

Magnézium – v zdraví a chorobe

V. Fedelešová

Súhrn

Magnézium je významný intracelulárny katión, slúži ako kofaktor pre viac ako 300 enzýmov zahrnutých do biologických procesov. Magnézium je súčasťou komplexu Mg-ATPázy a je esenciálny pre oxidatívnu fosforyláciu; má dôležitú úlohu v energetickom metabolizme, minerálnej homeostáze, kalciovom metabolizme a pre neuromuskulárnu a endokrinnú funkciu. V ľudskom tele je 50 až 60 % magnézia lokalizované v kostiach. Časť z týchto zásob je voľne zmeniteľná so sérom, preto kosť predstavuje zásoby magnézia. Zostatok magnézia je uložený hlavne intracelulárne, extracelulárne magnézium predstavuje len 1 % z celkových telesných zásob. Poruchy v homeostáze magnézia, hlavne jeho deficit, sú často príčinou rôznych ochorení.

Kľúčové slová

magnézium – deficit magnézia – hypermagnezémia – kardiovaskulárne ochorenia – DM 2. typu – NCMP

Summary

Magnesium – in health and disease. Magnesium is an important intracellular cation and serves as a cofactor for over 300 enzymes involved in biological processes. Magnesium is a component of the Mg-ATPase complex and is essential for oxidative phosphorylation; it has a role in energy metabolism, mineral homeostasis, calcium metabolism, and neuromuscular and endocrine function. In a human body, 50 to 60% of magnesium is located in the skeleton. Part of this reserve is readily exchangeable with the serum and, therefore, skeleton represents a reservoir for magnesium. The remaining magnesium is mainly intracellular; extracellular magnesium represents only 1% of the total magnesium content in the body. Disorders of magnesium homeostasis, its deficit in particular, cause various diseases.

Keywords

magnesium – magnesium deficiency – hypermagnesemia – cardiovascular disease – type 2 DM – stroke

METABOLIZMUS MAGNÉZIA

Magnézium je druhým významným intracelulárnym katiómom v tele. Jeho telesné zásoby sú približne 25 g. Približne 67 % zásob magnézia sa nachádza v kostiach, asi 31 % intracelulárne a len 1 – 2 % extracelulárne. Normálna sérová hladina je 0,7 – 1,1 mmol/l, z čoho asi 30 % je viazané na albumín. Hladina magnézia v sére (t.j. v extracelulárnom priestore) nereflektuje presne celkové telesné zásoby magnézia. Zatiaľ nie je dostupný test na detekciu „ionizovaného magnézia“, ktoré by presne reflektovalo celkové telesné zásoby [1]. Magnézium je esenciálny mikronutrient, získavame ho potravou, a to hlavne v listovej zelenine, orechoch, celozrnnej múke, strukovinách a rybách. Priemerný príjem magnézia u dospelého muža je okolo 320 mg denne a u žien 230 mg denne. Magnézium je absorbované črevnými epiteliálnymi kanálmi z čreva. Aktívna forma vitamínu D3 (kalcitriol) môže mierne zvýšiť absorpciu magnézia z čreva, aj keď sa zdá, že

absorpcia magnézia z čreva nie je závislá na kalcitriole [2]. V obličkách sa 97 % magnézia reabsorbuje v hrubom ascendentnom ramene Henleho kľučky, v proximálnom a v distálnom tubule špecifickými transportnými kanálmi pre magnézium. 3 % magnézia sa vylúči do moča. Zatiaľ hlavným regulátorom magnézia je jeho sérová koncentrácia ako taká, i keď sa predpokladala možná existencia magnézium-senzitívneho hormónu, ktorý sa však doteraz nedetekoval [2].

