

Rola magnezu w nadciśnieniu tętniczym

Role of magnesium in hypertension

Summary

Deficiency of magnesium, which is a relevant intracellular cation, may play an important role in etiology and course of hypertension. Even if the magnesium blood concentration is normal, its depleted intracellular concentration may lead to hypertension and metabolic syndrome. Hypomagnesemia causes functional impairment of endothelium and vessel smooth muscle tissue leading to increased peripheral resistance.

This article discusses the role of hypomagnesemia in hypertension related to adrenal cortex pathology, preeclampsia and chronic alcoholism.

Magnesium supplementation decreases the risk of primary hypertension, metabolic syndrome, as well as enhances the treatment of hypertension and certain types of secondary hypertension. Not all patients with hypertension get profit from magnesium supplementation, what illustrates multifactorial etiology of hypertension. Magnesium supplementation may be used as addition to hypertension therapy (especially based on diuretics) in preeclampsia, hypertension in chronic alcoholism, as well as in arrhythmia prevention.

key words: hypertension, magnesium, primary aldosteronism, preeclampsia

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 6, pages 536–544.

Jednak wyniki badań klinicznych nie potwierdzają jednoznacznie skuteczności stosowania magnezu w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Magnez bierze udział w fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego zarówno na poziomie subkomórkowym, komórkowym, tkankowym, jak i układowym.


Na poziomie subkomórkowym jako kofaktor ponad 300 reakcji uczestniczy w funkcjonowaniu białek kurczliwych, procesach uzyskiwania adenozyntroójfosforanu (ATP), produkcji białek, metabolizm kwasów nukleinowych oraz transporcie jonów wapnia, sodu i potasu. Wywiera on bezpośredni wpływ na funkcjonowanie śródbłonna, mięśniówki gładkiej, komórek serca. Wpływa na opór naczyniowy, modulując napięcie ścian naczyń oraz ich reaktywność [1–3].

Już małe zmiany w stężeniu wewnątrzkomórkowym $[Mg^{2+}]_i$ oraz zewnątrzkomórkowym $[Mg^{2+}]_e$ są odpowiedzialne za istotne zmiany w funkcjonowaniu układu krążenia. Spadek $[Mg^{2+}]_i$ prowadzi do wzrostu oporu naczyniowego, nadmiernej podatności na działanie czynników naczynioskurczowych, natomiast wzrost $[Mg^{2+}]_i$ powoduje wazodylatację oraz zmniejszenie oporu obwodowego [4, 5]. Magnez wpływa również na homeostazę glukozy i insuliny, a hipomagnezemia jest czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 [3, 6, 7].

Wstęp

Większość badań eksperymentalnych oraz epidemiologicznych wskazuje na istotną rolę magnezu w zapobieganiu i patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jerzy Gluszek
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–90–901
e-mail: jerzygluszek@o2.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

Magnez a układ krążenia w nadciśnieniu tętniczym

Mimo istnienia licznych przesłanek wiążących Mg^{2+} z patofizjologią nadciśnienia tętniczego, mechanizmy molekularne, które wyjaśniają rolę tego kationu w regulacji ciśnienia tętniczego, w większości pozostają nieznanne. W wielu pracach udowodniono jednak działanie magnezu zarówno na śródbłonek, jak i na mięśnie gładkie tworzące błonę środkową naczyń. Magnez biernie napływa do komórki, najprawdopodobniej przez specyficzne kanały

magnezowe. Usuwany jest na zewnątrz przez zależny od ATP wymiennik $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ oraz ATP-azę Mg^{2+} [2]. Prawidłowe stężenie magnezu w surowicy krwi wynosi 0,8–1,2 mmol/l.

Śródbłonek ma bardzo istotne znaczenie w regulacji ciśnienia tętniczego, w związku z czym poświęca się coraz większą uwagę wpływowi jonu magnezu na jego czynność. Niskie stężenie magnezu w płynie zewnątrzkomórkowym upośledza funkcje wazodylatacyjne śródbłonka, podczas gdy duże $[\text{Mg}^{2+}]_e$ usprawnia jego czynność.

W pracy Maier i wsp. [8] potwierdzono *in vitro* bezpośredni wpływ dużych (2–10 mmol Mg^{2+}) stężeń jonu magnezu na komórki endotelium. Magnez promował podziały komórek śródbłonka poprzez zwiększenie reaktywności na czynniki mitogenne (w tym lipopolisacharyd) oraz zwiększał produkcję tlenu azotu (NO) przez śródbłonkową syntetazę tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthetase*). Autorzy tej pracy podkreślają, że za efekt hipotensyjny Mg^{2+} odpowiada głównie zwiększona synteza tlenu azotu.

Zaobserwowano, że zmniejszone stężenie magnezu przy nieuszkodzonym śródbłonku powoduje przejściową wazodylatację, prowadząc następnie do skurczu naczyń. Jeżeli komórki endotelium są uszkodzone, w przypadku hipomagnezemia dochodzi do skurczu naczyń, bez fazy przejściowej wazodylatacji [2, 9, 10]. Nieuszkodzony śródbłonek chroni więc przed skurczem naczyń w razie nagłej hipomagnezemia, a uszkodzony (np. w przebiegu różnych chorób sercowo-naczyniowych) nie zapobiega tym niekorzystnym zmianom. Zależny od śródbłonka rozkurcz naczyń podczas ostrej hipomagnezemia jest uwarunkowany zwiększoną produkcją NO [2, 10]. Miyagawa i wsp. [11] zaobserwowali, że hipomagnezemia prowadzi do zależnej od śródbłonka nadmiernej reaktywności na czynniki wazokonstrykcyjne nie tylko w naczyniach szczurów z nadciśnieniem, lecz także w tętnicach szczurów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Ponadto komórki endotelium narażone na niskie stężenia magnezu produkują mniejsze ilości prostacykliny, co prowadzi do wzrostu oporu obwodowego. W badaniach *in vitro* śródbłonka z żył pępowinowych oraz w badaniach *in vivo* przeprowadzonych na szczurach udowodniono, że suplementacja Mg^{2+} przywraca prawidłowe funkcjonowanie śródbłonka, zmniejszając produkcję endoteliny 1, a zwiększając produkcję i uwalnianie prostacykliny. Zapobiega to przerostowi warstwy środkowej naczyń i przywraca prawidłowy opór obwodowy [2, 12].

