

THE ROLE OF MAGNESIUM AND THE IMPORTANCE OF  
HYPOMAGNESEMIA IN HUMANSULOGA MAGNEZIJUMA I ZNAČAJ HIPOMAGNEZIJE U  
LJUDSKOM ORGANIZMUAna Opanković<sup>1,2</sup>, Srđan Milovanović<sup>1,2</sup>, Katarina Savić Vujović<sup>3</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za psihijatriju, Beograd, Srbija<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Beograd, Srbija**Correspondence:** ana.opankovic@gmail.com**Abstract**

Magnesium is the second most present cation in cells. The highest percentage of magnesium is found in bones (over 60%), slightly less in muscles and soft tissues. About 1% of magnesium is in circulation, present in three forms, of which the ionized one has the highest biological activity. Magnesium is active in almost every metabolic and biochemical process inside a cell. Magnesium homeostasis is essential for the optimal function of an organism.

Blood analysis is the simplest method of assessing magnesium status. Whole blood and its fractions (serum and plasma), as well as blood cells (erythrocytes, peripheral blood mononuclear cells and platelets), may be used to assess the content of magnesium in blood. The measurement of ionized magnesium is one of the latest and most precise methods since it assesses the status of the most biologically active form of magnesium. As the measurement is made from a peripheral blood sample, this method is relatively quick and simple which enables the rapid identification of persons with a deficiency of this important ion as well as the risk related to its deficiency.

Magnesium deficiency can be caused by poor diet, hormonal imbalance, electrolyte imbalance and numerous other factors. In situations of gradual development of hypomagnesemia, even a severe deficit can pass without visible signs. In most cases, a lack of magnesium begins with complaints in the form of nausea and a feeling of fatigue. Magnesium deficiency is associated with cardiovascular diseases, metabolic syndrome and diabetes, fibromyalgia and almost all CNS diseases. Based on the relationships between certain diseases and magnesium deficiency identified so far, a rapid assessment of the status of this important divalent cation in an organism would allow a better screening, more accurate diagnosis and faster recovery.

**Keywords:**magnesium,  
hypomagnesemia,  
measurement,  
diseases

## Sažetak

Magnezijum je drugi najzastupljeniji katjon u ćeliji. Najveći procenat magnezijuma je u kostima (preko 60%), dok ga nešto manje ima u mišićima i mekim tkivima. U cirkulaciji je oko 1% magnezijuma, podeljenog u tri oblika, od kojih jonizovani ima najveću biološku aktivnost. Magnezijum je uključen u gotovo svaki metabolički i biohemijski proces unutar ćelije. Homeostaza magnezijuma je neophodna za optimalno funkcionisanje organizma.

Analiza krvi predstavlja najjednostavniji metod procene statusa magnezijuma. Za merenje magnezijuma u krvi mogu se koristiti: puna krv i njene frakcije (serum i plazma), kao i ćelije krvi (eritrociti, mononuklearne ćelije periferne krvi i trombociti). Merenje jonizovanog magnezijuma je jedna od najnovijih i najpreciznijih metoda pošto procenjuje status biološki najaktivnije forme magnezijuma. Kako se merenje vrši iz uzorka periferne krvi ovaj metod je relativno brz i jednostavan, što omogućava brzu identifikaciju osoba sa nedostatkom ovog važnog jona i rizikom koji taj nedostatak nosi.

Nedostatak magnezijuma može biti uslovljen lošom ishranom, hormonskom neravnotežom, elektrolitnim disbalansom i brojnim drugim faktorima. U situacijama postepenog nastanka hipomagnezijemije čak i težak deficit može proći bez vidljivih znakova. Nedostatak magnezijuma u većini slučajeva počinje tegobama u vidu mučnine i osećajem umora, a povezuje se i sa kardiovaskularnim oboljenjima, metaboličkim sindromom i dijabetesom, fibromialgijom i gotovo svim bolestima centralnog nervnog sistema (CNS). Na osnovu do sada utvrđenih povezanosti određenih bolesti sa nedostatkom magnezijuma, brza procena statusa ovog značajnog dvovalentnog katjona u organizmu omogućila bi bolji skrining, precizniju dijagnostiku i brži oporavak.

### Ključne reči:

magnezijum,  
hipomagnezijemija,  
merenje,  
bolesti

## Uvod

Magnezijum je zemnoalkalni metal koji se u prirodi nalazi u sastavu ruda dolomita i magnezita. Najveći bioiskoristivi izvor magnezijuma u prirodi su reke i okeani, a najveća izmerena koncentracija magnezijuma je u Mrtvom moru (198 mmol/l) (1). U telu odrasle osobe srednje osteomuskularne građe ima od 20 do 28 grama magnezijuma (2). Najveći procenat magnezijuma je u kostima (preko 60%), dok ga nešto manje ima u mišićima i mekim tkivima. Sadržaj magnezijuma u kostima opada sa godinama. U slučaju hipomagnezijemije za nadoknadu je raspoloživo samo oko 30% koštanog magnezijuma. U cirkulaciji je oko 1% magnezijuma, podeljenog u tri oblika, od kojih jonizovani ima najveću biološku aktivnost (3). Magnezijum je, nakon kalijuma, najzastupljeniji katjon u ljudskim ćelijama. Koncentracija slobodnog magnezijuma u ćeliji je 0,5 - 1 mmol/l. Promenom homeostaze menja se i koncentracija magnezijuma (4).

