

Teppo Kuusisto

Magnesium – unohdettu elektrolyytti

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tammikuu 2019

TIIVISTELMÄ

Teppo Kuusisto: Magnesium – unohdettu elektrolyytti

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Tammikuu 2019

Magnesium vaikuttaa elimistössä monella tavalla; ionikanavan blokki, koentsyymi, ligandi, solun rakenteiden osa. Keskeinen rooli magnesiumilla on solun energian tuotannossa. Magnesiumin saanti ravinnosta on heikentynyt elintarvikkeiden jalostuksen, maaperän köyhtymisen ja ravitsemustottumusten seurauksena. Oireinen hypomagnesemia on harvinainen, mutta subkliininen magnesiumin puute yleinen. Arvioidaan, että 56 – 68 % amerikkalaisista saa ravinnosta magnesiumia liian vähän. Subkliinisen magnesiumin puutteen seuraukset syntyvät hitaasti ja potilaan tila voi olla oireeton tai lieväoireinen. Oireita voi olla hankala yhdistää magnesiumin puutteeseen, koska magnesiumin puutteen toteaminen peruslaboratoriokokeilla on epävarmaa ja oireet voivat kehittyä vähitellen ilman mitään selvää tiedostettua muutosta potilaan elämäntavoissa tai ravitsemuksessa.

Magnesiumin puute heikentää energian tuottoa, immuunipuolustusta, happiradikaalipuolustusta ja useiden entsyymien toimintaa, jolloin homeostaasisäätely heikkenee. Syntyy elektrolyyttitasapainon häiriöitä, matala-asteinen tulehdus, rasva-aineenvaihdunnan muutoksia, insuliiniresistenssiä ja metabolia yleisesti hidastuu.

Yleisistä terveysongelmista magnesiumin puute on liitetty mm. depression, diabetekseen, hypertensioon ja osteoporoosiin. Ongelmassa kyse on siis ravitsemuspuutoksesta. Magnesium ei ole lääke, jota ylenmäärin lisäämällä taudit paranisi.

Avainsanat: magnesium, patofysiologia, depressio, diabetes, osteoporoosi, hypertensio

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

Sisällysluettelo

| | |
|--|----|
| 1 Johdanto..... | 1 |
| 1.1 Alkusanat..... | 1 |
| 1.2 Lähteet ja työtapa..... | 1 |
| 2 Magnesium..... | 2 |
| 2.1 Magnesiumin tarve ja lähteet..... | 2 |
| 2.2 Jakaantuminen elimistössä..... | 4 |
| 2.3 Imeytyminen..... | 5 |
| 2.4 Eritys..... | 6 |
| 2.5 Magnesiumin mittaaminen..... | 7 |
| 2.6 Lääkkeiden vaikutus..... | 8 |
| 2.6.1 Diureetit..... | 9 |
| 2.6.2 Protonipumpun estäjät (Proton Pump Inhibitors, PPI)..... | 9 |
| 2.6.3 Luulääkkeet..... | 10 |
| 2.6.4 Beta-agonistit..... | 10 |
| 2.6.5 Antimikrobilääkkeet..... | 10 |
| 2.6.6 Hyljinnän estolääkkeet..... | 11 |
| 2.6.7 Syöpälääkkeet..... | 11 |
| 2.6.8 Pentamidiini..... | 12 |
| 3 Mekanismit..... | 12 |
| 3.1 Ionikanavan blokki..... | 12 |
| 3.2 Solun energiantuotanto ja -käyttö..... | 13 |
| 3.3 Rakennosa ja proteiinien synteesi..... | 15 |
| 3.4 Koentsyymi..... | 15 |
| 3.5 G-proteiinit..... | 15 |
| 3.6 Ligandi..... | 15 |
| 3.7 Tulehdus ja vapaat radikaalit..... | 16 |
| 4 Magnesiumhäiriöt..... | 17 |
| 4.1 Hypomagnesemia..... | 17 |
| 4.2 Hypermagnesemia..... | 19 |
| 5 Kliinisiä esimerkkejä..... | 20 |
| 5.1 Depressio..... | 20 |
| 5.1.1 Serotoniini- eli monoamiinihypoteesi..... | 21 |
| 5.1.2 Inflammaatiohypoteesi..... | 22 |
| 5.1.3 Korkean serotoniinin hypoteesi..... | 24 |
| 5.1.4 Glutamaattihypoteesi..... | 25 |
| 5.1.5 Ketamiini, magnesium ja stressi depressiossa..... | 26 |
| 5.1.6 Plastisiteettihypoteesi..... | 27 |
| 5.1.7 Olisiko kyseessä kuitenkin vain energian loppuminen ?..... | 30 |
| 5.2 Diabetes..... | 32 |
| 5.3 Osteoporoosi..... | 33 |
| 5.4 Hypertensio..... | 35 |
| 5.5 Ateroskleroosi, kalsifikaatio ja sepelvaltimotauti..... | 38 |
| 5.6 Arytmiat..... | 38 |
| 5.7 Lihaskrampit..... | 39 |
| 5.8 Raskaus..... | 40 |
| 5.9 Migreeni..... | 40 |
| 5.10 Unettomuus..... | 40 |
| 5.11 Tupakointi..... | 40 |

| | | |
|------|------------------------------|----|
| 5.12 | Syöpä..... | 41 |
| 5.13 | Munuaiskivet..... | 41 |
| 5.14 | Premenstruaalisyndrooma..... | 41 |
| 5.15 | Kaihi..... | 41 |
| 5.16 | Lipidit..... | 42 |
| 5.17 | Neurologiset sairaudet..... | 42 |
| 5.18 | Iho-ongelmat..... | 42 |
| 5.19 | Refraktaari hypokalemia..... | 42 |
| 5.20 | Ikääntyminen..... | 43 |
| 6 | Loppusanat..... | 43 |

1 Johdanto

1.1 Alkusanat

Magnesium merkitys elimistön toiminnalle tunnetaan, mutta lääketieteessä asiaan kiinnitetään vähän huomiota kliinisessä työssä sekä koulutuksessa. Tässä työssä annetaan yleiskäsitys mekanismeista, joilla magnesium sairauksien syntyyn vaikuttaa, ja esitetään lyhyesti sairauksia, joiden hoidossa magnesiumlisästä voisi olla hyötyä. Tämä työ on ollut tekijälleen hyödyllinen ja laajentanut käsitystäni magnesiumin monipuolisesta roolista elimistössä. Tämä työ saattaa olla hyödyllinen myös lukijalle, mikäli lukija ei ole aiemmin asiaan perehtynyt. Painopiste on magnesiumin vaikutusmekanismien ymmärtämisessä; ei tautien epidemiologiassa tai tautien hoitokäytännöissä, mutta kliininen näkökulma on yritetty huomioida magnesiumin osalta. Työssä esitetään useita sairauksia, joiden kehittymisessä magnesiumin puute vaikuttaa.

Kun ymmärtää vaikutusmekanismit – ei siis pelkästään magnesiumin -, voi lääkärin työtä tehdä loogisia päätelmiä tekemällä asioiden ulkoa opettelemisen sijaan. Jos tuntee, miten elimistön ja solujen pitäisi toimia, voi päätellä, mikä on vialla vaikka ei olisi koskaan kuullutkaan taudista.

Magnesiumin saanti ravinnosta on heikentynyt monien tekijöiden seurauksena. Amerikkalaisista 56 - 68 % saa liian vähän magnesiumia ravinnosta (Schwalfenberg and Genus, 2017). Ongelmallisia tilanteita eivät niinkään ole harvinaiset, akuutit ja selvästi oireiset hypo- ja hypermagnesemia, joissa syy on veren liian matala tai korkea magnesiumtaso, vaan subkliininen hitaasti vaikuttava ja epämääräisesti oireileva tai oireeton solun sisäisen magnesiumin puute.

1.2 Lähteet ja työtapa

Osa tämän työn lähteistä on löytynyt jo aiemmin lääketieteen opintojen aikana Google- ja PubMed-hakujen perusteella. Joitakin artikkeleita olen saanut kollegoilta, joilla on ollut tiedossa mielenkiintoni aihepiiriin. Kaikki artikkelit eivät ole lähteinä tässä työssä vaan ne ovat taustamateriaalia, jota on tarvittu käsityksen muodostami-

seen käsiteltävästä aiheesta. Tätä työtä varten on Cochrane-kannasta haettu katsaus-artikkeleita hakusanoina ”magnesium” yhdistettynä esimerkiksi sanoihin ”depression”, ”diabetes” tai ”cytokines”. Näistä artikkeleista on poimittu uusin. Lisäksi aihepiiristä on haettu Google:lla artikkeleita. Löydettyjen artikkeleiden lähdeviitteitä seuraamalla on haettu asiaa tarkentavia artikkeleita. Työn edistyessä on tullut tarvetta tehdä uusia hakuja. Esimerkiksi kun depression mekanismeja tutkiessa selvisi, että BDNF:ää (Brain Derived Neuro Factor) eritetään myös esiasteena proBDNF:nä, oli tarpeellista selvittää konversion entsyymit ja liittyykö magnesium proBDNF:n muuttamiseen BDNF:ksi.

Tämä työ ei ole pelkkä katsaus vaikka työssä ei olekaan empiiristä aineistoa. Tarkoituksena on osoittaa evidenssi magnesiumin merkityksestä useissa sairauksissa. Osa tätä evidenssiä ovat kliiniset tutkimukset, joissa on todettu magnesiumsupplementaatiolla olevan vaikutusta. Mahdollisuuksien mukaan on myös pyritty löytämään ne mekanismit, joilla magnesium vaikuttaa. Joissakin sairauksissa mahdollisia mekanismeja olen hakenut eri lääketieteen osa-alueelta. Vaikutusmekanismeista on myös oma lukunsa tässä työssä. Mekanismeja on pohdittu lisäksi lähinnä yleisten, paljon kustannuksia aiheuttavien sairauksien kohdalla.

2 Magnesium

2.1 Magnesiumin tarve ja lähteet

Magnesiumin vuorokautinen tarve on terveillä miehillä 5 – 6 mg/kg ja naisilla 4 – 5 mg/kg (Reddy and Edwards, 2017). Saantisuosituksissa mainitut vuorokausiannokset on siis laskettu 70 kilooselle ihmiselle. Ihmisten keskipituus ja paino ovat kasvaneet elintason parantumisen myötä.

Kasvikunnan tuotteista hyviä magnesiumin lähteitä ovat vihreät runsaasti klorofylliä sisältävät kasvikset, esimerkiksi pinaatti. Myös siemenet, kokojyväviljatuotteet, pähkinät, pavut, kaviaari ja äyriäiset ovat hyviä magnesiumlähteitä. Keskinertaisia magnesiumlähteitä ovat mm. suklaa, kala, liha, vihannekset, hedelmät. Meijerituotteissa magnesiumia on vähän. Juomavedestä saadaan noin 10 % magnesiumista. (Ayuk and Gittoes, 2014.)

Ihmisen omat toimet ovat heikentäneet magnesiumin saantia. Maaperän köyhtymisen viljelyn ja yksipuolisen lannoittamisen vuoksi pienentää kasvien magnesiumipitoisuutta. Hyönteismyrkyt kelatoivat magnesiumia ja siten vähentävät maaperässä kasvien käytettävissä olevaa magnesiumia. Teollisuudessa ruuan prosessointi pienentää ruuan magnesiumipitoisuutta. Ruokaa keitetessä magnesiumia liukenee keitinveeteen. Kasviksista saatava fytaatti heikentää magnesiumin ja muiden mineraalien imeytymistä suolessa kelatoimalla mineraaleja. Ikääntyminen heikentää magnesiumin imeytymistä jopa 30 %. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

Koska magnesiumtasoa on hankala mitata ja hypermagnesemian hankkiminen oraalisella magnesiumisupplementaatiolla on vaikeaa kun munuaiset toimivat normaalisti, on magnesiumin puutetta epäiltäessä yksinkertaisinta käyttää oraalista supplementaatiota.

Magnesiumia on saatavana useina erilaisina yhdisteinä, joilla on eroja imeytymisessä ja käyttötarkoituksessa. Magnesiumoksidi ja -hydroksidi ovat huonosti imeytyviä. Magnesiumhydroksidia käytetään vatsahappojen neutralointiin, magnesiumoksidia laksatiivina. Magnesiumsitraatti polaarisenä yhdisteenä liukenee paremmin fysiologisessa pH:ssa ja imeytyy siten paremmin. Myös magnesiumlaktaatti, -kloridi ja -aspartaatti imeytyvät hyvin. Magnesiumglysinaattia tai -taurinaattia on käytetty depression hoidossa. Magnesiumorotaatti voi olla eduksi sydämen vajaatoiminnassa, magnesiumsalisylaatti reumassa ja magnesiummandelaattia on käytetty virtsatien antiseptina. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

Suomessa on ruokakauppojen luontaistuotehyllyssä yleisesti saatavilla ainakin magnesiumoksidia ja -sitraattia. Paremman liukenevan sitraatin biologinen hyötyosuus on merkittävästi suurempi.

Yksi lähde esittää myös imeytymisen prosenttiosuuksia, mutta imeytymiseen vaikuttavat monet asiat, myös se, mitä suolessa on samaan aikaan. Esimerkiksi TRPM6 ja TRPM7 kanavien kautta kuljetetaan sekä magnesium että kalsium, joten yhtäaikainen kalsiumin nauttiminen heikentää magnesiumin imeytymistä. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

Merkittävästi imeytymiseen vaikuttaa elimistön magnesiumstatus. Magnesiumia imeytyy sitä enemmän, mitä vähemmän elimistössä on magnesiumia (Gröber et al., 2015).

Magnesiumia on saatavana myös suihkeina, öljyinä ja voiteina. Näiden imeytymisestä transdermaalisesti tai limakalvolta ei ole tutkimustietoa saatavilla. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

Kohtuullisessa määrin käytettynä magnesium-valmisteet ovat haitattomia. Kysehän on normaaliin ravintoon kuuluvasta mineraalista; ei lääkkeestä. Yleisin haitta liian runsaasta oraalisen magnesiumin syönnistä on ripuli, joka jo itsessään heikentää magnesiumin imeytymistä. Koska magnesiumin imeytymiseen vaikuttaa elimistön magnesiumstatus, liiallisesti nautittua magnesiumia poistuu ulosteen mukana enemmän ja terveet munuaiset erittävät magnesiumia tehokkaasti.

2.2 Jakaantuminen elimistössä

70-kiloisessa ihmisessä on magnesiumia noin 1000 mmol. Suurin osa magnesiumista, 530 mmol eli 53 %, on varastoituna luissa hydroksiapatiitin pinnassa. Noin kolmannes tästä luun varastosta on vapautettavissa vereen. Luun magnesiumipitoisuus vähenee iän myötä. Luu toimii magnesiumpuskurina, josta elimistö saa vereen magnesiumia tarvittaessa tai johon voi varastoida ylimääräistä magnesiumia. Lihaksissa on magnesiumia noin 270 mmol, pehmytkudoksissa 193 mmol, punasoluissa 5 mmol ja seerumissa 2.6 mmol.

Magnesiumin normaali kokonaiskonsentraatio seerumissa on 0,7 – 1,1 mmol/l, josta biologisesti aktiivisen ionisoituneen magnesiumin osuus on 0,54 – 0,67 mmol/l (Ayuk and Gittoes, 2014). Magnesiumin kokonaiskonsentraatio solun sisällä on 5 – 20 mmol/l, josta vain 1 – 5 % on ionisoituneena. Loput sitoutuneena proteiineihin, negatiivisesti varattuihin yhdisteisiin ja ATP:iin. (Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012.)

Elimistön 1000 millimoolista magnesiumia on vain 7,6 mmol veren plasmassa ja punasoluissa, joista näytteen saa verikokeella. Loput magnesiumista on intrasellulaarista tai luun hydroksiapatiitin pintaan sitoutunutta. Verikokeista tehty magnesiummääritys korreloi huonosti elimistön solujen sisäisen magnesiumtason kanssa. Solujen sisäinen magnesiumtaso voi olla matala vaikka veren magnesiumtaso olisi normaali.

2.3 Imeytyminen

Magnesium imeytyy pääosin ohutsuolessa ja vähäisemmässä määrin paksusuolesta, varastoidaan luuhun ja erittyy virtsaan. Imeytymätön magnesium poistuu ulosteen mukana. Verestä magnesiumin pitää vielä päästä soluihin sisään ja myös veri-aivo-esteen läpi. Magnesiumin imeytyminen riippuu voimakkaasti elimistön magnesiumin tarpeesta. Suolessa magnesiumista imeytyy 24 – 76 % pääasiassa parasellulaarisesti sähkökemiallisen gradientin mukaisesti. Pienempi osa imeytyy magnesiumia ja kalsiumia siirtävien TRPM6 ja TRPM7 kuljetusproteiinien avulla. (Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012.)

