećaj beskorisnosti ili krivice, smanjena sposobnost razmišljanja ili koncentracije i povratne misli o smrti ili suicidu ili pokušaj suicida. Veliki depresivni poremećaj se dvostruko češće javlja kod žena u odnosu na muškarce (19).

U nekoliko studija je pokazano da se kod osoba koje boluju od depresije javlja značajan gubitak sinapsi u prefrontalnom korteksu. Prefrontalni korteks je regija mozga zadužena za kognitivne sposobnosti i kontrolu emocija, te stoga postoji pretpostavka da gubitak sinapsi u ovom delu mozga može biti uzrok smanjenih kognitivnih sposobnosti i nemogućnosti uspostavljanja kontrole nad emocijama. Smatra se da bi nova strategija u terapiji depresije u budućnosti mogla biti usmerena ka stimulaciji sinaptogeneze u prefrontalnom korteksu (20).

Klinički podaci ukazuju da su osobe kod kojih je prisutan deficit magnezijuma u organizmu podložnije afektivnim poremećajima (21).

Ispitivanje povezanosti unosa magnezijuma i depresije i anksioznosti, u kome je učestvovalo 5708 osoba (godina starosti 46-49 ili 70-74) u okviru Hordaland Health Study u zapadnoj Norveškoj, pokazalo je značajnu obrnutu korelaciju između standardnog unosa magnezijuma (prilagođenog energetske potrebama) i mere depresivnog ponašanja (standardizovano merenje) (10).

U drugoj studiji, koja je uključila veći broj ispitanika, 12 939 diplomaca Univerziteta u Španiji koji na početku studije nisu bolovali od depresije, nije pronađena veza između ukupnog unosa magnezijuma i incidence depresije. Međutim, treba istaći da su u studiji učestvovali mlade, zdrave osobe (godina starosti $37,6 \pm 11,7$ na početku studije) i da je incidenca pojave depresije u ovoj kohorti iznosila 5,7%, dok u svetskoj populaciji incidenca iznosi 17%. Nameće se pitanje reprezentativnosti uzorka, a postoji i drugo objašnjenje. Naime, deficit magnezijuma se češće javlja kod starijih osoba, pa se ne može isključiti mogućnost da je smanjen unos magnezijuma povezan sa razvojem depresije kod starijih osoba. Takođe, u ovoj studiji čak i u grupi sa najnižim unosom magnezijuma, unos magnezijuma nije bio mnogo nizak (srednja vrednost >250 mg/dan) (22).

Literaturni podaci ukazuju da je koncentracija magnezijuma u cerebrospinalnoj tečnosti snižena kod pacijenata sa suicidalnim ponašanjem. Nasuprot tome, nivo magnezijuma u serumu/plazmi nije adekvatan pokazatelj prisustva depresivnog poremećaja, jer su u različitim studijama dobijeni različiti rezultati (17). Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, nivo magnezijuma u serumu/plazmi kod osoba koje boluju od depresije može biti povećan, snižen ili nepromenjen (13,23-26). Grupa istraživača smatra da je koncentracija magnezijuma u mozgu mnogo bolji indikator od koncentracije magnezijuma u serumu/plazmi (13). Verovatno je fosforna magnetno-rezonantna spektroskopija (Phosphorus magnetic resonance spectroscopy) trenutno najbolja metoda za *in vivo* procenu nivoa magnezijuma u mozgu kod ljudi (metodom se meri koncentracija slobodne frakcije magnezijuma u ćeliji) (27).

Rezultati jedne studije su pokazali značajno sniženu koncentraciju magnezijuma u hipokampusu žrtava samoubistva, u poređenju sa kontrolnom grupom koju su činile osobe čija je smrt nastupila iznenada. Pored toga, magnezijum je imao smanjenu sposobnost da inhibira funkciju NMDA receptora u hipokampusu žrtava samoubistva, tako da postoji mogućnost da se kod ovih osoba javila hipersenzitivnost NMDA receptora u hipokampusu. Depresija je jedan od najčešćih uzroka samoubistva i neizostavno je pitanje kakve se promene u koncentraciji magnezijuma i strukturi i funkciji NMDA receptora u hipokampusu javljaju kod ljudi koji boluju od depresije (28)?

Poslednjih 50 godina osnovu za standardnu terapiju depresije predstavlja monoaminski pristup (monoaminski neurotransmiteri), uključujući primenu selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina i inhibitora preuzimanja serotonina i noradrenalina.