## Resorpcija i izlučivanje magnezijuma

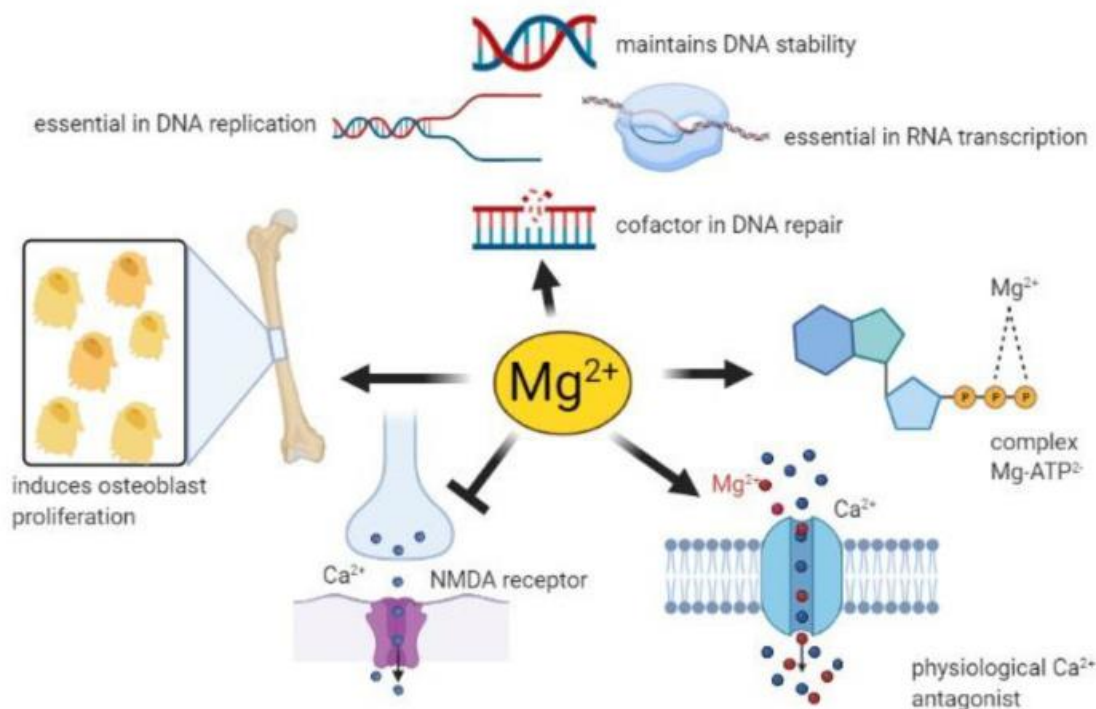
Magnezijum se resorbuje posredstvom digestivnog trakta. U najvećem procentu magnezijum iz hrane unosimo preko zelenog povrća, orašastih plodova, semenki i celih zrna žitarica. U prerađenoj hrani magnezijum je značajno redukovan. Desetina dnevnih potreba se obezbedi iz vode za piće. Preporučeni dnevni unos se razlikuje od uzrasta. Žene imaju manju potrebu za magnezijumom od muškaraca. Raspon preporučenih dnevnih doza za odrasle, pri uobičajenim dnevnim potrebama, kreće se od 310 do 420 mg (5).

Najveći procenat magnezijuma se apsorbuje u

tankom crevu paraćelijskim transportom ili preko receptorskih kanala koje koristi i kalcijum. Što je manji unos, veća je relativna apsorpcija. Manji deo unetog magnezijuma apsorbuje se u debelom crevu. Oko jedne trećine unetog magnezijuma se eliminiše fecesom (3,6). U održavanju homeostaze magnezijuma bubrezi imaju najvažniju funkciju. Filtracija magnezijuma je usklađena sa cirkardijalnim ritmom. Od ukupne količine filtriranog magnezijuma maksimalno do 5% se izluči, ostatak se reapsorbuje na nivou uzlaznog dela Henleove petlje. Na izlučivanje utiču brojni faktori, među kojima su nivo magnezijuma u plazmi, hormoni (paratireoidni, antidiuretски, insulin, kalcitonin, estrogen). Supstitucija estrogenom kod žena u postmenopauzi smanjuje izlučivanje magnezijuma. Oslobođanje paratireoidnog hormona povećava resorpciju magnezijuma u bubrezima i u crevima, kao i oslobođanje iz kostiju (7-10). Insulin, zavisno od doze, povećava koncentraciju magnezijuma u određenim tkivima (11). Nedostatak magnezijuma često je povezan sa nedostatkom kalijuma (7). U slučaju nedostatka magnezijuma, posredstvom pomenutih mehanizama od resorpcije do regulacije izlučivanja i povlačenja iz depoa, organizam pokušava da održi njegovu homeostazu.

