

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

SÚHRN: Prvky sú prítomné v prírode v rôznych formách a mnohé z nich sú veľmi dôležité pre telo za účelom plnenia pre organizmus dôležitých funkcií. Prvky z hľadiska ich zastúpenia v organizme delíme na makroelementy, mikroelementy a stopové prvky. Všetky esenciálne prvky sú mimoriadne dôležité pre bunkové funkcie na biologickej, chemickej a molekulárnej úrovni. Prvky môžu sprostredkovať dôležité biochemické reakcie tým, že pôsobia ako kofaktory pre mnohé enzýmy, ako aj pôsobiť ako centrá pre stabilizáciu štruktúry enzýmov a proteínov. Niektoré z týchto stopových prvkov sú dôležité pre reguláciu biologických procesov, väzbou na molekuly v mieste receptorov na bunkovej membráne alebo alteráciou štruktúry membrány, čím zabraňujú vnikaniu špecifických molekúl do bunky. Funkcia napr. stopových prvkov má dvojakú úlohu. Pri normálnych hodnotách, ktoré sú dôležité pre stabilizáciu bunkových štruktúr, ale pri ich deficiencii môžu stimulovať alternatívne dráhy a spôsobiť ochorenie. Tieto stopové prvky sú klinicky dôležité a na ich analytické stanovenie bolo vyvinutých mnoho metód.

ÚVOD

Ktoré prvky sú nevyhnutné pre ľudský život? Túto otázku si kladieme už veľmi dávno, ale dodnes sme ju nezodpovedali uspokojivo. Tu postupne preberieme prvok za prvkom podľa periodickej tabuľky a pokúsime sa posúdiť ich dôležitosť pre ľudský organizmus, či existuje pre ne príslušný kód v ľudskom genóme. Existuje v tejto oblasti mnoho ťažkostí, ako je napr. to, že biochémia niektorých prvkov v ľudskom organizme nie je dobre známa a nie je jasné, ako by sme mali zaradiť medzi esenciálne prvky tie, ktoré sa podieľajú na ničení mikroorganizmov napádajúcich človeka alebo prvky, ktoré sú nevyhnutné pre symbiotické mikroorganizmy. Všeobecne platí, že gény nekódujú samotné prvky, ale určité bielkoviny s konkrétnym oxidačným stavom pre príslušný prvok, typom a počtom koordinovaných ligandov a koordinačnej geometrie. Dnes, biologická periodická tabuľka (obr. 1) je v pozícii trochu podobnej Mendelejevovej chemickej periodickej tabuľke z roku 1869: ale existujú tu medzery a je potrebný ďalší výskum. Periodická tabuľka ponúka potenciál aj pre nové terapeutické a diagnostické činidlá, na základe určitého esenciálneho prvku, ale aj nepodstatných prvkov a rádionuklidov. Aj keď potenciál anorganickej chémie v medicíne bol realizovaný už pred viac ako 2 000 rokmi, táto oblasť výskumu je stále ešte v plienkach. Budúci pokrok v konštrukcii anorganických liekov vyžaduje väčšie znalosti mechanizmu ich účinku, vrátane cieľových miest ich účinku a metabolizmu. Časová špecifikácia prvkov v ich biologickom prostredí na atómovej úrovni, je veľkou výzvou, pre ktorú sú naliehavo potrebné nové metódy.

Otázka „ktoré prvky sú nevyhnutné pre ľudský život?“ je častá a často sa aj zdá, že je dosť jednoduché na ňu odpovedať. Avšak, čím dlhšie ju zvažujeme, tým je odpoveď zložitejšia. Poznáme sekvenciu ľudského genómu a predpokladáme, že všetky základné prvky by mali byť kódované – ale je to naozaj tak? A ak áno, akým spôsobom? Navyše prvok môže byť pre život dobrý alebo/aj zlý. Napríklad, v tele je približne 80 mg Cu a meď je esenciálny stopový prvok majúci niekoľko úloh vo fyziológii človeka, vrátane vývinu spojivového tkaniva, kosti a povrchu nervov, ale chronická toxicita medi, aj keď je vzácna, môže viesť ku

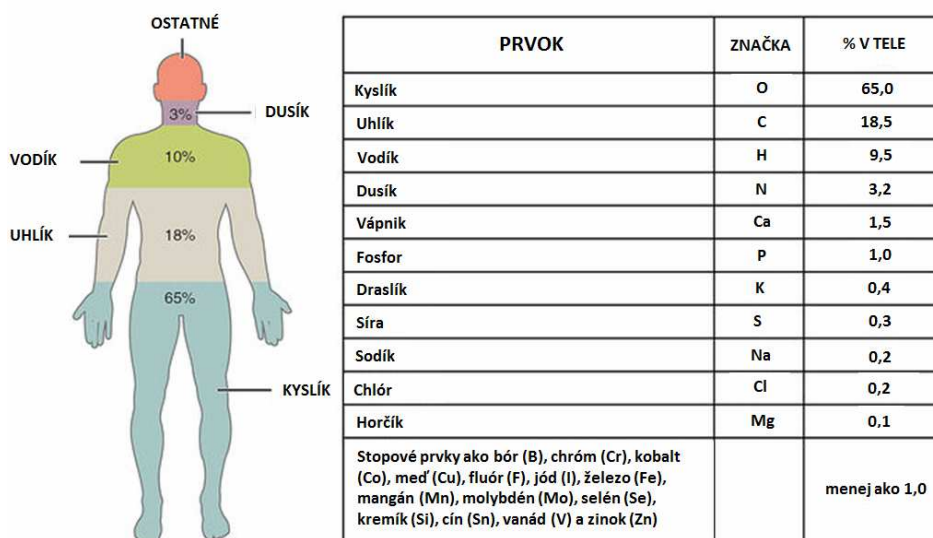
Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

poškodeniu pečene, zatiaľ čo akútna intoxikácia meďou môže viesť k vážnym gastrointestinálnym účinkom (Fraga, 2005). Odpoveď bude závisieť aj na tom, ako definujeme „ľudský život“. Ďalej žijeme v symbióze s mikroorganizmami. Približne 500-1000 druhov baktérií žije v ľudskom čreve (Sekirov a spol., 2010) a v tele je asi 10 krát viac bakteriálnych buniek ako telových. Keďže tieto baktérie majú inú požiadavku prvkov ako naše vlastné bunky, môžeme tieto prvky považovať za prvky esenciálne pre ľudský život?

Obr. 1 – Biologická periodická sústava. Žlté sú esenciálne makroelementy. Zelené sú esenciálne mikroelementy a stopové prvky pre človeka, zvieratá a rastliny. Červené sú stopové prvky s pravdepodobnou esencialitou pre niektoré druhy.

Ľudské telo obsahuje najmenej 60 preukázateľných chemických prvkov (obr. 2), ale len asi o 25 z nich sa predpokladá, že sa zúčastňujú na zdravom fungovaní ľudského tela (Nielsen, 1999). Je stále v hre aj úloha ďalších prvkov, medzi nimi takých, ako sú arzén, chróm, bór a lítium. Veľa štúdií boli vykonaných na laboratórnych cicavcoch (môžu alebo nemusia byť použiteľné pre ľudí) a hladiny niektorých ultrastopových prvkov prítomných v tele je ťažké stanoviť najmä z aspektu ich výživovej hodnoty (Sigel a spol., 2013).



Obr. 2 – Prvkové zloženie ľudského tela

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Pred 40 až 50 rokmi boli vykonávané diétne pokusy na určenie esenciality prvkov, často za použitia hlodavcov. Takéto experimenty boli drahé a časovo náročné, vyžadovali purifikované zložky stravy, a mali mať v maximálnej miere definované podmienky chovu a kŕmenia. Nutriční výskumníci vrátane Schwarz-a, ktorý okrem objavu esenciality selénu sa zaslúžil aj pri určení esenciality mnohých ďalších prvkov, vrátane Sn, Si a Cd (Schwarz a Spallholz, 1976).

Niektoré z týchto štúdií ukázali, že aj keď je kadmium považovaný za neesenciálny, pozitívne ovplyvňuje vývin a rast potkanov a kozliat. Rast odstavených potkanov kŕmených s diétou doplnenou o Cd na úrovni v ktorej sa bežne vyskytuje v potravinách spôsobil len malý, ale konzistentný rast, ale krmivo obohatené o 0,2 ppm Cd²⁺-sulfátu zvýšilo rast o 13%, oproti predchádzajúcej skupine.

Nielsen predložil odporúčané denné dávky (RDA) pre prvky na prevenciu proti ich karencii. Okrem základných esenciálnych prvkov, pre prvky, ktorých esencialita sa len predpokladá, zatiaľ nebola preukázaná RDA (Nielsen, 2000). Tiež uviedol, že nutričné požiadavky by mali zohľadniť aj úvahy o celkových zdravotných účinkoch prvkov, nielen ich úlohu v prevencii karencii.