Međutim, lekovi koji se trenutno primenjuju u terapiji depresije imaju brojna ograničenja. Pored neželjenih dejstava ovih lekova (poput insomnije, agitacije, sedacije, posturalne hipotenzije, poremećaja seksualne funkcije...) njihovu primenu karakteriše i odloženo delovanje (obično 2-4 nedelje) i kod približno 40 % bolesnika kojima je propisana antidepresivna terapija javlja se relaps. Javila se potreba za drugačijim pristupom, a rezultati relativno novijih istraživanja ukazuju na povezanost glutamatergičke transmisije sa razvojem depresije, odgovorom organizma na stres, ali i sa homeostazom magnezijuma u organizmu (20).

Ispitivanja sprovedena na životinjama, u modelu deplecije magnezijuma (model obuhvata smanjen unos magnezijuma putem ishrane), pokazala su da deficit ovog koencijalnog elementa dovodi do prekomerne aktivacije NMDA receptora i posledično pojave simptoma depresije, anksioznosti, neuroendokrinih promena, uključujući povišen nivo kortizola, poremećaja spavanja i povišenog nivoa markera inflamacije (29).

Terapijski potencijal magnezijuma u depresiji bazira se delom na istraživanjima koja su pokazala da jon magnezijuma utiče na limbički sistem i osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (eng. hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA), odnosno na sve elemente ovog sistema (30).

Ispitivanja u *in vitro* uslovima su pokazala da dodavanje magnezijum-hlorida u medijum za ćelijsku kulturu inhibira glutamatom stimulirano oslobađanje CRF (eng. corticotropin-releasing factor, oslobađajući faktor za kortikotropin) (31). Osim toga, pokazan je i direktni uticaj magnezijuma na funkciju transportnog P-glikoproteina, na nivou krvno-moždane barijere. Ovaj protein najverovatnije reguliše promet kortikosteroida na nivou krvno-moždane barijere (30).

Antidepresivni efekat magnezijuma zavisi i od njegove interakcije sa serotonergičkim receptorima. U *in vitro* uslovima magnezijum interferira sa vezivanjem serotonina za receptore, ovaj koencijalni element je kofaktor za triptofan hidroksilazu (enzim uključen u biosintezu serotonina) i direktno povećava serotonergičku transmisiju preko 5-HT_{1A} serotoninskih receptora (13).

U studiji sprovedenoj na životinjama, pri kombinovanoj primeni soli magnezijuma i antidepresiva (primenjivani su fluoksetin, imipramin, bupropion i citalopram), uočen je njihov sinergistički efekat. U cilju praćenja antidepresivnog efekta primenjen je test forsiranog plivanja (engl. Forced swim test-FST) (32-34). Pored toga, primena niže doze magnezijuma od efektivne u kombinaciji sa subterapijskom dozom imipramina, dovela je do ispoljavanja antidepresivnog efekta u FST-u (33). Ovi rezultati upućuju na mogućnost primene nižih doza antidepresiva u kombinaciji sa magnezijumom, u cilju izbegavanja neželjenih efekata antidepresiva koji pokazuju doznu-zavisnost (21).

Treba spomenuti da je u jednom istraživanju, pri hroničnoj primeni magnezijum-hlorida kod pacova, primećen razvoj tolerancije na antidepresivni efekat magnezijuma (33). Ista grupa istraživača je dobila oprečne rezultate u eksperimentima u kojima su koristili miševе (35).

Primena magnezijuma kod depresivnih poremećaja

Jedna od prvih studija, u kojoj je ispitivan efekat magnezijuma kod pacijenata obolelih od depresije udružene sa anksioznošću, rađena je 1921. kada je učestvovalo ukupno 50 ispitanika. Magnezijum-sulfat, koji je primenjivan supkutano, u više od 90% slučajeva je imao pozitivan učinak, naime pokazano je njegovo sedativno dejstvo (istraživači navode da su se pacijenti opustili i utonuli u san, u trajanju od 4 do 6 sati) (36).

Opisano je nekoliko slučajeva velike depresije kod kojih je terapija magnezijumom u obliku magnezijum-glicinata ili magnezijum-aurinata, za vrlo kratko vreme (manje od 7 dana) dovela do remisije. Terapija je primenjivana oralno i to 125-300 mg magnezijuma uz svaki obrok i pred spavanje, uz restrikciju unosa kalcijuma i glutamata (24).