Stany hipomagnezemia prowadzą do dysfunkcji śródbłonka oraz wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nie tylko nadciśnienia tętniczego, ale rów-

nież szybszego rozwoju miażdżycy oraz powikłań zakrzepowych. W hipomagnezemia stwierdzono zwiększoną syntezę (*up-regulation*) receptorów dla interleukiny I (IL-1) na komórkach endotelium oraz zwiększoną syntezę (*up-regulation*) receptorów dla naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (VCAM, *vascular cell adhesion molecule*) i inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI, *plasminogen activator inhibitor*), co podwyższa ryzyko rozwoju procesu miażdżycowego i prozakrzepowego. Duża liczba receptorów dla VCAM ułatwia przechodzenie pobudzonym komórkom (np. monocytom) przez śródbłonek do błony środkowej tętnicy, gdzie osiadając, przyspieszają rozwój miażdżycy [13].

Wykazano wiele zmian czynnościowych i morfologicznych mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych związanych z zaburzeniami homeostazy magnezu, które potencjalnie mają duże znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Wiele z nich, na przykład wzmożone napięcie ścian naczyń, upośledzoną wazodylatację, nadmierną wazokonstrykcję, niekorzystną przebudowę ścian naczyń oraz obecność stanu zapalnego, wiąże się między innymi z antagonistycznym działaniem magnezu wobec Ca^{2+} [1, 2, 14]. Istnieje związek między obniżonym stężeniem magnezu wewnątrztkankowego a nadciśnieniem wywołanym eksperymentalnie oraz nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. U chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym obserwowano zmniejszony zasób magnezu w erytrocytach, fibroblastach, limfocytach, mięśniówce gładkiej oraz płytkach krwi umiejscowionych w sercu, płucach, nerkach, kościach oraz mięśniach [2, 14].

Uważa się, że za efekty działania magnezu jest głównie odpowiedzialny magnez wewnątrzkomórkowy. Wyniki badań przeprowadzonych przez Kistersa i wsp. [15] na mięśniach gładkich błony środkowej naczyń krwionośnych dowodzą, że zmniejszone $[\text{Mg}^{2+}]_i$ i zwiększony wskaźnik cytozolowy $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ są czynnikami ryzyka rozwoju i progresji nadciśnienia tętniczego oraz miażdżycy.

W komórce mięśni gładkich jon magnezu nie tylko reguluje napływ wapnia do jej wnętrza, lecz również uruchamia rezerwy wewnątrzkomórkowe Ca^{2+} [2, 16, 17]. Jon magnezu współzawodniczy z jodem wapnia o czynnościowe miejsca wiążące na błonie komórkowej, hamuje pobudzone przez inozytolo-3 fosforan uwalnianie Ca^{2+} z retikulum endoplazmatycznego oraz reguluje napływ jonów Ca^{2+} poprzez działanie na zależną od Mg^{2+} Ca^{2+} -ATP-azę [2, 17, 18]. Jon magnezu działa więc jako antagonistą jonu wapnia w wielu mechanizmach, wpływając na zwiększone napięcie naczyń oraz ich nadmierną reaktywność lub zmniejszając opór obwodowy.

Magnez reguluje nie tylko czynność naczyń, ale także ich przebudowę. Na poziomie komórkowym procesy te są częściowo zależne od stężenia jonu magnezu, ponieważ bierze on udział w regulacji ekspresji oraz aktywności kinaz aktywowanych przez mitogeny (kinazy MAP, *mitogen-activated protein*). Kinazy te odgrywają rolę w różnicowaniu komórek, ich podziałach, apoptozie oraz procesach zapalnych. Udowodniono, że jon magnezu wpływa na aktywność 3 z nich — ERK 1/2 (*extracellular signal regulated kinases 1/2*), JNK (*c-Jun N-terminal kinases*), p38 MAP (*p38 mitogen activated kinases*) — poprzez hamowanie ich fosforylacji. Nadmierną ich aktywność potwierdzono w sercu, naczyniach i nerkach szczurów z nadciśnieniem tętniczym oraz wiązano ją z remodelingiem ścian naczyń, włóknieniem śródmiąższowym nerek oraz procesami zapalnymi w ścianach naczyń [18, 19]. Touyz [18] u szczurów z nadciśnieniem tętniczym wywołanym angiotensyną II zastosował antagonistę wymienników $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ — imipraminę i kwinidynę. Przed podaniem leku stężenie magnezu było zmniejszone, a aktywność kinaz p38MAP i JNK była zwiększona. Poprzez zahamowanie działania wymiennika $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ doszło do zwiększenia stężenia jonu magnezu oraz zmniejszenia aktywności kinaz MAP. Najprawdopodobniej w mechanizmie tym biorą też udział wolne rodniki, których liczba zwiększa się, gdy wymiennik $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ jest nadmiernie aktywny. W rzeczywistości zmniejszone $[\text{Mg}^{2+}]_i$ jest wtórne do zwiększonego stężenia wewnątrzkomórkowego Na^+ , które jest uważane za przyczynę nadmiaru wolnych rodników [19].

Ostatnio ustalono, że białko TRPM7 (*transient potential receptor melastatin*) pełni rolę wymiennika $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$. Znajduje się w błonie komórkowej większości komórek. Należy ono do niedawno odkrytej grupy białek zwanej chanzymami: jednocześnie pełni rolę kanału jonowego i enzymu (kinazy) [1].

Wymiennik $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ jest istotnym elementem homeostazy jonu magnezu. Stwierdzono, że jego zwiększona aktywność w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń szczurów z nadciśnieniem tętniczym jest zmianą wtórną, a spadek $[\text{Mg}^{2+}]_i$ jest tylko częściowo odpowiedzialny za tendencję do nadmiernej odpowiedzi komórki na czynniki naczynioskurczowe. Pośredni wpływ na $[\text{Mg}^{2+}]_i$ ma angiotensyna II, która działa na komórkę mięśniową przez receptor sprzężony z białkiem G. Prowadzi to do hydrolizy fosfatydyloinozytolu, powstania diacyloglicerolu (DAG, *diacylglycerol*) i trifosforanu inozytolu (IP_3 , *inositol triphosphate*). Diacyloglicerol stymuluje aktywację kinazy białkowej C, która pobudza wymienniki Na^+/H^+ oraz wymiennik $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$. W konsekwencji dochodzi do

wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego Na^+ , wzrostu pH i spadku $[\text{Mg}^{2+}]_i$. Trifosforan inozytolu pobudza zaś uwalnianie Ca^{2+} z magazynów wewnątrzkomórkowych. Ta konstelacja stężeń jonów w komórce mięśniowej sprzyja więc skurczowi naczynia [20].

