

Magnesium i drikkevannet – Kan rørhelse og folkehelse bli ett?

Av Geir Aamodt og Cecilie Dahl

Geir Aamodt er utdannet geolog og statistiker og arbeider som professor i epidemiologi ved seksjon for folkehelsevitenskap, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, Ås. Cecilie Dahl er utdannet mikrobiolog og epidemiolog, og arbeider som forsker ved Divisjon for smittevern, miljø og helse, Folkehelseinstituttet, Oslo.

Summary

Title: Magnesium in the drinking water – can “pipe health” and public health be one?

Magnesium is an essential metal, which is included in many important processes in the body. Studies suggest that a relatively large proportion of the Norwegian population has a magnesium intake that is lower than recommended. A low intake is associated with development of diseases such as cardiovascular disease and osteoporosis. There is increasing knowledge about how magnesium works in the body, and the amount of magnesium in drinking water may have an impact on disease development. The aim of this article is to disseminate some of this knowledge and to contribute to a constructive debate on drinking water and public health. Maybe small modifications in water treatment could give major improvements in public health?

Sammendrag

Magnesium er et essensielt metall som inngår i mange viktige prosesser i kroppen. Studier viser at en relativt stor andel av befolkningen i Norge, har et magnesiuminntak som er lavere enn det som er anbefalt. Et lavt inntak har betydning for utvikling av viktige sykdommer som hjerte- og karsykdom og beinskjørhet. Det er økende kunnskap om hvordan magnesium virker i kroppen, og om hvorvidt mengden magnesium i drikke-

vannet kan ha en betydning for utvikling av sykdommer. Målet med denne artikkelen er å formidle denne kunnskapen og å bidra til en konstruktiv debatt om drikkevann og folkehelse. Kanskje kan små endringer i vannbehandlingen i Norge gi en stor bedring i folkehelsen?

Nøkkelord: Drikkevann, Magnesium, Hjerte- og karsykdom, Osteoporose, Hoftebrudd, Kreft

Innledning

Norsk drikkevann har, sammenliknet med drikkevannet i andre europeiske land, lave konsentrasjoner av magnesium. En av grunnene er at Norges geologi er karakterisert ved metamorfe og eruptive bergarter som gneis og granitt, mens Europa for øvrig kjennetegnes ved sedimentære bergarter, som er mer oppløselige og mer magnesiumrike. I Norge har vi også flere overflatevann enn i resten av Europa, og vi har tradisjonelt brukt «det nærmeste tjernet» som drikkevannskilde. Selv om overflatevann er av god kvalitet, har det ofte et lavere innhold av metaller og mineraler enn grunnvann. Drikkevannet i Norge har derfor stort sett et lavere næringsinnhold enn drikkevannet i andre land.

Magnesium er et essensielt metall som inngår i mange prosesser i kroppen. Det bidrar til normal muskelfunksjon, nervefunksjon og hjerterytm, samt at det styrker immunforsvaret

og beinmineraliseringen. Magnesiummangel har helsemessige konsekvenser for lidelser som hjerte- og karsykdom og beinskjørhet. Det er stor interesse for forskning på dette området, og vi får stadig ny kunnskap om forholdet mellom magnesium i drikkevann og human helse. Drikkevannet er en beskjeden magnesiumkilde sammenliknet med kostholdet for øvrig, men en noe høyere konsentrasjon i drikkevannet kan få betydning for mange.

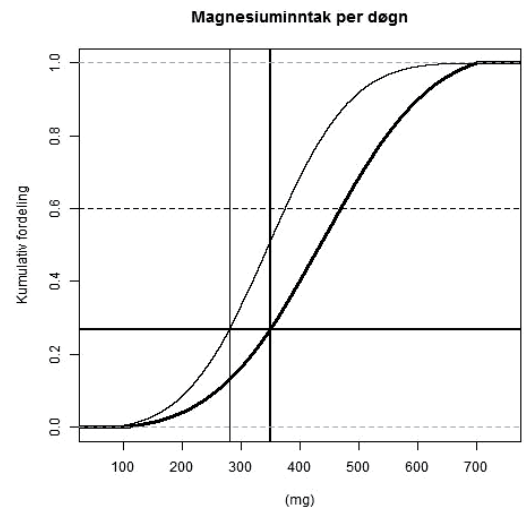
Kanskje kan vi slå to fluer – rørhelse og folkehelse – i ett smekk: Mange drikkevann har råvann med lav pH, og for å øke pH og dermed redusere korrosjon på ledningsnettet, tilsettes kalsiumrike mineraler som kalkspat eller marmor ved mange vannverk. Kalsium frigjøres i drikkevannet og danner et kalkholdig belegg på rørveggene som beskytter rørene. Istedenfor bruk av rene kalsiummineraler kan vi oppfordre til mer bruk av et kalsium- og magnesiumrikt mineral som dolomitt, slik at også magnesium frigjøres i tillegg til kalsium. Dermed kan korrosjonskontroll gjøre vannets kvalitet mer gunstig for rørene, og i tillegg gi en ernærings- og potensiell helsemessig gevinst for befolkningen.