FUNKCIA MAGNÉZIA V ORGANIZME

Magnézium je potrebné pre viac ako 300 základných metabolických reakcií. Metabolizmus karbohydrátov a lipidov produkujúci energiu vyžaduje početné, na magnéziu závislé chemické reakcie. Magnézium je potrebné pre adenosín trifosfát (ATP) pri syntéze proteínov v mitochondriách. Pri metabolických procesoch, v ktorých sa vytvára energia, je potrebný komplex ATP s magnéziom (MgATP). Magnézium je nutné pri syn-

téze nukleových kyselín (DNA, RNA), proteosyntéze a tiež syntéze glutatiónu – dôležitého antioxidantu. Magnézium hrá štruktúrnu úlohu v kostiach, bunkových membránach a chromozómoch. V kostnom tkanive je časť magnézia pevne viazaná na apatit, časť je mobilizovateľná pri deficitných stavoch. Aktívny transport iónov, ako kalia a kalcia cez bunčné membrány tiež vyžaduje magnézium. Prostredníctvom tejto úlohy v ión-transportných systémoch magnézium pôsobí na vedenie nervových impulzov, svalovú kontrakciu a normálny rytmus srdca. Bunková signalizácia vyžaduje MgATP pre fosforyláciu proteínov a formáciu bunkových signalizačných molekúl cyklického adenosín monofosfátu (cAMP) [3].

HYPERMAGNEZÉMIA

Hypermagnezémia je zriedkavá pre schopnosť obličiek veľmi rýchlo odpovedať na zvýšenú sérovú hladinu magnézia. Hlavnými symptómami hypermagnezémie sú letargia, konfúzia, arytmie a sva-

Tab. 1. Diferenciálna diagnóza hypomagnezémie.**Znížený príjem**

hladovanie, anorexia, alkoholizmus, prolongovaný pooperačný stav

Redistribúcia z extracelulárnej do intracelulárnej tekutiny

po liečbe diabetickej ketoacidózy inzulínom, „syndróm hladnej kosti“ po paratyreodectómii, stav prebytku katecholamínov ako pri vysadení príjmu alkoholu (ETOH withdrawal syndrome), akútna pankreatitída, excesívna laktácia

Znížená absorpcia

špecifická GI magnéziová maloabsorbpcia, generalizovaný maloabsorbčný syndróm po extezívnej resekcii čreva, difúzne črevné ochorenia, chronická hnačka, abúzus laxatív

Extrarenálne faktory, ktoré zvyšujú magneziumúriu

- *liekmi indukované straty*: diuretiká (kľúčkové a tiazidové), aminoglykozidy, digoxín, cisplatina, amfotericin B, cyklosporín
- *hormónmi indukovaná magneziumúria*: aldosteronizmus, hypertyreoidizmus, hyperparatyreoidizmus
- *iónmi alebo nutrientami indukované tubulárne straty*: hyperkalciúria, expanzia extracelulárnej tekutiny

Renálne faktory

akútne renálne zlyhanie pri chronickej nefropatii, akútna tubulárna nekróza (polyurická fáza), renálna tubulárna acidóza, trasplantácia obličiek, Barterov syndrom

lová slabosť. Pri diferenciálnej diagnóze hypermagnezémie musíme pátrať po zvýšenom príjme, zníženej obličkovej exkrécii (pri poklese obličkových funkcií, objemovej deplécii, liečbe lítiom, ktorá môže poškodiť obličkové funkcie), zriedka pri redistribúcii pri acidóze. Magnézium obsahujú voľno predajné anacidá, laxatíva a rastlinné prípravky. Liečba pozostáva z vysadení uvedených prípravkov a doplnení objemu. V ťažkých prípadoch, špeciálne u pacientov s obličkovým ochorením, je vhodná liečba dialýzou. Pri arytmiách a zvýšenej hladine magnézia podávame infúzie s kalcium na stabilizáciu kardiálnych membrán [4].

DEFICIT MAGNÉZIA

V kontraste s hypermagnezemiou, ktorá sa vyskytuje menej často, hypomagnezemia je častá. V jednej štúdiu sa u hospitalizovaných pacientov vyskytla v 7 % a v 20 % u pacientov hospitalizovaných na jednotke intenzívnej starostlivosti [5]. Symptómy hypomagnezémie sú apatia, depresia, delirium, záchvaty a parestézie, tremor, svalová slabosť, pozitívny je Trousseau a Chostekov príznak, spontánne karpopedálne spazmy, ventrikulárne aj predsieňové arytmie.