## Uloga magnezijuma u organizmu i značaj hipomagnezijemije

**Magnezijum** je uključen u gotovo svaki metabolički i biohemijski proces unutar ćelije (**slika 1**) (12). Kao kofaktor učestvuje u više od 600 enzimskih reakcija. Učešćem u funkcionisanju adenzin-trifosfata (ATP) magnezijum posreduje u brojnim metaboličkim funkcijama



**Slika 1.** Uloga magnezijuma u ljudskom organizmu. (Preuzeto iz: Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021; 13(4):1136).

ćelije. Vezivanjem za ATP magnezijum obezbeđuje lakše oslobađanje i transfer fosfata (13). Homeostaza magnezijuma je neophodna za optimalan metabolizam ugljenih hidrata. Magnezijum je neophodan i u procesu glikolize, glukoneogeneze i fosforilacije respiratornog lanca. Njegov nedostatak često se dovodi u vezu sa tipom 2 dijabetesa melitusa, metaboličkim sindromom i gojaznošću (14). Kao kofaktor, keratin-kinaza obezbeđuje energiju za proizvodnju kreatina iz keratin-fosfata i adozin-difosfata (ADP) (12). Dok je ulazak magnezijuma u ćeliju zavisen od jonskih kanala, izlazak magnezijuma povezan je sa natrijum zavisnim mehanizmom inhibiranim amiloridom koji zavisi od cikličnog adozin-monofosfata (cAMP) unutar ćelija. Izlazak magnezijuma iz ćelije se povezuje sa kateholaminima ili hormonima koji povećavaju ćelijski nivo cAMP-a.

Magnezijum pozitivno utiče na aktivnost DNK i RNK polimeraze i time održava strukturu proteina, učestvuje u reparaciji nukleinskih kiselina i posreduje u mehanizmima ćelijske proliferacije (15). Strukturu i prirodnu konformaciju dvostruke spirale DNK održava tako što privlači negativno naelektrisane fosfatne grupe DNK i formira vodonične veze (16, 17). Reparacija DNK posredstvom enzima (ligaze, polimeraze beta i endonukleaze) zavisi od jona magnezijuma. Transkripcija RNK je zavisna od magnezijuma. Posreduje u ribozomalnim aktivnostima i pravilnom prepoznavanju kodona na transportnoj RNK (18). Zbog njegovog uticaja na stabilnost, replikaciju i reparaciju nukleinskih kiselina, nizak nivo magnezijuma se dovodi u vezu sa nastankom karcinoma (19).

Kako je najveći procenat magnezijuma deponovan u kostima, nedostatak magnezijuma je faktor rizika

za osteoporozu. Magnezijum direktno deluje na formiranje kristala hidroksiapatita, pa kosti usled hroničnog nedostatka magnezijuma postaju lomljive (20). Ovaj kation je povezan i sa funkcijom vitamina D i homeostaza ova dva parametra je međusobno uslovljena. Vitamin D utiče na apsorpciju magnezijuma iz creva, a magnezijum je neophodan za pretvaranje neaktivnog vitamina D u aktivnu formu (21). Povezanost magnezijuma, kalcijuma, fosfora i vitamina D je višestruka, a jednim delom zavisi i od funkcije parathormona (PTH). Koncentracija kalcijuma mehanizmom negativne povratne sprege utiče na lučenje PTH. Magnezijum, s druge strane, u slučaju blago sniženih koncentracija podstiče lučenje PTH, ali u slučaju teškog nedostatka blokira lučenje ovog hormona. Nivo magnezijuma posredstvom promene osetljivosti tkiva na PTH utiče i na koncentraciju D vitamina u serumu (22, 23). Hipomagnezijemija, između ostalog, može dovesti i do poremećaja bubrežne funkcije i nastanka kamena u bubregu (24).

Kako je koncentracija magnezijuma povezana i složenim mehanizmom regulisana promenom koncentracije kalcijuma i obrnuto, u slučaju nedostatka magnezijuma u ćeliji dolazi do promene koncentracije kalcijuma. U slučaju deficita magnezijuma zbog prodora kalcijumovih jona dolazi do aktivacije leukocita, makrofaga i proizvodnje proinflamatornih citokina. Nedostatak magnezijuma dovodi do oksidativnog stresa i inflamacije (25). Povećana peroksidacija lipida, do koje dolazi u slučaju hipomagnezijemije, utiče na razvoj dislipidemije.

Posredstvom međusobno uslovljene homeostaze magnezijuma i kalcijuma organizam kontroliše srčanu frekvenciju i dilataciju krvnih sudova. Prevencijom

zapaljenja, oksidativnog stresa i dislipidemije sprečava trombozu. Zbog narušavanja pomenute homeostaze usled hipomagnezijemije menja se vazomotorni tonus, što za rezultat ima skokove krvnog pritiska. Promene krvnog pritiska u slučaju hipomagnezijemije mogu nastati i usled povećane sinteze aldosterona, posredstvom angiotenzina II. Povećana proizvodnja tromboksana i vazokonstriktornih prostaglandina utiče na periferni protok krvi i nastanak hipertenzije, ali dovodi i do povećane agregacije trombocita, što povećava rizik od razvoja tromboze. Hipomagnezijemija povećava rizik od kardiovaskularnih oboljenja (26). Poremećaj krvnog protoka i promene koje mogu nastati na krvnim sudovima u centralnom nervnom sistemu (CNS) mogu uzrokovati tranzitorne ishemijske atake (TIA) i cerebrovaskularni insult (CVI) (6, 27, 28).