Etiologię przerostu lewej komory wiąże się z nadciśnieniem tętniczym. Przerost lewej komory jest niezależnym czynnikiem ryzyka nagłego zgonu sercowego, śmiertelności całkowitej oraz sercowo-naczyniowej. Prowadzi również do zwiększenia ryzyka wystąpienia złożonych komorowych zaburzeń rytmu, szczególnie w przypadku współwystępowania hipomagnezemia [21–23]. Według „teorii jonowej”, przerost lewej komory, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, otyłość oraz cukrzyca są różnymi obliczami określonego typu wewnątrzkomórkowych zaburzeń jonowych — hipomagnezemia oraz hiperkalcemia [24, 25]. Dostna suplementacja magnezu, nawet przy nadmiernej podaży sodu, prowadzi do regresji przerostu lewej komory u zwierząt doświadczalnych [24, 25].

Magnez a procesy zapalne

Proces zapalny jest istotnym elementem etiopatogenezy wielu chorób, które łączą się z niedoborem magnezu. Stany hipomagnezemia działają prozapalnie zarówno poprzez bezpośredni wpływ na komórki układu immunologicznego, jak i pośrednio poprzez aktywację mechanizmów neuroendokrynologicznych. Badając wpływ hipomagnezemia na stan układu immunologicznego, zaobserwowano wzmożoną aktywację neutrofilii i makrofagów, wzrost produkcji cytokin zapalnych (IL-6), białek ostrej fazy (α_2 -makroglobuliny i α_1 -glikoproteiny, fibrynogenu) oraz wzmożoną produkcję wolnych rodników. Odpowiada za to Mg^{2+} jako antagonistą Ca^{2+} . Na poziomie komórkowym w leukocytach dochodzi do otwarcia kanałów Ca^{2+} , pobudzenia receptorów N-metylo-D-asparginianowych (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) oraz jądrowych czynników transkrypcji (NF- κ B, *nuclear factor- κ B*) [26, 27]. Niedobór magnezu prowadzi w konsekwencji do nadmiernej odpowiedzi układu immunologicznego, wyrażającej się przede wszystkim poprzez stres oksydacyjny. Przyczynia się to do rozwoju proaterogennych zmian w metabolizmie lipidów, dysfunkcji śródbłonna, stanu prozakrzepowego, nadciśnienia tętniczego oraz zespołu metabolicznego. Rola magnezu w patogenezie stanu zapalnego budzi tym większe zainteresowanie, że w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym wykazano obecność wielu ważnych elementów długotrwałego procesu zapalnego [28, 29].

Rola magnezu w nadciśnieniu tętniczym wtórnym

W przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu może dojść do hipomagnezemu, chociaż stężenie magnezu w surowicy krwi jest najczęściej prawidłowe [30–32]. Natomiast stężenie magnezu wewnątrzkomórkowego $[Mg^{2+}]_i$ jest zwykle znacznie obniżone [32]. Nie zaobserwowano jednak, aby korelowało ono z wartościami ciśnienia tętniczego, stężeniem magnezu w moczu, stężeniem reniny lub aldosteronu. Wartości $[Mg^{2+}]_i$ pozostają również podobne w przebiegu gruczolaka i obustronnego przerostu nadnerczy. Do rozwoju hipomagnezemu może się przyczynić nadmierna utrata magnezu z moczem spowodowana jego zwiększonym wydzielaniem do światła cewek, aktywacją wymiennika Na^+/Mg^{2+} lub bliżej nieokreślonymi mechanizmami genowymi [32]. Niedobór magnezu może więc być jedną z przyczyn rozwoju nadciśnienia tętniczego poprzez mechanizmy przedstawione powyżej. Ostatnio szczególnie podkreśla się powiązanie hiperaldosteronizmu i hipomagnezemu ze wzmożoną produkcją wolnych rodników, której sprzyja nadmiar śródkomórkowego wapnia [33, 34]. Przyczynowe leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu prowadzi do ustąpienia zaburzeń homeostazy magnezu. Runyan i wsp. [35] badali efekt działania samego spironolaktonu i stosowanego łącznie z hydrochlorotiazidem w terapii hiperaldosteronizmu. Połączenie obu leków powodowało silniejszą normalizację zaburzeń homeostazy magnezu i wapnia oraz zmniejszało stres oksydacyjny, obniżając nasilenie stanu zapalnego w naczyniach krwionośnych, niż podawanie samego spironolaktonu [35].

Kolejną przyczyną nadciśnienia tętniczego wtórnego, w którym obserwuje się zaburzoną gospodarkę magnezu, są przewlekłe choroby nerek. Postępująca niewydolność nerek najczęściej prowadzi do wzrostu stężenia magnezu w surowicy krwi [36–39], głównie poprzez zmniejszenie magnezurii [40]. Jednak u niektórych chorych, zwłaszcza z nefropatią cukrzycową, obserwuje się stany hipomagnezemu [41, 42]. Rozważa się kilka mechanizmów prowadzących do rozwoju hipomagnezemu w cukrzycy. Ujemny bilans magnezu powoduje przede wszystkim magnezuria rozwijająca się jako konsekwencja diurezy osmotycznej oraz upośledzonej reabsorpcji magnezu. Do upośledzenia reabsorpcji tego jonu prowadzi uszkodzenie nefronu przez nasiloną glukozurię oraz insulinooporność. Udowodniono bowiem, że napływ magnezu do wnętrza komórki zachodzi również pod wpływem insuliny, co zostaje zakłócone w stanach

insulinooporności [43]. Niektórzy autorzy zalecają więc doustną suplementację magnezu już we wczesnych okresach cukrzycy i okresową kontrolę stężenia tego pierwiastka w surowicy krwi w niewydolności nerek [44, 45]. Zdaniem tych autorów prowadzi to nie tylko do wzrostu insulinowrażliwości, ale i zmniejsza ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe [43].