Naše vedomosti o úlohe prvkov v ľudskom tele nie sú staršie ako 100 rokov. Odhaduje sa, že viac ako 98% z telesnej hmotnosti človeka sa skladá z deviatich nekovových prvkov (Kienlen, 1977). Štyri hlavné elektrolyty reprezentujú sodík, horčík, draslík a vápnik, ktorý predstavujú asi 1,89%, zatiaľ čo zvyšok 0,02%, alebo 8,6 g u dospelého človeka je 11 typických stopových prvkov (Frieden, 1972). Avšak, toto malé percento má obrovský vplyv na všetky telesné funkcie. Väčšina z nich sprostredkováva dôležité biochemické reakcie tým, že pôsobí ako kofaktor alebo katalyzátor pre mnohé enzýmy. Pôsobia aj ako centrá stavebných stabilizujúcich štruktúr, ako sú enzýmy a proteíny. Akumulácia kovov alebo ich deficiencia môže stimulovať alternatívnu dráhu, ktorá by mohla viesť k ochoreniu. Interakcia medzi stopovými prvkami môže tiež pôsobiť ako lešenie, na ktorom spočíva etiopatogenéza mnohých porúch výživy (Stohs a Bagchi, 1995). Aj keď tieto prvky tvoria iba 0,02% z celkovej telesnej hmotnosti, hrajú významnú úlohu, napríklad ako aktívne centrum enzýmov alebo ako stopové bioaktívne látky (Wada, 2004).

Prvky, ako sú železo, zinok a selén sú základnými zložkami enzýmov, kde priťahujú alebo uberajú molekulu substrátu a uľahčujú jeho premenu na konkrétny koncový produkt. Niekoľko prvkov je schopných odovzdať alebo prijímať elektróny v redoxných reakciách, čo vedie k tvorbe a využívaniu metabolickej energie a majú vplyv na štruktúrnu stabilitu a import určitých biologických molekúl. Železo sa podieľa na viazaní, preprave a uvoľňovaní kyslíka u vyšších živočíchov. Niektoré z týchto stopových prvkov kontroluje dôležité biologické procesy uľahčením väzby molekúl na svoje receptory na bunkovej membráne, zmenou štruktúry alebo iónovej povahy membrány zakázať alebo povoliť vstup alebo výstup

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

špecifických molekúl do/z bunky a pôsobia pri indukcii expresie génov čo vedie k tvorbe proteínov zapojených do životných procesov (Nielsen, 1990).

Podstatné prvky pre ľudské telo:

- štyri základné prvky organických zlúčenín: H, C, N, O
- makroelementy: Na, Mg, K, Ca, P, S, Cl
- esenciálne stopové prvky: Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, Se, I
- stopové prvky fungujúce pri aktívnej intervencii človeka, ale bez preukázanej biochemickej funkcie v prirodzených podmienkach: Li, V, Cr, B, F, Si, As (Bowen, 1966).

BIOLOGICKÁ KLASIFIKÁCIA PRVKOV

Rôzne klasifikácie boli navrhnuté mnohými autormi pre prvky – a to pre makroelementy, mikroelementy ako aj stopové prvky, ktoré sa považujú za zásadné pre normálny vývin a rast.

Klasifikácia, ktorú navrhol v roku 1981 Frieden delí prvky na makroelementy, mikroelementy, stopové prvky a ultra-stopové prvky na základe ich množstva v tkanivách. Stopové prvky delí (Frieden, 1985):

1. Esenciálne stopové prvky: bór, kobalt, meď, jód, železo, mangán, molybdén a zinok.
2. Pravdepodobne esenciálne stopové prvky: chróm, fluór, nikel, selén a vanád.
3. Fyzikálne podporné stopové prvky: bróm, lítium, kremík, cín a titán.

Dnes sú už táto klasifikácia stopových prvkov prekonaná. V súčasnosti je používaných niekoľko odlišných klasifikácií, ktoré viac menej sú predložené z rôznych hľadísk a sledujú záujem toho ktorého odboru. V medicíne je najvhodnejšie využívať klasifikácie dietetologické.

KATEGORICKÁ KLASIFIKÁCIA PRVKOV

Bolo zistené, že existujú prinajmenšom 29 rôznych biologicky zaujímavých prvkov, vrátane kovov a nekovov v dospelom ľudskom tele. Týchto 29 prvkov môžeme v podstate zaradiť do piatich hlavných skupín:

- Skupina I: Tieto prvky sú základné súčasti makromolekúl, ako sú sacharidy, proteíny a lipidy. Prvky, ktoré patria do tejto skupiny sú uhlík, vodík, kyslík a dusík (tabuľka 1).
- Skupina II: Patria sem nutrične dôležité elektrolyty. Sú nazývané aj ako hlavné prvky alebo makroelementy. Ich denná dávka pre dospelého človeka je vyššia ako 100 mg/deň. Nedostatok týchto prvkov zvyčajne končí fatálne, ak nie je správne liečený. Prvky

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

patriace do tejto skupiny sú sodík, draslík, fluór, chlór, vápnik, fosfor, horčík a síra (tabuľka 1).

Tab. 1 – Makroelementy a elektrolyty

V ORGANIKE	KATIÓNY	ANIÓNY
kyslík (O)	sodík (Na)	chlór (Cl)
uhlík (C)	draslík (K)	fosfor (P)
vodík (H)	vápnik (Ca)	síra (S)
dusík (N)	horčík (Mg)	

- Skupina III: Patria sem esenciálne stopové prvky. Prvok patrí medzi stopové prvky, ak jeho denná potreba je nižšia ako 100 mg a deficiencia vedie k poruchám a môže mať fatálne následky. Do tejto skupiny patria meď, železo, zinok, chróm, kobalt, jód, molybdén a selén. Jód je nekov, selén polokov a ostatné sú kovy (tabuľka 2).
- Skupina IV: Jedná sa o ďalšie stopové prvky. Ich úloha nie je jasná, ale môžu byť esenciálne. Sem patria kadmium, nikel, kremík, cín, vanád, arzén a hliník (tabuľka 2).
- Skupina V: Táto skupina kovov nie esenciálna, ich prítomnosť môže viesť k toxicite. Nemajú žiadnu známu funkciu v ľudskom tele. Sem patria prvky ako sú zlato, ortuť a olovo (Frieden, 1974).

Tab. 2 – Mikroelementy a stopové prvky

Mikroelementy	Stopové prvky
F – fluór	V – vanád
Fe – železo	Cr – chróm
Zn – zinok	Mn – mangán
Si – kremík	Cu – meď
Br – bróm	I – jód
	Co – kobalt
	Ni – nikel
	Se – selén
	Mo – molybdén
	Sn – cín
	Cd – kadmium
	As – arzén (ultrastopový)

Stopové prvky skupiny III sú nazývané aj ako minor prvky. Ich požiadavka je nižšia ako 100 mg/deň, ich absencia môže mať vplyv na normálny vývoj, ale ich aktivita môže byť nahradený iným kovom (Frieden, 1974).

Medzi esenciálne ultrastopové prvky, ktoré vyžadujú osobitnú RDA patria I, Se, Mn, Mo, Cr, B a Co (kvôli vitamínu B₁₂). Prvky so „zjavnou esencialitou“ zahrňujú As, F, Li, Ni, Si a V (Nielsen, 1998). Bolo tiež navrhnuté, že zdravá strava by mala poskytnúť vhodný príjem Al, Br, Cd, Ge, Pb, Sn a Rb (Frieden, 1985).

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

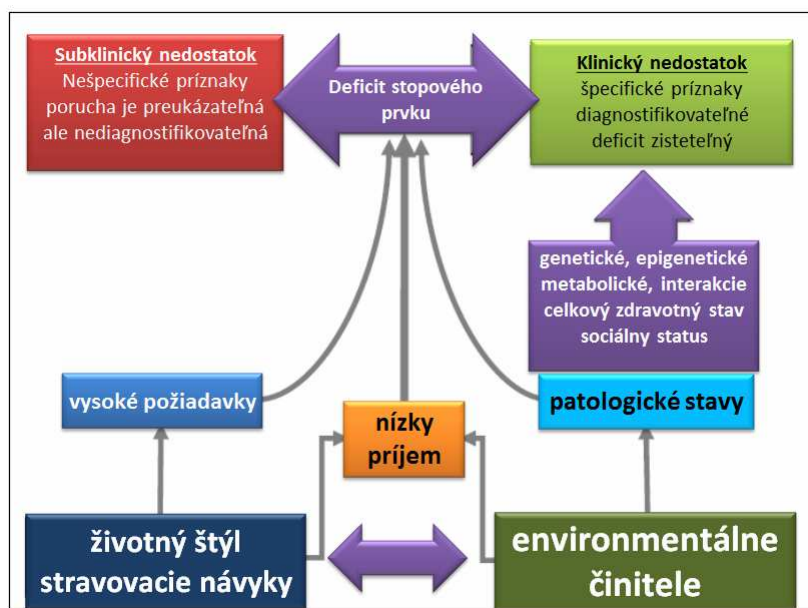
Nutričný výskum o esencialite stopových prvkov nezodpovedá ich dôležitosti. Musia sa zohľadniť rozdiely medzi hľodavcami a človekom. Aj hladiny niektorých nízkomolekulových metabolitov (napr. chelátory kovov, ako je citrát) môžu pôsobiť odlišne medzi rôznymi druhmi.