Zvýšená je senzitivita k digoxínu, ktorá znova vyvoláva vznik arytmie. Hypomagnezemia je veľmi často spojená s abnormálnosťami iných elektrolytov včítane hypokaliémiou, a to až u 40 % pacientov, a tiež s hyponatrémiou, hypokalcémiou a hypofosfatémiou [5]. Veľmi nízka sérová hladina vždy indikuje deficit, avšak normálne sérové hladiny môžu byť spojené so znížením ionizovaného magnézia alebo tiež voľného magnézia. Nízka močová frakčná exkrécia magnézia (< 2 %) môže byť nápomocná pri diagnóze hypomagnezémie u pacientov s hraničnou hladinou sérového magnézia. Na hypomagnezémii musíme vždy myslieť u pacientov s refrakternou hypokalcémiou a hypokaliémiou, a hladinu sérového magnézia treba rutínne vyšetrovať u alkoholikov, u pacientov s chronickou diuretickou liečbou (u tiazidových a u kľúčkových diuretik) a u pacientov liečených digoxínom, aminoglykozidovými antibiotikami, amfotericínom B, cisplatinou a cyklosporínom [4]. Diferenciálna diagnóza hypomagnezémie je uvedená v tab. 1. Príčinou hypomagnezémie môže byť aj znížený príjem v potrave, vyskytujúci sa často u starších ľudí, pri zníženej gastrointestinálnej

absorbpcii alebo hnačkách a pri zvýšených stratách močom. Ťažká hypomagnezemia je obvyčajne spôsobená kombináciou uvedených faktorov. Pri hypomagnezémii suplementujeme magnézium podľa závažnosti stavu. Intravenózne magnézium sulfát aplikujeme pri akútnych stavoch, inak ho podávame perorálne. Magnézium na perorálnu liečbu existuje v rôznych soliach, preto musíme vhodnosť prípravku posúdiť podľa množstva magnézia v uvedenej magnéziovej soli (napr. magnézium oxid v 500mg tablete obsahuje 250 mg magnézia, magnézium laktát v 500mg tablete obsahuje 51 mg magnézia, magnézium orotát – 500mg tableta obsahuje 32,8 mg magnézia) a tiež jeho biologickú dostupnosť po perorálnom použití. Dávka magnézia pri perorálnej suplementácii je približne 5 – 10 mg/kg/deň [6].

MAGNÉZIUM HRÁ VÝZNAMNÚ ÚLOHU I V PATOGENÉZE A LIEČBE VIACERÝCH OCHORENÍ**Akútny infarkt myokardu**

Magnézium je považované za prirodzeného kalciového antagonistu: periférneho a koronárneho vazodilatátora s antiagregačným účinkom, znižujúci reperfúzne poškodenie preventívne znížením kalciového preťaženia v ischemických myokardiálnych bunkách. Zvieracie modely akútneho infarktu myokardu (AMI) vykazovali evidenciu, že magnézium limituje veľkosť infarktového ložiska, keď sa podá infúzia magnézia pred alebo súčasne s reperfúziou, ale nie po reperfúzii. Tým dôjde k limitácii infarktového ložiska, potlačia sa život ohrozujúce dysrytmie a zlepšuje sa prognóza [7]. Tento predpoklad potvrdila štúdia LIMIT-2 (Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial), ktorá poukázala na veľký a štatisticky signifikantný pokles mortality, kardiálneho zlyhania, a dysrytmií, keď intravenózne magnézium bolo podané pacientom so suspektným AMI [8]. Ďalej magnézium bolo spojené so 16% relatívnou redukciou všetkých príčin úmrtí počas viac ako 2,7-ročného sledo-

vania. Tieto povzbudzujúce výsledky neboli potvrdené vo veľkej štúdií ISIS-4 [9].