U pacjentów z nadczynnością tarczycy stwierdza się obniżone stężenie magnezu w surowicy krwi oraz magnezu wewnątrzkomórkowego. Prowadzi do tego nasiloną utratę magnezu z moczem. Stężenie magnezu w surowicy krwi oraz stężenie wewnątrzkomórkowe nie korelują z długością trwania ani z nasileniem zaburzeń hormonalnych. Leczenie nadczynności tarczycy prowadzi do normalizacji $[Mg^{2+}]_i$, $[Mg^{2+}]_e$ oraz do zmniejszenia magnezurii [46–48]. Nie oceniano dotychczas wpływu doustnej suplementacji magnezu na ciśnienie tętnicze o osób z nadczynnością tarczycy.

Kolejną z przyczyn nadciśnienia tętniczego wtórnego, którą wiąże się z hipomagnezemią, jest alkoholizm. Chociaż stężenie magnezu w surowicy krwi u alkoholików może być w normie, to stężenie magnezu zjonizowanego w surowicy oraz wewnątrzkomórkowego jest zmniejszone [49, 50]. Już kilkutygodniowe spożywanie alkoholu prowadzi do rozwoju hipomagnezemu, głównie poprzez nasiloną magnezurię [51]. Deficyt magnezu wywołuje nadciśnienie tętnicze poprzez zwiększenie oporu obwodowego oraz nadmierną odpowiedź presyjną na wazokonstryktory. Uważa się, że wewnątrzkomórkowy niedobór Mg^{2+} upośledza funkcjonowanie ATP-azy Na^+/K^+ oraz ATP-azy Ca^{2+} , prowadząc do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} [51, 52]. Doustna suplementacja magnezu zapobiega rozwojowi nadciśnienia tętniczego oraz prowadzi do obniżenia ciśnienia w przypadku nadciśnienia towarzyszącego alkoholizmowi [52].

Zaobserwowano, że nadciśnienie indukowane ciążą występuje częściej u kobiet spożywających mniejsze ilości magnezu od zalecanych [53, 54]. Wiąże się to często z niskim statusem socjoekonomicznym. Wartości $[Mg^{2+}]_i$ i $[Mg^{2+}]_e$ są obniżone u wszystkich kobiet w ciąży [55–58]. Stężenie magnezu u kobiet w stanie przedzruciawkowym w porównaniu ze zdrowymi kobietami w ciąży jest podobne [55–59], chociaż może być obniżone [60], a nawet podwyższone [61]. Stężenie magnezu u kobiet w ciąży obniża się wraz z czasem jej trwania, a proces ten zachodzi szybciej u kobiet ze stanem przedzruciawkowym [56]. W badaniu *Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia* (MAGPIE) udowodniono, że stosowanie magnezu u kobiet ze stanem przedzruciawkowym zmniejsza częstość rozwoju rzucałki

o 58%, a jeśli ona wystąpi, to redukuje śmiertelność ciężarnych o 45% [62]. Magnez działa głównie poprzez zmniejszenie oporu obwodowego, zwiększa rzut serca i obniża ciśnienie tętnicze. Ponadto zwiększa przepływ krwi przez obkurczone naczynia krwionośne w ośrodkowym układzie nerwowym — zmniejsza tak zwane niedokrwienie magnezowe (*magnesium ischaemia*), poprawiając upośledzone funkcjonowanie ATP-azy Na^+/K^+ i ATP-azy Ca^{2+} w naczyniach krwionośnych [63, 64].

Suplementacja magnezu a ciśnienie tętnicze

Według Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie, zalecana dzienna dawka magnezu dla kobiet to 300 mg, a dla mężczyzn — 370 mg. Kobiety ciężarne powinny spożywać 350 mg, a karmiące — 380 mg [65]. Zalecana ilość spożywanego Mg^{2+} zgodna z RDA (*Recommended Dietary Allowances*) to 320 mg dla kobiet i 420 mg dla mężczyzn. Kobiety ciężarne powinny spożywać 6 mg/kg mc. magnezu [66]. Według badania przeprowadzonego przez Instytut Żywności i Żywienia w 2003 roku w Polsce, dieta mężczyzn pokrywa dzienne zapotrzebowanie, oprócz grupy najstarszych mężczyzn, którzy spożywają tylko 87,2% zalecanej normy [67]. Niestety, dieta większości kobiet w naszej populacji nie pokrywa dziennego zapotrzebowania magnezu. Podobne tendencje zaobserwowano również w krajach rozwiniętych. Stwierdzono, że średnie dobowe spożycie magnezu się zmniejsza [68]. W Stanach Zjednoczonych wynosiło ono około 475–500 mg na początku XX wieku [69], ale w latach 1989–1990 — już tylko 215 mg u kobiet i 283 mg u mężczyzn [68]. W Japonii w 1980 roku średnie spożycie dobowe magnezu wynosiło 240 mg [68].

Pokarmami, które zawierają najwięcej magnezu, są niełuskane ziarna, orzechy i rośliny strączkowe. Bogatym źródłem magnezu są również wszystkie rośliny zielone (magnez znajduje się w chlorofilu).

Magnez wchłania się w jelicie cienkim w 40–80% w zależności od zapotrzebowania. Do wnętrza enterocytów dostaje się na zasadzie dyfuzji biernej, a do krwi — za pomocą transportu aktywnego [70, 71].

Biorąc pod uwagę teoretyczne przesłanki wynikające z przedstawionych wcześniej badań eksperymentalnych, można założyć, że doustna suplementacja magnezu przyczyni się do obniżenia ciśnienia tętniczego. Jednak dane na ten temat są często niejednoznaczne i nawzajem się wykluczają.

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego oraz *Seventh Report of the Joint National Committee*

on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) zalecają stosowanie diety DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) [72–74]. Autorzy tego planu dietetycznego polecają spożywanie dużej ilości warzyw, owoców oraz produktów niskotłuszczowych. Dieta taka zawiera około 500 mg Mg^{2+} (dla planu dietetycznego 2100 kcal) i zdaniem autorów tego badania nie zaleca się doustnej suplementacji magnezu pod postacią gotowych preparatów. Większe znaczenie przypisuje się zmniejszeniu ilości spożywanego sodu niż zwiększonej konsumpcji produktów zawierających magnez [75]. Postępowanie zgodnie z zaleceniami diety DASH obniża ciśnienie tętnicze skurczowe o 6 mm Hg, rozkurczowe o 3 mm Hg [76] a według Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego nawet o 8–14 mm Hg [72].