Minerály a stopové prvky sú anorganické látky z pôdy alebo vody. **Minerály** (Ca, P, Mg) telo potrebuje v množstve nad 100 mg, **stopové prvky** potrebujeme v množstve od 1-100 mg a **ultrastopové** v množstve pod 1 mg.

Tieto látky prijímame z pôdy a vody prostredníctvom potravinového reťazca. Kritériá esenciality môžu spočívať v tom, že prvok:

- má špecifické biochemické funkcie,
- nie je možné z hľadiska biochémie rovnocenne nahradiť,
- je pod homeostatickou kontrolou,
- telo nedokáže vyrobiť,
- v nedostatku spôsobí reverzibilné (vratné) fyziologické zmeny.

Vznik a klinické formy deficitu minerálov a stopových prvkov (obr. 3) ovplyvňujú:



Obr. 3 – Vznik a klinické typy deficitu stopových prvkov

- životný štýl, stravovacie návyky:
 - kvalitatívne a kvantitatívne nesprávne diéty (redukčná diéta, kultúra stravovania, vegetariánstvo)
 - látky spôsobiacie pôžitok (tabak, káva, kola, alkohol), antagonisti, lieky
- faktory prostredia:
 - vplyv industrializácie na organizmus, znečistenie prostredia
 - zmena živín v potravinách

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

- patologické stavy a choroby:
 - následky patologických procesov (zvýšené straty, chuť do jedla, poruchy vstrebávania a pod.)
 - možné vedľajšie účinky liečenia
- zvýšené nároky:
 - fyziologické príčiny: tehotenstvo, dojčenie, dospievanie
 - fyzická a mentálna aktivita (napr. šport).

V tomto materiály sa pokúsime upozorniť na súčasné poznatky o základných esenciálnych prvkoch a prvkoch užitočných pre diagnostiku a terapiu a na ich pozoruhodné chemické vlastnosti, ktoré súvisia s ich biologickou aktivitou. Budeme hľadať akýkoľvek kód pre esenciálny prvok, ktorý sa dá rozpoznať, a je takmer vždy blízky kódu pre konkrétny druh tohto prvku, často potrebný pre ión kovu, a rozpoznať najmä jeho oxidačný stav, koordinačné číslo, geometriu a ligandy.

Pôjdeme podľa periodickej tabuľky skupina po skupine, počnúc skupinou 1 (vodík + alkalické kovy) a potom skupiny 2, 3 – 12 (prechodné kovy, lantanoidy a aktinoidy), 13-17 (p-prvky, väčšinou nekovy a polokovy) a konečne skupinu 18, vzácne plyny. Zvýrazníme vždy prvky o ktorých máme k dispozícii údaje o ich esencialite pre človeka.

SKUPINA 1: VODÍK A ALKALICKÉ KOVY

VODÍK (H)

Niet pochýb o esencialite **vodíka** ($Z = 1$) pre život, ktorý je najhojnejší prvok v našom vesmíre. Vodík môže byť umiestnený aj v skupine 1 aj 17. Kation H^+ stojí spolu s iónmi alkalických kovov, ale hydrid H^- je tiež dôležitý v tele, ale nie ako voľný ión, ale ako donor pre redukciu koenzýmu nikotín adenín dinukleotidu, NAD(P)H.

Kontrola pH je v tele dôležitá. Vo väčšine telových tekutín a tkanív sa hodnota pH udržiava tesne okolo pH 7,4 a akákoľvek odchýlka od tejto hodnoty môže spôsobiť patologický proces. Kontrola pH sa realizuje pufrovaním kyselinou uhličitou (H_2CO_3) a bikarbonátom, resp. proteínmi v krvi. V nádorových tkanivách pH môže klesnúť až na 6-7, v lyzozómoch na 4-5 (Mindell, 2012) a v endozómoch hodnota pH klesne na 5,5 a hrá kľúčovú úlohu napr. pri uvoľnení Fe^{3+} z jeho transportného proteínu – transferínu (Mayle a spol., 2012). V dolnej časti GIT, hodnota pH klesá na 6 až 6,5 v dvanástniku, na 3,5 – 7 v hrubom čreve, a 1 – 3 v žalúdku. Práve toto je zaujímavé pre jednotlivé prvky a ich distribúciu (pozri napr. fluór).

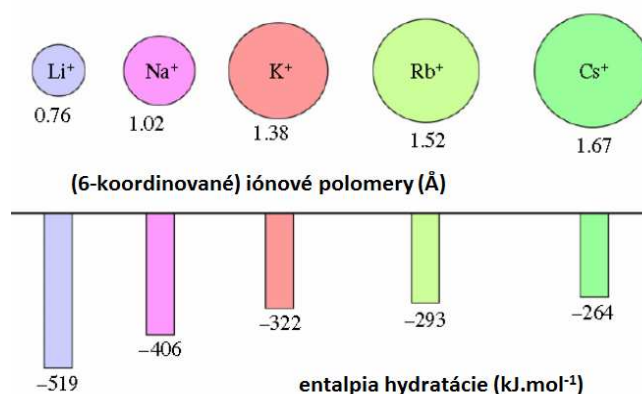
Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Väčšina vodíka v prírode je vo forme prócia ^1H (99,9885%), menej vo forme ťažkého izotopu deutéria ^2H (0,0114%) a vo forme supertážkého izotópu trícia ^3H (<0,0001%), podobne vodík je vo všetkom, čo jeme a pijeme. Dôsledky kinetických izotopových efektov pre život a spomalenie biochemických reakcií zahŕňajúcich ťažšie izotopy sú zaujímavé a dobre známe vo svete geochémie (Matthews a spol., 2001). Organizmy obyčajne inkorporujú ľahšie izotopy prechodných kovov prednostne a tieto môžu mať isté dôsledky pre ich vývoj v dlhodobom časovom priebehu (Zhu a spol., 2002). Farmaceutický priemysel používa ^2H rôznymi spôsobmi, vrátane izotopových kinetických efektov, ktoré môžu spomaliť metabolizmus liekov (napr. C-D väzba je štiepená 6 až 10x pomalšie ako C-H väzba) (Gant a spol., 2014) a na stopovacie analýzy hmotnostnou spektrometriou a pre lekárske zobrazovanie (Gant a spol., 2014). Rádioaktívne trícium (^3H , polčas rozpadu 12,3 rokov, β – žiarič) sa používa ako rádioizotop. Pokiaľ je nám známe, plynňý vodík nie je využívaný človekom. Avšak, H_2 je dôležité redukčné činidlo používané u širokej škály baktérií. Enzýmy hydrogenáz sú prítomné u siníc, fotosyntetických baktérií, fixatórov dusíka, striktné anaeróbných baktérií a u druhov *Salmonella* a *Escherichia coli*.

LÍTIUM (Li)

Lítium ($Z = 3$) nie je považovaný za esenciálny prvok, ale je prítomný, ako Li^+ v niektorých prírodných vodách, najmä „spa“ vodách (termálne vody z mesta Spa, Belgicko) a aj v niektorých iných komerčne balených minerálnych pitných vodách. V ľudskom tele je cca. 2,4 mg Li. Možno, že má blahodarné účinky pri týchto nízkych úrovniach. V lekárstve, soli lítia sú široko používané na liečenie bipolárnych porúch (BDs). Li^+ je veľmi malý ión (6-koordinátový polomer 0,76 Å, obr. 4) s vysokou hydratačnou entalpiou ($-519 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).



Obr. 4 – Iónové polomery a hydratačná entalpia iónov alkalických kovov (podľa Smith, 1977).

Príznaky deficitu lítia u ľudí sú reprezentované najmä abnormálnym správaním. Bolo uvedené úzke spojenie medzi nízkym príjmom lítia a poruchami správania a agresivitou (Dawson, 1991). Ako liek, lítium je najviac uznaný pre jeho antimanické vlastnosti (Birch,

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

1995). Často sa podávajú vo forme uhličitanu lítneho, ako psychiatrického liečiva. Viac ako 2 milióny dospelých Američanov alebo cca. 1% populácie staršej ako 18 rokov trpí bipolárnou poruchou (Gould a Manji, 2005). Nedávno bola vykonaná štúdia o vplyve lítia v periférnej krvi na génové expresívne profily pacientov s BD (Lowthert a spol., 2012). U pacientov s bipolárnou poruchou, ktorí reagovali na lítium, gény, ktoré chránia proti bunkovej smrti (vrátane *Bcl2* a *IRS2*) boli stimulované, zatiaľ čo tie, ktoré podporujú bunkovú smrť boli potlačené vrátane pre-apoptotických génov známych ako *BAD* a *BAK1* (Lowthert a spol., 2012). Tieto výsledky naznačujú, že zvýšená expresia *Bcl2* a príbuzných génov je nevyhnutná na dosiahnutie terapeutických účinkov lítia.