Lameris ym. (2012) puolestaan esittää, että TRPM6 proteiinin kautta imeytyy noin 30 % magnesiumista silloin kun elimistön magnesiumitaso on normaali, mutta imeytyminen TRPM6:n kautta lisääntyy, kun elimistössä on pulaa magnesiumista. Parasellulaarinen imeytyminen perustuu suolen lumenin noin 5 – 15 mV korkeampaan jännitteeseen, joka työntää positiivista magnesiumionia matalamman jännitteen suuntaan, ja konsentraatiogradienttiin. Suolen magnesiumkonsentraatioksi arvioidaan 1 – 5 mmol/l. Veren normaali magnesiumitaso on 0,7 – 1,1 mmol/l. (Gröber et al., 2015; Lameris et al., 2012.)

Suolesta imeytynyt magnesium eritetään solun basolateraalipinnalla SLC41A1 Na/Mg vaihtajalla. Soluihin magnesium siirtyy TRPM7 kuljettajalla ja ulos solusta SLC41A1 Na/Mg vaihtajalla. SLC41A3 Na/Mg vaihtaja kuljettaa magnesiumin mitokondrion kalvon yli yhdessä Mrs2 kanavan kanssa. (Maguire et al., 2018.)

Magnesium kulkeutuu veri-aivo-esteen ja veri-likvor-esteen läpi. Kulkeutuminen saattaa olla samantapaista kuin munuaisissa. Parasellulaarista passiivista kuljetusta fasiltoi claudin-1 ja claudin-19 proteiinit. Aktiivinen kuljetus tapahtuu todennäköisesti TRPM6-proteiinilla. Magnesiumpitoisuus likvorissa on suurempi kuin veressä eli aktiivista pumppausta täytyy tapahtua. (Ghabriel and Vink, 2012.)

D-vitamiini stimuloi magnesiumin imeytymistä suolesta ja magnesium puolestaan stimuloi D-vitamiinin tuotantoa elimistössä. (Gröber et al., 2015).

Imeytymisen prosenttiosuuksia lukiessa pitää muistaa, että oraalisen nautitun magnesiumin imeytyminen ylipäätään on heikko vaihdellen 8 – 76 % välillä. Imeytyminen riippuu elimistön magnesiumtasapainosta, mutta myös nautitusta magnesiumyhdisteestä. Osa nautitusta magnesiumista poistuu ulosteen mukana. Magnesium sitoo ympärilleen runsaasti vettä ja runsas suoleen jäänyt magnesium toimii siten laksatiivina.

Käytännössä myös huonosti imeytyvällä magnesiumoksidilla on magnesiumin puute saatu korjattua. Tätä havaintoa tukee kaksi tutkimusta, jossa magnesiumoksidilla oli verenpaine alentunut (Cunha et al., 2012).

Lääkkeiden vaikutusta imeytymiseen käsitellään luvussa 2.6.

2.4 Eritys

Veren magnesiumipitoisuutta, kuten muitakin elektrolyyttejä, säädellään munuaisissa. Munuainen suodattaa noin 2400 milligrammaa magnesiumia vuorokaudessa. Tästä määrästä noin 100 milligrammaa eli 3 – 5 % eritetään virtsaan. Takaisinotto tapahtuu lähinnä munuaisen nousevassa Henlen lingossa (engl. Thick ascending limb of the loop of Henle). Magnesiumin säätelyalue on laaja. Munuaisen glomeroluksessa suodatetusta magnesiumista eritetään virtsaan 0,5 – 70 %. Reabsorptio riippuu lähinnä veren magnesiumipitoisuudesta. Useilla hormoneilla ja lääkkeillä on vaikutusta magnesiumin eritykseen. Lääkkeiden vaikutuksesta tarkemmin luvussa 2.6. Magnesiumin erityksessä on sirkadiaaninen rytmi ja erityis on voimakkaampaa yöllä. (Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012.)

Magnesiumin reabsorptiota lisäävät lisäkilpirauhashormoni, antidiureettihormoni, glukagoni, aldosteroni, insuliini, kalsitoniini, metabolinen alkaloosi ja EGF (Epidermal Growth Factor) (Blaine et al., 2015).

Estrogeeni stimuloi TRPM6-kuljetusproteiinin expressiota ja näin lisää magnesiumin reabsorptiota. Lisäkilpirauhashormoni lisää magnesiumin reabsorptiota munuaisissa, absorptiota suolesta ja vapauttamista luustosta. (Gröber et al., 2015.)

Magnesiumin reabsorptiota vähentävät hyperkalsemia, metabolinen asidoosi, fosfaatin ja kaliumin puute, useat lääkkeet ja geneettiset mutaatiot (Blaine et al., 2015).

2.5 Magnesiumin mittaaminen

Koska magnesium on elimistössä pääosin sitoutuneena proteiineihin, solun elimiin ja luustoon, on mittaaminen vaikeaa. Veren tai seerumin magnesiumipitoisuus eli ionisoitunut tai veren proteiineihin sitoutunut tai molemmat yhdessä voivat olla normaalirajoissa ja silti magnesiumista on puute. Tästä huolimatta magnesiumtasapainoa mitataan usein seerumista ja tehdään sen perusteella johtopäätöksiä.

Urheilu, raskaus ja seerumin proteiinipitoisuus vaikuttavat seerumin mitattuun magnesiumipitoisuuteen. Kovatehoinen liikunta nostaa veren magnesiumia ja kestävyysurheilu laskee. Raskauden kolmannella trimesterillä veren magnesiumipitoisuus on matalampi. Biologisesti aktiivista ionista magnesiumia voidaan mitata ultrafiltraatiolla tai selektiivisillä elektrodeilla, mutta menetelmät eivät ole rutiinia. Magnesiumia voidaan mitata myös punasoluista tai mononukleaarista soluista. Punasolujen magnesium korreloi huonosti elimistön magnesiumtason kanssa. Mononukleaarisolujen tutkiminen on teknisesti hankalampaa ja yksilön soluissa vaihtelu on suurta. Lihاسبiopsiasta tehty magnesiummääritys on tarkempi, mutta invasiivinen, kalliimpi ja erikoisosaamista vaativa tutkimus. Virtsan vuorokausikeräyksestä voidaan tutkia eritetyn magnesiumin määrä. Hypomagnesemia-potilaalla yli 1 mmol/vrk viittaa munuaisperäiseen magnesiumin menettämiseen ja alle 0,5 mmol/vrk magnesiumin puutteeseen. (Swaminathan, 2003.)

Magnesiumin absorptio suolesta lisääntyy, jos elimistössä on vähän magnesiumia. Tätä voidaan käyttää hyväksi epäsuorassa mittaamisessa. Potilas saa infuusion ja virtsasta mitataan poistunut magnesium ja lasketaan eritetyn ja saadun magnesiumin suhde. Tällä tavalla voidaan kohtuullisen luotettavasti arvioida magnesiumin puutetta potilailla, joilla munuaistoiminta on normaali. Jos alle 80% magnesiumista erittyy virtsaan, pidetään magnesiumin puutetta todennäköisenä. Virhelähteitä ovat munuaisen vajaatoiminta, vajaaravitsemus, diureettien käyttö, ripuli ja kirroosi. (Reddy and Edwards, 2017; Swaminathan, 2003.)

Hypomagnesemiapotilaalta voidaan seerumin magnesiumin ja kreatiniinin sekä virtsan magnesiumin perusteella päätellä, onko kyseessä munuaisperäinen vai ei-munuaisperäinen magnesiumin puute. (Ayuk and Gittoes, 2014.)

Edellä esitetyillä menetelmillä voidaan arvioida elimistön magnesiumtasapainoa. Verestä mittaaminen on epäluotettavaa, koska korrelaatio solujen sisäiseen magnesiumiin on heikko. Invasiiviset tutkimukset ovat potilaalle epämiellyttäviä, kalliimpia ja vaativat erikoisosaamista. Magnesiumin absorptiota virtsasta epäsuorasti mittaamalla saadaan kohtalaisen hyvä arvio, mutta tapa on työläs ja virhelähteitäkin on.

Usein on yksinkertaisempaa, halvempaa ja potilaalle mukavampaa hoitaa potilasta magnesiumsupplementaatiolla, mikäli epäillään magnesiumin puutosta. Magnesiumlisällä ei ole haittavaikutuksia kunhan pysytään kohtuullisissa annoksissa. Isoilla annoksilla tai väärässä huonosti imeytyvässä muodossa annettu magnesium saattaa aiheuttaa ensimmäisinä oireinaan ripulia. Mikäli magnesiumstatus pitää selvittää, on luotettavin vaihtoehto tutkia magnesiumin absorptiota mittaamalla virtsan magnesiumia ja sulkea pois tämän mittaustavan virhelähteet.

2.6 Lääkkeiden vaikutus

Useat lääkkeet aiheuttavat hypomagnesemiaa. Yleisin lääkkeestä aiheutuva hypomagnesemian syy on heikentynyt munuaisen toiminta, jolloin magnesiumin takaisinotto heikkenee. Samalla usein häiriintyy muidenkin elektrolyyttien takaisinotto tai erityis. Monista lääkkeistä ei tunneta sitä mekanismia, joka munuaisen toimintaa heikentää ja jolla hypomagnesemia syntyy. Tavallisimmat ongelmalääkkeet on luonnollisestikin hyvä tuntea. Näistä yleislääkärinkin usein kirjoittamia ovat loop- ja tiatsidi-diureetit ja refluksoireisiin käytetyt protonipumpun estäjät. Myös beta-agonisteilla ja osteoporoosiin käytetyillä bisfosfonaateilla on vaikutusta magnesiumtasapainoon.

Erikoissairaanhoidossa käytetyistä antimikrobi-, syöpä- ja hyljinnän estolääkkeistä osa lisää magnesiumin poistumista elimistöstä. (Gröber et al., 2015; Lameris et al., 2012.)

Hypermagnesemia on harvinainen, mutta mahdollinen vaikka munuaiset olisivatkin terveet. Tällöin on aina kyse siitä, että suoleen on joutunut hyvin runsaasti magne-

siumia. Runsaasti magnesiumia voi saada antasideistä, laksatiiveista, Epsom -suolasta eli magnesiumsulfaatista, peräruiskeista tai myrkytystapauksissa suolen toiminnan nopeuttamiseen käytetystä magnesiumsitraatista. (Lameris et al., 2012.)

2.6.1 Diureetit

Osmootiset diureetit, esimerkiksi mannitoli, lisäävät virtsan määrää ja vähentävät glomeroluksesta suodattuneiden partikkeleiden takaisinottoa lisäämällä virtsan virtausta ja siten lyhentämällä aikaa takaisinotolle.

Loop-diureetit, esimerkiksi furosemiidi, heikentävät kationien parasellulaarista takaisinottoa. Loop-diureetit kilpailevat NKCC2 kuljetusproteiinissa Cl-ien paikasta ja siten inhiboivat Cl-ien takaisinottoa, jolloin munuaistubuluksen lumenin jännite jää matalammaksi ja kationeja pois lumenista työntävä sähkövaraukseen perustuva voima heikkenee.

Tiatsidi-diureetit lisäävät natriumin eritystä inhiboimalla NCC kuljetusproteiinia distaalissa tubuluksessa. Tällä on vaikutus kalsium- ja magnesiumieritykseen. Magnesiumin passiivinen erityis lisääntyy kuitenkin vasta pitkän tiatsidien käytön jälkeen. Kalsiumhäiriöt tulevat herkemmin. Hiirillä on havaittu TRPM6 kuljetusproteiinien vähentymistä munuaisessa tiatsidi-lääkityksellä. Myös NCC-knock out hiirillä TRPM6 expressio väheni. TRPM6 expression väheneminen johtaa magnesiumin vähentyneeseen takaisinottoon. (Lameris et al., 2012.)

2.6.2 Protonipumpun estäjät (Proton Pump Inhibitors, PPI)

Mekanismia, jolla PPI-lääkitys vähentää elimistön magnesiumia, ei tunneta. Ongelma manifestoituu vasta pitkän, yli vuoden, lääkkeen käytön jälkeen kun elimistön magnesiumivarastot on käytetty. Magnesiumin puute korjaantuu nopeasti kun PPI-lääkitys lopetetaan. Magnesiumin retentio on tuolloin suurta kun magnesiumia annetaan infuusiona. Vika ei siis ole munuaisessa ja magnesiumin erityksessä, kun magnesiumin infuusiosta huolimatta virtsan magnesium on matala, vaan vian täytyy siis olla suolessa. Tapauselostuksissa on esitetty mahdollisia syitä. Magnesiumin liukeneminen imeytyvään muotoon saattaa riippua vatsan happamuudesta. PPI lääkkeiden aiheuttama achlorhydrya saattaa vähentää imeytymistä. Magnesiumin erityis suoleen

saattaa lisääntyä ja erityis olla suurempaa kuin imeytyminen. TRPM6 kuljetusproteiinin aktivaatio saattaa vähentyä PPI-lääkityksen vähentäessä happamuutta. Omeprazol on todettu vähentävän parasellulaarista permeabiliteettia ja tämä saattaa vähentää magnesiumin passiivista imeytymistä. Ongelman syytä ei siis tiedetä ja käytännössä hoidetaan antamalla magnesiumsupplementaatio tai vaihtamalla PPI lääke Histamiin12 antagonistiin. (Lameris et al., 2012.)

2.6.3 Luuläkkeet

Bisfosfonaatit lisäävät magnesium eritystä (Gröber et al., 2015). Tämä on ongelma, koska lääkkeen käyttötarkoitus on osteoporoosin kehittymisen hidastaminen. Magnesiumilla taas on selvä rooli osteoporoosin kehityksessä. Mekanismi on esitetty myöhemmin tässä työssä.

2.6.4 Beta-agonistit

Beta-agonistit (salbutamoli, teofylliini, fenoteroli) lisäävät magnesiumin eritystä munuaisissa ja siirtävät magnesiumia soluun sisälle (Gröber et al., 2015).

2.6.5 Antimikrobiläkkeet

Aminoglykosidit ovat bakteriosidisia antibiootteja, joita käytetään gram-negatiivisia taudinaiheuttajia vastaan tyypillisesti suolisto- ja virtsatieinfektioissa. Aminoglykosidit ovat oto- ja nefrotoksisia. 25 % lääkkeen käyttäjistä saa hypomagnesemian lisääntyneen munuaisen magnesiumerityksen vuoksi. Hypomagnesemian kehittymisen voi kestää jopa kaksi viikkoa ja jatkua kuukausia lääkkeen lopettamisen jälkeen. Aminoglykosidien munuaisvaikutus syntyy kahdella eri mekanismilla. Rotilla havaittiin gentamysiinin vähentävän NKCC2 expressiota ja lisäävän CaSR expressiota. CaSR on kalsium- sensitiivinen reseptori, joka aktivoituttuaan vähentää kalsiumin ja magnesiumin takaisinottoa munuaisissa. NKCC2 on natrium-kalium-kloori-kotransportteri, joka reabsorboi glomerulussuodoksesta natriumia, kaliumia ja klooria. Vähentynyt NKCC2 expressio johtaa lumenin jännitteen nousuun ja vähentää kationeja takaisin seinämäsoluun työntävää voimaa. (Lameris et al., 2012.)

Lameriksen (2012) esittämä teoria lumenin jännitteen muutoksesta NKCC2 kotransportterin expression vähetessä tuntuu oudolta. NKCC2 siirtää lumenista seinämäsoluun natriumin, kaliumin ja kaksi kloori-onia eli yhtä monta yhden arvoista positiivista ja negatiivista ionia eli olisi elektroneutraali.

Pyrofosfaattianalogi foscarnet on sytomegaloviruksen ja asykloviiriresistentin herpes simplex- viruksen aiheuttaman infektion hoitoon immunosupressoiduilla. Pyrofosfaatti kelatoi magnesium- ja kalsiumioneja ja siten estää imeytymistä. Systemisen sieni-infektion lääke amfoterisiini aiheuttaa munuaisvauriota, josta seuraa hypokaleemiaa, hypomagnesemiaa, tubulaarista asidoosia ja polyuriaa. Tarkkaa mekanismia magnesiumin liialliseen erittymiseen ei tunneta. Ongelma poistuu lääkkeen lopettamisen jälkeen. (Lameris et al., 2012.)

2.6.6 Hyljinnän estolääkkeet

Calcineurin-inhibiittoreita käytetään elinsiirtopotilailla immunosupressioon ja immunologisten sairauksien hoitoon. Nämä lääkkeet aiheuttavat tunnetusti munuaisvaurioita, hypertensiota ja elektrolyyttihäiriöitä. Rapamysiini on mTOR inhibiittori ja sitä käytetään elinsiirtopotilailla hyljinnän estoon. Rotilla on havaittu plasman kaliumin ja magnesiumin laskua ja virtsan lisääntyntä natriumin, kaliumin ja magnesiumin eritystä. Magnesiumin takaisinotto distaalisisessä kokoojaputkessa on ilmeisesti heikentynyt. Muutoksia on NKCC2, AQP2 (akvaporini) ja TRPM6 expressiossa. (Lameris et al., 2012.)