Možným vysvetlením konfliktných výsledkov LIMIT-2 a ISIS-4 je načasovanie podania intravenózneho magnézia. Experimentálne údaje ukazovali, že kardioprotektívny účinok magnézia je závislý na prítomnosti vyššej koncentracii magnézia v čase reperfúzie. V štúdií ISIS-4 bolo magnézium podané neskoršie, ako sa objavili symptómy AMI (ISIS-4,8 hod a LIMIT-2,3 hod) a bolo podané po trombolytickej liečbe a nie pred ňou alebo s ňou [10]. Pre kontraverzie týchto dvoch štúdií bola vykonaná štúdia MAGIC (the MAGnesium In Coronaries), aby potvrdila benefit podania magnézia u špecifickej vysoko rizikovej skupiny pacientov nad 65 rokov, ktorí neboli vhodní na trombolýzu alebo angioplastiku. Jednalo sa o dvojito zaslepenú randomizovanú klinickú štúdiu, do ktorej po randomizácii bolo zahrnutých 6 213 pacientov s podozrením na AMI s eleváciou ST segmentu, alebo novo diagnostikovaným blokom ľavého Tawarovho ramienka. Pacienti dostávali infúziu magnézia, alebo placebo do šiestich hodín od začiatku symptómov. Všetci pacienti dostávali štandardnú liečbu pre AMI. Benefit magnézia nebol v tejto štúdií jednoznačne potvrdený [11]. Autori článku zhodnocujúceho uvedené štúdie filozoficky uzatvárajú túto tému: „Jedna vec je konštantná v medicíne: Dnešná istota je zajtra mýtom a včerajší mýtus býva často realitou zajtra“ [10].

Koronárna choroba (CAD)

V malej dvojito slepej randomizovanej štúdií u pacientov s CAD, s optimálnymi hodnotami sérových lipidov bolo počas šiestich mesiacov podávané perorálne magnézium v dávke 30 mmol (Magnosolv-Granulat) a druhej polovici pacientov placebo. Bolo vyšetřované intracelulárne magnézium v sublingválnych bunkách. Orálne podávané magnézium u pacientov s CAD bolo spojené so významným zlepšením endotelovej funkcie meranej na brachiálnej artérii a zlepšením cvičebnej tolerancie [12].

V ďalšej štúdií orálne podávané magnézium inhibovalo formáciu trombu meraného pomocou trombocyto-dependentnej trombózy u pacientov so stabilnou CAD o 35 % [13]. Tento účinok sa javí nezávislý od agregácie trombocytov a ich aktivácie. Liečba magnézium na dávke závislo inhibuje rôznych agonistov agregácie trombocytov ako je napr. tromboxan a stimuluje syntézu prostacyklínov. Molekulárna báza týchto účinkov je pravdepodobne modulovaná redukcii mobilizácie intracelulárneho vápnika. Bolo tiež demonštrované, že hypomagnezémia selektívne poškodzuje uvoľňovanie oxidu dusnatého z koronárneho endotelu. Tieto účinky predstavujú potenciálny mechanizmus, ktorým magnézium môže zlepšiť výsledky u pacientov s CAD. Limitáciou štúdií bol relatívne nízky počet pacientov so stabilnou CAD a nižším kardiovaskulárnym rizikom. Štúdia však ukázala potenciálny mechanizmus, ako magnézium môže zlepšovať prognózu pacientov s CAD. Na významné potvrdenie týchto výsledkov sú nutné klinické štúdií s vyšším počtom pacientov [12,13].

Kongestívne zlyhanie srdca

Epidemiologické štúdií potvrdili, že u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca je hypomagnezémia veľmi častým nálezom, a to jednak v dôsledku diuretickej terapie (kľúčkové diuretiká, tiazidy), redukcii absorpcie magnézia, neurohumorálnymi poruchami. Digitális tiež môže zvyšovať deficit magnézia. Liečba magnézium zlepšuje klinické symptómy, zvyšuje prežívanie pacientov a tiež zlepšuje kvalitu života. V kontrolovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdií u pacientov s chronickým zlyhaním srdca NYHA IV, ktorí boli optimálne liečení pre základné ochorenie, adjuvantná liečba magnézium orotátom (6 000 mg prvý mesiac a 3 000 mg 11 mesiacov) viedla k zvýšeniu prežívania pacientov, zlepšeniu klinických symptómov a tiež zlepšeniu kvality života [14]. Magnézium orotát obsahuje okrem magnézia aj druhú aktívnu

zložku – kyselinu orotovú, ktorá je kľúčovým sprostredkovateľom pri biosyntéze pyridínov, zvyšuje dostupnosť nukleozidov potrebných pre tvorbu ATP v myokarde, zlepšuje energetický status a kontraktilitu myokardu [15].