Lítium je inhibítor enzýmu glykogén-syntáza kinázy-3 β (GSK-3 β), ktorý je zodpovedný za hyperfosforyláciu tau proteínu pri Alzheimerovej chorobe (Gould a Manji, 2005). Spojenie medzi genetickými variáciami v géne kódujúceho glutamát dekarboxyláza podobný proteín 1 (GADL1) a odpovede na udržiavaciu liečbu lítium pri bipolárnej poruche bola nájdená u pacientov Han čínskeho pôvodu (Chen a spol., 2014). Dve single-nukleotid polymorfizmy (SNP), rs17026688 a rs17026651, a GADL1 variant IVS8 + 48delG sú využiteľné markery pre predpoveď reakcie na liečbu lítium u pacientov ázijského pôvodu s bipolárnou poruchou.

SODÍK (Na) A DRASLÍK (K)

Sodík (Z = 11) a **draslík** (Z = 19), sú základné prvky, ktoré sa vyskytujú vo vysokých koncentráciách v tele (celkom cca 112 g a 160 g). Ich základné úlohy v homeostáze bunky sú dobre preskúmané a majú aj ďalšie početné funkcie (Pohl a spol., 2013). V biochémií Na⁺ a K⁺ sú podobné, aj keď ióny sú rozlíšiteľné na základe svojich iónových polomerov (1,02 proti 1,38 Å pre 6-koordináciu) a hydratačnej entalpie (-406 oproti -322 kJ mol⁻¹, obr. 4).

Funkcie sodíka:

- Osmotická aktivita: udržiavanie osmotického tlaku v extracelulárnom priestore, rovnováha tekutín a regulácia objemu buniek.
- Regulácia membránového potenciálu buniek.
- Vedenie impulzov v nervových a svalových bunkách (Na⁺/K⁺-ATPáza), kontrakcia svalov a funkcia srdca.
- Regulácia krvného tlaku:
 - RAAS (renín–angiotenzín–aldosterónový systém), zvyšuje reabsorpciu sodíka v obličkách.
 - ANP (atriálny natriumuretický peptid) – zvyšuje exkréciu sodíka obličkami.
 - ADH (antidiuretický hormón) – zvyšuje reabsorpciu vody obličkami (sekrécia ADH je stimulovaná znížením krvného tlaku alebo objemu krvi).
- Acidobázická rovnováha.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

- Absorpcia glukózy, chloridov, aminokyselín a vo vode rozpustných vitamínov.
- Aktivita enzýmov (napr. α -amyláza).

Funkcie draslíka:

- Osmotický tlak, membránový potenciál: udržiavanie intracelulárneho osmotického tlaku.
- Myokard: tvorba a vedenie impulzov, kontrakcia (energetický metabolizmus myokardu).
- Energetický metabolizmus: syntéza energeticky bohatých fosfátových zlúčenín (ATP) a uchovávanie energie vo svaloch (glykogén), fosforylácia kreatínu.
- Regulácia krvného tlaku.
- Regulácia acidobázickej rovnováhy.
- Kofaktor enzýmov: aktivácia enzýmových systémov (napr. pyruvátkináza/glykolýza).
- Metabolizmus inzulínu: sekrécia inzulínu v pankrease, transport glukózy cez bunkovú membránu.
- Metabolizmus sacharidov, lipidov, proteínov a hormónov.

Odporúčaný denný príjem Na: 500 mg/deň (deti do 10 rokov 400 mg/deň). (Vo forme NaCl maximálny denný prívod 0,1 g NaCl/kg telesnej hmotnosti.) Minimálna denná potreba K: 2 000 mg/deň.

Status Na: normálne hodnoty v sére 136-145 mmol/l, v celkovej krvi 80-90 mmol/l.

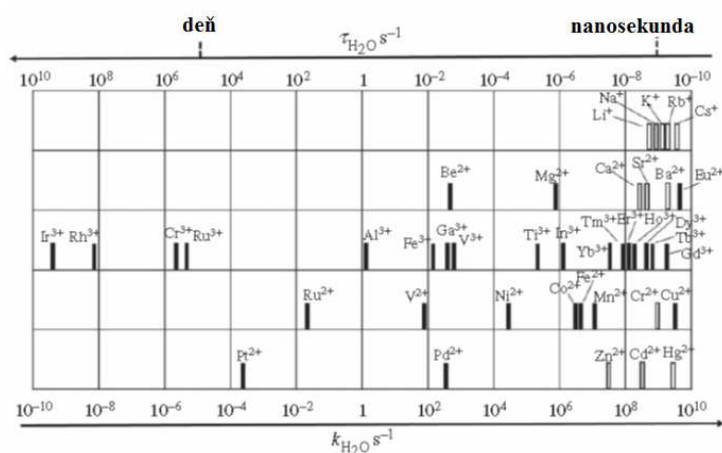
Status K: normálne hodnoty v sére 3,6-5,0 mmol/l, v celkovej krvi 43,5-48,7 mmol/l.

V bunkových membránach existujú špecifické proteínové pumpy pre Na^+ a K^+ (Na^+/K^+ -ATPázy), ktoré môžu rozlišovať tieto dva ióny a udržať koncentráciu Na^+ v plazme pri vyššej koncentrácii (140 mmol) a intracelulárnu koncentráciu Na^+ na nižšej úrovni (12 mmol), zatiaľ čo pre K^+ je to naopak (5 oproti 140 mmol), na generovanie gradientov elektrických potenciálov zodpovedných za nervové vzruchy (Pohl a spol., 2013). Proces pohybu iónov sodíka a draslíka cez bunkovú membránu sa deje aktívnym procesom enzýmom Na^+/K^+ -ATPázy, ktorý zahŕňa hydrolýzu ATP ako zdroja energie.

Na^+/K^+ -ATPáza riadi prepravu troch iónov Na^+ na vonkajšiu stranu bunky a prepravu dvoch iónov K^+ do vnútra bunky. Tento nevyvážený prenos náboja prispieva k separácii náboja cez membránu. Na/K pumpa je dôležitý prispievateľ akčného potenciálu produkovaného nervovými bunkami. Táto pumpa sa nazýva iónovou pumpou typu P, lebo interakcie s ATP fosforylujú transportný proteín a spôsobia zmenu jeho konformácie. U neurónov Na^+/K^+ -ATPáza môže byť zodpovedná až za dve tretiny energetického výdaja bunky. Taký transport spolieha na kinetickú labilitu viazaných molekúl vody (životnosť cca. nanosekundy, obr. 5), ktorá sa rýchlo odparí pričom ióny prechádzajú do kanála. Draslík má aj prírodný rádioizotop ^{40}K , v množstve 0,012%, je β -žiarikom s polčasom $t_{1/2} = 1,3 \times 10^9$ rokov. V ľudskom tele sa nachádza približne 0,0169 g ^{40}K , čo predstavuje cca. 266 000 rozpadov za minútu, cca. 4400 rozpadov za sekundu alebo 4,4 kBq aktivity (Samat a spol., 1997).

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra



Obr. 5 - Rýchlosť (a životnosť) výmeny vody za kovové ióny (Helm a Merbach, 1999). Všimnite si rýchlejšiu výmenu na Ca^{2+} v porovnaní s Mg^{2+} a veľmi pomalú výmenu u niektorých prechodných iónov. Avšak, rýchlosť výmeny môže vykazovať výraznú závislosť na iných ligandoch, viazaných na kov.

RUBÍDIUM (Rb)

Rubídium ($Z = 37$) sa vyskytuje prakticky vo všetkých živočíšnych tkanivách, ale nie je považovaný za esenciálny. U priemerného dospelého človeka (80 kg) je cca. 37 mg Rb. Podobne ako draslík, je prítomný vo veľkých koncentráciách v svalovom tkanive, v červených krvinkách a vnútornostiach, a má aj podobnú biochémiu (Relman, 1956). ^{82}Rb sa rozpadá elektrónovým záchyтом a je atraktívny rádionuklid pre pozitronovú emisnú tomografiu (PET). Môže byť generovaný bez cyklotrónu a má rýchly sériový zvyšok/stres zobrazovania v dôsledku svojho krátkeho polčasu (75 sekúnd, Tout a spol., 2012). Používa sa v klinike ako PET perfúzne zobrazovanie myokardu (MPI). Protokol bol vyvinutý pre simultánne meranie prekrvenia myokardu (MBF) a MPI s použitím ^{82}Rb high-count-rate PET (Tout a spol., 2012). Táto metóda má nízku selektivitu pre individuálnu anatómiu pacienta alebo miesto vpichu, takže je sľubným nástrojom na získanie presných údajov MBF bez straty kvality obrazu (Tout a spol., 2012).