Magnezijum utiče na funkcionisanje membrane, obezbeđujući adekvatnu adheziju ćelija. Omogućava transmembranski prenos elektrolita i provođenje akcionog potencijala. Zavisno od kalcijuma, antagonizuje oslobađanje acetilholina na motoneuronima, te utiče na provođenje akcionog potencijala i neuromišićnih impulsa (29). Magnezijum utiče na kontrolu aktivnosti jonskih kanala promenom površinskog naelektrisanja ili posredstvom enzima i G-proteina. Nedostatak magnezijuma pomenutim mehanizmima dovodi do fibromialgija i osećaja opšte slabosti, što se često sreće u sklopu sindroma hroničnog umora (30, 31).

Magnezijum, kao kofaktor enzimskih funkcija i neurotransmisije, uz učešće u izgradnji membranskih fosfolipida i ulogu u procesu mijelinizacije, obezbeđuje adekvatno funkcionisanje CNS-a (32, 33). Pored dejstva na enzimske funkcije i uticaja na hormonsku homeostazu, magnezijum utiče na CNS i direktnim dejstvom na neurotransmitterske sisteme.

Jedna od glavnih funkcija magnezijuma u CNS-u ostvaruje se posredstvom N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptora. Ovi receptori se aktiviraju pri vezivanju glutamata. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmitter koji reguliše sinaptički prenos i neuronsku plastičnost preko 2-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-4-il propanske kiseline (AMPA) i NMDA jonotropnih i metabotropnih glutamatnih receptora. Iz sinaptičke pukotine glutamat biva uklonjen pomoću transportera. U ćelijama glije se pretvara u glutamin posredstvom glutamin sintetaze, a u neuronima se hidrolizuje posredstvom glutaminaze (34). Defekt sinteze, razlaganja, transporta ili bilo koje druge tačke glutamatnog puta rezultira povećanjem koncentracije ovog transmittera, što se klinički može manifestovati povećanjem anksioznosti i/ili padom raspoloženja. Kao posledica niskog magnezijuma dolazi do poremećaja funkcije glutamata i porasta anksioznosti (35).

Pri normalnom membranskom potencijalu magnezijum blokira NMDA receptore, dozvoljavajući glutamatu da se veže samo za AMPA receptore. Kao prirodni antagonist kalcijuma, magnezijum prevenira ćelijsku smrt (36, 37). Direktnim dejstvom na inhibiciju

NMDA i aktivacijom receptora  $\gamma$ -aminobuterne kiseline (GABA) magnezijum ostvaruje anksiolitički efekat (38-40). U nedostatku magnezijuma manje su zasićeni NMDA receptori, što povećava ekscitabilnost neurona (41). Mehanizam NMDA utiče i na proizvodnju azotnog oksida (NO). Magnezijum utiče i na oslobađanje neuropeptida i supstance P. Nedostatak magnezijuma i istovremeno narušena regulacija inhibitornih GABA receptora pojačavaju oksidativni stres i dovode do smrti ćelija (2). Kako je magnezijum neophodan kofaktor u brojnim enzimskim reakcijama u telu, njegov optimalni nivo obezbeđuje održavanje funkcije ćelijskog ciklusa, proliferacije i diferencijacije ćelija. Visoka potrošnja kiseonika, uz skromni kapacitet za antioksidativnu odbranu, stvara uslove da mozak generiše reaktivne vrste kiseonika, dok prekomerno stvaranje azot-oksida doprinosi stvaranju reaktivnih vrsta azota. Oksidativni stres i nedostatak magnezijuma povećavaju koncentraciju reaktivnih vrsta kiseonika (ROS). Magnezijum prevencijom prekomerne neuronske ekscitacije i ćelijske ekscitotoksičnosti prevenira i brojne poremećaje CNS-a (42). Nedostatak magnezijuma se, zbog njegovog direktnog uticaja na neurotransmitterske sisteme posredstvom oksidativnog stresa i zapaljenja, dovodi u vezu sa gotovo svim psihijatrijskim oboljenjima. Epilepsija, moždani udari i psihičke posledice u sklopu moždanih psihosindroma koreliraju sa nedostatkom magnezijuma. Nedostatak magnezijuma može biti uzrok preeklampsije i eklampsije tokom trudnoće (43). Istraživanja novijeg datuma utvrđuju vezu anksioznosti, depresije i shizofrenije sa poremećajem koncentracije magnezijuma (44-47). Na životinjskim modelima je nađen i negativan uticaj hipomagnezijemije na limbičke moždane strukture i funkcionisanje hipokampusa, koje su direktno odgovorne za raspoloženje (45, 48). Hipomagnezijemija utiče na nastanak i pogoršanje simptoma dismenoreje i predmenstrualnog poremećaja raspoloženja (49, 50). Nedostatak magnezijuma utiče na nastanak migrene (51, 52). Posredstvom pomenutih mehanizama kojima magnezijum obezbeđuje homeostazu u CNS-u, hipomagnezijemija može uticati na gubitak sluha i nastanak tinitusa (53, 54). U novije vreme razmatra se i uloga nedostatka magnezijuma u nastanku i razvoju poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD) (55). Tačna uloga magnezijuma u patogenezi demencija nije utvrđena, ali je kod osoba koje boluju od demencije pronađen niži nivo magnezijuma (56-58).