W wielu badaniach potwierdzono hipotensyjne działanie jonu magnezu [77–81]. U większości pacjentów uczestniczących w tych badaniach występowało łagodne albo umiarkowane nadciśnienie tętnicze, chociaż część z nich miała prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego. W badaniach, które nie potwierdzają istotnej statystycznie pozytywnej korelacji między suplementacją magnezu a obniżeniem ciśnienia tętniczego, stwierdzono zmiany ciśnienia skurczowego od -7 do $+3$ mm Hg oraz rozkurczowego -7 do $+1$ mm Hg, a pacjenci otrzymywali 15–20 mmol/d. Mg^{2+} [82–85].

W badaniach, w których potwierdzono pozytywną zależność między suplementacją magnezu a jego działaniem hipotensyjnym, stwierdzono, że obniża on ciśnienie skurczowe o 3–12 mm Hg, a rozkurczowe o 3–8 mm Hg (pacjenci otrzymywali 10–40 mmol/d. Mg^{2+}) [77–81].

Suplementacja magnezu powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego proporcjonalnie do zastosowanej dawki [77]. Efekt hipotensyjny jest silniejszy u osób z wyjściowo wysokim ciśnieniem i stosujących leki hipotensyjne (szczególnie diuretyki tiazydowe i pętlowe). Podawanie magnezu u osób stosujących te leki obniża ciśnienie skurczowe nawet o 10 mm Hg [86].

Zaobserwowano, że u osób ze zmniejszonym stężeniem magnezu w moczu jego efekt hipotensyjny jest silniejszy. Redukcja stężenia magnezu w moczu jest w tym przypadku objawem jego ogólnoustrojowego niedoboru [68, 87, 88].

Nadmierna zawartość sodu w diecie i alkoholizm nie wpływają ujemnie na skuteczność działania hipotensyjnego magnezu. W wielu badaniach potwierdzono, że efekt ten jest silniej wyrażony u starszych pacjentów, bez względu na płeć [68].

Doustna suplementacja magnezu powoduje wzrost jego stężenia w surowicy krwi, moczu, krwinkach czerwonych (RBC Mg), a także nasila odkomórkowy prąd Na^+ , prowadząc do spadku stężenia

Na⁺ w krwinkach czerwonych (RBC Na). Potwierdzono istotną statystycznie korelację między wzrostem współczynnika K_{OS} (K_{OS} — obrazuje aktywność ATP-azy Na⁺/K⁺) a wzrostem stężenia magnezu w krwinkach czerwonych oraz między wzrostem współczynnika K_{OS} a spadkiem ciśnienia tętniczego. Nie udowodniono natomiast istnienia zależności między stężeniem magnezu w surowicy krwi a wartościami ciśnienia tętniczego. Magnez zwiększa więc aktywność pompy Na⁺/K⁺, prowadząc do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia Na⁺, co pobudza napływ jonów Na⁺ przez wymiennik Na⁺/Ca²⁺. W konsekwencji prowadzi to do spadku wewnątrzkomórkowego stężenia Ca²⁺, powodując redukcję napięcia ścian naczyń i oporu obwodowego. Stwierdzono, że im mniejszy jest wyjściowo K_{OS} i RBC Na, czyli im mniejsza jest aktywność pompy Na⁺/K⁺, tym silniejsza jest działanie hipotensyjne magnezu [78].

Istnieje również zależność między stanem układu renina-angiotensyna-aldosteron a efektywnością działania magnezu w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. U pacjentów z prawidłową lub podwyższoną aktywnością reninową osocza doustna podaż magnezu powoduje spadek ciśnienia tętniczego, podczas gdy u osób z niską aktywnością reninową osocza lub niską wrażliwością na sól brakuje odpowiedzi hipotensyjnej lub może dojść wręcz do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego (u tych pacjentów hipotensyjnie działa Ca²⁺) [86, 89–91]. Według Resnicka [91] należy więc spodziewać się korzyści z suplementacji magnezu u osób, które skutecznie są leczone inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagonistami receptora AT₁ lub β-adrenolitykami, ponieważ ich skuteczne działanie jest pośrednią informacją o wzmożonej aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Diuretyki, często stosowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym, mogą także prowadzić do hipomagnezemii [92]. Może to sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza u chorych z przerostem lewej komory. Od dawna jest znany związek między zaburzeniami rytmu serca a hipomagnezemią. Shiga i wsp. [93] na podstawie metaanalizy 17 badań wykazali, że profilaktyczne stosowanie preparatów magnezu u chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca, a ryzyko wystąpienia migotania przedsionków zmniejsza się o 29%.

Stwierdzono, że doustna suplementacja magnezu prowadzi również do zmniejszenia aktywności układu współczulnego, co wyraża się spadkiem stężenia noradrenaliny w moczu [90]. Niektórzy autorzy sugerują więc, aby dołączać magnez do terapii hipotensyjnej u pacjentów nadmiernie ekspozowanych na stres [94].

Ostatnie doniesienia wskazują na związek między dobowym spożyciem magnezu a ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego. He i wsp. [95] podczas 15-letniej obserwacji 4637 pacjentów udowodnili, że ryzyko wystąpienia poszczególnych elementów zespołu metabolicznego, w tym podwyższonego ciśnienia tętniczego, zmniejsza się zależnie od zwiększania dobowej dawki magnezu. Song i wsp. [96] oceniali ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego u kobiet powyżej 45 roku życia w zależności od zawartości magnezu w diecie. Spożywanie dużych dawek Mg (średnio 422 mg) zmniejszało chorobowość o 27% w porównaniu z dietą zawierającą 252 mg magnezu. Ponadto zaobserwowano istotną ujemną korelację między stosowaniem magnezu a stężeniem białka C-reaktywnego. Niższe stężenie białka ostrej fazy oraz mniejsze ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego w zależności od spożycia dużych dawek magnezu było szczególnie widoczne u kobiet otyłych (BMI > 25 kg/m²) oraz u palących lub byłych osób palących. Magnez zmniejsza więc ryzyko rozwoju poszczególnych składowych zespołu metabolicznego oraz zmniejsza nasilenie procesu zapalnego, obniżając ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe.