CÉZIUM (Cs)

Céziium ($Z = 55$) je neesenciálny stopový prvok v tele. Asi 1,6 mg Cs je distribuovaného do svalov, kosti a krvi (Pais a Jones, 1997). ^{131}Cs (rozpad elektrónovým záchyтом, polčas 9,7 dní) našlo uplatnenie v onkológii pri liečbe rakoviny prostaty. Je jedným z rizikových rádionuklidov s univerzálnou distribúciou v organizme po jadrových haváriách a výbuchoch. Používa sa v brachyterapii, kde sú rádioaktívne častice implantované priamo do alebo do blízkosti nádoru, čím ho vystavia vysokej dávke žiarenia a zároveň minimalizujú ožiarenie

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

zdravých tkanív. O CNS-aktívnom karboráne obsahujúcom cézium bolo nedávno oznámené, že má antidepresívny účinok u myši (Wilkinson a spol., 2014) inhibíciou tvorby pórov katión selektívneho purínerného receptora iónového kanála P2X7R.

SKUPINA 2: KOVY ALKALICKÝCH ZEMÍN

BERÝLIUM (Be)

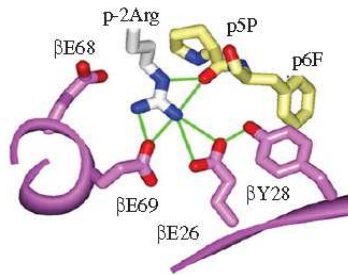
Berýlium ($Z = 4$) nie je esenciálnym prvkom (len asi 3 μg je ho v tele) a je dobre známy pre vysokú toxicitu mnohých z jeho zlúčenín – najmä reakcie citlivosti a alergické reakcie. Metal-peptid koordináčna chémia hrá kľúčovú úlohu v takých imunogénnych odpovediach. Be^{2+} je veľmi malý ión (4-súradnicový iónový polomer 0,41 Å) a v dôsledku toho veľmi kyslý vo vode, s pK_a cca. 3,5 pre $[\text{Be}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ a má sklon k vytváraniu polymérnych mostíkov hydroxidového druhu.

Alergické ataky sú zahájené ľudským imunitným systémom keď je telo vystavené niektorým kovovým iónom prostredníctvom ich kontaktu s kožou, inhaláciou a umelými telovými implantátmi obsahujúcimi kovy (Wang a Dai, 2013). Veľkosť týchto alergických reakcií sa môže pohybovať od jednoduchých neprijemností až k život ohrozujúcim systémovým ochoreniam. V súčasnej dobe sú najviac študované ľudské kovové hypersenzitivity na nikel a berýlium. $\alpha\beta$ T bunky hrajú kľúčovú úlohu v týchto reakciách z precitlivenosti. Kovové ióny (plus ich ligandy) pracujú ako haptény, malé molekuly, ktoré môžu stimulovať imunitnú odpoveď len vtedy, ak sú pripojené k veľkému nosiču, ako je proteín, viazaním k povrchu hlavného histokompatibilného komplexu (MHC). To má za následok zmenu väzbového povrchu MHC a aktivuje imunitné odpovede T-buniek. Kov špecifické receptory $\alpha\beta$ T-buniek (TCRs) sú obyčajne podmienené MHC (t.j. T lymfocyty rozpoznávajú peptidový antigén iba vtedy, ak je viazaný na telu vlastné molekuly MHC), najmä MHC triedy II (MHCII).

Napriek tomu, že je navrhnutých množstvo modelov, mechanizmy a molekulárna podstata precitlivenosti na kovy sú ešte veľmi nejasné. Chronická berýliová choroba (CBD) je porucha precitlivenosti spustená pracovnou expozíciou berýliom. CBD sa vyznačuje nahromadením berýlium špecifických buniek CD4^+ T v pľúcach a granulomatóznom zápale (Fontenot a Maier, 2005). V závislosti na genetickej predispozícii a povahe expozície, táto situácia môže nastať u 2-16% exponovaných pracovníkov. Táto náchylnosť je spájaná s HLA-DP alelami obsahujúcimi kyselinu glutamovú v pozícii 69 (Glu_{69}) β -reťazca (Dai a spol., 2013). HLA-DP alely môžu prezentovať Be T-bunkám, ktoré sú rovnako spojené s geneticou predispozíciou, čo naznačuje, že príspevok HLA k CBD je založený na schopnosti týchto molekúl viazať súčasne aj Be na T-bunky (obr. 6).

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra



Obr. 6 – Tri glutamátové postranné reťazce v peptid viažucej drážke bunkovo povrchového receptorého proteínu HLA-DP2, ktoré môžu tvoriť kľúčové väzobné miesto pre Be²⁺.

Presné druhy Be potrebné na aktiváciu T-buniek nie sú známe a je možné, že T-bunky v skutočnosti nemusia rozlišovať naviazanie Be komplexu. Boli zistené mimotopy a endogénne self peptidy, ktoré sa viažu k MHCII a Be, tvoriac komplex rozpoznávaný patogénnymi CD4+ T-bunkami pri CBD (Falta a spol., 2013). Zvyšky kyseliny asparágovej a glutámovej na p4 a p7 u týchto peptidov obklopujú predpokladané Be-väzobné miesto a spolupracujú s HLA-DP2 v koordinácii Be. Okrem funkcie konvenčných MHC-väzobných peptidov v upevnení na MHC a pri interakcii s TCR, sa zdá byť zrejmé, že existuje nová funkcia pre peptidy v precitlivenosti na kovy tým, že vychytávajú ióny kovov. Tento postup môže viesť k transformácii self-peptidu na neoantigén.

HORČÍK (Mg)

Horčík (Z = 12) je piaty najhojnejší prvok v ľudskom tele, spolu ho je okolo 25 g. Je distribuovaný v kostiach (50-60%), kostrových svaloch a mäkkých tkanivách (25-30) a v extracelulárnej tekutine (1%) a ión Mg²⁺ je esenciálny pre život (obr. 7). Mg²⁺ zohráva dôležitú úlohu vo fyziologických funkciách mozgu, srdca a kostrového svalstva. Mg²⁺ má protizápalové účinky a pôsobí ako antagonist Ca²⁺. Odporúčaný denný príjem v USA je 420 mg pre mužov a 320 mg pre ženy, pričom skutočná denná potreba je okolo 150-250 mg. U tehotných a dojčiacich žien stúpa až na 500 mg.

Status Mg: normálne hodnoty v sére sú 0,8-1,1 mmol/l, v celkovej krvi 1,38-1,50 mmol/l a v erythrocytoch 2,25-3,0 mmol/l. V moči sú normálne hodnoty 3,0-6,0 mmol/24 hod.

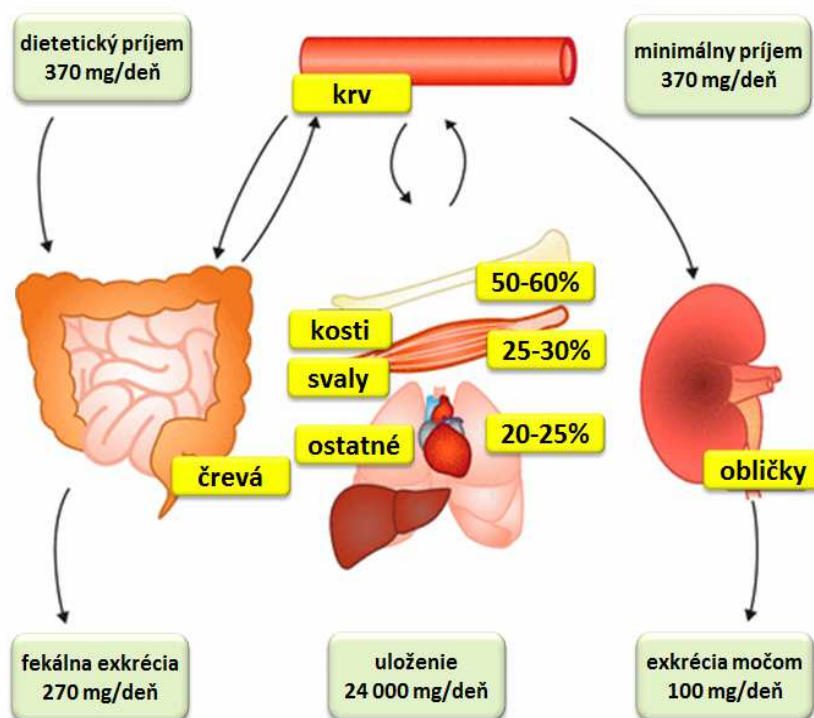
Funkcie horčíka:

- Tvorba energie (ATP): odbúravanie a utilizácia sacharidov a tukov v intermediárnom energetickom metabolizme. ATP primárne existuje ako komplex Mg-ATP.
- Kardiovaskulárny systém: ekonomizácia činnosti srdca ako pumpy, regulácia pohybu draslíka v bunkách myokardu, ochrana proti stresu, vazodilatácia koronárnych a periférnych artérií, zníženie agregácie krvných doštičiek.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

- Fyziologický antagonista vápnika: kontrola vstupu vápnika cez bunkovú membránu (priebeh kontrakcií, regulácia napätia cievnej svaloviny).
- Neuromuskulárne vedenie vzruchov , udržovanie a stabilizácia membrán, kontrakcia svalov.
- Antagonista NMDA receptorov: excitačné aminokyseliny (napr. glutamát) pôsobia pomocou NMDA receptorov.
- Mineralizácia kostí (tvorba kostnej matrix).
- Aktívny transport iónov: transport vápnika a draslíka cez bunkovú membránu.
- Metabolizmus vitamínov.
- Syntéza hormónov, proteínov, glutatiónu a nukleových kyselín.