Magnezijum igra važnu ulogu u ciklusu folat-metionin-neurotransmitter učestvujući kao kofaktor u enzimskim reakcijama. Neophodan je za konverziju 5,10-metilen tetrahidrofolata u 5-formil-tetrahidrofolat koji se koristi za sintezu neurotransmittera. Magnezijum može da pojača lučenje melatonina i time pomogne u uspjavanju. Nivo magnezijuma je niži kod poremećaja sna. Veza nedostatka magnezijuma i povišenog homocisteina je zapažena kod osoba sa poremećajem sna (59), a poznato je da su ovi poremećaji jedan od osnovnih simptoma većine psihijatrijskih oboljenja.

## Merenje koncentracije magnezijuma u organizmu

Analiza krvi predstavlja najjednostavniji metod procene statusa magnezijuma. Merenje magnezijuma u urinu se retko koristi. Merenje koncentracije magnezijuma u 24-časovnom uzorku održava realniju sliku stanja ovog jona u organizmu, ali je ovaj vid merenja nepogodan za brzu procenu (60).

Za merenje magnezijuma u krvi mogu se koristiti puna krv i njene frakcije (serum i plazma), kao i ćelije krvi (eritrociti, mononuklearne ćelije periferne krvi i trombociti) (61).

Najbrži i najjednostavniji metod procene je određivanje koncentracije magnezijuma u serumu. Nivo magnezijuma u serumu nije pouzdan metod procene stvarnog stanja magnezijuma u celom organizmu. Koncentracija ukupnog serumskog magnezijuma je podložna oscilacijama pod uticajem vrste hrane koju konzumiramo, potrošnje usled fizičkog napora, hormona i drugih faktora (3, 62-64). Koncentracija magnezijuma u serumu se kreće u širokom rasponu od 0,65 do 1,15 mmol/l (60, 65-67). Kada je koncentracija magnezijuma u krvi niska, aktivacijom homeostaznih mehanizama magnezijum se povlači iz crvenih krvnih zrnaca.

Precizniji pokazatelj statusa magnezijuma je merenje nivoa ovog katjona u crvenim krvnim zrcima (RBC). Prilikom ovog načina merenja neophodna je obustava vitaminske suplementacije sedam dana pre uzimanja uzorka (64).

Određivanje magnezijuma u tkivima je pouzdaniji metod procene, ali se retko primenjuje zbog invazivnosti metode. Retko se primenjuje i tkivni test neinvazivne intracelularne mineralno-elektrolitne analize (EKSA) (68).

Testom za analizu minerala kose, koji nije usko specifičan za magnezijum, otkriva se i prisustvo teških metala i toksina.

Testovi opterećenja sa većom preciznošću određuju nedostatak magnezijuma. Kod *per os* primene magnezijuma pri testu opterećenja postoji veliki rizik od neželjenih dijareja. Intravenski test opterećenja je podnošljiviji. Kod zdravih osoba zadržavanje magnezijuma prilikom parenteralne primene iznosi oko 2 - 8% (69, 70). U slučaju hipomagnezijemije zadržava se više od 27% aplikovanog magnezijuma (69, 71).

Količnik magnezijuma i kalcijuma u serumu se smatra osetljivijim indikatorom statusa magnezijuma i njegovih oscilacija. Optimalna vrednost ovog količnika je 0,4 (72).

Spektroskopija magnetne rezonance fosfora i protonska nuklearna magnetna rezonanca (NMR) mišića i plazme predstavljaju savremene metode vizualizacije tkiva i organa i mogu poslužiti za detekciju bioraspoloživosti magnezijuma u ciljnim tkivima, ali se uglavnom ređe koriste iz ekonomskih razloga (73-75).

Merenje jonizovanog magnezijuma je jedna od najnovijih i najpreciznijih metoda pošto procenjuje status biološki najaktivnije forme magnezijuma. Kako se merenje

vrši iz uzorka periferne krvi, ovaj metod je relativno brz i jednostavan, što omogućava brzu identifikaciju osoba sa nedostatkom ovog važnog jona i rizikom koji taj nedostatak nosi. Referentni opseg zavisi od vrste aparata koji se koristi i od vrste uzorka (pune krvi ili seruma). Prema podacima Skarpatija (*Scarpati*) i saradnika, koncentracije jonizovanog magnezijuma se kreću u referentnom rasponu od 0,45 do 0,60 mmol/l (76).

## Simptomi hipomagnezijemije

Da li će se nedostatak magnezijuma klinički manifestovati zavisi od brzine kojom je došlo do njegovog gubitka i od težine nedostataka. U situacijama postepenog nastanka hipomagnezijemije čak i težak deficit može proći bez vidljivih znakova.