Prema dosadašnjim saznanjima, najbolji dokaz o efikasnosti i bezbednosti primene magnezijuma u lečenju depresije pruža nam jedna relativno novija randomizovana klinička studija. U studiji je procenjivan učinak magnezijum-hlorida u terapiji novodijagnostikovane depresije kod starijih pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2 sa pratećom hipomagnezijemijom. Učestvovala su 23 pacijenta, koji su randomizovanom podelom raspoređeni u dve grupe. Jedna grupa je oralno primala magnezijum-hlorid, odnosno 450 mg magnezijuma, a druga grupa 50 mg imipramina na dan, tokom 12 nedelja. Na kraju studije pokazano je da se skor depresije nije razlikovao između grupa pacijenata tretiranih imipraminom i pacijenata tretiranih magnezijumom. Magnezijum-hlorid je bio podjednako efikasan kao i imipramin (jedan od najefikasnijih antidepresiva) u lečenju starijih osoba koje pate od depresije udružene sa dijabetesom tip 2 i hipomagnezijemijom (37).

Jedinjenja magnezijuma koja imaju zadovoljavajuću biološku raspoloživost, te se stoga razmatra njihova primena, jesu: magnezijumove soli hlorida, sulfata, citrata, glicinata, laktata, malata, oksalata, sukcinata i tartarata. Međutim, magnezijum-glutamat u velikoj meri pogoršava depresiju, verovatno usled neurotoksičnosti glutamata (24).

Dijetetska vlakna utiču na intestinalnu apsorpciju magnezijuma. Inulin, prebiotik koji selektivno podstiče rast i aktivnost probiotika (bifidobakterije, laktobacili) je važan za apsorpciju magnezijuma iz debelog creva. Ispitivanja su potvrdila da istovremena primena inulina skoro dvostruko povećava apsorpciju magnezijuma i pri tome prevenira dijareju (13). Treba istaći da je dijareja najčešći neželjeni efekat koji se javlja nakon

primene visokih doza magnezijuma. Takođe, dijareja se može izbeći parenteralnom primenom magnezijumovih soli (38).

Murck i saradnici smatraju da prethodno navedena jedinjenja magnezijuma nisu dovoljno efikasna, u smislu povećavanja koncentracije magnezijuma u mozgu. Nakon obimnih istraživanja sprovedenih na glodarima, ističu da je magnezijum-L-treonat jedinjenje koje ima odgovarajuću bioraspoloživost i njegovu primenu prati porast koncentracije magnezijuma u mozgu. Takođe, pokazano je da porast koncentracije magnezijuma u mozgu smanjuje anksioznost, jedan od glavnih simptoma depresivnog poremećaja (20). Navedena grupa istraživača je pokazala da nakon primene magnezijum-L-treonata dolazi do pojačane transmisije posredstvom NMDA receptora i povećanja sinaptičke plastičnosti u prefrontalnom korteksu i hipokampusu. Povećana sinaptogeneza i sinaptička plastičnost u prefrontalnom korteksu i hipokampusu korelira sa poboljšanjem učenja i pamćenja kod pacova (20,39).

Zaključak

Lekovi koji se trenutno primenjuju u terapiji depresije ne pokazuju zadovoljavajuću efikasnost, jer čak 40% pacijenata ne reaguje na terapiju. Pored toga, ovi lekovi imaju širok spektar neželjenih efekata, što neminovno nameće potrebu za iznalaženjem novih terapijskih pristupa.

Sa druge strane, poznato je da magnezijum utiče na signalne puteve koji imaju ulogu u razvoju depresivnog poremećaja. Magnezijum je fiziološki antagonist NMDA receptora i interferira sa serotonergičkom, noradrenergičkom i dopaminergičkom transmisijom. Takođe, neizostavan je njegov inhibitorni uticaj na HPA osovinu, čija prekomerna aktivacija dovodi do funkcionalnog, a kasnije i morfološkog oštećenja hipokampusu, što za posledicu ima poremećaj u obradi informacija u frontalnom korteksu i može se manifestovati simptomima depresije.

Uprkos dokazima koji upućuju na antidepresivni efekat magnezijuma, mali broj kliničkih studija je sproveden da bi se u ovom trenutku moglo govoriti o njegovoj primeni u lečenju depresije.