Obr. 7 – Homeostáza horčíka. Zelené štvorce reprezentujú denný príjem a výdaj Mg²⁺. Denne sa v črevách absorbuje ~120 mg and sekrétuje 20 mg Mg²⁺, čo predstavuje minimálnu absorbciu 100 mg. V obličkách je denne filtrovaných ~2 400 mg Mg²⁺ glomerulami, z čoho je 2 300 mg reabsorbovaných v tubuloch. To má za následok minimálnu (čistú) exkréciu 100 mg, čo zodpovedá črevnej absorbcii. Kostí a svaly sú dôležité rezervoáry zásob Mg²⁺.

Prirodzeným zdrojom horčíka sú strukoviny, zemiaky a ryby. Nedávno bolo uvedený odhad, že najmenej 60% Američanov nekonzumuje odporúčané denné množstvo Mg²⁺ (King a spol., 2005). Z časti zodpovedá za tento problém poľnohospodárska pôda v ktorej sa znižuje množstvo esenciálnych minerálov. Za posledných 60 rokov sa obsah Mg²⁺ v ovocí a zelenine znížil o 20-30% (Worthington, 2001). Okrem toho, západná strava obsahuje viac čisteného zrna a spracovaných potravín. Odhaduje sa, že pri spracovaní potravín dôjde ku strate až 80 – 90% Mg²⁺. Výsledkom je, že značný počet ľudí, ktorí sú Mg²⁺ deficitní, môže

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

predstavovať až do 60% kriticky chorých (Escuela a spol., 2005). Deficit Mg^{2+} je zvyčajne stanovený meraním celkovej sérovej koncentrácie Mg^{2+} , ktorá sa pohybuje medzi 0,7 a 1,05 mmol u zdravého človeka. Avšak, hodnoty Mg^{2+} v sére odrážajú iba 1% z obsahu Mg^{2+} v tela, pretože väčšina z telesnej Mg^{2+} je uložená v kostiach, svaloch a mäkkých tkanivách. Preto, hoci sérové hodnoty sú v normálnom rozmedzí, telo môže byť v ťažkom deficite Mg^{2+} . V dôsledku toho klinický dopad deficitu Mg^{2+} môže byť do značnej miery podcenený. Mg^{2+} je nevyhnutným kofaktorom v mechanizmoch replikácie, transkripcie a translácie genetickej informácie. Podieľa sa aj na stabilizácii lipidových membrán, nukleových kyselín a ribozómov a hrá kľúčovú úlohu v metabolických sieťach a signalizačných kaskádach, kde sa podieľa na regulácii aktivity enzýmov a riadení makromolekúl pre konkrétne komplexy alebo bunkové lokality (Payandeh a spol., 2013). Medzi hlavné fyziologické funkcie horčíka patrí, že je antagonistom vápnika. Horčík súperí s vápnikom. Všade sa objavuje kde vápnik, bez toho, že by vyvíjal rovnaký účinok. Tým mierni nadmerné riziká nadmerného príjmu vápnika. Má aj kľče uvoľňujúci účinok vo svaloch (kostrové, hladké, maternicové svaly, myokard) a reguluje srdcový rytmus.

Prvé použitie Mg^{2+} v humánnej medicíne možno vysledovať späť do roku 1697, kedy Dr. Nehemiah Grew identifikoval síran horečnatý ($MgSO_4$), ako hlavnú zložku Epsomovej soli (Grew, 1697). Síran horečnatý bol extrahovaný zo studne v meste Epsom, Anglicko, a bol použitý mnohé roky na liečbu bolesti brucha, zápchu, podvrtnutia, natiahnutia svalov, choroby hyalínových membrán a edému mozgu. Následne, Mg^{2+} rozpoznal ako prvok (Mg) Joseph Black v roku 1755 a poprvé ho izoloval sir Humphry Davy z minerálnej vody magnézia [$Mg_3SO_4O_{10}(OH)_2$] spolu s ortuťou v roku 1808 (Davy, 1808). Úloha Mg^{2+} v ľudskom tele sa začala študovať ihneď potom ako bol Mg^{2+} opísaný v krvnej plazme Willey Glover Denis v roku 1920 (Denis, 1920). V roku 1926 Jehan Leroy preukázal, že Mg^{2+} je nevyhnutné pre život myši (Leroy, 1926). Tieto nálezy boli prenesené na človeka, a prvá správa o nedostatku Mg^{2+} u ľudí referovali Arthur Hirschfelder a Victor Hauray v roku 1934 (Hirschfelder a Hauray, 1934). Od tej doby, Mg^{2+} sa používajú na liečbu rôznych ochorení, vrátane migrény, kardiovaskulárnych ochorení a diabetes. Hoci význam Mg^{2+} je široko uznávaný, hodnoty sérových hladín Mg^{2+} nie sú jednoznačne určené v klinickej medicíne. Z tohto dôvodu, Mg^{2+} je často označovaný ako „zabudnutý“ kation v ľudskom organizme.

V rámci periodickej tabuľky prvkov, Mg má atómové číslo 12 a je kvalifikovaný ako prvok alkalických zemín. Mg sa vyskytuje vo forme troch stabilných izotopov: ^{24}Mg , ^{25}Mg a ^{26}Mg . ^{24}Mg je najhojnejší izotop (78,99%) a má relatívnu atómovú hmotnosť 24,305 Da, s teplotou topenia 648,8 °C a teplotou varu 1 090 °C. Mg^{2+} je vysoko rozpustný a druhý najhojnejšia kation v morskej vode. V rozpustenom stave, Mg^{2+} má dve hydratačné škrupiny, takže jeho hydratovaný polomer ~400 krát väčší ako jeho polomer dehydrovaný, väčší ako u iných kationov, ako je Na^+ , K^+ a dokonca aj Ca^{2+} (Cowan, 1995). V dôsledku toho, Mg^{2+} musí byť dehydratovaný pred prechodom kanálom a transportérom, čo je proces, ktorý vyžaduje

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

veľa energie. Mg^{2+} je silný antagonista Ca^{2+} , hoci oba majú podobný náboj a chemické vlastnosti.

Mg^{2+} je druhý najhojnejší intracelulárny katión s typickými koncentráciami ~10-30 mmol. Avšak, pretože väčšina intracelulárneho Mg^{2+} je viazaný na ribozómy, polynukleotidy a ATP, čím koncentrácia voľne dostupných Mg^{2+} klesne na 0,5 – 1,2 mmol (Ebel a Gunther, 1980). Na rozdiel od iných bežných iónov, pre ktoré bunky udržujú značné transmembránové prechody, voľné koncentrácie Mg^{2+} v bunke a v extracelulárnej tekutine sú porovnateľné. Mg^{2+} je univerzálny ión, ktorý sa podieľa prakticky na všetkých hlavných metabolických a biochemických procesoch v rámci bunky. V nasledovnej časti na niektoré poukážeme.

Mg^{2+} a nukleotidy. Mg^{2+} tvoria esenciálne zložky terciárnych štruktúr RNA a DNA, na ktorých sa viažu na negatívne nabité O a N časti molekuly polynukleotidového reťazca. Väzba na polynukleotid je komplexný biofyzikálny proces, ktorý závisí najmä od hladiny dehydratácie Mg^{2+} a elektrostatického potenciálu väzobného miesta (Misra a Draper, 1998). Najviac študovaná interakcia Mg^{2+} -RNA je tRNA, kde Mg^{2+} stabilizuje štruktúru. Úloha Mg^{2+} sa objasnila v roku 1966, kedy bolo preukázané, že Mg^{2+} mohol obnoviť denaturovanú tRNA molekulu (Lindahl a spol., 1966). Kryštalografická štruktúra tRNA z kvasiniek identifikovala päť Mg^{2+} viažucich miest, tri v jadrovej oblasti okolo ohybu molekuly v tvare L a v dvoch ďalších miestach v hlavnej drážky stopky antikodónu. Navyše môže byť niekoľko desiatok Mg^{2+} v tesnej blízkosti tRNA molekúl, ktoré sa môžu viazať slabšie na vonkajšie štruktúry (Misra a Draper, 1998). Dôležitosť Mg^{2+} pre terciárnu štruktúru tRNA bola potvrdená len nedávno. Mg^{2+} je dôležitá aj pre terciárnu štruktúru mRNA, rRNA, tmRNA, katalytickú RNA a vírusovú genomickú RNA.