2.6.7 Syöpälääkkeet

Nefrotoksista cisplatiinia käytetään kiinteiden kasvainten hoidossa. Hypomagnesemia cisplatiinin käyttäjillä on yleinen ja jatkuu pitkään lääkkeen lopettamisen jälkeen. Cisplatiini kertyy munuasiin ja magnesiumin puute lisää kertymistä. Tuntemattomasta syystä hypomagnesemian kanssa usein esiintyvät hypokalsemia ja hypokalemia kehittyvät vasta pitkäaikaisen cisplatiinin käytön jälkeen. (Lameris et al., 2012.)

2.6.8 Pentamidiini

Pneumokystisen pneumonian hoitoon käytetty pentamidiini kertyy munuaisiin ja voidaan todeta vielä vuosien jälkeenkin lääkityksen lopetuksesta. AIDS -potilaiden ruumiinavauksissa on todettu lisäksi kokoojaputken epiteelin vaurioitumista, jonka vuoksi epäillään hypomagnesemian johtuvan heikentyneestä magnesiumin takaisintosta. Tarkkaa mekanismia ei kuitenkaan tunneta. (Lameris et al., 2012.)

3 Mekanismit

Magnesiumin puutteen vaikutukset elimistössä leviävät laajalle monilla eri mekanismeilla: ionikanavan blokki, solun energian tuotannon heikkeneminen, metabolian hidastuminen, tulehduksen lisääntyminen. Magnesium on myös soluorganelleissa tärkeä rakenneosia. Akuutteja kliinisiä, lähinnä neurologisia ja kardiologisia, oireita syntyy kun kalsiumkanavia blokataan liikaa tai liian vähän. Pitkään jatkuva magnesiumin puute haurastuttaa luita ja hidastaa entsyymitoimintaa. Kliiniset seuraukset ovat moninaisia, kehittyvät hitaasti ja ovat usein subkliinisiä. Esimerkiksi ikääntymiseen magnesium vaikuttaa muuttamalla telomeraasien aktiivisuutta (Rowe, 2012).

Monet magnesiumin puutteen kliiniset ilmentymät ovat loogisia seurauksia näistä perusmekanismien käynnistämistä tapahtumaketjuista. Näitä perusmekanismeja käsitellään seuraavissa kappaleissa.

3.1 Ionikanavan blokki

Magnesium on kemiallisen jaksollisen järjestelmän II-ryhmän eli maa-alkalimetallien ryhmään kuuluva alkuaine. Magnesiumin paino on 24,305 g/mol ja atomin säde 0,65 Å. Maa-alkalimetalleihin kuuluvan kalsiumin paino on 40,08 g/mol ja atomin säde 0,94 Å. Kemiallisesta samankaltaisuudesta ja atomin pienemmästä koosta huolimatta magnesiumia pidetään kalsiumin vastavaikuttajana elimistössä. Tämä ominaisuus liittyy magnesiumin vesivaippaan. Vesivaipallisen magnesiumionin säde on noin 400-kertainen verrattuna magnesiumioniin ilman vesivaippaa. Vesivaipallinen kalsiumioni on 25-kertainen verrattuna vesivaipattomaan ioniin. Vesivaipallisena

magnesium tulppaa ionikanavan, josta kalsium mahtuu. Vesivaippa vaikuttaa myös siihen, että kalsium ja magnesium erottuvat elimistössä sähkökemiallisesti esimerkiksi entsyymien koentsyyminä tai ligandina. (Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012.)

Solun sisäinen magnesium tulppaa useita ionikanavia ja siten vaikuttaa solun elektrolyyttitasapainoon ja kalvojännitteeseen. Magnesium moduloi solun depolarisaatiota tulppaamalla avointa jänniteriippuvaista natriumkanavaa. Magnesium estää kaliumin ulosvirtausta sydän- ja poikkijuovaisessa lihaksessa ja insuliinia erittävissä soluissa estämällä K-ATP-kanavaa. Sydämessä K-ATP-kanavan aktivoituminen pyrkii hyperpolarisoimaan solua ja estää siten supistusta silloin kun ATP on vähissä ja näin säästää energiaa. Insuliinia erittävissä soluissa K-ATP-kanava käynnistää insuliinin erityksen. Magnesium tulppaa sisäänpäin vuotavaa kaliumkanavaa depolarisaatioissa (engl. inward rectifying K channel). Tällä on merkitystä erityisesti sydämessä, jossa depolarisaatioaika pitenee, kun kaliumin ulosvirtaus hidastuu. Sydämessä ja sileässä lihaksessa magnesium estää $3\text{Na}/\text{Ca}$ -vaihtajaa. $3\text{Na}/\text{Ca}$ -vaihtaja poistaa solusta kalsiumia depolarisaation jälkeen. Sarkoplasmakalvostossa magnesium estää ryanodiini-reseptoria, jolloin kalsiumin vapautuminen sarkoplasmakalvostosta vähenee. Kalsiumin talteenottoa sarkoplasmakalvostoon magnesium stimuloi. (Sharma et al., 2014.)

Keskeinen rooli magnesiumilla on kalsiumkanavien säätelyssä. Extrasellulaari magnesium toimii jänniteriippuvaisten kalsiumkanavien antagonistina. (Ayuk and Gittoes, 2014.)

3.2 Solun energiantuotanto ja -käyttö

Magnesium on entsyymien toimintaa tehostavana koentsyyminä sadoissa elimistön reaktioissa, joista solun energia-aineenvaihdunta on yksi keskeinen tapahtuma. ATP on Mg-ATP komplekseina solussa, jotta ATP:ä voi niistä energiaa vapauttaa. Kun magnesium vapautuu Mg-ATP kompleksista, se voi taas stimuloida ATP:n tuotantoa koentsyyminä glykolyysissä ja sitruunahappokierrossa.

Kun magnesiumista on pulaa, hidastuu ATP:n tuotanto. Solu käyttää suuren osan energiastaan elektrolyyttitasapainon ylläpitoon, jossa keskeinen on Na-K-pumppu. Tämän pumpun hidastuminen vähentää kaliumin pumppausta soluun sisään ja natriumin pumppausta solusta ulos. Soluun kertyy natriumia ja kalsiumia ja kaliumia jää

puuttumaan. Na-K-pumppu on elektrogeeninen pumpatessaan kolme natriumia ulos ja kaksi kaliumia sisään yhden ATP molekyylin energialla ja näin ylläpitää solun sisäistä negatiivista kalvopotentiaalia ja suoraan natriumin ja kaliumin ja epäsuorasti kalsiumin konsentraatiogradienttia solukalvon yli. Kaliumgradientin heikkeneminen johtaa solun lepopotentiaalin nousuun (Parham et al., 2006), jota kalsiumin kertyminen soluun pahentaa. Kalsium kertyy soluun, koska kalsiumin ulospumppaus tarvitsee natriumgradienttia tai ATP:a. (DiNicolantonio et al., 2018b.)

Edellä kuvattu mekanismi on samanlainen, jolla vanha sydänlääke, digoksiini, nostaa sydänlihassolujen kalsiumia ja siten sydämen pumppausta. Digoksiini sitoutuu Na-K-pumpun solunulkoiseen kaliumin kohtaan ja pysäyttää pumpun. (Rang and Dale, 2012.)

Natriumgradienttia energianlähteenään käyttävien pumppujen heikkeneminen, johtaa edelleen esimerkiksi glutamaatin, glukoosin tai puriinin kuljetuksen heikkenemiseen solukalvon yli. Koska natriumgradienttia energian lähteenä käyttäviä pumppuja on paljon, leviävät magnesiumin puutteen aiheuttaman ATP:n niukkuuden vaikutukset laajalle tämän epäsuoran natriumgradienttivaikutuksen seurauksena. Heikentynyt kaliumin konsentraatiogradientti vähentää kaliumin ulosvirtausta solusta. Toisaalta noussut solun sisäinen sähköinen potentiaali työntää kaliumia paremmin ulos solusta. Hyperkalemiassa noussut solun ulkoinen kalium nostaa kaliumin vuotokanavan permeabiliteettia ja siten nopeuttaa aktiopotentiaalin plateau-vaihetta ja repolarisaatiota (Parham et al., 2006). Hyperkalemiassa solun lepopotentiaaliin vaikuttava solun sisäisen ja ulkoisen kaliumin suhde muuttuu, kun solun ulkoinen kalium on korkealla. Magnesiumin puutteessa kaliumia puuttuu solun sisältä. Solun ulkoinen kalium säätyy normaaliksi soluun sisään pumppaamatta jääneen kaliumin stimuloidessa aldosteronin tuotantoa, jolloin munuaiset erittävät kaliumia enemmän. Näin myöskään solusta kaliumia ulos vuotavan kanavan permeabiliteetti ei nouse ja kaliumin ulosvirtaus säilyy jokseenkin normaalina, mutta kaliumgradientin muutos vaikuttaa lepopotentiaalia nostavasti. Tämän seurauksena natriumkanavia jää lukkoon ja depolarisaatio hidastuu (Parham et al., 2006), mutta repolarisaatio ei nopeudu kuten hyperkalemiassa.

3.3 Rakenneosa ja proteiinien synteesi

Magnesium stabiloi DNA:a, RNA:a, ATP:a, trifosfaatteja ja dioxynukleotidi trifosfaatteja (Maguire et al., 2018). Magnesiumia on runsaasti myös ribosomeissa ja oikea kalium- ja magnesiumkonsentraatio on välttämätöntä ribosomien tehokkaalle toiminnalle. In vitro -tutkimuksissa liian matala magnesiumkonsentraatio lopettaa proteiini-synteesin ja hajottaa ribosomit alayksiköikseen. (Nierhaus, 2014.)

Magnesiumin puutteen seurauksena solun mikro-organelleja ei saada tuotettua normaalisti. Kun ribosomit vähenevät, vähenee proteiinien synteesi. Toki proteiinien synteesi tarvitsee myös energiaa, jonka tuotanto vähenee magnesiumin puutteessa.

3.4 Koentsyymi

Magnesium toimii koentsyyminä vaikuttamalla entsyymin tai ligandin konformaatioon, jolloin affiniteetti nousee (Sharma et al., 2014). Magnesium on koentsyyminä noin kuudessasadassa reaktiossa. Keskeisiä ovat energian tuotto glykolyysissä ja sitruunahappokierrossa ja ATPaasi, joka defosforyloi Mg-ATP-komplekseja vapauttaakseen energiaa solun toimintoihin. Magnesiumin, koentsyymin, puutteessa entsyymien aktiivisuus heikkenee ja reaktiot hidastuvat. (Rowe, 2012.)

3.5 G-proteiinit

Stimulatorisen G-alfa-proteiinin signaalikaskadi alkaa solun sisällä, kun Mg-GTP kompleksi sitoutuu G-proteiiniin: G-proteiini hajoaa alayksiköiksi, jotka edelleen stimuloivat signaalikaskadin seuraavaa tasoa, jossa on mm. adenylaattisyklaasi. Adenylaattisyklaasi aktivoi proteiinikinaasi A:n, joka fosforyloi monia proteiineja. (Sharma et al., 2014.)

3.6 Ligandi

Magnesium toimii myös suoraan reseptorin ligandina. Fysiologisilla magnesiumin tasoilla lisäkilpirauhashormonin erityis lisääntyy magnesiumtason laskiessa, kun magnesium-ionit eivät stimuloi kalsiumtasoa mittaavaa reseptoria, jonka varsinainen

ligandi on siis kalsium-ioni. Hypomagnesemiassa lisäkilpirauhashormonin erityis kuitenkin laskee kun magnesiumin puute haittaa hormonin eritystä. Magnesiuminpuu- siolla hormonin erityis nousee minuutissa. (Rude et al., 2009.)

3.7 Tulehdus ja vapaat radikaalit

Eläinkokeissa rotilla on havaittu tulehdusta välittävien sytokiinien IL-1,IL-6 j TNF-alfa nousseen 3 viikon dieetillä, jossa on niukasti magnesiumia (DiNicolantonio et al., 2018a).

90 000 postmenopausaalisen naisen tutkimuksessa on todettu, että magnesiumin saanti ravinnosta on käänteisessä suhteessa inflammaatiomarkkereiden IL-6, CRP, TNF-alfa konsentraatioon plasmassa (Cunha et al., 2012).

Maksansiirtopotilailla tehdyssä placebokontrolloidussa tutkimuksessa todettiin i.v. magnesiumsulfaatin muuttavan Th1/Th2 (T helper) sytokiinien tasapainoa lisäten anti-inflammatorisia Th2 sytokiineja ja vähentäen pro-inflammatorisia Th1 sytokiineja. Th1 solut tuottavat IFN- γ :ä, joka aktivoi sytotoksisia T-lymfosyyttejä ja makrofageja käynnistäen soluvälitteisen immuunivasteen. Th2 solut erittävät interleukiineja IL-4,IL-6 ja IL 10, jotka johtavat B-solujen erilaistumiseen ja immunoglobuliinituotantoon eli käynnistävät vasta-ainevälitteisen immuunivasteen. Th2 solujen tuottamat IL4 ja IL-10 ovat anti-inflammatorisia ja säätelevät immuunivastetta pro- ja anti-inflam- matorista vastetta tasapainottamalla. IL-6 on pro-inflammatorinen sytokiini. Hypomagneemia lisää pro-inflammatorisia sytokiineja kuten TNF-alfa, joka stimu- loi vapaiden radikaalien tuotantoa suonten endoteelisoluissa ja valkosoluissa. (Chung et al., 2013.)

Magnesium vähentää *in vivo* ja *in vitro* Toll-like-reseptorin aktivaation tuottamia pro-inflammatorisia sytokiineja TNF-alfa ja IL-6 geenien expressiota vähentämällä. Sytokiinit vähenevät, kun magnesium stabiloii I κ B-alfa:a (inhibitor of κ B) ja siten nostaa I κ B-alfan pitoisuutta solussa sen hajoamista estämällä. I κ B-alfa estää NF- κ B:n toimintaa ja siirtymistä tumaan. NF- κ B on keskeinen inflammaatiosytokiinien tuotan- non säätelijä ja I κ B-alfa on yhteinen tekijä kaikissa Toll-like-reseptorien signaalikas- kadissa. Näin magnesium säätelee NF- κ B:n toimintaa, sytokiinien tuotantoa ja vähen-

tää tulehdusta elimistössä. Myös sinkki vähentää NF-kB:n aktivaatiota. (Sugimoto et al., 2012.)

4 Magnesiumhäiriöt

Magnesiumin häiriöissä magnesiumin puute solun sisällä ja veressä ovat vaikutuksiltaan erilaisia. Englanninkieliset lähteet käyttävät toisinaan sekaisin termejä “magnesium deficiency” ja “hypomagnesemia”. Hypomagnesemia on veren matala magnesiumpitoisuus, jolla on akuutteja vaikutuksia elimistön toimintaan lähinnä kalsiumkanavan heikentyneen blokin vuoksi. Solun sisäinen magnesiumin puute syntyy pitkään jatkuneen magnesiumin niukan saannin tai runsaan poistumisen seurauksena. Solun sisäisen magnesiumin puutteen vaikutukset ovat hyvin moninaiset energian tuotantoon, entsyymitoimintaan ja solun rakenteeseen kuten edellisessä luvussa esitettiin. Hypermagnesemia on harvinainen ja usein iatrogeeninen. Munuaisten vajaatoiminta altistaa kaikille elektrolyyttihäiriöille.

4.1 Hypomagnesemia

Hypomagnesemian eli veren matalan magnesiumpitoisuuden esiintyvyys on jopa 15 % väestössä ja tehohoitopotilailla jopa 65 %. Hypomagnesemian kriteerinä on seerumin magnesium alle 0,7 mmol/l (1,4 mEq/l , 1,7mg/dl). (Blaine et al., 2015.)

Usein lievä hypomagnesemia on oireeton ja seerumin magnesiumpitoisuus on normaali vaikka solun sisäisestä magnesiumista on jo puute. Kliinisiä oireita alkaa esiintyä veren magnesiumin laskiessa alle 0,5 mmol/l. Magnesiumpitoisuuden alenemisen nopeus vaikuttaa oireisiin kuten muillakin elektrolyyteillä. Hitaat muutokset ovat paremmin siedettyjä.

Oireiseen magnesiumin puutteeseen liittyy usein muitakin oireita aiheuttavia epätasapainotiloja kuten hypokalemia ja -kalsemia sekä metabolinen asidoosi, jotka ovat seurausta samasta tapahtumaketjusta kuin magnesiumin puutoskin. Oireiden taustalla on tällöin todennäköisesti siis muitakin syitä kuin pelkkä magnesiumin puute. (Ayuk and Gittoes, 2014.)

Hypomagnesemian seuraukset ja oireet ovat diffuusit. Magnesiumin puutteen seurauksena syntyy elektrolyyttihäiriöitä, rytmihäiriöitä, neuromuskulaarisia ja metabolisia häiriöitä sekä keskushermosto-oireita. Alla ryhmiteltynä hypomagnesemiaan liittyviä oireita. Graavit oireet vaativat jo merkittävää hypomagnesemiaa ja ovat hyvin harvinaisia.