Arytmie

Medzi arytmiie sprevádzajúce hypomagnezémia patria predsieňové extrasystoly, fibrilácia predsiení, junkčné tachykardie, komorové extrasystoly, komorová tachykardia, fibrilácia komôr. Typický je vznik komorovej tachykardie torsade de pointes u chorých s predĺženým QT intervalom, keď hypomagnezémia (tiež hypokalciémia) môžu byť priamo vyvolávajúcou príčinou. Bežná antiarytmická liečba je v týchto prípadoch neúčinná, alebo sa môže prejaviť proarytmický účinok antiarytmika. K ústupu arytmiie dôjde po intravenóznom podaní magnézia [6].

Hypertenzia

Zvýšená periférna rezistencia prítomná u hypertenzie dávala predpoklad, že liečba hypertenzie magnézium môže byť úspešná. Výsledky viacerých štúdií boli kontroverzné. Avšak u hypertonikov s hypomagnezémia v dôsledku nízkeho príjmu magnézia potravou alebo na chronickej diuretickej liečbe substitúcia magnézium viedla k dosiahnutiu nižšieho krvného tlaku ako u pacientov, ktorí magnézium nedostávali [16]. Dostačujúci príjem magnézia podporuje udržiavanie normálneho krvného tlaku.

Pre-eklampsia

U tehotných žien s pre-eklampiou liečba MgSO₄ významne redukuje vznik eklampsie [17].

Diabetes mellitus 2. typu

Magnézium je dôležitým kofaktorom kľúčových enzymatických reakcií pri metabolizme glukózy a inzulínovej homeostáze. V posledných rokoch rastie evidencia o spojitosti medzi hypomagnezémia a DM 2. typu. V klinickej štúdií Atherosclerosis Risk in Communities Study muži kaukazského

typu s hladinou sérového magnézia < 0,58 mmol/l mali 2-krát vyššiu incidenciu DM 2. typu ako muži so sérovou hladinou magnézia > 0,78 mmol/l [18]. Suplementácia magnéziom u diabetikov 2. typu vedie k zlepšeniu inzulínovej senzitivity a metabolickej kontroly [19]. Niekoľko klinických štúdií vykonaných u obéznych subjektov bez príznakov choroby ukázalo, že inzulínová rezistencia a hyperglykémia môže súvisieť s vývojom hypomagnezémie [20]. Inzulín pôsobí na zvýšenie renálnej reabsorpcie magnézia a inzulínová rezistencia môže exkréciu magnézia do moča zvyšovať [20]. V štúdií Sakaguchiho et al sa potvrdilo, že u diabetikov 2. typu s diabetickou nefropatiou je hypomagnezémia novým prediktorom progresie ochorenia do renálneho zlyhania [21].

Ischemická náhla mozgová príhoda (NCMP)

Magnéziom navodzuje vazodilatáciu ciev v CNS ako nešpecifický antagonistu napäťovo riadených vápnikových kanálov, tiež ako napäťovo riadený antagonistu NMDA-receptora, ako presynaptický inhibítor uvoľňovanie glutamátu a ako blokátor uvoľňovania katecholamínov. Potencuje účinok adenozínu a urýchľuje obnovu energetickej homeostázy po ischémii [22]. Nízka hypomagnezémia môže zvyšovať riziko NCMP [23]. Magnéziom poskytuje ochranu CNS po NCMP [24].

Migréna

Hypomagnezémia je u pacientov s migrénou signifikantne častejšia ako u zdravej populácie. Vykonané klinické štúdie dokladujú súvislosť hypomagnezémie s častotou atakov migrény. Suplementácia magnézia u týchto pacientov znižuje rekurenciu migrenóznych atakov [25,26].

Obličkové kamene

Alkalizačná terapia s magnéziom- alebo kalium-citrátom môže redukovať opakovanú tvorbu idiopatických kalcium oxalátových obličkových kameňov [27].