V DNA Mg^{2+} vytvára iónové väzby s elektronegatívnymi prvkami (O, N) čím stabilizuje naturálnu konformáciu DNA, a nazýva sa B-DNA (Chiu a Dickerson, 2000). Okrem toho, Mg^{2+} hrá úlohu v sekundárnej a terciárnej štruktúre DNA tým, že súťaží s jednomocnými iónmi. Mg^{2+} sa viaže na menšie drážky B-DNA štruktúry, čím ho chráni. Za Mg^{2+} -deficientných podmienok, DNA je prístupnejšia voľným kyslíkovým radikálom a viac náchylná na oxidačný stres (David a spol., 1992). Pri vyšších koncentráciách Mg^{2+} , Mg^{2+} môže kovalentne viazať DNA a lokálne deformovať dvojité helix (Anastassopoulou a Theophanides, 2002). Z tohto dôvodu, udržiavania bunkovej koncentrácie Mg^{2+} v rozmedzí fyziologických hodnôt má zásadný význam pre stabilitu DNA.

Enzymová aktivita. V lekárskejších učebniciach a odbornej literatúre, Mg^{2+} bol často popisovaný ako kofaktor pre ~300 enzýmov. V súčasnej dobe to je viac ako 600 enzýmov kde Mg^{2+} slúži ako kofaktor a ďalších 200, u ktorých môže Mg^{2+} pôsobiť ako aktivátor (Bairoch, 2000; Caspi a spol., 2012). Mnohé z týchto enzýmov, ktoré vyžadujú Mg^{2+} ako koaktivátoru sú životne dôležité pre život.

Mg^{2+} je dôležitý aj pre vhodnú štruktúru a aktivitu DNA a RNA polymeráz (Brautigam a Steitz, 1998). DNA polymerázy majú dve väzbové miesta pre Mg^{2+} a zohrávajú

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

pravdepodobne kľúčovú úlohu v konformačných zmenách polymeráz počas katalytickej reakcie (Brautigam a Steitz, 1998). Tento model spustil štúdie, ktoré zistili, že uvoľnenie jedného z iónov Mg^{2+} je dôležité pre otvorenie katalytického miesta pre pár nukleotidov (Yang a spol., 2004). Okrem toho, Mg^{2+} je dôležitý faktor pre opravné mechanizmy DNA v bunke, vrátane nukleotid excíznej opravy (NER), báza excízna oprava (BER) a mismatch oprava (MMR). Mg^{2+} pôsobí takmer u všetkých enzýmov zapojených do NER (Calsou a Salles, 1994). V BER, Mg^{2+} je elementárny pre činnosť endonukleázy, ktorá vykonáva incíziu poškodenej DNA po poškodení DNA a DNA polymeráz a ligáz, ktoré opravujú medzeru (Shen a spol., 1996). Tretia cesta opráv, MMR, je tiež ovplyvnená dostupnosťou Mg^{2+} , pretože niekoľko enzýmov zapojených do nej vyžadujú Mg^{2+} a ATP pre svoju aktivitu (Ban a spol., 1999). Ďalšie enzýmy, vyžadujúce Mg^{2+} sú topoizomerázy, helikázy, exonukleázy, proteínové kinázy, cyklázy a veľké skupiny ATPáz, čo znamená, že Mg^{2+} je zásadnou zložkou replikácie DNA, transkripcie RNA, syntézy aminokyselín a tvorby proteínov. Mg^{2+} je kľúčovým faktorom v udržiavaní genómovej a genetickej stability.

Mg^{2+} je aj dôležitým regulátorom mnohých enzýmov podieľajúcich sa na glykolýze, pretože je kofaktorom adenínových nukleotidov. Mg-ATP je vyžadovaný pre aktivitu hexokinázy, fosfofruktokinázy, aldolázy, fosfoglycerát kinázy a pyruvát kinázy. V dôsledku toho, dostupnosť Mg^{2+} má zásadný význam pre metabolizmus glukózy, čo môže vysvetliť jeho úlohu pri diabetes mellitus 2. typu.

Úloha Mg^{2+} , ale je oveľa širšia pre syntézu DNA a proteínov, opravy DNA, a glykolýzu. Vzhľadom na to, že kinázy, ATPázy, guanylyl cyklázy a adenylyl cyklázy sú závislé od Mg-ATP, preto Mg^{2+} hrá úlohu prakticky v každom procese v bunke.

Napriek vplyvu horčíka na ľudské zdravie, je len málo známe o molekulárnych mechanizmoch, ktoré regulujú transport a skladovanie horčíka. MgtE a CorA sú prokaryotické Mg^{2+} transportné systémy a patria medzi charakteristické membránové proteíny obsahujúce jedinečné usporiadanie desať transmembránových α -helixov (Payandeh a spol., 2013). Oba MgtE a CorA sú citlivé a reagujú na fyziologicky relevantné, intracelulárne hladiny Mg^{2+} prostredníctvom špecializovaných regulačných domén. V rámci týchto domén, mnohé primárne a sekundárne Mg^{2+} viažuce miesta slúžia na usporiadanie týchto iónových kanálov do svojej uzatvorenej konformácie, čo znamená, že transport Mg^{2+} je dobre strážený a veľmi prísne regulovaný.

Uvoľnenie uloženej energie svalov sa deje v prítomnosti enzýmov obsahujúcich Mg v mitochondriách. Má ochranný účinok pre endotel, nakoľko brzdí vznik penových buniek počas aterosklerózy.

Humánný transportér 1 pre horčík MAGT1, je kritickým regulátorom minimálnej úrovne intracelulárnych voľných iónov Mg^{2+} . Genetická deficiencia MAGT1 môže mať za následok predispozíciu k lymfómom, ako aj ku zvýšenej hladine vírusu Epstein-Barrovej (EBV). Znížené hladiny intracelulárneho voľného Mg^{2+} boli spojené s defektnou expresiou

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

aktivačného receptora NKG2D prirodzených zabíjačov (NK) a CD8+ T buniek, ako aj zhoršenými cytolytickými reakciami na EBV (Chaigne-Delalande a spol., 2013). Intracelulárne hladiny Mg^{2+} a NKG2D sa obnovia, ak MAGT1-deficientný pacienti sú suplementovaný horčíkom a rovnako sa u nich pozorovalo aj zníženie EBV-infikovaných buniek *in vivo* (Chaigne-Delalande a spol., 2013). Tieto výsledky poukazujú na spojitosť medzi NKG2D cytolytickou aktivitou a EBV antivírusovou imunitou u ľudí. Biochémia Ca^{2+} a Mg^{2+} je podobná, aj keď Mg^{2+} je menší ión (polomer 0,72 oproti 1,00 Å pre 6-koordináciu) a výmena sa viaže na ich vodné ligandy pomalšie (polčas 10^{-5} oproti 10^{-8} s), s prevahou Mg^{2+} vo vnútri buniek (15-20 mmol, Sigel a spol., 2013).

Následky nedostatku horčíka môžu byť všeobecné, ako únava, nechúť do jedla a depresia. Pacienti sa sťažujú na svalovú podráždenosť a svalové kŕče (kvôli vzrušivosti kostrových svalov), na poruchy srdca a poruchy rytmu srdca (v dôsledku účinku na myokard), kontrakcie maternice – potraty (vzhľadom na náchylnosť maternice ku kŕčom) a hnačky (vzhľadom na eskaláciu peristaltiky čriev). Metabolické poruchy sú reprezentované zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, zníženou glukózovou toleranciou, a nedostatkami v rozklade cukrov.

Regulácia Mg^{2+} v bunke. Vzhľadom k tomu, že syntéza bielkovín a DNA sú vysoko závislé na intracelulárnej dostupnosti Mg^{2+} , vnútrobunková koncentrácie Mg^{2+} je prísne regulovaná. Preto počas posledných 20 rokov, bola venovaná v oblasti výskumu veľká pozornosť objasneniu molekulárnej totožnosti transportérov zapojených do homeostázy Mg^{2+} . Výsledkom týchto štúdií bola identifikácia početných Mg^{2+} transportných proteínov (tabuľka 3 a obr. 8). Aj keď presná úloha mnohých z týchto proteínov vyžaduje ďalšie skúmanie, identifikovali niekoľko proteínov kritických pre bunkovú homeostázu Mg^{2+} . Tieto patria do dvoch skupín všadeprítomných a tkanivovo špecifických Mg^{2+} transportérov.