Elektrolyyttihäiriöt: hypokalemia ja -kalsemia, natriumin kertyminen.

Lihasongelmat: suorituskyvyn lasku, lihasspasmit, faskikulaatiot, niska- ja selkäkivut, hyperrefleksia, tetania.

Kardiovaskulaariset ongelmat: rytmihäiriöt, takykardia, hypertensio, koronaa-
rispasmi, sepelvaltimotauti, kääntyvien kärkien kammiotakykardia (torsades
de pointes), herkkyys digitalikselle (inotrooppi), heikentynyt sydämen
pumppaus, mitraaliläpän prolapsi.

Psykiatriset ongelmat: ahdistuneisuus, masentuneisuus, aggressio, psykoosi

Neurologiset ongelmat: vapina, huimaus, sekavuus, muistin huononeminen,
migreeni, hermostuneisuus, hermojen herkistyminen depolarisaatiolle, pareste-
sia, tinnitus, spastisiteetti, valoherkkyys, kuulon menetys.

Ruuansulatuskanava: ummetus.

Metaboliset ongelmat: dyslipidemia, insuliiniresistenssi, lisäkilpirauhashormo-
nin vähentynyt erityys, PTH- ja D-vitamiiniresistenssi, matala D-vitamiinitaso,
pehmytkudoksen kalsifikaatio, kaihi, osteoporoosi, munuaiskivet.

Yleisoireita: väsymys, heikkous, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, unihäiriöt,
kipuherkkyys, hyperalgesia, heikentynyt immuunivaste.

Muita: astma.

Oireet ja häiriöt on koottu lähteistä (DiNicolantonio et al., 2018b; Gröber et al., 2015).

Oireet ovat laaja-alaisia ja niiden taustalla olevat mekanismit vaihtelevia. Mekanis-
meja esiteltiin edellisessä luvussa. Selvästi oireinen hypomagnesemia on kuitenkin
harvainen. Toisaalta subkliininen magnesiumin puute on yleinen, mutta oireita ei ole
tai ne ovat lieviä pitkään. Esimerkiksi matala-asteinen tulehdus voi jäytää elimistöä
vuosikausia ilman oireita ja osteoporoosi kehittyy vuosissa tai jopa vuosikymmenis-
sä.

Aluksi magnesiumin puute saattaa oireilla esimerkiksi heikkoutena, uupumuksena, pahoinvointina, oksenteluna ja ruokahalun puutteena. Vaikeammissa puutostiloissa oireina saattaa olla vapinaa, spasmeja, lihaskrampeja, tetaniaa, sekavuutta, takykardiaa, rytmihäiriöitä. (Gröber et al., 2015.)

Hypomagnesemiaa voidaan hoitaa oraalisesti, jos ei ole vakavia oireita. Oraalisesti supplementaatio 600 mg vuorokaudessa vähintään kuukauden ajan ja sen jälkeen annoksella, joka pitää seerumin magnesiumtason yli 0.9 mmol/l. (DiNicolantonio et al., 2018b.)

Vaikka magnesium imeytyy paremmin puutostiloissa, on käsitykseni se, että olisi edullista annostella magnesiumsupplementaatio useana pienempänä annoksena vuorokaudessa, jotta suolessa olisi tasaisesti magnesiumia saatavilla. Magnesiumin suolamuodot, kuten magnesiumsitraatti- tai taurinaatti imeytyvät paremmin kuin vähemmän polaariset yhdisteet kuten magnesiumoksidi. Magnesiumsupplementaatiota pitää jatkaa viikkoja senkin jälkeen kun mahdolliset oireet ovat helpottaneet, jotta luuston magnesiumvarasto saadaan täytettyä.

4.2 Hypermagnesemia

Hypermagnesemian esiintyvyys sairaalapotilailla on 5,7 – 9,3 %. Syy on usein iatrogeeninen esimerkiksi virheellisen i.v. annostelun seurauksena. I.v. magnesiumsulfaattia käytetään yleisesti pre-eklampsian hoidossa. Runsas magnesiumin saanti laksatiiveista tai antasideista yhdistettynä huonoon munuaisfunktioon yleensä iäkkäillä potilailla voi myös aiheuttaa hypermagnesemiaa. Elimistö sietää melko korkeita magnesiumpitoisuuksia. Hengissä selvinneillä keskosilla on mitattu jopa 22,5 mmol/l ja aikuisellakin 13,6 mmol/l magnesiumtasoja.

Alla ryhmiteltynä hypermagnesemiaan liittyviä oireita. Oireet luonnollisesti vaikeutuvat magnesiumtason noustessa. Lievät hypermagnesemiat jäävät usein huomaamatta oireettomuutensa vuoksi.

Lihasongelmat: suorituskyvyn lasku, heikkous, hengityslama

Kardiovaskulaariset ongelmat: hypotensio, bradykardia, takykardia, pidentynyt PR ja QT, AV-blokki, sydänpysähdys

Neurologiset ongelmat: heikentyneet refleksit, neuromuskulaari blokki, puuroutunut puhe, raajojen paralyysi

Ruuansulatuskanava: paralyyttinen ileus, pahoinvointi

Muita: kooma, aivorungon herniaatio

Oireet ja häiriöt on koottu lähteestä (Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012).

Hypermagnesemian hoidoksi riittää lievissä tapauksissa magnesiumin antamisen lopettaminen. Oireiselle potilaalle annetaan kalsiumglukonaattia ja vaikeissa tapauksissa tai munuaisten vajaatoimintapotilailla poistetaan hemodialyysillä magnesiumia verestä. (Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012.) Hypermagnesemian oireista voi päätellä, että useimpien oireiden syynä on voimakas kalsiumkanavan blokki. Kalsiumkanavan blokki estää neuronien depolarisaatiota, lihaksen supistusta ja rauhasen eritystä.

5 Kliinisiä esimerkkejä

Kliinisissä esimerkeissä on painotettu kansanterveyden kannalta merkityksellisiä sairauksia. Selvästi monimutkaisin ja vaikein on depressio. Kun depression mekanismeja ei varmuudella tunneta vielääkään, on magnesiumin vaikutusta pohdittu eri hypoteesien valossa. Esitän myös oman käsitykseni depression synnystä ja paranemisesta ja magnesiumin roolin siinä. Diabetes, osteoporoosi, hypertensio ja ateroskleroosi ovat kansantauteja meillä ja muualla. Lähteistä on poimittu lyhyet kommentit monista muistakin tautitiloista osoittamaan magnesiumin puutteen laajalle ulottuvia haittavaikutuksia.

5.1 Depressio

Tutkimukset keskittyvät välittäjäaineisiin depressiivisessä tilassa. Kaikki ajatusemme ja tunteemme ovat kuitenkin solutasolla hermosolujen depolarisaatioita, hermoimpulsseja. Mielenkiintoista olisi pohtia sitä, mikä depressiiviseen tilaan johtaa, miksi depressio paranee ja mitä solutasolla silloin tapahtuu. Hermojen depolarisatiossa tapahtuu elektrolyyttien siirtymistä solukalvon yli ja nämä elektrolyytit täytyy

pumpata takaisin. Pumppaaminen vaatii energiaa, jonka tuotannossa magnesium on keskeinen koentsyymi.

Depressiota on yritetty selittää serotoniini-, glutamaatti- ja plastisiteettihypoteeseilla. Useita hypoteesien esittämiä asioita on todettu tapahtuvan depressiossa solutasolla ja välittäjäaineissa.

Depressiohypoteeseissa on kuitenkin yksi keskeinen ja yhteinen puute. Nämä hypoteesit eivät mitenkään selitä, miten depression alkaa tai miksi se paranee, vaan ne esittävät tilaa depression aikana. Käsittelen seuraavissa kappaleissa näiden hypoteesien keskeisiä asioita ja esitän omia magnesiumiin liittyviä selityksiä näille havaituille ilmiöille. Lopuksi esitän vaihtoehdoisen selityksen asioiden etenemiselle, joka selittää depression kehittymisen ja parantumisen ja miten magnesiumin puute voi olla osallisena depression kehittymisessä.

5.1.1 Serotoniini- eli monoamiinihypoteesi

Aluksi uskottiin depression johtuvan liian vähästä serotoniinista aivoissa. Tuo aikoinaan tehty johtopäätelmä on ymmärrettävä ottaen huomioon sen aikaiset tutkimusmahdollisuudet. Huomattiin, että alunperin skitsofrenian hoitoon kehitetty imipramiini ja tuberkuloosin hoitoon kehitetty iproniazidi vähensivät depressio-oireita. Imipramiini inhiboi serotoniinia soluun kuljettavaa kuljetusproteiinia ja iproniazidi estää monoamiinien kataboliaa. Imipramiini estää myös Na/Mg vaihtajaa, joka pumppaa magnesiumia ulos solusta (Murck, 2013). Kun vielä huomattiin reserpiinin, joka estää monoamiinien pakkaamista vesikkeleihin solun sisällä ja siten lisää monoamiinien kataboliaa, lisäävän depressio-oireita, uskottiin depression johtuvan monoamiinien vähäisyydestä (Andrews et al., 2015). Tämä on johtanut SSRI- ja SNRI-lääkkeiden kehitykseen ja massiiviseen markkinointiin.

Depressiolääkkeitä on kritisoitu heikosta tehosta ja haittavaikutuksista (Andrews et al., 2012) ja on edelleen epäselvää miksi SSRI-lääkkeet auttavat osaa potilaista todettavasti, mutta heikosti (Andrews et al., 2012; Cipriani et al., 2018).

5.1.2 Inflammaatiohypoteesi

Inflammaatiohypoteesin keskeisiä havaintoja ovat immuunipuolustuksen T-helper 1 ja 2 solujen epätasapaino. Th1 solut tuottavat pro-inflammatorisia sytokiineja ja th2 solut puolestaan anti-inflammatorisia sytokiineja. Osalla depressiopotilaista th1:th2 suhde on th1 painotteinen. Näillä potilailla myös antidepressantit tehoavat heikommien. Lisääntyneet pro-inflammatoriset sytokiinit stimuloivat mikrogliojen ja makrofagien indoleamiinidioxigenaasia, joka vie serotoniinin raaka-aineen tryptofaanin kynureniinireitille. Näin tryptofaania jää vähemmän serotoniinin synteesiin ja serotoniinitaso laskee. (McNally et al., 2008.) Edellisestä lauseesta nähdään, että McNally on lähtenyt siitä oletuksesta, että serotoniinitason lasku olisi depressiota aiheuttavaa. Kuten myöhemmin tuon esille, tämä saattaa olla väärä oletus.

Kynureniinireitin lopputuotteista kynureniinihappo on NMDA antagonisti ja kinolonihappo NMDA agonisti. Kinolonihappo herkistää NMDA reseptoreita ja lisää suoraan glutamaatin eritystä. Kun lisääntynyt glutamaatti aktivoi mikroglioja, pro-inflammatorisia sytokiineja erittyy lisää. Sytokiinit indusoivat indoleamiinidioxigenaasia, jolloin tryptofaania ohjautuu kynureniinireitille, josta muodostui kinolonihappoa. Näin muodostuu negatiivinen kehä, jossa extrasellulaari glutamaatti ja pro-inflammatoriset sytokiinit lisääntyvät. (McNally et al., 2008)

Astrozyytit suojaavat neuroneja liialta glutamaatilta ottamalla glutamaatin extrasellulaaritulasta astrozyytteihin. Tämä glutamaatin otto tapahtuu EAAT-kuljetusproteiinilla. EAAT (Excitatory Amino Acid Transporter) siirtää glutamaatin, kaksi natriumionia ja protonin astrozyyttiin ja yhden kaliumionin ulos astrozyytistä (Boron ja Boulpaep, 2009). Sytokiinien aktivoiman mikroglian tuottama kinolihappo ilmeisesti vähentää glutamaattia astrozyytteihin ottavan EAAT-proteiinin expressiota.

Extrasellulaari glutamaatti siis lisääntyy glutamaatin lisääntyneen erityksen ja glutamaatin heikentyneen astrozyytteihin oton vuoksi. Inflammaatiohypoteesi alkaa muistuttamaan kovasti glutamaattihypoteesiä.

Depressiivisillä potilailla on todettu astrozyyttien vähenevän, jolloin astrozyyttien tuottamat anti-inflammatoriset th2 välittäjäaineet vähenevät. Tämä johtaa neurotoksisen proinflammatoristen mikroglioista tulevien th1 välittäjäaineiden suhteelliseen

lisääntymiseen. Astrosyyttien väheneminen vähentää myös astrosyyttien tuottamia neurotrofisia välittäjäaineita ja vähentää plastisiteettia. (McNally et al., 2008.)

Inflammaatiohypoteesi ei mitenkään selitä, mistä tulehdus alkaa. Hypoteesilla voisi selittää ainoastaan elimistössä olevan tulehduksen leviämisen keskushermostoon, koska sytokiinit ylittävät veri-aivo-esteen (McNally et al., 2008) ja voisivat siten käynnistää yllä kuvatun tapahtumaketjun. On epätodennäköistä, että ikävät elämäntapaolosuhteet, sympaattinen ylikunto tai työstressi käynnistäisi pro-inflammatoristen sytokiinien erityksen. Magnesiumin puute kylläkin lisää pro-inflammatorisia sytokiineja kuten luvussa 3.7 esitetään. Käännetään asiat toiseen järjestykseen. Voisiko tapahtumaketju alkaakin tuosta astrosyyttien kuormittumisesta? Glutamaatin astrosyyttiin ottava EAAT-pumppu tarvitsee mukaansa glutamaatin lisäksi protonin ja kaksi natriumia. Sähkökemiallinen natriumgradientti heikkenee magnesiumin puutteessa, jolloin glutamaatin soluun otto heikkenee, koska EAAT-pumppu käyttää natriumgradienttia voimanlähteenä. Natriumgradientin ylläpitoon tarvitaan energiaa, jonka tuotto ja käyttö on riippuvainen magnesiumista. Magnesiumin puute voisi siis johtaa heikentyneeseen glutamaatin takaisinottoon soluun. Energian vähäisyys johtaa myös muiden kalvopumppujen heikentymiseen suoraan tai epäsuorasti heikentyneen natriumgradientin seurauksena, jolloin solu turpoo, kalsium kertyy soluun ja lopulta solu tuhoutuu. Mekanismi on tunnettu aivoinfarktitutkimuksista ja liitetty myös hypoglykemian ja epilepsian aiheuttamaan solutuhoon (Kristián and Siesjö, 1998). Tämä selittäisi värjäysmenetelmälläkin todetun (McNally et al., 2008) astrosyyttien vähenemisen. Magnesiumin puutteen ohella astrosyyttien tuhoutuminen johtaa Th1-Th2 sytokiinien epätasapainoon, joka selittää kynureniinireitin aktivoitumisen ja sen seurauksena serotoniinisynteesin vähenemisen ja lisääntyneen glutamaatin erityksen kinolonihapon nousun seurauksena. Inflammaatiohypoteesin havainnot ja logiikka olisivat siis oikein, mutta kaskadin laukaisevaa mekanismia ei ole selvitetty. Artikkelissaan McNally et al. (2008) toteavat, että kaikilla depressiopotilailla ei tulehdussytokiineja löydy. Tämä tukee näkemystäni, että kyseessä ei ole depression syy vaan seuraus jostakin muusta; ehkä energian loppumisesta. Myös McNally et al. (2008) myöntävät, että tapahtumien kausaalinen suunta on epäselvä. Sytokiinien Th1 painotteisuutta voi selittää magnesiumin puute ja/tai astrosyyttien väheneminen.

Tuo tryptofaanin kynureniinireitille ohjautumisen merkitys indoleamiinidioxygenaasin indusoitumisesta huolimatta on mielestäni epäselvä. Normaalistikin 99 % siitä tryptofaanista, joka ei mene proteiinisynteesiin, päättyy kynureniinireitille eli serotoniinisynteesiin päättyä alle 1 %. (Andrews et al., 2015.)

Olisiko indoleamiinidioxygenaasin induktiolla niin suuri merkitys, että se riittäisi laukaisemaan depression? Uudempien tutkimusten mukaan serotoniinitaso aivoissa on noussut depressiossa eikä vähentynyt niin kuin serotoniinihypoteesi esittää (Andrews et al., 2015).

Myös moni muu havainto tukee sitä, että matala serotoniini ei ole depression syy. Serotoniinin takaisinottoa estävät kokaiini ja amfetamiini eivät paranna depressiota. Alunperin depressiota aiheuttavaksi osoitettu reserpiini toimiikin antidepressanttina. Aikaviive SSRI lääkkeen vaikutuksista välittäjäaineisiin ja oireiden vähenemisen välillä on viikkoja. Serotoniinin raaka-aineen tryptofaanin depleetio ei aiheuta depressiota. Geneettisesti huonosti toimiva serotoniini transportteri, joka siis vastaa SSRI lääkkeen vaikutustapaa, on liitetty lisääntyneeseen depressio-oireiluun. (Andrews et al., 2015.)