ZÁVER

Magnéziom hrá významnú úlohu v štruktúre a funkcii ľudského organizmu. Porucha homeostázy magnézia, hlavne deficit magnézia, vedie k mani-festácii rôznych ochorení, z ktorých via-ceré boli spomenuté v článku. V literatúre je popísaných viac klinických stavov (napr. astma [28], graviditou indukovaná kŕče dolných končatín [29]), avšak publikované výsledky klinických štúdií sú často protichodné. Pre jedno značné potvrdenie tejto súvislosti sú potrebné ďalšie randomizované klinické štúdie. Benefit suplementácie magnézia pri jeho deficite potvrdzuje klinická prax.

Literatúra

1. Innerarity S. Hypomagnesemia in acute and chronic illness. *Crit Care Nurs Q* 2000; 23(2): 1-19.
2. Wagner CA. Disorders of renal magnesium handling explain renal magnesium transport. *J Nephrol* 2007; 20(5): 507-511.
3. Rude RK, Shiels ME. Magnesium. In: Shiels ME, Shike M, Ross AC et al (eds). *Modern nutrition in health and disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 510-518.
4. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus and magnesium. *Prim Care* 2008; 35(2): 215-237.
5. Whang R, Oei TO, Wanatabe A. Frequency of hypomagnesemia in hospitalized patients receiving digitalis. *Arch Int Med* 1985; 145: 655-659.
6. Pavlišák V, Lazúrová I. Magnéziom – jeho význam pre klinickú prax. *Via Pract* 2006; 3(1): 37-40.
7. Baxter GF, Sumeray MS, Walker JM. Infarct size and magnesium: insight into LIMIT-2 and ISIS-4 from experimental studies. *Lancet* 1996; 348(9039): 284-298.
8. Woods KL, Fletcher S, Roffe C et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339(8809): 1553-1558.
9. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
10. Patrick S, Herbert M. When the MAGIC stops: magnesium in acute coronary syndromes – a lesson in medical humility. *Can J Emerg Med* 2004; 6(2): 123-125.
11. Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with AMI in the MAGIC Trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9341): 1189-1196.
12. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102(19): 2353-2358.
13. Shechter M. The role of magnesium as anti-thrombotic therapy. *Wien Med Wochenschr* 2000; 150(15-16): 343-347.
14. Stepura OB, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Int J Cardiol* 2009; 134(1): 145-147.

15. Pörto LC, de Castro CH, Savergnini SS et al. Improvement of energy supply and contractile function in normal and ischemic rat hearts by dietary orotic acid. *Life Sci* 2012; 90(13-14): 476-483.
16. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ et al. Lifestyle intervention to reduce raised blood pressure: a systemic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24(2): 215-233.
17. 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.
18. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ et al. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999; 159(18): 2151-2159.
19. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romano F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1147-1152.
20. Lecube A, Baena-Fustegueras JA, Fort JM et al. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subject. *PLoS One* 2012; 7(1): e30599.
21. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T et al. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetic Nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1591-1597.
22. Yang YC, Lee CH, Kuo CC. Ionic flow enhances low-affinity binding: a revised mechanistic view into Mg²⁺ block NMDA receptors. *J Physiol* 2010; 15(588): 633-650.
23. Ohira T, Peacock JM, Iso H et al. Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2009; 169(12): 1437-1444.
24. Meloni BP, Campbell K, Zhu H et al. In search of clinical neuroprotection after brain ischemia: the case for mild hypothermia (35 degrees C) and magnesium. *Stroke* 2009; 40(6): 2236-2240.
25. Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium. *J Neural Transm* 2012; 119(5): 575-579.
26. Pardutz A, Vecsei L. Should magnesium be given to every migraineur? No. *J Neural Transm* 2012; 119(5): 581-585.
27. Johri N, Cooper B, Robertson W et al. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract* 2010; 116(3): c159-c171.
28. Rowe BH, Camargo CA Jr. The role of magnesium sulphate in acute and chronic management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14(1): 70-76.
29. Nygaard IH, Valbr A, Pethick SV et al. Does oral magnesium substitution relieve pregnancy-induced leg cramps? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141(1): 23-26.

MUDr. Viera Fedelešová, CSc.

Ústav farmakológie
a klinickej farmakológie
SZU Bratislava
viera.fedelesova@szu.sk