Nedostatak magnezijuma u većini slučajeva počinje tegobama u vidu mučnine i osećajem umora. Ukoliko deficit progredira pojačavaju se i tegobe, te se javljaju utrnulost, mišićne kontrakcije, generalizovani toničko-klonički napadi, iznenadne promene ponašanja, aritmije. Nedostatak magnezijuma često prate i gubici drugih važnih jona, pa se klinički simptomi komplikuju (2, 6, 64).

Rizik od hiperkalcemije kod zdravih osoba je minimalan pošto se višak unetog magnezijuma uglavnom izbaci iz organizma putem fecesa i urina. *Per os* primena doza većih od 2500 mg može biti toksična.

## Najčešći klinički uzroci hipomagnezijemije

Nedostatak magnezijuma može biti uslovljen lošom ishranom, hormonskom neravnotežom i elektrolitnim disbalansom. Hipovitaminoza vitamina D smanjuje apsorpciju magnezijuma u crevima (77, 78). Trovanja ili upotreba nekih lekova takođe mogu izazvati poremećaj koncentracije magnezijuma. Nedostatak magnezijuma se javlja i kao posledica korišćenja nekih lekova (antibiotici, antimikrobni lekovi, antifungici, antivirusni lekovi, beta adrenergički agonisti, bisfosfonati, hemioterapija - imunosupresivi, monoklonska antitela, diuretici i inhibitori protonske pumpe). Rizik od nedostatka magnezijuma se sreće i kod oboljenja digestivnog trakta koji se manifestuje čestim dijarejama ili smanjenom apsorpcijom (Kronova bolest, celijakija, enteritisi, resekcija tankog creva) i kod bubrežnih oboljenja praćenih poliurijom. Usled hroničnog alkoholizma (posledičnog oštećenja crevne flore, funkcije pankreasa i jetre, poremećaja metabolizma fosfata) takođe dolazi do pada koncentracije magnezijuma (79). Dok, s jedne strane, pad koncentracije magnezijuma utiče na nastanak insulins nezavisnog dijabetesa, s druge strane dijabetes dovodi do gubitka magnezijuma. Neki od potencijalnih mehanizama nastanka hipomagnezijemije u dijabetesu su: poremećaj ishrane praćen smanjenim unosom adekvatnih namirnica, povećan gubitak preko bubrega ili usled dijareje koja nastaje kao posledica autonomne neuropatije.

Sa fiziološkom starošću smanjuje se crevna apsorpcija i povećava izlučivanje, što uz prisustvo drugih organskih bolesti i upotrebu farmakoterapije može

rezultirati padom koncentracije magnezijuma.

## Zaključak

Pregledom raspoložive literature utvrdili smo nesumnjiv značaj magnezijuma u fiziološkim funkcijama u organizmu. Nedostatak magnezijuma se dovodi u vezu sa brojnim sistemskim bolestima. Direktnim dejstvom na neurotransmitterske sisteme magnezijum učestvuje u obezbeđivanju funkcija CNS-a. Na osnovu do sada utvrđenog značaja ovog dvovalentnog jona, brza procena njegovog statusa pomogla bi u kliničkom radu. Ova procena bi omogućila skrining na određene bolesti i brzu dijagnostiku, što bi doprinelo i celishodnijoj terapiji i bržem oporavku.