I neste avsnitt vil vi gi en oversikt over hva vi vet om faktisk og anbefalt inntak av magnesium, og drøfte hvilket bidrag drikkevannet kan ha som magnesiumkilde. Deretter vil vi gjøre rede for betydningen av magnesium i menneskekroppen. I tredje avsnitt vil vi gi en oppsummering av ny epidemiologisk forskning, og hvilke resultater vi finner for magnesium i drikkevann og ulike sykdommer og helseutfall. Til slutt vil vi diskutere om magnesium i drikkevannet har en selvstendig kausal betydning for utvikling av sykdom, og om en økning av magnesiumkonsentrasjonen i drikkevannet vil bedre folkehelsen.

Faktisk og anbefalt opptak av magnesium

Ifølge Helsedirektoratets råd er anbefalt inntak av magnesium 350 mg per døgn for menn og 280 mg per døgn for kvinner (1). Det faktiske inntaket, basert på NORKOST-3-undersøkelsen, er i gjennomsnitt 439 (SD=143) mg per døgn for

menn, mens for kvinner er gjennomsnittsinntaket 346 (SD=110) mg per døgn (2). Undersøkelsen viste at deltakere med høyest utdanning hadde høyere inntak enn de med lavest utdanning, og at inntaket var lavest blant de eldste. Figur 1 viser den kumulative fordelingen av magnesiuminntaket basert på verdier for gjennomsnitt og standardavvik fra NORKOST-3-studien. Den stiplede streken angir inntaket til minst 60% av befolkningen (374 mg for kvinner og 476 mg for menn). Videre ser vi at noe under 30% av befolkningen får i seg mindre magnesium enn anbefalt inntak. Til sammenlikning med de norske verdiene, er anbefalt inntak i USA 420 mg for menn og 320 mg for kvinner (3). Det vi får i oss gjennom kosttilskudd er ikke inkludert i verdiene over.



Figur 1. Figuren viser kumulativ fordelingen av inntak av magnesium for kvinner (tynn strek) og menn (tykk strek). Vertikale streker angir anbefalt inntak. Skjæringspunktet mellom de to horisontale strekene og y-aksen viser andelen av befolkningen som har inntak lavere enn anbefalt nivå (27% for begge kjønn). Den stiplede linjen viser inntak for minst 60% av befolkningen.

Flere studier tyder på at magnesiuminntaket er lavt blant personer som utvikler sykdommer som hjerte- og karsykdom (4) og lav beinmineraltetthet og brudd (5, 6). Qu og medarbeidere konkluderte i sin meta-analyse at det er størst

reduksjon i risiko for hjerte- og karsykdom når inntaket endres fra 150 mg til ca. 400 mg per døgn. De skilte ikke mellom menn og kvinner.

De viktigste kildene for magnesium er bladgrønnsaker, soyabønner, nøtter og frukt. Studier tyder på at andelen magnesium i frukt og grønnsaker er noe redusert over en 35-årsperiode, på grunn av bruk av mineralgjødsel (7). I samme studie viser Worthington at innholdet av magnesium er høyere i mat produsert i økologisk jordbruk enn i tradisjonelt jordbruk. Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) og deres sammenlikning av økologisk og tradisjonell mat, støtter ikke denne konklusjonen (8).