Skutki terapeutyczne stosowania magnezu w nadciśnieniu tętniczym

Większość towarzystw naukowych zajmujących się tematyką nadciśnienia tętniczego nie porusza w swych rekomendacjach kwestii stosowania magnezu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jedynie Kanadyjskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego w wytycznych z 1999 roku podejmuje tematykę suplementacji magnezu, nie zalecając jej jednak ani u osób z nadciśnieniem tętniczym (stopień rekomendacji B), ani w prewencji jego rozwoju (stopień rekomendacji B) [97].

W badaniach eksperymentalnych, a także w większości badań klinicznych potwierdzono jednak skuteczność magnezu jako leku hipotensyjnego. Ponieważ etiopatogeneza nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest złożona, nie wszyscy pacjenci reagują jednakowo na jego suplementację. Można wyróżnić kilka sytuacji klinicznych chorych z nadciśnieniem tętniczym, w których stosowanie preparatów magnezu może przynieść korzyść, a mianowicie:

- długotrwałe stosowanie diuretyków tiazydowych lub pętlowych;
- podejrzenie nadciśnienia wysokoreninowego;
- pierwotny hiperaldosteronizm;
- nadciśnienie w przebiegu cukrzycy;
- nadciśnienie wywołane nadużywaniem alkoholu;
- zespół metaboliczny;
- ciąża, a zwłaszcza stan przedrzucawkowy lub rzucawka.

Wszystkim chorym z nadciśnieniem tętniczym powinno się zalecać urozmaiconą, bogatą w magnez dietę (najlepiej zbliżoną do diety DASH), zwłaszcza kobietom, które według Instytutu Żywności i Żywienia nie spożywają odpowiednich ilości magnezu.

Skuteczność działania hipotensyjnego magnezu nie jest duża, więc nie może on być jedynym lekiem w terapii nadciśnienia tętniczego. Może on być jednak istotnym elementem uzupełniającym terapię.

Streszczenie

Niedobór magnezu, ważnego kationu wewnątrzkomórkowego, może mieć istotne znaczenie w rozwoju i przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Mimo prawidłowego stężenia magnezu w surowicy krwi, może istnieć jego niedobór wewnątrzkomórkowy, który usposabia do nadciśnienia tętniczego i zespołu metabolicznego. Stanom hipomagnezemu towarzyszy nieprawidłowa czynność śródbłonna i komórek mięśniówki gładkiej naczyń, co prowadzi do wzrostu oporu obwodowego.

Omówiono również hipomagnezemię w przebiegu nadciśnienia tętniczego wywołanego przerostem kory nadnerczy, stanów przedrzucawkowych, niektórych nefropatii oraz nadmiernego spożycia alkoholu.

Suplementacja magnezu zmniejsza ryzyko rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego oraz wpływa korzystnie na przebieg nadciśnienia tętniczego oraz niektórych postaci nadciśnienia tętniczego wtórnego. Stosowanie magnezu przynosi jednak korzyści tylko u niektórych chorych, co obrazuje różnorodność patomechanizmów występujących w nadciśnieniu tętniczym. Można go wykorzystywać jako uzupełnienie terapii hipotensyjnej, zwłaszcza opartej na podawaniu diuretyków, lub w prewencji zaburzeń rytmu serca. Suplementacja magnezu może być także wskazana w stanach przedrzucawkowych oraz w nadciśnieniu tętniczym wywołanym nadmiernym spożyciem alkoholu.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, magnez, pierwotny przerost nadnerczy, stany przedrzucawkowe
Nadcisnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 6, strony 536–544.

Piśmiennictwo

1. Touyz R.M. Magnesium and hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertension* 2006; 15 (2): 141–144.
2. Laurant P., Touyz R.M. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1177–1191.

3. Gums J.G. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2004; 61 (15): 1569–1576.
4. Hajek M., Palyzova D., Korinek M. i wsp. Concentrations of free Mg^{2+} , pH and ^{31}P MR Metabolite Ratios in calf muscles of healthy controls and patients with primary juvenile hypertension. *Physiol. Res.* 2002; 51: 159–167.
5. Touyz R.M. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol. Aspects. Med.* 2003; 24 (1–3): 107–136.
6. Wells I.C., Agrawal D.K., Anderson R.J. Abnormal magnesium metabolism in etiology of salt-sensitive hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.* 2004; 98 (2): 97–108.
7. Delva P.T., Pastori C., Degan M. Intralymphocyte free magnesium in a group of subjects with essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28 (3): 433–439.
8. Maier J.A., Bernardini D., Rayssiguier Y. Mazur A. High concentrations of magnesium modulate vascular endothelial cell behaviour in vitro. *Biochim. Biophys. Acta* 2004; 1689 (1): 6–12.
9. Szabo C., Hardebo J., Salford L. Role of endothelium in the response of human intracranial arteries to a slight reduction of extracellular magnesium. *Exp. Physiol.* 1992; 77: 209–211.
10. Szabo C., Forago M., Dora R. i wsp. Influence of extracellular magnesium on the contractile and endothelium-dependent dilatory responses of feline mesenteric arteries. *Acta Physiol. Hungar.* 1991; 18: 19–26.
11. Miyagawa K., Dohi Y., Kojima M. Magnesium removal impairs the regulatory role of endothelium. *Hypertens. Res.* 2000; 23 (6): 669–751.
12. Berton N., Laurant P., Hayoz D. i wsp. Magnesium supplementation and deoxycorticosterone acetate — salt hypertension: effect on arterial mechanical properties and on activity of endothelin-1. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 80 (60): 553–561.
13. Maier J.A., Malpuech-Brugere C., Zimowska W. i wsp. Low magnesium promotes endothelial dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochem. Biophys. Acta* 2004; 1689 (1): 13–22.
14. Mulvany M.J., Baumbach G.L., Aalkjaer C. i wsp. Vascular remodeling. *Hypertension* 1996; 28: 505–506.
15. Kisters K., Wessels F., Kuper H. i wsp. Increased calcium and decreased magnesium concentrations and a increased calcium/magnesium ratio in spontaneously hypertensive rats versus Wistar-Kyoto rats: relation to atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (1): 52–58.
16. Touyz R.M., Laurant P., Schiffrin E.L. Role of Mg^{2+} on Ca^{2+} responses to vasopressin in vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 284: 998–1005.
17. Yang Z.W., Wang J., Zheng T. i wsp. Low Mg^{2+} induces contraction and $[Ca^{2+}]$ rises in cerebral arteries: roles of Ca^{2+} , PKC and PI3. *Am. J. Physiol.* 2000; 279: H2898–H2907.
18. Touyz R.M., Yao G. Up-regulation of vascular and renal mitogen-activated protein kinases in hypertensive rats is normalized by inhibitors of the Na^+/Mg^{2+} exchanger. *Clin. Sci.* 2003; 105: 235–242.
19. Hamagouchi A., Kim S., Izumi Y. Chronic activation of glomerular mitogen-activated protein kinases in Dahl salt-sensitive rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 39–46.
20. Touyz R.M., Schiffrin E. Activation of the Na^+/H^+ exchanger modulates angiotensin II-stimulated Na^+ -dependent Mg^{2+} transport in vascular smooth muscle cells in genetic hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 442–449.

21. Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy. *Eurpace* 2000; 2: 216–223.
22. Liebson P.R. Left ventricular hypertrophy. *Curr. Treat. Opt. Cardiovasc. Med.* 1999; 1: 219–230.
23. Sundström J., Lind L., Nyström N. i wsp. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000; 101: 2595–2600.
24. Resnick L.M. Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity and diabetes: a unifying theme. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 3: S78–S85.
25. Mervaala E.M., Himberg J.J., Laakso J. i wsp. Beneficial effects of potassium- and magnesium-enriched salt alternative. *Hypertension* 1992; 19: 535–540.
26. Malpuech-Brugere C., Nowacki W., Daveau M. i wsp. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 2000; 1501 (2–3): 91–98.
27. Mazur A., Maier J.A., Rock E. i wsp. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Biochim. Biophys. Acta* 2006 Apr 19 posted online.
28. Morishita R. Is vascular endothelial growth factor missing link between hypertension and inflammation. *Hypertension* 2004; 44: 253–254.
29. Pualetto P., Ratazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 850–853.
30. Delva P., Pastori C., Degan M. Intra lymphocyte free magnesium in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2000; 35: 113–117.
31. Resnick L.M., Laragh J.H. Calcium metabolism and parathyroid function in primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 1985; 78: 385–390.
32. Horton R., Biglieri E.G., Capra C. i wsp. Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium. *J. Clin. Endocrinol.* 1962; 22: 1187–1192.
33. Chhokar V.S., Sun Y., Bhattacharya S.Y. i wsp. Hyperparathyroidism and the paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005; 111: 871–878.
34. Schiffrin E.L., Touyz R.M. Calcium, magnesium and oxidative stress in hyperaldosteronism. *Circulation* 2005; 111: 830–831.
35. Runyan A.I., Sun Y., Bhattacharya S.K. Responses in extracellular and intracellular calcium and magnesium in aldosteronism. *J. Lab. Clin. Med.* 2005; 146 (2): 76–84.
36. Sharma S.K., Singh R., Patney N.L. Serum magnesium levels in chronic renal failure. Clinical significance and correlation with sodium, potassium and calcium. *J. Assoc. Physicians. India* 1990; 8 (38): 569–571.
37. Mountokalakis T.D. Magnesium metabolism in chronic renal failure. *Magnes. Res.* 1990; 3 (2): 121–127.
38. Głuszek J. Plasma and erythrocyte magnesium levels in patients with chronic renal failure. *Pol. Med. Sci. Hist. Bull.* 1976; 15–16 (4): 353–358.
39. Pietrzak I., Bladek K., Bulikowski W. Comparison of magnesium and zinc levels in blood in end stage renal disease patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis. *Magnes. Res.* 2002; 15 (3–4): 229–236.
40. Głuszek J. Renal excretion of magnesium in chronic renal failure. *Pol. Med. Sci. Hist. Bull.* 1976; 15–16 (4): 359–362.
41. Dewitte K., Dhondt A., Giri M. i wsp. Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 2503–2505.
42. Chen C.C., Chen C.A., Chau T. i wsp. Hypokalaemia and hypomagnesaemia in an oedematous diabetic patient with advanced renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (10): 2271–2273.
43. Hans P.Ch., Sialy R., Bansal D.D. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Curr. Science* 2002; 83 (12): 1456–1463.
44. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S1–S147.
45. American Diabetes Association: Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): S36–S46.
46. Disashi T., Iwaoka T., Inoue J. i wsp. Magnesium metabolism in hyperthyroidism. *Endocr. J.* 1996; 43 (4): 397–402.
47. McCaffrey C., Quamme G.A. Effects of thyroid status on renal calcium and magnesium handling. *Can. J. Comp. Med.* 1984; 48: 51–57.
48. Jones J.E., Desper P.C., Shane S.R. i wsp. Magnesium metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J. Clin. Invest.* 1966; 45 (6): 891–900.
49. Hristova E.N., Rehak N.N., Cecco S. i wsp. Serum ionized magnesium in chronic alcoholism: is it really decreased? *Clin. Chem.* 1997; 43 (2): 394–399.
50. Wu C., Kenny M.A. Circulating total and ionized magnesium after ethanol ingestion. *Clin. Chem.* 1996; 42 (4): 625–629.
51. Altura B.M., Altura B.T. Role of magnesium and calcium in alcohol-induced hypertension and strokes as probed by in vivo television microscopy, digital image microscopy, optical spectroscopy, ³¹P-NMR, spectroscopy and unique magnesium ion-selective electrode. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1994; 18 (5): 1057–1068.
52. Hsieh S.T., Sano H., Saito K. i wsp. Magnesium supplementation prevents the development of alcohol-induced hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 175–182.
53. Markides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD000937.
54. Leela R., Yasodhaar P., Ramaraju M.B.B.S. i wsp. Calcium and magnesium in pregnancy. *Nutr. Res.* 1991; 11: 1231–1236.
55. Handwerker S.M., Altura B.T., Altura B.M. Ionized serum magnesium and potassium levels in pregnant women with preeclampsia and eclampsia. *Reproduc. Med.* 1995; 40: 201–208.
56. Standley C.A., Whitty J.E., Mason B.A. i wsp. Serum ionized levels in normal and preeclamptic gestation. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89: 24–27.
57. Sanders R., Konijnenberg A., Huijgen H.J. i wsp. Intracellular and extracellular ionized and total magnesium in preeclampsia and uncomplicated pregnancy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1998; 37: 55–59.
58. Boston J.L., Beauchenne R.E., Cruikshank D.P. Erythrocyte and plasma magnesium during teenage pregnancy: relationship with blood pressure and pregnancy-induced hypertension. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73: 169–174.
59. Renkel Y., Wiess M., Shefi M. i wsp. Mononuclear cell magnesium content remains unchanged in various hypertensive disorders in pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1994; 38: 220–222.
60. Seydoux J., Girardin E., Paunier L. i wsp. Serum and intracellular magnesium in normal pregnancy and in patients with preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 99: 207–211.
61. Kisters K., Niedner W., Fafwera I. i wsp. Plasma and intracellular Mg²⁺ concentrations in preeclampsia. *J. Hypertens.* 1990; 8: 303–306.
62. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia and their babies benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–1890.