## Literatura

- Bodaker I, Sharon I, Suzuki MT, Feingersch R, Shmoish M, Andreishcheva E, et al. Comparative community genomics in the Dead Sea: an increasingly extreme environment. *ISME J*. 2010; 4:399-407.
- De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015; 95(1):1-46.
- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012; 5(1):i3-i14.
- Romani A. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 458(1):90-102.
- [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545442/table/appj\\_tab3/?report=objectonly](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545442/table/appj_tab3/?report=objectonly)
- Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*. 2000; 294(1-2):1-26.
- Jeroen H, de Baaij F, Joost G, Hoenderop J, Rene J, Bindels M. Regulation of magnesium balance: Lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J*. 2012; 5(1):i15-i24.
- Anast CS. Magnesium studies in relation to vitamin D-resistant rickets. *Pediatrics*. 1967; 40(3):425-35.
- Zofková I, Kancheva RL. The relationship between magnesium and calciotropic hormones. *Magnes Res*. 1995; 8(1):77-84.
- Groenestege WM, Hoenderop JG, Van den Heuvel L, Knoers N, Bindels RJ. The epithelial Mg<sup>2+</sup> channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg<sup>2+</sup> content and estrogens. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(4):1035-43.
- Amano T, Matsubara T, Watanabe J, Nakayama S, Hotta N. Insulin modulation of intracellular free magnesium in heart: involvement of protein kinase C. *Brit J Pharmacol*. 2000; 130(4):731-8.
- Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021; 13(4):1136.
- Caspi R, Altman T, Dreher K, Fulcher CA, Subhraveti P, Keseler IM, et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res*. 2012; 40(D1):D742-D53.
- Sarrafazadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Lotfizadeh M, Pourmogaddas A, Salehi-Abargouei A. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016; 32(4):409-17.
- Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*. 2003; 24(2):47-66.
- Anastassopoulou J, Theophanides T. Magnesium - DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. *Crit Rev Oncol*. 2002; 42(1):79-91.
- Zhu X, Shrubsole M, Ness RM, Hibler E, Cai Q, Long J, et al. Calcium/magnesium intake ratio, but not magnesium intake, interacts with genetic polymorphism in relation to colorectal neoplasia in a two-phase study. *Mol Carcinog*. 2016; 55(10):1449-57.
- Fandilolu PM, Kamble AS, Dound AS, Sonawane KD. Role of Wybutosine and Mg<sup>2+</sup> Ions in Modulating the Structure and Function of tRNAPhe: A Molecular Dynamics Study. *ACS Omega*. 2019; 4(25):21327-39.
- Castiglioni S, Maier JAM. Magnesium and cancer: A dangerous liason. *Magnes Res*. 2011; 24(3):92-100.
- Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JAM. Magnesium and osteoporosis: Current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*. 2013; 5(8):3022-33.
- Lu WC, Pringa E, Chou L. Effect of magnesium on the osteogenesis of normal human osteoblasts. *Magnes Res*. 2017; 30(2):42-52.
- Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015; 7(9):8199-226.
- Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, Martínez-Moreno JM, Peralta-Ramírez A, Perez-Martinez P, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(2):282-9.
- Riley JM, Kim H, Averch TD, Kim HJ. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. *J Endourol*. 2013; 27(12):1487-92.
- Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2018; 11:25-34.
- White RE, Hartzell HC. Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes. *Science*. 1988; 239(4841):778-80.
- Vierling W, Liebscher DH, Micke O, Von Ehrlich B, Kisters K. Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias: Recommendations of the German Society for Magnesium Research. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013; 138(22):1165-71.
- Spätling L, Classen HG, Külpmann WR, Manz F, Rob PM, Schimatschek HF, et al. Diagnostik des Magnesiummangels. Aktuelle Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesiumforschung e. V [Diagnosing magnesium deficiency. Current recommendations of the Society for Magnesium Research]. *Fortschr Med Orig*. 2000; 118(2):49-53.
- Buri A, McGuigan JA. Intracellular free magnesium and its regulation, studied in isolated ferret ventricular muscle with ion-selective microelectrodes. *Exp Physiol*. 1990; 75(6):751-61.
- Alraek T, Lee M.S, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11:87.
- Bagis S, Karabiber M, As I, Tamer L, Erdogan C, Atalay A. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int*. 2013; 33:167-72.
- Seyama T, Kamei Y, Iriyama T, Imada S, Ichinose M, Toshimitsu M, et al. Pretreatment with magnesium sulfate attenuates white matter damage by preventing cell death of developing oligodendrocytes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018; 44(4):601-7.
- Stangherlin A, O'Neill JS. Signal Transduction: Magnesium Manifests as a Second Messenger. *Curr Biol*. 2018; 28(24):R1403-R5.
- Erecinska M, Silver IA. Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. *Prog Neurobiol*. 1990; 35(4):245-96.
- Derom ML, Martinez-Gonzalez MAA, Sayon-Orea M del C, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Sanchez-Villegas A. Magnesium intake is not related to depression risk in Spanish university graduates. *J Nutrition*. 2012; 142(6):1053-9.
- Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4:552-65.
- Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(11):2857-67.
- Poleszak E, Vlaz P, Vrobel A, Fidecka S, Novak G. NMDA/