5.1.3 Korkean serotoniinin hypoteesi

Andrews et al. (2015) esittävät artikkelissaan uuden korkean serotoniin hypoteesin. Evidenssi osoittaa, että depression, ahdistukseen, paniikkihäiriöön ja stressiin liittyykin korkeampi serotoniinitaso. Tämä on havaittu mittaamalla vena jugulariksesta serotoniinin metaboliatuotteen 5-HIAA:n tasoa ja myös eläinkokeissa invasiivisemmillä tavoilla. Serotoniini on exitatorinen neuromodulaattori ja sen esitetään ohjaavan rajallisesti saatavissa olevaa energiaa siten, että energian kulutus voi lisääntyä siellä missä vaaditaan uuteen tilanteeseen sopeutumista ja vastaavasti energian kulutus vähenee muissa toiminnoissa. Esimerkiksi murehtiminen lisää energiankulutusta amygdalassa, hippocampuksessa, lateraalissa prefrontaali korteksissa, nucleus accumbensissa ja hypothalamuksessa. Samalla kasvuun ja lisääntymiseen liittyvät toiminnat ajetaan alas, josta seuraa vähäisempi mielenkiinto ja nautinto ruuasta ja seksistä. Solutasolla lisääntynyt serotoniini lisää 5-HT_{2A} reseptorin kautta glutamaatin eritystä. SSRI lääkkeet nostavat extrasellulaarista serotoniinia edelleen ja pahenta-

vat oireita kunnes elimistön homeostaasisäätely vähentää serotoniinisynteesiä ja extracellulari serotoniinitaso palaa normaaliksi. Glutamaatin eritystä rajoittaa 5-HT_{1A} reseptorin kautta tuleva inhibiitio. Tämän 5-HT_{1A} reseptorin aktivaatio muuttuu lääkkeellä aiheutetun epäluonnollisen pitkään jatkuneen korkean serotoniinitason seurauksena tooniseksi ja rajoittaa glutamaatin eritystä ja synnyttää antidepressanttivaikutuksen. (Andrews et al., 2015.)

Serotoniini on siis ohjaamassa energian käyttöä, mutta varsinainen antidepressanttivaikutus syntyy glutamaatin erityksen rajoittumisesta. Tuo korkean serotoniinin hypoteesi pitää sisällään ajatuksen siitä, että energiaa on rajallisesti saatavissa ja että energian käyttöä täytyy alentaa muualla jos toisissa osissa energian käyttöä lisätään. Kun glutamaatin eritystä rajoitetaan, vähenee excitatorinen signalointi eli hermojen depolarisaatiot ja siten energian tarve kun hermojen depolarisoituessa solukalvon yli siirtyneitä elektrolyyttejä ei tarvitse pumpata takaisin niin paljon. Tässä korkean serotoniini hypoteesissäkin päädytään jälleen siihen, että liiallinen glutamaatti aiheuttaa liiallista exitaatiota ja sen korjaaminen parantaa depressiota.

5.1.4 Glutamaattihypoteesi

Sanacora ym. (2012) käsittelee depression glutamaattihypoteesia. Aivoissa 80 % neuroneista ja 85 % synapseista on excitatorisia ja 20 % neuroneista ja 15 % synapseista inhibitorisia. Selvä enemmistö excitatorisesta välityksestä on glutaminergistä ja selvä enemmistö inhibitorisesta välityksestä on GABAergistä. Jako kognition ja emotion käsittelystä eri osissa aivoja on myös muuttunut uuden tutkimuksen myötä. Kuvantamisella on todettu laajojen kortikaalisten ja subkortikaalisten aivoalueiden osallistuvan emotionien käsittelyyn. Suuri osa näistä synapseista on glutaminergisiä. Mielialahäiriöissä on todettu vaihtelevaa GABAergistä ja glutaminergistä epänormaaliutta. Useissa tutkimuksissa depressiopotilailta on löydetty nousseita glutamaattitasoja ja alentunut plasman glutamiini/glutamaatti suhde. (Sanacora et al., 2012.)

Alentunut glutamiini/glutamaatti suhde voi hyvinkin johtua heikentyneestä glutamaattikierrosta kun astrosyyttien magnesiumin puutteesta johtuvan energian puutteen vuoksi natriumgradientti on heikentynyt. Heikentynyt natriumgradientti hidastaa

glutamaatin ottoa astrosyytteihin, glutamaatin muuttamista glutamiiniksi astrosyyteis-
sa ja glutamiinin ottoa neuroneihin. Magnesium toimii koentsyyminä glutamiini
syntetaasille, joka siis muuttaa glutamaattia glutamiiniksi, joka taas kierrätetään
neuroneihin natriumgradienttia hyväksi käyttäen. Glutamaatti on puolestaan inhibito-
risen välittäjäaineen GABA:n raaka-aine, joten glutamaattikierron ongelmat johtavat
häiriöön myös inhibitorisen välittäjäaineen GABA:n tuotannossa.

5.1.5 Ketamiini, magnesium ja stressi depressiossa

Murck (2013) selvittää ketamiinin ja magnesiumin toimintaa solutasolla depressio-
potilailla. Sekä ketamiinilla että magnesiumilla on samoja vaikutuksia. Molemmat
lisäävät lyhytaaltounta unen alussa, BDNF:n expressiota rotilla, NMDA-reseptorin
NR2b-alayksiköiden expressiota, mutta eivät NR1- ja NR2a-alayksiköiden expressio-
ta. *In vitro* EPSP (excitatory postsynaptic potential) amplitudi kasvoi kun prefrontaali
korteksin siivuja stimuloidaan maljassa magnesiumilla. Sama havainto on tehty rotil-
la, joille annettiin ketamiinia. (Murck, 2013)

Magnesium on NMDA antagonisti, jolla on vaikutusta fysiologisilla konsentraa-
tioilla. NR2b ja NR2a alayksiköt ovat herkimpiä magnesiumblokille ja näiden alayk-
siköiden expressio lisääntyy magnesiumin ja ketamiinin vaikutuksesta.

Intrasellulaari magnesium toimii excitorisen NMDA reseptorin tulppana, jonka
proteiinikinaasi C poistaa. Magnesium-tulpan poistaminen herkistää NMDA resepto-
reita ja siten lisää kalsiumin virtausta soluun. Kalsium puolestaan indusoi proteiini-
kinaasi C:tä. Näin muodostuu noidankehä, joka lisää excitoristen NMDA reseptorien
aktiivisuutta. (Murck, 2013)

Magnesium lisää calmoduliinin aktivoimaa proteiinikinaasi II:n (CaMKII) fosfory-
laatiota ja siten kinaasin aktiivisuutta, josta seuraa AMPA reseptorien asettuminen
synapsin solukalvolle ja AMPA aktiivisuuden lisääntyminen. Ketamiini puolestaan
indusoi CaMKII:n expressiota. Magnesium inhiboi purinergistä P2X7 reseptoria,
jolloin CaMKII:n purinerginen inhibitio estyy ja CaMKII reitti aktivoituu. Sekä
magnesium että ketamiini siis lisäävät AMPA-aktiivisuutta CaMKII:n aktivaatiolla.
Magnesium indusoi CREB-transkriptiofaktoria, jolloin BDNF:n expressio lisääntyy.

Magnesium ja ketamiini inhiboivat eEF2-kinaasin fosforylaatiota, jolloin NMDA reseptorin NR2b-alayksiköiden ja BDNF:n expressio lisääntyy. (Murck, 2013)

Miten stressi ja vaikeat elämäntilanteet aiheuttaisivat depression jos magnesiumin puute olisi yhtenä mahdollisena aiheuttajana? HPA-akselin ja sympaattisen hermoston aktivaatio lisää magnesiumin erityystä. Kokeissa mineralokortikoidireseptorin antagonisti spironolaktoni on estänyt kortisonin aiheuttaman depression tyyllisen käyttäytymisen. Tämä johtaa ajatuksen aldosteroniin – mineralokortikoidireseptorin agonistiin. Lisäksi hyperaldosteronismia esiintyy depressiossa ja aldosteroni indusoi depressiivisiä oireita eläinkokeissa ja ihmisillä. Aldosteroni lisää magnesiumin eritystä. Tämä voi olla linkki stressin, ja vaikeiden elämäntilanteiden nostamien katekoliamiinien ja sitä kautta kortisolin nousun ja depression välillä. (Murck, 2013.)

Magnesiumtasoon vaikuttaa myös tehokas vanha SSRI-lääkkeitä tehokkaampi antidepressantti imipramiini, joka lisää solun sisäistä magnesiumia estämällä Na/Mg vaihtajaa solukalvolla. TSH (thyroid stimulating hormone) lisää solun sisäistä magnesiumia depressiopotilailla. Litium lisää solun sisäistä magnesiumia ensin annosta kasvatettaessa, mutta isoilla annoksilla vähentää. Alustavissa eläinkokeissa ja kliinissä kokeiluissa lääkkeet, jotka lisäävät intrasellulaaria magnesiumia ovat osoittaneet antidepressiivistä tehoa. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi mineralokortikoidireseptorin antagonistit, diabeteslääkeryhmä glitazonit ja metformiini. (Murck, 2013.)

Myös Murckin (2013) esittämät havainnot tukevat sitä, että magnesiumin depolarisaatiota estävällä vaikutuksella voisi olla osuutta depression paranemisessa. Samoin magnesiumin parantavaa vaikutusta tukee havainto siitä, että solun sisäistä magnesiumia lisäävät lääkkeet tai TSH toimivat antidepressanteina. Plastisiteettihypoteesiä Murckin (2013) esittämistä asioista tukee ketamiinin ja magnesiumin vaikutus BDNF:n expressioon. Kolmas mahdollinen depressiota lievittävä solutason muutos olisi AMPA-reseptorien aktiivisuuden lisääntyminen.

5.1.6 Plastisiteettihypoteesi

Plastisiteettihypoteesin mukaan depressio johtuisi aivojen heikentyneestä sopeutumisesta ympäristön muutoksiin. Sopeutuminen vaatii aivojen hermoverkon muuttamista. Plastisiteetilla tarkoitetaan uusien neuronien, neuronien haarojen ja synapsien

syntyä ja häviämistä sekä synapsien voimakkuuden ja geenien luennan muuttumista. Suuremmasta määrästä hermoyhteyksiä on helpompi valita parhaiten toimivat ja karsia huonommin toimivia. Hermoyhteydet siis syntyvät etukäteen ja oppiminen ja kokemukset vahvistavat sopivia yhteyksiä ja karsivat tarpeettomia. Näin plastisiteetti parantaa yksilön sopeutuvuutta ja oppimista. Depressiolääkkeet ja sähköhoito lisäävät plastisiteettia ilmeisesti BDNF-reseptorin – TrkB:n – aktivaation kautta. Toisaalta plastisiteetin yhteys mielialaan on epäselvä. Mielialavaikutusta voisi selittää plastisiteetin vaikutuksella yleistämiseen ja erotteluun. (Castrén and Rantamäki, 2010.)

Krooninen stressi johtaa heikentyneeseen plastisiteettiin, joka puolestaan johtaa yleistämisen (engl. generalization) ja erottelukyvyn (engl. separation) epätasapainoon niin, että tilanteiden erottelukyky heikkenee. Ikääntymisellä on samansuuntainen vaikutus. Pari esimerkkiä yleistämisestä ja erottelusta asian selventämiseksi:

Kokemamme liikenneonnettomuus risteyksessä johtaa helposti siihen, että nostamme valppauttamme kaikissa risteyksissä. Liiallinen yleistäminen voi johtaa siihen, että alamme pelkäämään ja jopa välttämään risteyksiä onnettomuuden pelossa. Erottelu mahdollistaa oppimaan hiukan erilaisia asioita samankaltaisesta kontekstista huolimatta. Esimerkkinä erottelusta auton löytäminen pysäköintihallista vaikka auto on eri kerroilla pysäköity eri paikkaan.

Depression ajatellaan liittyvän liialliseen yleistämiseen silloin kun plastisiteetti on matala ja uusia hermoyhteyksiä ei ole saatavilla uusien asioiden erottelemiseksi. Evoluution kannalta on ollut eduksi yleistää ja oppia välttämään ja kohottaa valmiustilaa sellaisissa tilanteissa, joissa on ollut tai saattaa olla vaara tai epämiellyttävä kokemus. Kun erottelu ei onnistu, yleistämme. Yleistäminen on siis hyödyllinen asia, mutta samalla altistaa depressiolle ja ahdistukselle. (Castrén and Hen, 2013.)

Lisääntynyt BDNF lisää plastisiteettia ja BDNF:n eritystä säätelee neuronien itsensä aktiivisuus. BDNF syntyy esiasteena proBDNF:nä, jonka vaikutus on päinvastainen kuin BDNF:n. Plasmiini pilkkoo proBDNF:stä BDNF:ää ja plasmiinin aktivoi plasminogeeni, jonka aktivoi kudoksen plasminogeeni aktivaattori (tPA) – siis sama entsyymi, joka aktivoi verihyytymiä liuottavan kaskadin. Eläinkokeissa on todettu, että ilman tPA:a ei oppimista (LTP – Long term Potentiation) tapahdu. (Greenberg et al., 2009.)

Kardiologian tutkimuksessa todetaan matalan magnesium tason lisäävän plasminogeeni aktivaattori inhibiittori – 1:tä eli estää tPA:n toimintaa (DiNicolantonio et al., 2018a). Mikäli verisuonissa ja aivoissa tPA toimii samalla tavoin, alhainen magnesium estää proBDNF:n muuttamista BDNF:ksi, joka siis vähentää plastisiteettia.

Magnesiumin merkitystä neuronien plastisiteetin lisääntymisessä tukee eläinkokeissa tehdyt havainnot. Alonso (2004) osoittaa rotilla, että ERK1/2 aktivaatio on välttämätön hippocampuksen CA1 pyramidineuronien tiheyden lisäämisessä. ERK1/2 on TrkB eli BDNF-reseptorin signaalikaskadia solun sisällä. Ikari et al. (2010) osoittavat eläinkokeilla kaniinin munuaisilla, että magnesiumin puute inhiboi MEK-ERK signaalikaskadia eli ERK1/2 aktivaatio estyy tai vähenee.

Adenosiini, anantamidi (endokannabinoidi), kainaatti, glukokortikoidit ja dopamiini aktivoivat TrkB-reseptoria suoraan ilman BDNF:a (Castrén and Rantamäki, 2010). Lyhyen unideprivaation antidepressanttivaikutus saattaa siis selittyä kertyvän adenosiinin TrkB aktivaatiolla, mutta adenosiinin vaikutusta voi selittää myös toisella tavalla.

ATP:n metaboliatuotteena saatava adenosiini on neuromodulaattori, jota syntyy enemmän voimakkaan metabolisen kuorman aikana, esimerkiksi NMDA-reseptorien aktivaatiossa. Adenosiini A1 -reseptorin kautta extrasellulaarilla adenosiinilla on inhibitorinen neuroprotektiivinen vaikutus etenkin korteksilla ja hippokampuksessa. (Masino et al., 2009.) Adenosiini A2 -reseptorilla on taas exitatorinen vaikutus. Adenosiini A2 -blokkerin on eläinkokeissa rotilla havaittu parantavan traumaattisista lapsuusiän kokemuksista syntyneet neuroendokrinologiset muutokset. (Batalha et al., 2013.) Tässäkin siis exitatorisen signaloinnin vähentämisellä on neuroneja suojaava ja jopa traumaattisia muutoksia korjaava vaikutus. Depression liiallisen exitatorisen signaloinnin taustalla voi olla myös inhibition heikkeneminen esimerkiksi ATP:n heikentyneestä tuotannosta seuraavan adenosiinin vähenemisen vuoksi.

Myös plastisiteetin ylläpito vaikuttaisi vaativan magnesiumia. Magnesium vaikuttaa TrkB reseptorin signaalikaskadissa ja kuten edellä on todettu matala magnesium-taso lisää BDNF:n vastavaikuttajan proBDNF:n suhteellista osuutta. Neuronien ja synapsien luominen ja purkaminen vaativat varmasti myös energiaa. Johtuuko plastisiteetin vähäisyys depressiopotilailla siis BDNF:n vähäisyydestä vai energian

puutteesta ? Myös BDNF:n synteesi vaatii energiaa ja soluorganelleja, joiden rakenteeseen tarvitaan magnesiumia. Vai eivätkö neuronit pysty depolarisoitumaan riittävän tiheästi, jotta BDNF erityis käynnistyisi? Jos solun lepopotentiaali on noussut ja jännite- ja elektrolyyttigradientit heikentyneet, saattaa olla, että solu ”ei jaksa” kovin tiheitä depolarisaatioita. Normaali korkeampi lepopotentiaali saattaisi johtaa siihen, että repolarisaatiossa kalvojännite ei käy tarpeeksi alhaalla, jotta kaikki natriumkanavat siirtyisivät lukitusta tilasta aktiivisiksi. Näin depolarisaatio hidastuu. Heikentyneet natrium- ja kaliumgradientit johtavat hitaampaan elektrolyyttien siirtymiseen solukalvon yli ja sekä depolarisaatio että repolarisaatio hidastuu.