63. Belfort M.A., Moise K.J. Effect of magnesium sulphate on maternal brain blood flow in pre-eclampsia. A randomized placebo controlled study. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1992; 67: 661–666.
64. Newman J.C., Amarasingham J.L. The pathogenesis of eclampsia: the “magnesium ischaemia” hypothesis. *Med. Hypotheses.* 1993; 40 (4): 250–256.
65. Ziemiański Ś. Normy żywienia człowieka — podstawy fizjologiczne. PZW, Warszawa 2001.
66. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy of Sciences, Washington 1997.
67. Instytut Żywności i Żywności. Badania indywidualnego spożycia żywności i stanu odżywienia w gospodarstwach domowych. Sprawozdanie z projektu TCP/POL/8921(A).
68. Kawano Y., Matsuoka H., Takishita Sh. i wsp. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1998; 32: 260–265.
69. Altura B.M., Altura B.T. Cardiovascular risk factors and magnesium: relationship to atherosclerosis, ischaemic heart disease and hypertension. *Magn Trace Lem.* 1991–1992; 10: 182–192.
70. Fine K.D., Santa Ana C.A., Porter J.L. Intestinal absorption of magnesium from food supplements. *J. Clin. Invest.* 1991; 121: 13–20.
71. Bijvelds M.J., Flik G., Kolar Z.I. Cellular Magnesium transport in the vertebrate intestine. *Mag. Res.* 1998; 11: 315–322.
72. Zasady postępowania w naciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego. *Naciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A): A5–A21.
73. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
74. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Circulation* 2003; 42 (6): 1206–1252.
75. Harsha D.W., Lin P.H., Obarzanek E. i wsp. Dietary approaches to stop hypertension: a summary of study results. DASH Collaborative Group. *J. Am. Diet. Assoc.* 1999; 99: S35–S39.
76. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M. i wsp. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 3–10.
77. Jee S.H., Miller E.R., Guallar E. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15 (8): 691–696.
78. Motoyama T., Sano H., Fukuzaki H. Oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 227–232.
79. Widman L., Wester P.O., Stegmyr B.K. i wsp. The dose dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium: a double blind placebo controlled cross-over study. *Am. J. Hypertens.* 1993; 641–645.
80. Witteman J.C.M., Grobee D.E., Dekx F.H.M. i wsp. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 129–135.
81. Wu G., Tian H., Han K. i wsp. Potassium, magnesium supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2006; 28: 489–497.
82. Mizushima S., Cappuccio F.P., Nichols R. i wsp. Dietary magnesium intake and blood pressure: a qualitative overview of the observational studies. *J. Hum. Hypertens.* 1998; 12: 447–453.
83. Ferrara L.A., Iannuzzi R., Costaldo A. i wsp. Long-term magnesium supplementation in essential hypertension. *Cardiology* 1992; 81: 25–33.
84. Cappuccio F.P., Markandu M.D., Beynon G.W. i wsp. Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. *BMJ* 1985; 291: 235–238.
85. Beyer F.R., Dickinson H.O., Nicolson D.J. Combined calcium, magnesium and potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 3: CD004805.
86. Purvis J.R., Movahed A. Magnesium disorders and cardiovascular diseases. *Clin. Cardiol.* 1992; 5: 556–568.
87. Rylander R., Arnaud M.J. Mineral water intake reduces blood pressure among subjects with low urinary magnesium and calcium levels. *BMC Public Health* 2004; 4: 56.
88. Lind L., Lithell H., Pollare T. i wsp. Blood pressure response during long-term treatment with magnesium is dependent on magnesium status. A double-blind, placebo-controlled study in essential hypertension and in subjects with high-normal blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 674–679.
89. Seelig M.S. Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestation. Magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 4G–21G.
90. Itoh K., Kawasaki T., Nakamura M. The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Br. J. Nutr.* 1997; 78: 737–750.
91. Resnick L.M. oral magnesium and hypertension: research and clinical application. *Clin. Res. Lab. News Cardiol.* First Quarter 1999.
92. Głuszek J., Raszeja-Wanic B., Grajek S. i wsp. Wpływ furosemidu na nerkowe wydalanie magnezu i jego stężenie w osoczu i krwinkach czerwonych u osób zdrowych i chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1976; 56: 505.
93. Shiga T., Wajima Z., Inoue T. i wsp. Review: magnesium prophylaxis after cardiac surgery reduces the risk of arrhythmia and atrial fibrillation. *Am. J. Med.* 2004; 17: 325–333.
94. Durlach J., Durlach V., Rayssiguier Y. i wsp. Magnesium and blood pressure. *Magn Res.* 1992; 5 (2): 147–153.
95. He K., Liu K., Daviglius M.L. i wsp. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006; 113: 1675–1682.
96. Song Y., Ridker P.M., Manson J.E. i wsp. Magnesium intake, C-reactive protein and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28: 1438–1444.
97. Burgess E., Lewanczuk R., Bolli P. i wsp. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. Recommendations on potassium, magnesium and calcium. *Can. Med. Assoc. J.* 1999; 160: 35–45.