Vi har mangelfull kunnskap om magnesiuminnholdet i drikkevannet i Norge. Magnesium er ikke inkludert i listen over komponenter som skal analyseres og rapporteres til Mattilsynet, og som er regulert i Drikkevannsforskriften (www.lovdata.no). I Spormetallprosjektet samlet man inn og analyserte vannprøver fra 566 vannverk i Norge i tidsperioden 1986 til 1991 (9). Resultatene viste at medianverdien i renvann var 0,60 mg per liter, og variasjonen fra minste til største måling var 0,07 til 32 mg per liter (10). Det er trolig at konsentrasjonen har endret seg siden 1990-tallet. Grunnen til dette er at vannbehandlingsanlegg er utbygget, og flere vannverk benytter magnesium i tillegg til kalsiumsalter som del av vannverkens korrosjonskontroll.

Andelen magnesium vi får i oss varierer med hardheten til drikkevannet. Vi får i oss i gjennomsnitt 2 liter drikkevann per døgn. For personer som konsumerer bløtt drikkevann, med konsentrasjon lik 0,5 mg magnesium per liter, vil andelen magnesium være mindre enn 0,5% av anbefalt inntak. For hardt drikkevann, med konsentrasjon lik 15 mg per liter, vil andelen være nærmere 10%. Hvis vi ser på de som har lavest inntak av magnesium blir bildet annerledes. For den 5 %-andelen av befolkningen som konsumerer minst magnesium (139 og 125 mg per liter for menn og kvinner, se figur 1), vil 2 liter bløtt vann utgjøre under 1% av magnesiumbidraget, mens hardt vann vil utgjøre 22-24%.

Magnesium i drikkevann er i ionisk form, og eksperimentelle studier har vist at kroppen tar

opp minst 30% mer av magnesium i vann enn mat (11). Drikkevann som magnesiumkilde har derfor en relativ stor betydning.

Magnesiums betydning for menneskekroppen

Magnesium er en viktig bestanddel i skjelett, muskulatur og bindevev, og inngår i viktige prosesser i kroppen. En oversikt viser at magnesium er kofaktor i over 600 enzymer, som på ulike måter styrer kroppens funksjoner (12). Vi vil i dette avsnittet gi en kort oversikt over metallens betydning i menneskekroppen. Oversikten er basert på en fersk artikkel skrevet av de Baaij og medarbeidere (13).

Magnesium er nødvendig for at flere av kroppens organer skal fungere normalt. Det har en betennelsesdempende effekt (anti-inflammatorisk) ved at det reduserer frigjøring av ulike molekyler som igjen påvirker inflammasjon. I en fersk undersøkelse, der man har sammenstilt studier om magnesiuminntaket i kosten og C-reaktivt protein (CRP: senkning) i blodet, har man funnet en sterk negativ sammenheng; lave konsentrasjoner av magnesium i blodet er korrelert med høye CRP-verdier (14). I hjernen er magnesium viktig for at ulike reseptorer skal fungere optimalt. Spesielt er det viktig for å regulere kalsium inn og ut av cellene. Oversiktsartikkelen til de Baaij og medarbeidere viser at for lungene er magnesium viktig på flere nivåer: det øker størrelsen på bronkiene, metallet motvirker frigjøring av stoffer som histamin og det har en anti-inflammatorisk effekt (13).

Magnesium inngår ikke i apatitkrystallen, som er grunnsteinen i skjelettet, men den binder seg til overflaten av krystallen. Det påvirker produksjon av nye krystaller og størrelsen på disse, noe som kan gjøre beinet sterkere (15). Magnesium påvirker også spredning av osteoblaster. Disse cellene produserer nytt beinvev (16).

Det finnes også forskningsresultater knyttet til magnesium og utvikling av kreft. Magnesium og enzymer der magnesium inngår som en kofaktor, har vist seg å ha betydning for celleveksten. Dette er et komplisert felt og vi henviser for eksempel til oversiktsartikkelen av Harry Rubin (17).

Magnesium i drikkevann og human helse – resultater fra epidemiologiske studier

Det er viktig å stille epidemiologiske studier inn i et større vitenskapsteoretisk rammeverk (18). Det er stor variasjon i hvordan man kan utføre epidemiologiske studier (design), og ulike design gir ulike muligheter for å påvise årsakssammenhenger.