Näyttää siltä, että magnesiumin puute voisi vaikuttaa plastisiteettiin ainakin energian tuotannon kautta, elektrolyyttitasapainon häiriön kautta ja BDNF-signaaloinnin muuttumisen kautta.

5.1.7 Olisiko kyseessä kuitenkin vain energian loppuminen ?

Edellä on esitetty keskeisiä asioita depressioteorioista ja kommentteja, miten magnesiumin puutteella voidaan selittää havainnot, joihin hypoteesit perustuvat. Alkuperäinen matalan serotoniinin teoria on todettu vääräksi. Muut teoriat saattavat olla pieni osa-alue kokonaisuudesta ja ovat sinällään oikeassa, mutta on epäselvää, ovatko hypoteeseissa esitetyt seikat syy vai seuraus.

Esitän energiahypoteesin. Depressio syntyy energian puutteen seurauksena. Joko energian tuotannossa on ongelma tai energiaa kuluu liikaa. Energian tuotantoon magnesium vaikuttaa glykolyysin ja sitruunahappokierron koentsyyminä, kulutukseen kalsiumkanavan blokkina ja mahdollisesti epäsuorasti depolarisaatioherkkyttä lisäämällä. Kun energia vähenee, kalvopumput hidastuvat ja kalsiumkanavien blokki heikkenee. Soluun virtaa kalsiumia ja natriumia ja solun sisäinen kalium laskee. Solun kalvojännite ja elektrolyyttien gradientit heikkenevät. Natrium-kotransporterit heikkenevät ja glutamaattikierto heikkenee. Tämä johtaa myös GABA:n häiriöihin, koska glutamaatti on GABA synteessin raaka-aine. Kaliumgradientin heikkeneminen johtaa solukalvon lepopotentiaalin nousuun ja herkistää depolarisaatiolle. Natriumgradientin heikkeneminen ja noussut lepopotentiaali hidastavat natriumin sisäänvirtausta depolarisaation ensimmäisessä vaiheessa eli depolarisaatio hidastuu. Heikentynyt

kaliumgradientti hidastaa repolarisaatiota, koska solun ulkoinen kalium on normaali ja kaliumin ulosvirtauskanavat eivät indusoidu poikkeuksellisesti kuten hyperkalemiasa.

Depressiivisillä potilailla nähtävät inflammaatiohypoteesin esittämät havainnot selittyvät ainakin osin luvussa 3.7 esitetyillä magnesiumin puutteen pro-inflammatorisilla mekanismeilla. Glutamaattihypoteesin havainnot selittyvät natriumgradientin heikkenemisellä ja entsyymitoiminnan heikkenemisellä. Plastisiteettihypoteesin alentunut plastisiteetti selittyy proteiinisynteesin heikkenemisellä, kalvopotentialin ja elektrolyyttitasapainon muuttumisella energian puutteen seurauksena.

Depressio paranee kun aivojen kuormitusta saadaan vähennettyä ja glutamaatti saadaan otettua soluihin, jolloin excitatorinen stimulaatio vähenee ja energian kulutus pienenee. SSRI-lääkkeet saattavat vaikuttaa 5-HT₁-reseptorin toonisella aktivaatiolla, jolloin glutamaatin eritysvähennee. Psykoedukaatio ja -terapia pysäyttävät kehässä kiertävää ajattelua, joka kuormittaa ja kuluttaa energiaa. Fyysinen liikunta vie ajattelua pois murehtimisesta ja parantaa aivojen verenkiertoa ja siten energian saantia. Lisääntynyt intrasellulaari ATP lisää myös extrasellulaaria adenosiniiniä, joka ainakin A₁-reseptorin kautta inhiboi neuroneita.

Sähköhoito on tehokkaimpia depression hoitokeinoja. Parantavaa mekanismeja ei tunneta, mutta teorioita siitä on (Huuha, 2009). Mikäli saataisiin osoitettua, että sähköhoito korjaa solun kalvopotentialia ja elektrolyyttitasapainoa, tukisi se esittämäni energia-hypoteesia.

Kieltämättä monia patofysiologisia tapahtumia on helppo selittää energian loppumisella. Mietin itsekin, miten tarjoamani hypoteesi selittäisi esimerkiksi sosiaalihuollon varassa elävän työttömän depression. Kuluttaako negatiivinen tunnetila aivoissa energiaa? Miksi iloinen ihminen ei sairastuisi depression jos tunnetila kuluttaa energiaa? Itse asiassa, jos on sairaan hyvä olo – mania – yleensä sairastuu ennenpitkää depression. Voisiko positiivinen tunne olla purskeisempi ja siten olla lyhytkestoisempi ja energisesti vähemmän kuormittava? Ilo ei siis olisi jatkuvasta päällä kuten alakulo. Selvä ero on ainakin se, että iloinen olo lisää parasympatikotoniaa ja paha olo sympatikotoniaa. Sympatikotonia lisää katekoliamiineja, jotka lisäävät magnesiumin poistumista soluista kuten jo edellä Murck:iin (2013) viitaten esitin.

Magnesiumin väheneminen heikentää energian tuottoa ja lisää kulutusta exitaation lisääntymisen kautta.

Aivot ovat poikkeuksellisen herkkä karsimään, mikäli energian saannissa on ongelmia. Energian väheneminen johtaa kalsiumin kertymiseen soluun. Aivoinfarktissa kalsiumin kertyminen aiheuttaa soluun tilan, joka kehittyy reperfuusiovammaksi ja tuhoaa solun vielä verenkierron palaututtua. Samalla kalsiumin soluun virtauksella on selitetty hypoglykeemisen kooman ja status epilepticuksen neuronivaurioita. (Kristián and Siesjö, 1998.) Tämä mekanismi voisi selittää depressiopotilailla havaittua aivojen atrofiaa.

Jos depressio on seuraus energian loppumisesta aivoissa, on hoito energian tuotannon maksimointi ja kulutuksen minimointi. Kulutuksen minimointi tapahtuu solutasolla depolarisoivia mekanismeja blokkamalla. Magnesium on luonnollinen normaalisti ravintoomme kuuluva kalsiumkanavan blokkeri. Samalla magnesium optimoi energian tuottoa glykolyysillä ja sitruunahappokierrolla. Psykologisella tasolla kuormituksen minimointi on kuormittavien ajatuskulkujen katkaisu psykoedukaatiolla ja -terapialla ja haitallisten ahdistusta lievittävien toimintojen korvaaminen vähemmän haitallisilla tai ahdistuksen sietämisen oppiminen.

Energian tuotantoa maksinoidaan magnesiumilla kuten edellä kuvattiin ja ketogeenisellä dieetillä. Aivot tuottavat ATP:tä keto-aineista tehokkaammin kuin glukoosista. Keto-aineita saadaan nostettua vähähiilihydraattisella dieetillä. Kun ATP:a saadaan tuotettua tehokkaammin, nousee samalla myös adensiini. Adensiini siirtyy solusta ulos ja inhiboi toonisesti exitatorista signaalointia A1 reseptorinsa kautta. Tätä on käytetty hyödyksi mm. epilepsian hoidossa. Perifeerisien haittojen vuoksi adensiinia ei voida antaa lääkkeenä. (Masino et al., 2009.)

5.2 Diabetes

Diabeetikoiden intrasellulaari magnesiumitaso on verrokkeja matalampi. On epäselvää, miksi diabetes johtaa matalampaan intrasellulaariin magnesiumiin. Diabetekseen liittyy usein magnesiumin ja kalsiumin menetystä virtsaan. Virtsan magnesium ja veren paastosokeri ovat käänteisessä suhteessa veren magnesiumiin. Hyperglykemia

heikentää magnesiumin reabsorptiota munuaisissa ja hyvä glykeeminen kontrolli vähentää magnesiumin poistumista munuaisissa. (Barbagallo, 2015.)

Barbagallo (2015) esittää ATP:n vähäisemmän muodostumisen ja siten magnesiumin vähäisemmän sitoutumisen Mg-ATP komplekseiksi mahdollisena syynä intraselulaarin magnesiumin vähäisyyteen. Koska magnesium indusoi glykolyysiä ja sitruunahappokiertoa toimimalla koentsyyminä useissa reaktioissa, magnesiumin puute vähentää ATP:n muodostumista. Jos taas ATP:a muodostuu heikosti siksi, että solussa ei ole glukoosia tarpeeksi, pitäisi intraselulaarin magnesiumin vähäisyys rajoittua niihin soluihin, joiden glukoosin otto on riippuvainen GLUT4-transporttereista, jotka integroituvat solukalvolle insuliinin vaikutuksesta. Muut glukoositransportterit eivät tarvitse insuliinia. On siis todennäköistä, että heikko ATP-synteesi johtuu magnesiumin eikä glukoosin puutteesta. Insuliinireseptori on tyrosiinikinaasi. Reseptorin solun sisäpuolinen signaalikaskadi tarvitsee magnesiumia koentsyymiksi fosforylaatiossa. Myös magnesiumin puutteen vuoksi lisääntynyt oksidatiivinen stressi tai inflammatio saattaa vaikuttaa insuliiniresistenssiin. Magnesiumin puute vaikeuttaa myös diabeteksen komplikaatioita. Magnesiumin puutteen on todettu vaikuttavan mm. aortan venyvyyteen, rytmihäiriöihin diabeetikoilla ja munuaisfunktion heikkenemiseen. Terveillä ei-diabeettisilla naisilla veren paastoinsuliini oli sitä matalampi mitä korkeampi magnesiumtaso oli. Eläinkokeissa lampailla magnesiumköyhä dieetti heikensi merkittävästi insuliinivälitteistä glukoosin ottoa soluun. Rotilla magnesiumsupplementaatio lykkäsi diabeteksen puhkeamista ja magnesiumköyhä dieetti nosti veren triglyseridi- ja glukoosiarvoja. (Barbagallo, 2015.)

5.3 Osteoporoosi

Luu toimii magnesiumbufferina ja varastoi magnesiumin luusolujen pintaan ja soluväleihin. Luussa olevaa magnesiumvarastoa käytetään veren magnesiumtason ylläpitoon. Luulle on haitallista sekä liian matala että liian korkea magnesiumtaso. Osteoporoosin on perinteisesti ajateltu johtuvan kalsiumin puutteesta. Magnesiumilla on kuitenkin merkittävä rooli mekanismeissa, jotka kalsiumin puutteeseen ja osteoblastien ja -klastien epäsuhtaiseen toimintaa johtaa. Magnesiumin puute vaikuttaa myös luun rakenteeseen. Luun hydroksiapatiittikristallit ovat suurempia ja ne organisoituvat

“paremmin” eli luun rakenne muistuttaa enemmän ns. votsiin muurattua tiiltä, jossa saumat jatkuvat pysty- ja vaakasuoraan. Tällainen rakenne ei kestä kuormitusta niin kuin normaali luu, jossa luusolut ovat enemmän “epäjärjestyksessä”. Matala magnesiumitaso heikentää ruston ja luun erilaistumista ja kalsifioitumista. Jyrsijöillä todettiin osteoblastien lukumääräisesti vähenevän ja alkalisen fosfataasin ja osteokalsiinin vähenevän, mikä osoittaa osteoblastien aktiivisuuden heikkenevän. Osteoklastit puolestaan lisääntyvät. Näin luun hajotus lisääntyy ja luun muodostus vähenee. Magnesium vaikuttaa luun muodostukseen myös epäsuorasta kalsiumtasapainon säätelyn kautta. Magnesiumin puute vähentää lisäkilpirauhashormonin eritystä, vähentää lisäkilpirauhashormonin reseptorin aktiivisuutta ja D-vitamiinin synteesiä. Lisäkilpirauhashormonin reseptori on adenylaattisyklaasi, jonka solun sisäisessä signaalikaskadissa magnesium toimii koentsyyminä. (Castiglioni et al., 2013.)

Magnesium sitoutuu lisäkilpirauhasessa samaan reseptoriin kuin kalsium eli tuota kalsiumtasoa ”haistelevaa” reseptoria stimuloi sekä kalsium että magnesium. Reseptorin stimulaatio lisää kalsiumin virtausta soluun ja näin vähentää lisäkilpirauhashormonin eritystä, jolloin luun resorptio ja kalsiumin imeytyminen vähenevät. Matala magnesiumitaso vähentää reseptorin stimulaatiota, lisää lisäkilpirauhashormonin eritystä ja siten luun resorptiota. Tämä säätelymekanismi toimii edellä kerrotulla tavalla fysiologisilla magnesiumin tasoilla. Hypomagnesemia heikentää lisäkilpirauhashormonin eritystä, jolloin veren lisäkilpirauhashormonin taso laskee. (Rude et al., 2009.)

Lisäkilpirauhashormoni stimuloi D-vitamiinia aktiiviseen muotoon muuttavaa entsyymiä. Vähentynyt lisäkilpirauhashormonin erityis ja heikentynyt lisäkilpirauhashormonin reseptorin toiminta johtaa heikentyneeseen 25-hydroksikolekalsiferoli-1-hydroksylaasin toimintaan ja lisäksi kyseinen entsyymi käyttää magnesiumia koentsyyminä. Näin biologisesti aktiivisen 1,25-hydroksikolekalsiferolin eli D-vitamiinin määrä jää vähäiseksi, jolloin kalsiumin imeytyminen suolesta ja takaisinotto munuaisissa vähenee. (Castiglioni et al., 2013.)

D-vitamiinin metaboliassa magnesiumia tarvitaan myös muissa synteesin vaiheissa. Magnesium on koentsyyminä kolekalsiferolin sitoutuessa kantajaproteiiniin veren-

kierrossa, 25-hydroksylaatiassa ja 1-alfa-hydroksylaatiassa. D-vitamiinin reseptorin aktivaatio vaatii myös magnesiumia. (Reddy and Edwards, 2017.)

Magnesiumin puute lisää seerumin ja luuytimen pro-inflammatorisia sytokiineja TNF-alfa, IL-1 ja IL-6. Nämä sytokiinit stimuloivat osteoklasteja ja inhiboivat osteoblasteja. Substanssi P lisääntyy myös ja stimuloi osteoklasteja. Magnesiumin puute lisää oksidatiivista kuormaa osin pro-inflammatorisen vaikutuksen vuoksi, mutta myös vähentyneen antioksidanttisen vaikutuksen vuoksi. Lisääntyneet vapaat radikaalit stimuloivat osteoklasteja ja inhiboivat osteoblasteja. Magnesiumin puute vaurioittaa verisuonen endoteeliä ja heikentyneellä verenkierrolla saattaa myös olla osuutta osteoporoosin kehityksessä. (Castiglioni et al., 2013.)

Edellä esitetyillä tavoilla magnesiumin puute vaikuttaa suoraan luun rakenteeseen ja osteoblastien ja -klastien toimintaan. Endokrinologisilla mekanismeilla syntynyt hypokalsemia edistää osteoporoosia ja luiden rakenteellista heikkenemistä. Sama mekanismi luonnollisesti heikentää proteesien kiinnitystä luuhun. Matalan lisäkilpirauhashormonitason tai matalan D-vitamiinitason taustalla voi olla magnesiumin puute.

Myös hypermagnesemia heikentää luuta. Tätä selitetään sillä, että magnesium kilpailee kalsiumin kanssa ja estää hydroksiapatiittikristallien muodostumista. Magnesium muodostaa pyrofosfaatin kanssa liukenematonta suolaa, jonka hajottamiseen ei ole entsyymiä. *In vitro* on todettu korkean magnesiumtason estävän osteoblastien erilaistumista ja mineralisaatioaktiivisuutta. (Castiglioni et al., 2013.) Hypermagnesemia on vaikea saada oraalisella magnesiumlisällä jos munuaiset toimivat normaalisti.

5.4 Hypertensio

Verenpaine syntyy sydämen pumppausvoiman, valtimoiden joustavuuden ja verisuonten virtausvastuksen tuloksena. Sydämen pumppausvoimaa säätelee sydänlihassolujen sisäinen kalsium. Magnesiumin puute lisää solunsisäistä kalsiumia.