- glutamate mechanism of magnesium-induced anxiolytic behavior in mice. *Pharmacol Toxicol*. 2008; 60:655-63.
39. Zhu Y, Auerbach A. Na<sup>+</sup> occupancy and Mg<sup>2+</sup> block of the N-methyl-D-aspartate receptor channel. *J Gen Physiol*. 2001; 117(3):275–86.
  40. Schwartz RD, Wagner JP, Yu X, Martin D. Bidirectional Modulation of GABA-Gated Chloride Channel by Divalent Cation: Inhibition by Ca<sup>2+</sup> and Enhancement by Mg<sup>2+</sup>. *J Neurochem*. 1994; 62(3):916–22.
  41. Barragán-Rodríguez L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res*. 2008; 21(4):218-23.
  42. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2018; 10(6):730.
  43. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 359(9321):1877–90.
  44. Cucureanu MD, Vink R. Magnesium and stress. In: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011.
  45. Serita T, Miyahara M, Tanimizu T, Takahashi S, Oishi S, Nagayoshi T, et al. Dietary magnesium deficiency impairs hippocampus-dependent memories without changes in the spine density and morphology of hippocampal neurons in mice. *Brain Res Bull*. 2019; 144:149-57.
  46. Camardese G, Rasio LD, Pizi G, Mattioli B, Buccelletti F, Serrani R, et al. Plasma magnesium levels and treatment outcome in depressed patients. *Nutr Neurosci*. 2012; 15(2):78-84.
  47. Baj J, Forma A, Sitarz E, Karakuła K, Flieger W, Sitarz M, et al. Beyond the Mind-Serum Trace Element Levels in Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(24):9566.
  48. Slutsky I, Sadeghpour S, Li B, Liu G. Enhancement of synaptic plasticity through chronically reduced Ca<sup>2+</sup> flux during uncorrelated activity. *Neuron*. 2004; 44(5):835-49.
  49. Benassi L, Barletta FP, Baroncini L, Bertani D, Filippini F, Beski L, et al. Effectiveness of magnesium pidolate in the prophylactic treatment of primary dysmenorrhea. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1992; 19(3):176-9.
  50. Ebrahimi E, Khayati Motlagh S, Nemati S, Tavakoli Z. Effects of magnesium and vitamin B6 on the severity of premenstrual syndrome symptoms. *J Caring Sci*. 2012; 1(4):183-9.
  51. Domitrz I, Cegielska J. Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine-From Theory to Practice. *Nutrients*. 2022; 14(5):1089.
  52. Shahrami A, Assarzagadeh F, Hatamabadi HR, Asgarzadeh M, Sarehbandi B, Asgarzadeh S. Comparison of therapeutic effects of magnesium sulfate vs. dexamethasone/metoclopramide on alleviating acute migraine headache. *J Emerg Med*. 2015; 48(1):69-76.
  53. Choi YH, Miller JM, Tucker KL, Hu H, Park SK. Antioxidant vitamins and magnesium and the risk of hearing loss in the US general population. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99(1):148-55.
  54. Cevette MJ, Barrs DM, Patel A, Conroy KP, Sydlowski S, Noble BN, et al. Phase 2 study examining magnesium-dependent tinnitus. *Int Tinnitus J*. 2011; 16(2):168-73.
  55. Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnes Res*. 2006; 19(1):46-52.
  56. Barbagallo M, Belvedere M, Di Bella G, Dominguez LJ. Altered ionized magnesium levels in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Magnes Res*. 2011; 24(3):S115–21.
  57. Bardgett ME, Schultheis PJ, McGill DL, Richmond RE, Wagge JR. Magnesium deficiency impairs fear conditioning in mice. *Brain Res*. 2005; 1038(1):100–6.
  58. Li W, Yu J, Liu Y, Huang X, Abumaria N, Zhu Y, et al. Elevation of brain magnesium prevents and reverses cognitive deficits and synaptic loss in Alzheimer's disease mouse model. *J Neurosci*. 2013; 33:8423-41.
  59. Dhillon VS, Deo P, Thomas P, Fenech M. Low Magnesium in Conjunction with High Homocysteine and Less Sleep Accelerates Telomere Attrition in Healthy Elderly Australian. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2):982.
  60. Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnes Res*. 2011; 24(4):163-80.
  61. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018; 10(9):1202.
  62. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015; 7(9):8199-226.
  63. Touyz R. Magnesium in clinical medicine. *Front Biosci*. 2004; 9:1278-93.
  64. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res*. 2010; 23(4):S194-8.
  65. Ismail Y, Ismail AA. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48(3):323-7.
  66. Von Ehrlich E, Barbagallo M, Classen HG, Guerrero-Romero F, Morren FC, Rodriguez-Moran M, et al. The significance of magnesium in insulin resistance, metabolic syndrome, and diabetes – Recommendations of the Association of Magnesium Research e.V. *Diabetol Stoffwechs*. 2014; 9:96-100.
  67. Vormann J. Update: Magnesium und Diabetes. *OM—Z. Orthomol Med*. 2014; 12(1):6-8.
  68. Razzaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients*. 2018; 10(12):1863.
  69. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: Physiology and Pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999; 83(2):302-20.
  70. Speich M, Bousquet B, Nicolas G. Reference values for ionized, complexed, and protein-bound plasma magnesium in men and women. *Clin Chem*. 1981; 27(2):246-8.
  71. Walser M. Ion association. VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate and protein in normal human plasma. *J Clin Invest*. 1961; 40(4):723-30.
  72. Rosanoff A, Wolf FI. A guided tour of presentations at the xiv international magnesium symposium. *Magnes Res*. 2016; 29(3):55-9.
  73. Meyerspeer M, Boesch C, Cameron D, Dezortová M, Forbes SC, Heerschap A, et al. Experts' Working Group on 31P MR Spectroscopy of Skeletal Muscle. 31 P magnetic resonance spectroscopy in skeletal muscle: Experts' consensus recommendations. *NMR Biomed*. 2020; 34(5):e4246.
  74. Reyngoudt H, Lopez Kolkovsky AL, Carlier PG. Free intramuscular Mg<sup>2+</sup> concentration calculated using both 31P and 1H NMR-based pH in the skeletal muscle of Duchenne muscular dystrophy patients. *NMR Biomed*. 2019; 32(9):e4115.
  75. Schutten JC, Gomes-Neto AW, Navis G, Gansevoort RT, Dullaart RPF, Kootstra-Ros JE, et al. Lower Plasma Magnesium, Measured by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, is Associated with Increased Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in Women: Results from a Dutch Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2019; 8(2):169.
  76. Scarpati G, Baldassarre D, Oliva F, Pascale G, Piazza O. Ionized or Total Magnesium Levels, What Should We Measure in Critical Ill Patients? *Transl Med UniSa*. 2020; 23:68-76.
  77. Zittermann A. Magnesium deficit - overlooked cause of low vitamin D status? *BMC Med*. 2013; 11:229.
  78. Deng X, Song Y, Manson JE, Signorello LB, Zhang SM, Shrubsole MJ, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med*. 2013; 11:187.
  79. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2015; 373(6):548-59.