Økologiske studier kjennetegnes ved at man sammenlikner sykkelighet i ulike geografiske områder, og ser på hvordan forekomst av sykdom korrelerer med for eksempel gjennomsnittlig magnesiumkonsentrasjon i vannverksområder. Slike studier kalles korrelasjonsstudier og er ofte hypotesegenererende. I kaskontrollstudier sammenlikner man personer med og uten sykdom, der personene ellers skal være så like som mulig. Videre har vi kohortstudier, der vi ved hjelp av statistiske modeller sammenlikner grupper som er så like som mulige. Gruppene blir i ulike grad eksponert for eksempelvis magnesium i drikkevann. I både kaskontrollstudier og kohortstudier har man informasjon om andre risikofaktorer for sykdom, slik som kjønn, alder, utdanning og fysisk aktivitet. Dette kan man kontrollere for. Kaskontroll og kohortstudier kan brukes til å påvise mulige årsakssammenhenger, og vi vil her rapportere resultater fra disse studietypene.

Temaet vi tar opp i denne artikkelen har vært aktuelt lenge, og i rapporten «Calcium and Magnesium in Drinking Water» (19) fra 2009 oppsummerer WHO kunnskap om ulike sykdommer og hardhet i drikkevannet. Rapporten bygger på oversiktsartikler (meta-analyser) som oppsummerer resultater fra delstudier. Det finnes også andre aktuelle oversiktsartikler som oppsummerer kunnskap om magnesium og helse (20, 21).

For hjerte- og karsykdommer har Catling og medarbeidere utarbeidet en oppsummerende artikkel der de sammenfatter relevante studier (22). Av syv kaskontroll og tre kohortstudier viste fem kaskontroll studier statistisk signifikante sammenhenger mellom magnesium i drikkevannet og utvikling av hjerte- og karsykdom. Resultatene fra kohortstudiene viser

beskyttende sammenhenger, men bare én av disse var statistisk signifikant. Kohortstudiene, som Catling og medforfatterne viste til, var ikke like gode som kaskontrollstudiene. En av studiene undersøkte hardhet og ikke magnesium direkte. En figur i Catlings studie viser en sammenheng mellom konsentrasjon av magnesium i drikkevann og risiko for sykdom; risiko for sykdom synker fra 0,1 til om lag 10 mg per liter. For konsentrasjoner over 10 mg per liter ser den positive effekten ut til å flate ut.

For beinskjørhet (osteoporose) og ulike typer brudd finnes det få studier som omhandler magnesium og vannkvalitet. Vi vil her oppsummere resultat fra vår egen kohortstudie, basert på norske data. Undersøkelsen er bygget på en kobling av data fra Folkeregisteret, Spormetallprosjektet og en database over hoftebrudd for tidsrommet 1994 til 2000. Denne viste en sterk beskyttende og statistisk signifikant assosiasjon mellom magnesiumkonsentrasjon i drikkevann og hoftebrudd (23). Sammenhengen var signifikant for begge kjønn. I studien fant vi relativt store forskjeller i risiko for brudd for de som konsumerte drikkevann med konsentrasjoner i intervallet 0,45-0,78 mg per liter i forhold til 0,08-0,44 mg per liter. Konsentrasjonen er lav i begge gruppene sammenliknet med andre epidemiologiske studier. Denne studien er unik i antall personer og antall brudd som inngår. Avstand i tid mellom måling av vannkvalitet (1986-1991) og når brudd ble registrert (1994-2000) er relativt stor, og dette kan ha påvirket resultatene.

Vi vil også rapportere resultater fra en ny dyrestudie som har interesse for beinstyrke og brudd. I en fersk kinesisk undersøkelse har Qiu og medforfattere vist at beinstyrken hos rotter, som konsumerer drikkevann med mer enn 9,4 mg magnesium per liter, er betydelig større enn beinstyrken hos rotter som konsumerte drikkevann med konsentrasjon mindre enn 0,4 mg per liter (24).