Magnesiumin puute supistaa verisuonia lisäämällä solun sisäistä kalsiumia ja natriumia ainakin kahdella mekanismilla. Kalsiumkanavan blokki heikkenee ja kalsiumia virtaa helpommin soluun. Solun energiantuotto heikkenee ja kalsiumin ja natriu-

min pois pumppaaminen heikkenee. Samalla kalium solun sisällä vähenee. Lihasso-
luissa kalsiumin sitominen sarkoplasmakalvostoon heikkenee. Nämä mekanismit on
esitetty luvuissa 3.1 ja 3.2. Magnesiumin puute saattaa myös herkistää katekoliami-
nien ja angiotensiini II:n vaikutukselle ja pahentaa endoteelin dysfunktiota, mikä lisää
tromboosiriskiä ja ateroskleroosia. Magnesiumin puute heikentää verisuonen endotee-
lin kykyä tuottaa typpioksidia, joka on vasodilatoiva ja antitrombootinen. Magne-
siumsupplementaatio saattaa lisätä prostasykliinin tuottoa. Hypertension hoidossa
käytetään edelleen diureetteja, jotka lisäävät magnesiumin poistumista munuaisten
kautta lisäämällä virtsan volyymiä, josta seuraa nopeampi virtaus tubuluksissa ja siten
lyhyempi aika magnesiumin reabsorptiolle. Meta-analyyseissä on todettu veren-
paineen alentuneen magnesiumsupplementaatiolla 2 – 4/1,8 – 3 mmHg. Normotensii-
visillä ja lievästi hypertensiivisillä potilailla magnesiumin vaikutus verenpaineeseen
on ollut lievästi alentava ja annosriippuvainen. Verenpainelääkettä käyttävillä potilail-
la, joiden systolinen verenpaineen taso oli yli 155 mmHg, magnesiumsupplementaatio
alensi verenpainetta 18,7/10,9 mmHg. (DiNicolantonio et al., 2018b.)

Epidemiologiset-, seuranta- ja kliiniset tutkimukset osoittavat, että 500 – 1000
mg/vrk magnesiumsupplementaatio alentaa verenpainetta. Houston (2011) esittää
yhteenvedon useista tutkimuksista, joissa on ollut yhteensä yli 7000 potilasta. Tulok-
set eivät ole johdonmukaisia. Osassa tutkimuksia todettiin systolisen verenpaineen
alenevan 2,7 – 5,6 mmHg ja diastolisen verenpaineen 1,7 – 3,4 mmHg. Joissakin
tutkimuksia magnesiumilla ei ollut vaikutusta. (Houston, 2011.)

Verenpaine alenee enemmän kun magnesiumin lisäksi annetaan kaliumia ja taurii-
nia ja vähennetään natriumia. Verenpainevaikutuksen maksimoimiseksi Houston
(2011) suosittelee dieettiä ja supplementaatiota, jossa nautitaan 1000 mg magnesiumia,
4700 mg kaliumia ja 1000 – 2000 mg tauriinia. Lisäksi natriumin saanti tulee olla alle
1500 mg. Magnesium tehostaa varsinaisten verenpainelääkkeiden vaikutusta. Kontra-
indikaationa kuitenkin munuaisen vajaatoiminta, joka altistaa elektrolyyttihäiriöille.
(Houston, 2011.)

Magnesium alentaa verenpainetta lähinnä hypertensiivisillä. Kyse ei ole lääkkeestä
vaan elimistöön kuuluvasta elektrolyytistä, jonka puute aiheuttaa häiriöitä elimistön
fysiologisessa toiminnassa. Siten tuntuu luonnolliselta, että magnesiumin puutteesta

kärsivän potilaan verenpaine alenee kun puute korjataan. Jos magnesiumista ei ole puutetta, magnesiumsupplementaation tuoma lisä todennäköisesti suurelta osin eritetään ulosteeseen ja virtsaan eikä siten voi edes vaikuttaa. Todennäköisesti magnesium ei alenna verenpainetta vaikka verenpaine olisi korkea, jos magnesium ei ole (osa)syynä patologisessa mekanismissa, jolla verenpaine syntyy.

Spontaanisti hypertensiivisillä rotilla tehdyssä kokeessa havaittiin, että magnesiumsupplementaatio auttoi vain, kun suplementaatio aloitetaan jo ennen varsinaisen hypertensiivisen tilan ilmenemistä. Aikuisilla hypertensiivisillä rotilla magnesium ei enää korjaa tilannetta. (Cunha et al., 2012)

Epidemiologisissa ja kliinisissä tutkimuksissa on havaittu selvä käänteinen suhde ruuasta tai lisistä saadun magnesiumin ja verenpaineen välillä. Tämä tukee ajatusta, että magnesium liittyy hypertension kehittymiseen, mutta mekanismi on epäselvä. Tärkeäksi tekijäksi epäillään magnesiumin vaikutusta sileän lihaksen kasvuun ja tulehdukseen. Myös reniinin aktiivisuus on suurempaa potilailla, joilla seerumin magnesiumtaso on matala. Toisaalta seerumin magnesiumin, endoteelin dysfunktion, hypertension ja ateroskleroosin välillä ei voitu todeta niin selvää yhteyttä, että voitaisiin pitää seerumin matalaa magnesiumia riskitekijänä. (Cunha et al., 2012.)

Hypertensioon liittyy valtimoiden jäykistyminen. Rottien kaulavaltimon rakennetta tutkittaessa on magnesiumpuutteilla rotilla havaittu hypertrofisia muutoksia, jotka lievenevät magnesiumsubstituutiolla. Valtimoiden jäykistymisen mahdollisiksi tekijöiksi on esitetty dyslipidemiaa, inflammaatiota, endoteelin dysfunktioita ja oksidatiivista stressiä; kaikki patofysiologioita, joita magnesium lievittää.

Eläinkokeissa on todettu, että perifeeristä verisuonen virtausvastusta magnesium alentaa lisäämällä typpioksidin ja prostasykliinin tuotantoa. Magnesiumin puute nostaa vasokonstriktori endoteliini-1:n tasoa ja magnesiumsupplementaatio alentaa tasoa. Magnesium saattaa myös vaikuttaa moduloimalla vasoaktiivien reseptoreita. Myös tulehdusmarkkerit IL-6, CRP, TNF-alfa nousevat magnesiumin puutteesta. Magnesiumin puute lisää myös insuliiniresistenssiä. (Cunha et al., 2012.)

Selitykset mekanismeista, joilla magnesiumin puute nostaa verenpainetta, ovat loogisia. Lisäksi kliinisesti on havaittu magnesiumin puutteen aiheuttavan välittäjäai-

neissa pro-hypertensiivisiä muutoksia, todettu verenpainevaikutukset hypertensiivisillä potilailla ja eläinkokeissa todettu valtimoiden jäykistyminen. Osin mekanismit ovat tiedossa, osin hypoteesien tasolla.

5.5 Ateroskleroosi, kalsifikaatio ja sepelvaltimotauti

Eläinkokeissa magnesiumin puute pehmytkudoksessa on aiheuttanut verisuonten kalsifioitumista, sidekudoksen ja oksalaatin lisääntymistä verisuonten seinämissä ja triglyseridien nousua veressä. HDL puolestaan vähenee ja rasva-aineiden vaihdunta verisuonen seinämän ja veren välillä muuttuu. Magnesium blokkaa kalsiumkanavaa. Magnesiumin on todettu lisäävän typpioksidituotantoa ja suoraa ja epäsuoraa vasodilataatiota sekä parantavan endoteelin toimintaa. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

Eläinkokeissa todettuja magnesiumin puutteeseen liittyviä muutoksia on useita. Sydän, maksa, koronaarivaltimot, aortta, luurankolihakset ja munuaiset kalkkeutuvat, tulehdusherkkyyys lisääntyy ja sidekudos tulehtuu. Munuaisten toiminnan heikkeneminen johtaa helposti elektrolyyttihäiriöihin. Tulehdusherkkyyys ja kalsifioituminen johtavat ateroskleroosiin. Kaneilla riittämätön magnesiumin saanti lisäsi aterosklerootista plakkia ja fibrotisoi sydänlihasta samalla tavoin kuin endomyokardiaalinen fibroosi ihmisellä. Cebus-apinoilla magnesiumköyhä dieetti lisäsi aterosklerootista plakkia aortassa, nosti kolesterolia ja aiheutti ST-segmentin laskua. Magnesiumin lisääminen juomaveteen vähensi atherogeneesiä LDL-reseptoripuutteisilla rotilla korkeakolesterolisesta dieetistä huolimatta. Sepelvaltimotautipotilailla kolmen kuukauden magnesiumsupplementaatio paransi lipidiprofiilia. Mekanismi kalsifioitumisen taustalla on Na-K-pumpun heikkeneminen ja sen seurauksena kalsiumin kertyminen soluihin. Mekanismit on selitetty kappaleessa 3.2. Myös oktakalsiumfosfaatin kertyminen pehmytkudokseen saattaa olla osasy. Oktakalsiumfosfaatti on luun hydroksiapatiitin "raaka-aine". (DiNicolantonio et al., 2018b.)

5.6 Arytmiat

Kun kardiomyopatia tai sydämen vajaatoiminta potilailla ventrikulaari takykardia tai eteisvärinä ei reagoi hoitoon, voidaan epäillä magnesiumin puutetta rytmihäiriön taustalla. Magnesiumin puute heikentää Na-K-pumppua ja kalsium ja natrium kertyy

soluun. Tämä lisää vasokonstriktiota myös koronaareissa ja altistaa koronaarispasmeille, infarktille ja arytmioille. Diureetit ja digoksiini ovat yleisiä lääkkeitä sydänpotilailla ja molemmat lisäävät magnesiumin poistumista elimistöstä ja siten altistavat rytmihäiriöille. 19 tutkimuksen meta-analyysi osoitti magnesiumorotaatin vähentävän mitraaliläpän prolapsia, gradus I vuotoa, supraventrikulaarisia ja ventrikulaarisia lisälyöntejä ja paroxysmaalista supraventrikulaarista takykardiaa. Kolme viidestä postmenopausaalisista naisesta sai eteisvärinän oltuaan 42 – 64 vuorokautta magnesiumköyhällä ravinnolla. Rytmihäiriöt korjaantuivat nopeasti magnesiumsupplementaatiolla. Sivutuloksena huomattiin, että magnesiumköyhän dieetin aikana veren glukoosi nousi ja punasolujen superoksididismutaasi väheni. Superoksididismutaasi liittyy happiradikaalipuolustukseen. Sen väheneminen lisää mm. lipidien peroksidaatiota, joka taas liittyy ateroskleroosiin. (DiNicolantonio et al., 2018b.)

5.7 Lihaskrampit

Magnesiumin vaikutuksesta lihaskrampeihin on epäselvyyttä. Tutkimukset osoittavat, että magnesiumista on hyötyä oireiden lievittämisessä, mutta tulokset eivät ole kliinisesti merkittäviä. Raskaana olevilla tehty tutkimus osoitti, että magnesiumilla olisi kliinisesti merkittävä oireita lievittävä vaikutus, mutta toinen tutkimus ei päätenyt samaan tulokseen. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

Vaikka urheilijat yleisesti ovat sitä mieltä, että magnesium auttaa lihaskrampeihin, ei tutkimus ole pystynyt asiaa vahvistamaan.

Schwalfenberg and Genuis (2017) esittävät, että magnesiumin puutteen kanssa usein esiintyvät kalsiumin ja kaliumin puute voisivat olla myös syynä lihaskrampeihin.

Vähäinen kalsium herkistää solua depolarisaatiolle, koska on vähemmän kalsiumia tulppaamassa natriumkanavia. Kaliumin puute nostaa lepopotentiaalia ja hidastaa repolarisaatiota, koska kaliumgradientti on heikentynyt.

5.8 Raskaus

Magnesium vaikuttaa raskauden kulkuun ja äidin vointiin ja myös lapsen syntymän jälkeiseen terveyteen. Oraalinen magnesium substituuio ennen 25 raskausviikkoa vähensi ennenaikaisia synnytyksiä ja raskauden kestoon nähden pienikokoisina syntyneitä lapsia. Magnesiumsubstituutio laski äitien verenpainetta, lisäsi lasten syntymäpainoa ja vähensi hoitopäiviä vastasyntyneiden tehohoidossa. Pre-eklampsian ja eklampsian hoidossa magnesiumsulfaattia on käytetty jo pitkään. Magnesium on tehokkaampi kuin diatsepaami tai fenytoiini estämään sekavuutta, vähentämään perifeeristä resistanssia ja parantamaan sydämen pumppausta. On myös epäilyjä, että fetaali hypomagnesemia liittyisi metaboliseen oireyhtymään vanhempana. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.9 Migreeni

Oraalisella 600 mg vuorokaudessa kolmen kuukauden ajan käytetyllä magnesium supplementaatiolla migreenikohtausten frekvenssi ja vaikeusaste ja P1 amplitudi vähenivät. Suonensisäisellä magnesium-infuusiolla on saatu helpotettua aurallista migreeniä. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.10 Unettomuus

Magnesium on luonnollinen NMDA antagonisti ja GABA agonisti. Näin toimivia lääkkeitä käytetään ahdistukseen ja unettomuuteen. 500 mg magnesiumsupplementaatiolla on edullinen vaikutus nukkumisaikaan, unen tehokkuuteen, nukahtamisaikaan ja seerumin kortisoliin, reniiniin ja melatoniiniin. Myös periodiset raajojen liikkeet vähenivät. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.11 Tupakointi

Magnesium saattaa olla hyödyllinen tupakoinnin lopettamisessa adjuvanttihoitona, koska NMDA ja kolinergiset reseptorit yhdessä vaikuttavat dopamiinin eritykseen. Magnesium on NMDA reseptorin antagonisti. Magnesiumsupplementaatio vähensi

polttettujen savukkeiden määrää paljon tupakoivilla. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.12 Syöpä

Korkea kalsium-magnesium suhde saattaa lisätä postmenopausaalista rintasyöpää. Magnesiumin puutteen on todettu lisäävän kolorektaal adenoomia ja -syöpää. Magnesiumin puute nostaa solun sisäistä kalsiumia kappaleessa 3.2 kuvatulla mekanismilla. Lisääntynyt kalsium lisää solujen proliferaatiota. Magnesiumia on käytetty myös syöpälääkkeiden haittavaikutusten hoitoon. Rintasyövän hoitoon käytettyjen tamoksiifeenin tai aromataasi-inhibiittorien lääkehaittavaikutukset kuumat aallot, väsymys, hikoilu ja epä mukava olo (distress) vähenivät merkittävästi 400 – 800 mg magnesiumoksiidiannoksella. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.13 Munuaiskivet

Useimmat munuaiskivet ovat kalsiumoksalaattia. Kivet muodostuvat kun kalsiumin ja oksalaatin liukoisuustulo on liian suuri. Magnesium sitoo ruuansulatuskanavassa oksalaattia ja siten estää oksalaatin imeytymistä. Tutkimuksessa todettiin, että 1500 mg kaliumsitraattia ja 250 mg magnesiumsitraattia vähensi munuaiskiviä 85 % placeboon verrattuna 3 vuoden aikana 64 potilaalla. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.14 Premenstruaalisyndrooma

Premenstruaalisyndrooman mielialavaihtelu ja kipu väheni kun naiset saivat kolmesti päivässä 360 mg magnesiumpyrrolidonikarboksylihappoa kahden kuukautiskierron ajan. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.15 Kaihi

Mykiön samentuminen iän myötä on yleinen ongelma. Mykiön homeostaasin ylläpito tarvitsee energiaa, joka luonnollisesti saadaan ATP:stä. ATP:ä taas tarvitsee ATP:n magnesiumiin sidottuna. Magnesiumilla saattaa olla ennaltaehkäisevä ja kaihiin etenemistä hidastava vaikutus. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.16 Lipidit

Statiinit alentavat LDL-kolesterolia paremmin kuin magnesium, mutta magnesium vaikuttaa paremmin koko lipidiprofiiliin. Magnesium nostaa HDL-kolesterolia, laskee triglyseridejä ja LDL-kolesterolia ilman statiinilääkityksen haittoja. Diabeetikoilla tehdyssä tutkimuksessa hyödyt saavutettiin 12 viikon hoidolla 600 mg annoksella. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.17 Neurologiset sairaudet

Matala magnesiumtaso on yleinen ADHD-lapsilla. Magnesium supplemetaatiolla oireet ovat lievittyneet. MS-potilailla saattaa magnesiumin vähäinen saanti lisätä uupumusta. Dementia potilailla magnesium saattaa parantaa kognitiota ja muistamista. Magnesium metabolisten vaikutustensa vuoksi saattaa myös liittyä moniin psykiatrisiin sairauksiin. Parkinsonin taudissa magnesiumtaso on matala ja alumiinitaso korkealla järjestelmällisesti. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.18 Iho-ongelmat

Atoopikoilla seerumin magnesium ja punasolujen sinkki on matalammalla tasolla kuin verrokeilla. Magnesiumin tulehdusta lievittävää vaikutusta selittää solujen proliferatiota ja erilaistumista lisäävä vaikutus. Magnesium myös kosteuttaa ihoa, lisää permeabiliteettia ja korjaa ihon kykyä estää vierasaineiden pääsyä elimistöön. (Schwalfenberg and Genuis, 2017.)