Terapijska primena magnezijuma je relativno bezbedna, ali je neophodno sprovesti dodatne kliničke studije (prednost dati randomizovanom kontrolisanom ispitivanju), sa većim brojem ispitanika u cilju potvrde efikasnosti i mogućnosti njegovog korišćenja kao dodatnog terapijskog sredstva u lečenju depresije.

Literatura

1. WHO. The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: WHO, 2001.
2. Janković S. Učestalost i rasprostranjenost depresije u svetu i Srbiji. *Acta Clinica* 2005;5(3):34-41.
3. Janković S., Atanasković-Marković Z., Bjegović V., Janković S. i sar. Depresija, Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2003:109-113.
4. Samardžić J., Savić K., Baltezarević D., Matunović R., Obradović M., Jančić J., Obradović D. I. Anksiolitički i antidepresivni efekat magnezijuma na pacove i njegov uticaj na opšte bihevioralne parametre, *Veterinarski glasnik* 2011; 65 (5-6): 323-332.
5. Elin R. J. Assessment of Mg status, *Clin Chem* 1987; 33 (11): 1965-70.
6. Chaigne-Delalande B., Li F. Y., O'Connor G. M., Lukacs M. J., Jiang P., Zheng L. et al. Mg²⁺ regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D, *Science* 2013; 341 (6142): 186-191.
7. Fawcett W. J., Haxby E. J., Male D. A. Magnesium: physiology and pharmacology, *Br J Anaesth* 1999; 83 (2): 302-320.
8. Siwek M., Wróbel A., Dudek D., Nowak G., Zieba A. The role of copper and magnesium in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *Psychiatr Pol* 2005; 39 (5): 911-920.
9. Decollogne S., Tomas A., Lecercf C., Adamowicz E., Seman M. NMDA receptor complex blockade by oral administration of magnesium: comparison with MK-801, *Pharmacol Biochem Behav.* 1997; 58: 261-8.
10. Jacka F. N., Overland S., Stewart R., Tell G. S., Bjelland I., Mykletun A. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study, *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43:45–52.
11. Heart gains from whole grains, *Harv Heart Lett.* 2002;13:2–4.
12. Seelig MS, Rosanoff A. The magnesium factor. New York, NY: Avery Publishing Group; 2003;p. 5.
13. Eby III A. G., Eby L. K. Magnesium for treatment-resistant depression: A review and hypothesis, *Med Hypotheses* 2010; 74 (4): 649-660.
14. Slutsky I., Abumaria N., Wu L. J., Huang C., Zhang L., Li B., Zhao X., Govindarajan A., Zhao M. G., Zhuo M., Tonegawa S., Liu G. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium, *Neuron* 2010; 65 (2): 165-177.
15. Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S. F. The glutamate receptor ion channels, *Pharmacol Rev* 1999; 51 (1): 7-61.
16. Mark L. P., Prost R. W., Ulmer J. L., Smith M. M., Daniels D. L., Strotzman J. M., Brown W. D., Haccin-Bey L. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging, *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (10): 1813-1824.
17. Murck H. Ketamine, magnesium and major depression – From pharmacology to pathophysiology and back, *J Psychiatr Res.* 2013; 47(7): 955-965.