Resultater fra studier om magnesium i drikkevann og risiko for å utvikle kreft varierer. Epidemiologiske studier viser at for noen kreftformer har man funnet beskyttende effekter av magne-

sium, mens for andre kreftformer har man ikke funnet noen sammenhenger mellom magnesiumkonsentrasjon i drikkevann og utvikling av kreftsykdom. Kunnskapen vi har stammer i hovedsak fra taiwanske studier. Liao og medarbeidere viste at magnesium har en beskyttende effekt på spiserørskreft (25). Vi vet fra tidligere at nitrater produserer skadelige komponenter i magesekken, og forklaringen til funnet kan være at relativt høye konsentrasjoner av magnesium demper den skadelige sammenheng mellom nitrat og kreft. En tilsvarende effektreduksjon ble funnet i en taiwansk studie om trihalometan (THM) og kreft i tykktarmen (25). Også her viste magnesium en signifikant beskyttende effekt. Forskere fra det taiwanske forskningsmiljøet fant en beskyttende effekt av magnesium på livmorhalskreft (26), men ingen sammenheng mellom magnesium og kreft i nyrer (27).

For personer med normalt fungerende nyrer, kjenner man ikke til negative effekter ved høyt inntak av magnesium som inntas gjennom kosten. Personer som får et høyt inntak av magnesiumsalter kan få symptomer som lavt blodtrykk, kvalme og oppkast (3) (side 242). Ingen studier har funnet at høye konsentrasjoner av magnesium i drikkevann har negativ effekt på human helse.

Kostholdstudier viser også at lavt inntak av magnesium i kosten er assosiert med sykdommer som diabetes type 2, migrene, depresjon, astma, svangerskapsforgiftning og muskelkramper (13), men ingen har undersøkt betydningen av magnesium i drikkevannet for disse helseutfallene.

Magnesium og konsekvenser for folkehelsen – et regneeksempel for hoftebrudd

Resultater fra studiene knyttet til hjerte- og karsykdom, brudd og kreft viser dose-respons-sammenhenger mellom magnesium og helseutfall. Effekten for hjerte-/karsykdom flater ut ved om lag 10 mg per liter (22).

I Norge ligger vi i verdenstoppen på antall hoftebrudd, uten at vi vet hvorfor (28). Hva kan effekten av å øke magnesiumkonsentrasjonen

være for hoftebrudd? Vi tenker oss en moderat økning til minst 0,8 mg magnesium per liter. Dette er en vesentlig lavere konsentrasjon av magnesium i drikkevannet enn det man antyder kan være optimalt for hjerte- og karsykdom. Vi antar videre at det er en årsak/virkning-sammenheng mellom magnesium og hoftebrudd. Vi vil drøfte årsak/virkning-begrepet mer i diskusjonskapitlet under.

I Norge har vi om lag 9000 hoftebrudd per år. Basert på Spormetallprosjektet og tall fra Dahls arbeid, forekom om lag 62% av bruddene i områder der befolkningen ble forsynt med drikkevann med de laveste konsentrasjonene (< 0,8 mg per liter) (23). Andelen brudd som kan tilskrives lavt magnesiuminnhold beregnet vi til 13%. Disse beregningene er basert på tabell 2 i Dahls artikkel, og formel for tilskrivbar andel, se side 63 i Rothmans lærebok (18). Totalt utgjør dette 8% av alle bruddene eller om lag 750 brudd per år.

Diskusjon

Vi har sett at flere studier viser statistisk signifikante sammenhenger mellom magnesium i drikkevannet og hjerte- og karsykdom. For hoftebrudd og enkelte kreftformer har man også funnet signifikante effekter der magnesium beskytter mot sykdom. Ingen studier har vist økt risiko for sykdom med høye konsentrasjoner av magnesium i drikkevannet.

I Norge har vi lave konsentrasjoner av magnesium i drikkevannet. Resultater fra epidemiologiske studier viser at magnesiumkonsentrasjoner på om lag 10 mg per liter kan ha gunstige helseeffekter. I en nylig publisert artikkel argumenterer Erstad og medforfattere for å benytte dolomitt som kilde til magnesium i drikkevannet (29). Forfatterne peker også på innovasjonsmuligheten: dolomitt er et mineral som kan utvinnes flere steder i Norge og økt etterspørsel vil skape arbeidsplasser.