5.19 Refraktaari hypokalemia

Magnesiumin puute aiheuttaa myös refraktaarin hypokalemian. Kun kaliumia ei saada pumpattua soluun heikon Na-K-pumpun vuoksi, jää kalium verenkiertoon ja stimuloi aldosteronin eritystä, joka munuaisissa stimuloi kaliumin pumpausta virtsaan ja samalla otetaan virtsasta natriumia ja vettä takaisin, jolloin verenpaine nousee. Munuaisissa intrasellulaari magnesium normaalisti blokkaa ROMK-kanavaa, josta kalium vuotaa tubuluksen luumeniin jos blokkia ei ole. Kaliumin anto ilman

samanaikaista magnesiumin antoa saattaa jopa pahentaa hypokaleemiaa. (Huang and Kuo, 2007.)

5.20 Ikääntyminen

Avaruudessa painovoiman puuttuessa ikääntyminen on merkittävästi nopeampaa. Taustalla voi olla ionisoituneen magnesiumin puute ja nousseet katekoliaamiinitasot, jotka vaikuttavat toisiinsa muodostaen negatiivisen kierteen. (Rowe, 2012.)

Solujen jakaantuessa telomeerit pääsääntöisesti lyhenevät ja näin rajoittavat solujen jakaantumiskertoja. Kantasolut ja immuunipuolustuksen B- ja T-solut rakentavat telomeraasi-entsyymillä telomeerit takaisin solunjakautumisen S vaiheessa kun DNA replikoidaan, joten niiden jakaantuminen ei ole rajoitettu. Syöpäsoluilla voi olla muitakin keinoja kuin telomeraasi-entsyymi, jolla telomeeri pidennetään. Telomeerien lyhentymiseen vaikuttaa solun tila. Solustressi lyhentää telomeeria nopeammin ja johtaa siis nopeammin vanhenemiseen ja solun apoptoosiin. Antioksidantit ja vapaita radikaaleja korjaavat mekanismit suojaavat elimistöä oksidatiiviselta stressiltä ja siten vähentävät telomeerien vaurioita. Solustressi vaurioittaa telomeeria, erityisesti guaninukleotidejä, herkimmin eli telomeeri toimii jonkinlaisena kumulatiivisena stressimittarina. Magnesium vaikuttaa telomeraasin aktiivisuuteen ja siten telomeerien korjaamiseen. (Maguire et al., 2018.)

6 Loppusanat

Magnesiumin saanti ravinnosta on heikentynyt maaperän köyhtymisen ja ruuan jalostuksen ja ehkä myös ravitsemustottumusten myötä. Vedenpuhdistuksessa kovaa vettä pehmennetään poistamalla vedestä mineraaleja, myös magnesiumia.

Varsinaista kliinisesti havaittavaa tai mitattavaa oireista hypomagnesemiaa havaitaan terveydenhuollossa harvoin. Niukka magnesiumin saanti ja stressaavan elämän tai kovatehoisen urheilun aiheuttama magnesiumin menetys johtaa ajan myötä subkliiniseen magnesiumin puutteeseen, jossa solun sisäinen magnesium ei ole enää riittävällä tasolla solun normaalin tehokkaan toiminnan kannalta. Solujen energian tuotanto ja käyttö häiriintyy, entsyymitoiminta hidastuu, ionikanavien toiminta

muuttuu ja immuuni- ja happiradikaalipuolustus heikkenee. Solun rakenteet saattavat myös kärsiä magnesiumin puutteesta. Magnesiumin puutteen seuraukset näkyvät monissa tautitiloissa ainakin osatekijänä. Magnesiumin puute on yhdistetty mm. depression, diabetekseen, hypertensioon, osteoporoosiin, dyslipidemioihin, syöpään, kardiovaskulaarisairauksiin, moniin neurologisiin sairauksiin ja jopa nopeutuneeseen vanhenemiseen. Näytöt magnesiumin hyödyistä eivät kuitenkaan ole kiistattomia.

Magnesium ei ole lääke vaan elimistöön luonnostaan kuuluva elektrolyytti. Elimistö säätelee magnesiumtasoa tehokkaasti, poistaa ylimääräisen magnesiumin ulosteesta ja virtsassa ja sietää kohtalaisen hyvin hypermagnesemiaa. Jos magnesiumia saadaan ravinnosta liian vähän, sille elimistö ei voi mitään. Syntyy puutostila. Puutostilan korjaaminen suplementaatiolla on turvallista. Magnesium ei ole vierasaine eikä täten kuormita vierasainemetabolialla.

Magnesiumstatuksen mittaaminen luotettavasti – erityisesti solun sisäisen magnesiumin - on hankalaa ja magnesiumin subkliinisen puutostilan seuraukset kehittyvät hitaasti, jolloin niitä on vaikea havaita tai ainakin vaikea liittää magnesiumiin. Esimerkiksi magnesiumin puutteen heikentämä energian tuotto ja käyttö heikentää urheilusuorituksista palautumista, joka yhdessä solujen herkistyneen depolarisaation kanssa altistaa sympaattiselle ylikuntotilalle, jonka oireina on mm. takykardiaa, hypertensiota, kipuja, depressiota, unettomuutta, ahdistuneisuutta. Verenpaine voi aiheuttaa proteinuriaa, nousseet katekoliamiinit ja kortisoli kohonnutta veren paastosokeria. Näin potilas on helposti hypertensiivinen ja depressiivinen munuaisvikainen diabeetikko, vaikka taustalla on vain magnesiumin puute, joka on johtanut ylikuntotilaan. Oireita pidetään helposti erillisinä ja potilas saattaa päätyä täysin väärään hoitoon jos ei huomata magnesiumin puutetta oireiden mahdollisena syynä.

Magnesiumin merkityksen osoittamiseksi tässä työssä on esitetty mekanismeja ja näiden mekanismien seurauksena esiintyviä kliinisiä ongelmia. Näistä ensimmäisen tason häiriöistä seuraa sekundäärisiä häiriöitä, esimerkiksi natriumgradienttia käyttävien pumppujen heikkenemistä tai kalsiumin kertymistä soluun. Kalsiumin kertyminen soluun puolestaan käynnistää solun sisäisiä signaalikaskadeja tai aiheuttaa lisääntyntä sileän lihaksen jännitystä, josta taas seuraa verenpaineen nousu. Näin magnesiumin puute eskaloituu moneksi ongelmaksi, jotka saattavat näyttää erillisiltä. Näistä

patofysiologisista mekanismeista seuraa sitten erilaisia kliinisiä ongelmia, joita voidaan lieventää tai jopa korjata yksinkertaisesti ja turvallisesti oraalilla magnesiumisupplementaatiolla. Magnesiumilla ei siis tarvitse eikä pidä korvata lääkkeitä, joilla hoidetaan esimerkiksi hypertensiota, mutta magnesium voi olla lääkehoidon ohessa tukemassa ja tehostamassa elimistön omaa homeostaasisäätelyä. Parhaimmillaan riittävästä magnesiumin saannista huolehtimalla yhdessä terveellisten elämäntapojen ja ravitsemustottumusten kanssa voidaan ennaltaehkäistä sairauksia. Se on ehdottomasti kustannustehokas tapa hoitaa kansanterveyttä.

Tässä työssä on rajoitettu ilmaiseksi saatavilla oleviin lähteisiin. Lähteet ovat kuitenkin kohtuullisen uusia. Jotakin oleellista uutta tietoa on saattanut kuitenkin jäädä puuttumaan. Joidenkin sairauksien osalta magnesiumin puutteen mekanismit on käsitelty hyvin lyhyesti ja solutason mekanismit on käsittelemättä kokonaan. Joidenkin sairauksien kohdalla on jouduttu toteamaan vain, että magnesiumilla on vaikutusta. Työ on yhden henkilön opinnäytetyö, joten resurssit asioiden syvälliseen selvittämiseen ja ymmärtämiseen ovat rajalliset. Työpanos on kohdistettu mekanismien ymmärtämiseen ja kansanterveyden kannalta keskeisiin sairauksiin. Työssä on tyydytty usein yhteen lähteeseen, jota on siteerattu. Eri lähteissä on esiintynyt isoa vaihtelua esimerkiksi joissakin mitta-arvoissa. Ei siis kannata hämmästyä, jos artikkeleissa esiintyy kovastikin poikkeavia arvoja esimerkiksi magnesiumin puoliintumisajasta tai entsyymeistä, joiden koentsyymiksi magnesiumia tarvitaan. Nämä asiat eivät kuitenkaan vaikuta tämän työn keskeiseen antiin magnesiumin vaikutusten ja vaikutusmekanismien esittelyssä.

Tätä työtä tehdessä on herännyt uusia kysymyksiä. Matala-asteinen pitkäaikainen tulehdus voisi olla yksi tutkittava aihe, jossa magnesiumin puutteella saattaa olla osuutta. Autoimmuunitautien syntyyn voi liittyä sytokiinien epätasapaino, jonka taustalla on magnesiumin puute. Elimistö ei ehkä sammuta autoimmuunitulehdusta normaalisti silloin kun sytokiinien tuotannon epätasapaino suosii inflammatiota.

Toivottavasti tämä työ antoi lukijallekin jotakin uutta näkökulmaa tai ajatusta. Kiitos mielenkiinnosta.

- Alonso, M., 2004. ERK1/2 Activation Is Necessary for BDNF to Increase Dendritic Spine Density in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *Learn. Mem.* 11, 172–178. <https://doi.org/10.1101/lm.67804>
- Andrews, P.W., Bharwani, A., Lee, K.R., Fox, M., Thomson, J.A., 2015. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 51, 164–188. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.018>
- Andrews, P.W., Thomson, J.A., Amstadter, A., Neale, M.C., 2012. Primum Non Nocere: An Evolutionary Analysis of Whether Antidepressants Do More Harm than Good. *Front. Psychol.* 3. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00117>
- Ayuk, J., Gittoes, N.J., 2014. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann. Clin. Biochem.* 51, 179–188. <https://doi.org/10.1177/0004563213517628>
- Barbagallo, M., 2015. Magnesium and type 2 diabetes. *World J. Diabetes* 6, 1152. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i10.1152>
- Batalha, V.L., Pego, J.M., Fontinha, B.M., Costenla, A.R., Valadas, J.S., Baqi, Y., Radjainia, H., Müller, C.E., Sebastião, A.M., Lopes, L.V., 2013. Adenosine A2A receptor blockade reverts hippocampal stress-induced deficits and restores corticosterone circadian oscillation. *Mol. Psychiatry* 18, 320–331. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.8>
- Blaine, J., Chonchol, M., Levi, M., 2015. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 10, 1257–1272. <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>
- Boron, W.F., Boulpaep, E.L. (Eds.), 2009. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*, 2nd ed., International ed. ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA.
- Castiglioni, S., Cazzaniga, A., Albisetti, W., Maier, J., 2013. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients* 5, 3022–3033. <https://doi.org/10.3390/nu5083022>
- Castrén, E., Hen, R., 2013. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci.* 36, 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.12.010>

- Castrén, E., Rantamäki, T., 2010. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev. Neurobiol.* 70, 289–297. <https://doi.org/10.1002/dneu.20758>
- Chung, H.S., Park, C.S., Hong, S.H., Lee, S., Cho, M.-L., Her, Y.-M., Sa, G.J., Lee, J., Choi, J.H., 2013. Effects of magnesium pretreatment on the levels of T helper cytokines and on the severity of reperfusion syndrome in patients undergoing living donor liver transplantation. *Magnes. Res.* 46–55. <https://doi.org/10.1684/mrh.2013.0338>
- Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L.Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H.G., Turner, E.H., Higgins, J.P.T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J.P.A., Geddes, J.R., 2018. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 391, 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Cunha, A.R., Umbelino, B., Correia, M.L., Neves, M.F., 2012. Magnesium and Vascular Changes in Hypertension. *Int. J. Hypertens.* 2012, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2012/754250>
- DiNicolantonio, J.J., Liu, J., O’Keefe, J.H., 2018a. Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Open Heart* 5, e000775. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000775>
- DiNicolantonio, J.J., O’Keefe, J.H., Wilson, W., 2018b. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart* 5, e000668. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>
- Ghabriel, M.N., Vink, R., 2012. Magnesium transport across the blood-brain barriers, in: Vink, R., Nechifor, M. (Eds.), *Magnesium in the Central Nervous System*. University of Adelaide Press, Adelaide, pp. 59–74. <https://doi.org/10.1017/UPO9780987073051.004>
- Greenberg, M.E., Xu, B., Lu, B., Hempstead, B.L., 2009. New Insights in the Biology of BDNF Synthesis and Release: Implications in CNS Function. *J. Neurosci.* 29, 12764–12767. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3566-09.2009>
- Gröber, U., Schmidt, J., Kisters, K., 2015. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 7, 8199–8226. <https://doi.org/10.3390/nu7095388>
- Houston, M., 2011. The Role of Magnesium in Hypertension and Cardiovascular Disease: Magnesium, Hypertension, and Cardiovascular Disease. *J. Clin. Hypertens.* 13, 843–847. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x>

- Huang, C.-L., Kuo, E., 2007. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18, 2649–2652.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2007070792>
- Huuhka, K., 2009. Electroconvulsive therapy: association of genetic polymorphisms with treatment resistant ... Tampere Univ Pr, Place of publication not identified.
- Ikari, A., Atomi, K., Kinjo, K., Sasaki, Y., Sugatani, J., 2010. Magnesium deprivation inhibits a MEK–ERK cascade and cell proliferation in renal epithelial Madin-Darby canine kidney cells. *Life Sci.* 86, 766–773.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.03.016>
- Jahnen-Dechent, W., Ketteler, M., 2012. Magnesium basics. *Clin. Kidney J.* 5, i3–i14.
<https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr163>
- Kristián, T., Siesjö, B.K., 1998. Calcium in Ischemic Cell Death. *Stroke* 29, 705–718.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.29.3.705>
- Lameris, A.L., Monnens, L.A., Bindels, R.J., Hoenderop, J.G.J., 2012. Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. *Clin. Sci.* 123, 1–14.
<https://doi.org/10.1042/CS20120045>
- Maguire, D., Neytchev, O., Talwar, D., McMillan, D., Shiels, P., 2018. Telomere Homeostasis: Interplay with Magnesium. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 157.
<https://doi.org/10.3390/ijms19010157>
- Masino, S., Kawamura Jr., M., Wasser, C., Pomeroy, L., Ruskin, D., 2009. Adenosine, Ketogenic Diet and Epilepsy: The Emerging Therapeutic Relationship Between Metabolism and Brain Activity. *Curr. Neuropharmacol.* 7, 257–268.
<https://doi.org/10.2174/157015909789152164>
- McNally, L., Bhagwagar, Z., Hannestad, J., 2008. Inflammation, Glutamate, and Glia in Depression: A Literature Review. *CNS Spectr.* 13, 501–510.
<https://doi.org/10.1017/S1092852900016734>
- Murck, H., 2013. Ketamine, magnesium and major depression – From pharmacology to pathophysiology and back. *J. Psychiatr. Res.* 47, 955–965.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.02.015>
- Nierhaus, K.H., 2014. Mg²⁺, K⁺, and the Ribosome. *J. Bacteriol.* 196, 3817–3819.
<https://doi.org/10.1128/JB.02297-14>
- Parham, W.A., Mehdirad, A.A., Biermann, K.M., Fredman, C.S., 2006. Hyperkalemia revisited. *Tex. Heart Inst. J.* 33, 40–47.

- Rang, H.P., Dale, M.M. (Eds.), 2012. Rang and Dale's pharmacology: additional online content: [student consult, activate at studentconsult.com, searchable full text online], 7. ed. ed, Student consult. Elsevier, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Reddy, P., Edwards, L.R., 2017. Magnesium Supplementation in Vitamin D Deficiency: Am. J. Ther. 1. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000538>
- Rowe, W.J., 2012. Correcting magnesium deficiencies may prolong life. Clin. Interv. Aging 7, 51–54. <https://doi.org/10.2147/CIA.S28768>
- Rude, R.K., Singer, F.R., Gruber, H.E., 2009. Skeletal and Hormonal Effects of Magnesium Deficiency. J. Am. Coll. Nutr. 28, 131–141. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719764>
- Sanacora, G., Treccani, G., Popoli, M., 2012. Towards a glutamate hypothesis of depression. Neuropharmacology 62, 63–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
- Schwalfenberg, G.K., Genuis, S.J., 2017. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. Scientifica 2017, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2017/4179326>
- Sharma, P., Chung, C., Vizcaychipi, M., 2014. Magnesium: The Neglected Electrolyte? A Clinical Review. Pharmacol. Amp Pharm. 05, 762–772. <https://doi.org/10.4236/pp.2014.57086>
- Sugimoto, J., Romani, A.M., Valentin-Torres, A.M., Luciano, A.A., Ramirez Kitchen, C.M., Funderburg, N., Mesiano, S., Bernstein, H.B., 2012. Magnesium Decreases Inflammatory Cytokine Production: A Novel Innate Immunomodulatory Mechanism. J. Immunol. 188, 6338–6346. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101765>
- Swaminathan, R., 2003. Magnesium metabolism and its disorders. Clin. Biochem. Rev. 24, 47–66.