18. Held K., Antonijevic I. A., Kunzel H., Uhr M., Wetter T. C., Golly I. C., Steiger A., Murck H. Oral Mg(2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans, *Pharmacopsychiatry* 2002; 35 (4):135-143.
19. Nestler J. E., Barrot M., DiLeone J. R., Eisch J. A., Gold J. S., Monteggia M. L. Neurobiology of depression, *Neuron* 2002; 34: 13–25.
20. Zarate C., Duman R. S., Liu G., Sartori S., Quiroz J., Murck H. New paradigms for treatment-resistant depression, *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1292: 21-31.
21. Mlyniec K., Davies C. L., de Agüero Sanchez I. G., Pytka K., Budziszewska B., Nowak G. Essential elements in depression and anxiety. Part I *Pharmacol Rep.* 2014; 66 (4):534-544.
22. Derom M. L., Martínez-González M. A., Sayón-Orea Mdel C., Bes-Rastrollo M., Beunza J. J., Sánchez-Villegas A. Magnesium intake is not related to depression risk in Spanish university graduates. *J Nutr.* 2012; 142: 1053-9.
23. Camardese G., De Risio L., Pizi G., Mattioli B., Buccelletti F., Serrani R., Leone B., Sgambato A., Bria P., Janiri L. Plasma magnesium levels and treatment outcome in depressed patients, *Nutr Neurosci.* 2012; 15 (2):78-84.
24. Eby III A. G., Eby L. K. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 2006; 67: 362–370.
25. Imada Y., Yoshioka S., Ueda T., Katayama S., Kuno Y., Kawahara R. Relationships between serum magnesium levels and clinical background factors in patients with mood disorders, *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002; 56 (5):509-14.
26. Cubała W. J., Landowski J., Szyszko M., Czarnowski W. Magnesium in drug-naïve patients with a short-duration, first episode of major depressive disorder: impact on psychopathological features. *Magnes Res.* 2013; 26:192-8.
27. Iotti S., Malucelli E. In vivo assessment of Mg2+ in human brain and skeletal muscle by 31P-MRS, *Magnes Res* 2008; 21(3):157-62.
28. Sowa-Kućma M., Szewczyk B., Sadlik K., Piekoszewski W., Trela F., Opoka W., Poleszak E., Pilc A., Nowak G. Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims, *J Affect Disord* 2013; 151 (3):924-31.
29. Singewald N., Sinner C., Hetzenauer A., Sartori S. B., Murck H. Magnesium-deficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice-influence of desipramine and *Hypericum perforatum* extract, *Neuropharmacology* 2004; 47(8):1189-97.
30. Murck H. Magnesium and affective disorders, *Nutr Neurosci.* 2002; 5: 375-389.
31. Cratty M. S., Birkle D. L. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated corticotropin-releasing factor (CRF) release in cultured rat amygdala neurons, *Peptides* 1999; 20(1):93-100.
32. Cardoso C. C., Lobato K. R., Binfare R. W., Ferreira P. K., Rosa A. O., Santos A. R., Rodrigues A. L., Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(2):235-42.
33. Poleszak E., Wlaź P., Szewczyk B., Kedzierska E., Wyska E., Librowski T., Szymura-Oleksiak J., Fidecka S., Pilc A., Nowak G. Enhancement of antidepressant-like activity by joint administration

- of imipramine and magnesium in the forced swim test: Behavioral and pharmacokinetic studies in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81(3):524-9.
34. Poleszak E. Modulation of antidepressant-like activity of magnesium by serotonergic system. *J Neural Transm.* 2007; 114(9):1129-34.
 35. Poleszak E., Szewczyk B., Kedzierska E., Wlaz P., Pilc A., Nowak G. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78(1):7-12.
 36. Weston PG. Magnesium as a sedative. *Am J Psychiatry.* 1921–22; 1: 637–638.
 37. Barragan-Rodriguez L., Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res,* 2008; 21: 218-223.
 38. Serefko A., Szopa A., Wlaz P., Nowak G., Radziwon-Zaleska M., Skalski M., Poleszak E. Magnesium in depression, *Pharmacol Rep.* 2013; 65(3): 547-54.
 39. Slutsky I., Sadeghpour S., Li B., Liu G. Enhancement of synaptic plasticity through chronically reduced Ca²⁺ flux during uncorrelated activity. *Neuron* 2004; 44(5):835-49.

Role of magnesium in depression?

Jelena Petrović, Vesna Pešić*, Dejana Popović, Bosiljka Plećaš

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Physiology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Corresponding author: Vesna Pešić, vepesic@pharmacy.bg.ac.rs, +381 11 3951 354

Summary

Magnesium has a fundamental role in human body and it is necessary for many processes such as: transmembrane ion flux, neuronal activity, neurotransmitter release, regulation of adenylate cyclase and hormone receptor binding. In the central nervous system magnesium blocks the activity of NMDA receptors and magnesium-deficiency leads to NMDA receptors overactivity, possibly causing neuronal injury and neurological dysfunction, which consequently may manifest as major depression. Numerous pre-clinical and clinical studies confirmed that magnesium influences several systems associated with development of depression. On the other hand, standard antidepressants are ineffective in 40% of cases, and have some unpleasant side-effects. Even though the first positive effect of magnesium in patients with agitated depression was reported in 1921, unfortunately, only small number of studies that favor magnesium's effectiveness in treating depression was published in past decades, including one randomized clinical trial in which magnesium was as effective as imipramine in depressed elderly patients that suffered from diabetes. Even though much more clinical research is needed to extend this important line of research and to confirm its efficacy, due to its safety magnesium preparations could be considered as a potential addition for treatment resistant depression cases.

Key words: magnesium, depression, NMDA receptors