Det sentrale spørsmålet er om det er en årsak/virkning-sammenheng mellom magnesium i drikkevannet og utvikling av hjerte-/karsykdom, hoftebrudd og kreft. Strengt vitenskapsteoretisk kan vi ikke påstå noen årsak/virkning-sammenheng mellom magnesium i drikkevannet og

sykdom. Grunnen til dette er at vi ikke har utført noen eksperimenter der vi deler befolkningen i to like grupper og behandler drikkevannet slik at den ene gruppen får relativt høye konsentrasjoner med magnesium, mens den andre gruppen får relativt lave konsentrasjoner, for så å observere andelen syke i de to gruppene. Dette kalles en randomisert kontrollert studie. Slike studier er neppe mulig hverken praktisk eller etisk, så da må vi forholde oss til de epidemiologiske studiene vi har.

For å vurdere beviskraft til ulike studier i medisin og helsefag, har man utarbeidet en rangering av vitenskapelige rapporter. Nederst og med minst beviskraft finner vi dyrestudier og beskrivelser av enkeltpasienter. På midten finner vi kaskontrollstudier og kohortstudier, mens på toppen finner vi randomiserte kontrollerte studier og meta-analyser.

For studier av magnesium i drikkevann og risiko for hjerte- og karsykdom finnes, etter det vi kjenner til, én oppdatert meta-analyse, men for hoftebrudd og ulike kreftformer har forskere bare utført kaskontroll- eller kohortstudier som har mindre beviskraft. Verdens helseorganisasjon konkluderte i 2009 med at det ikke finnes bevis nok for å påstå en årsak/virkningssammenheng mellom magnesium i drikkevann og utvikling av hjerte-/karsykdom (19) (side 12). Det er fortsatt for stor usikkerhet, og de enkelte studiene har heller ikke god nok kvalitet. Det må derfor være et mål å få bedre kunnskap om sammenhenger mellom magnesium i drikkevann og alle de sykdommene vi har diskutert: hjerte- og karsykdom, hoftebrudd og kreft.

WHO oppfordrer også til forskning knyttet til nasjonale forhold, der man bedre kan evaluere totalt inntak av magnesium og tilskuddet innbyggere får fra drikkevann. Vi har ikke denne kunnskapen i Norge i dag.

I Norge har vi gode registre for befolkningens helsetilstand og vi har derfor en unik mulighet til å bidra med forskning for å tette noen av de kunnskapshullene vi har pekt på. Vi vil derfor foreslå:

- Få kunnskap om konsentrasjon av viktige komponenter i drikkevannet, som magne-

sium (tilsvarende Spormetallprosjektet (10)). Resultatene må gjøres tilgjengelig for allmennheten og for forskning.

- Iverksette epidemiologiske studier basert på norske helseundersøkelser og helseregistre for å se på sammenhenger mellom magnesium i drikkevann og sykdomsutfall som hjerte- og karsykdom, brudd og ulike kreftformer.
- Oppfordre til større bruk av dolomitt i vannbehandling. En endring i magnesiumkonsentrasjon kan benyttes som et naturlig eksperiment for å undersøke utvikling av sykdom i et bestemt område.

Konklusjon

Intensjonen i Folkehelseloven fra 2011 er «Helse i alt vi gjør» (www.lovdata.no). Kommunene har fått et større ansvar for folkehelsen og målet er å forebygge sykdom mer enn å behandle. Forebygging av sykdom har vært et hovedmål for vannbehandling, og få virksheter har gjort mer for folkehelsen enn nettopp de som produserer rent vann. Arbeidet for et sanitært drikkevann må fortsatt prioriteres. Likevel må vi passe på at de ernæringsmessige aspektene ved vannet ikke blir oversett.

Befolkningen i Norge blir stadig eldre. Vi røyker mindre og spiser sunnere mat. Risikofaktorer for hjerte og karsykdom er mindre i dag enn for 30-40 år siden, da forekomsten av disse sykdommene var svært høye. For en aldrende, men likevel relativt sprek befolkning, er nye faktorer viktige for å opprettholde god helse og livskvalitet. Magnesium kan være en slik faktor – og vi har vist at faktisk inntak av magnesium er under anbefalt inntak for en relativt stor andel av befolkningen. For denne andelen kan et moderat inntak av magnesium fra drikkevannet bety mye. Vi oppfordrer derfor til relevant forskning for å undersøke variasjon av magnesium i drikkevann i Norge og mulige helseeffekter.

Reference List

1. Helsedirektoratet. Anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet. Oslo: 2014.

2. Holm Totland T, Kjerpeseth Melnæs B, Lundberg-Hallén N, Marie Helland-Kigen K, Andre Lund-Blix N, Borch Myhre J, et al. Norkost 3: En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18-70 år, 2010-11. 2012.
3. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 1997.
4. Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, et al. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS one*. 2013;8(3):e57720.
5. Orchard TS, Larson JC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):926-33.
6. Mahdavi-Roshan M, Ebrahimi M, Ebrahimi A. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2015;12(1):18-21.
7. Worthington V. Nutritional quality of organic versus conventional fruits, vegetables, and grains. *J Altern Complement Med*. 2001;7(2):161-73.
8. Sundheim L, Brandsæter LO, Brodal G, Eriksen GS, Hofsvang T, Magnusson C, et al. Comparison of organic and conventional food and food production. Part I: Plant health and plant production. Oslo: Vitenskapskomiteen for mattrygghet, 2014.
9. Weideborg M, Hongve D, Andruchow E. Trace metals in Norwegian drinking water sources. *Verh Internat Verein Limnol*. 1991;24:2180-4.
10. Hongve D, Weideborg M, Andruchow E, Hansen R. Landsoversikt drikkevannskvalitet, spormetaller i vann fra norske vannverk. Oslo: 1994 1994. Report No.: 92.
11. Marx A, Neutra RR. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiol Rev*. 1997;19(2):258-72.
12. Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):304-5.
13. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological reviews*. 2015;95(1):1-46.
14. Dibaba DT, Xun P, He K. Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(3):409.
15. Salimi MH, Heughebaert JC, Nancollas GH. CRYSTAL-GROWTH OF CALCIUM PHOSPHATES IN THE PRESENCE OF MAGNESIUM-IONS. *Langmuir*. 1985;1(1):119-22.
16. Landi E, Tampieri A, Mattioli-Belmonte M, Celotti G, Sandri M, Gigante A, et al. Biomimetic Mg- and Mg,CO₃-substituted hydroxyapatites: synthesis characterization and in vitro behaviour. *J Eur Ceram Soc*. 2006;26(13):2593-601.
17. Rubin H. Magnesium: The missing element in molecular views of cell proliferation control. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 2005;27(3):311-20.
18. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, USA: Lippencott Williams & Wilkins; 2008.
19. Cotruvo J, Bertram J. Calcium and magnesium in drinking water: public health significance. *World Health Organization*, 2009.
20. Sengupta P. Potential Health Impacts of Hard Water. *International journal of preventive medicine*. 2013;4(8):866-75.
21. Monarca S, Donato F, Zerbini I, Calderon RL, Craun GF. Review of epidemiological studies on drinking water hardness and cardiovascular diseases. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2006;13(4):495-506.
22. Catling LA, Abubakar I, Lake IR, Swift L, Hunter PR. A systematic review of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness. *Journal of water and health*. 2008;6(4):433-42.
23. Dahl C, Sogaard AJ, Tell GS, Flaten TP, Hongve D, Omsland TK, et al. Nationwide data on municipal drinking water and hip fracture: Could calcium and magnesium be protective? A NOREPOS study. *Bone*. 2013;57(1):84-91.
24. Qiu Z, Tan Y, Zeng H, Wang L, Wang D, Luo J, et al. Multi-generational drinking of bottled low mineral water impairs bone quality in female rats. *PloS one*. 2015;10(3):e0121995.
25. Liao YH, Chen PS, Chiu HF, Yang CY. Magnesium in drinking water modifies the association between nitrate ingestion and risk of death from esophageal cancer.

- Journal of toxicology and environmental health Part A. 2013;76(3):192-200.
26. Chiu HF, Chang CC, Yang CY. Magnesium and calcium in drinking water and risk of death from ovarian cancer. *Magnesium research : official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium*. 2004;17(1):28-34.
27. Chiu HF, Chang CC, Chen CC, Yang CY. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from kidney cancer. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2011;74(1):62-70.
28. Omsland TK, Holvik K, Meyer HE, Center JR, Emaus N, Tell GS, et al. Hip fractures in Norway 1999-2008: time trends in total incidence and second hip fracture rates: a NOREPOS study. *European journal of epidemiology*. 2012;27(10):807-14.
29. Erstad K-J, Furstenberg S, Hongve D. Dolomittmarmor til drikkevannsbehandling. *Vann*. 2014(3):427-9.