Signalizácia v bunke. Mg^{2+} pôsobí ako fyziologický antagonista Ca^{2+} v bunkách, a pomer Mg^{2+}/Ca^{2+} je veľmi dôležitý pre aktivitu Ca^{2+} -ATPáz a ďalšie Ca^{2+} transportné proteíny. Preto už malé zmeny v dostupnosti Mg^{2+} v bunke môžu spôsobiť poruchy v Ca^{2+} signalizácii alebo v toxicite Ca^{2+} .

Od roku 1974, keď sa zistilo, že influx Mg^{2+} stimuluje inzulín, navrhli, že Mg^{2+} by mohlo plniť úlohu druhotného posla (Li a spol., 2011). Naposledy v štúdiu o aktivácii T-buniek, o MagT1 kanáloch bolo preukázané, že sprostredkujú influx Mg^{2+} pri aktivácii T-bunkových receptorov a stimulácii s EGF (Li a spol., 2011). V týchto T bunkách, Mg^{2+} aktivuje fosfolipázu C- γ (PLC γ 1), čo vedie k zníženiu fosforylácie proteínovej kinázy C (PKC) a generovaniu toku inozitoltrifosfátu (IP3) čo nakoniec vedie k zníženému influx Ca^{2+} (obr. 8). Na rozdiel od toho iné práce naznačujú, že aktivácia PLC γ predchádza influxu Mg^{2+} (Hong a spol., 2009). Návrh na Mg^{2+} ako dynamický druhý posol vyvoláva ale množstvo otázok. Ako MagT1 alebo iné Mg^{2+} transportéry uľahčujú rýchly influx Mg^{2+} keď intracelulárna a extracelulárna koncentrácia Mg^{2+} sú takmer rovnaké? Aký mechanizmus sa podieľa na riadení Mg^{2+} po

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

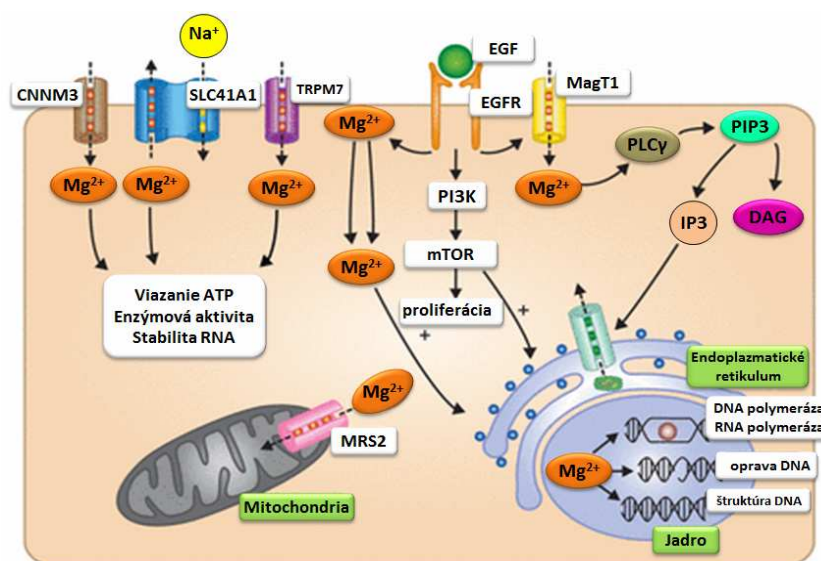
H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

počiatočnom prílive, vzhľadom na neexistenciu Mg^{2+} pump a hlavných Mg^{2+} viažucich proteínov?

Tab. 3 – Mg^{2+} transportéry

Názov	Membrána	Expresia	Permeabilita	Mechanizmus	Ochorenie
Všadeprítomné transportéry Mg^{2+}					
<i>TRPM7</i>	p.m.	ubikvitárny	Ba>Ni>Mg>Ca	kanál	
<i>MagT1</i>	p.m.	ubikvitárny	Mg>Ba>Fe=Ca	kanál	syndróm X-MEN
<i>SLC41A1</i>	p.m.	ubikvitárny	Mg>Sr>Fe>Ba>Ca	výmenník	nefronoftíza-I
<i>SLC41A2</i>	G.m.	ubikvitárny	Mg>Ba>Ni>Ca	výmenník	
<i>CNNM3</i>	p.m.	ubikvitárny	Mg>Fe>Cu>Co	transportér?	
<i>MRS1</i>	m.m.	ubikvitárny	Mg>Ni	kanál	
Tkanivovo špecifické transportéry Mg^{2+}					
<i>TRPM6</i>	apikál. p.m.	R, In	Ba>Ni>Mg>Ca	kanál	hypermagnezémia, sekundárna hyperkalcémia
<i>CNNM1</i>	?	E	Cu>Mg?	?	
<i>CNNM2</i>	bazolat.p.m.	R	Mg>Sr>Zn>Cd	transportér? senzor?	hypomagnezémia so záchvatmi a mentálnou retardáciou
<i>CNNM4</i>	bazolat.p.m.	In	Mg	výmenník?	Jalliliho syndróm

p.m. = plazmatická membrána; G.m. = membrána Golgiho aparátu; m.m. = mitochondriálna membrána; R = obličky; In = črevá; E = mozog;



Obr. 8 – Horčík vo fyziológii bunky. Homeostáza Mg^{2+} v bunke je regulovaná kombinovaným pôsobením TRPM7, SLC41A1, MagT1 a CNNM3 transportérov Mg^{2+} . MRS2 transportéry regulujú koncentráciu Mg^{2+} v mitochondriách. V jadre, sa Mg^{2+} podieľa na stabilite a oprave DNA a reguluje aktivitu DNA a RNA polymeráz. V cytozole bunky, Mg^{2+} reguluje viazanie ATP, enzymatické aktivity viac ako 600 enzýmov, proliferáciu a stabilitu tRNA a mRNA. Aktivácia receptorov pre rastové faktory (napríklad EGFR), sa príjmom Mg^{2+} zvýši a uvoľnenie na membránu viazaných Mg^{2+} vedie k aktivácii mTOR a uvoľneniu Ca^{2+} z ER. Tieto mechanizmy sú nevyhnutné pre rast a proliferáciu buniek. TRPM7 = prechodný receptor potenciálne melastatínu typ 7; CNNM3 = cyklin M3; SLC41A1 = rozpustný prenášač rodiny 41 typ 1; MagT1 = transportér horčíka 1; MRS2 = mitochondriálny RNA splicing 2; EGF = epidermálny rastový faktor; EGFR = receptor epidermálneho rastového faktora; PI3K = fosfoinozitol 3-kináza; mTOR, cicavčí terč rapamycínu; PLC γ = fosfolipáza C- γ ; PIP3 = fosfatidylinozitol-3,4,5-trisfosfát; IP3 = inozitoltrisfosfát.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Nadväzujúce štúdie preukázali, že MagT1-deficitné bunky majú významne znížené bazálne intracelulárne koncentrácie Mg^{2+} (Chaigne-Delalande a spol., 2013). Tieto výsledky naznačujú, že účinky na PLC γ 1 sú závislé na všeobecnej intracelulárnej dostupnosti Mg^{2+} a ďalšie otázky fyziologickej úlohy variabilných tokov, sú pravdepodobne v teórii úlohy druhého posla. Štúdium dynamiky Mg^{2+} vo vnútri bunky pomocou fluorescenčných sond by mohli tieto neistoty objasniť.

Proliferácia buniek. Na základe účinkov na syntézu RNA, DNA a proteínov, Mg^{2+} je dôležitý faktor v kontrole proliferácie buniek. Za posledných 40 rokov, bola úloha Mg^{2+} v kontrole bunkového cyklu, syntéze bielkovín a v reakcii na rastový faktor rozsiahle študovaná, najmä priekopníckymi štúdiami skupinou okolo Harry Rubin-a (Rubin a spol., 1978). Proliferácia buniek omnoho viac závisí od syntézy bielkovín, ako syntézy DNA alebo RNA. Inhibícia syntézy proteínov priamo vypína syntézu DNA, zatiaľ čo je oproti tomu asi 2 hodinové oneskorenie pri použití inhibítorov syntézy RNA (Kim a spol., 1968). Syntéza proteínov je silne závislá od intracelulárnej koncentrácie Mg^{2+} ; zvýšenie hladín Mg^{2+} zosilňuje proteosyntézu za 60 min, zatiaľ čo syntéza DNA je zvýšená až po 10 h (Terasaki a Rubin, 1985). Aktivácia proliferácie sa iniciuje rastovými faktormi, ktoré zvyšujú príjem glukózy a syntézu proteínov v priebehu niekoľkých minút (Hershko a spol., 1971). Je zaujímavé, že počas týchto vnútrobunkových procesov je Mg^{2+} prísne regulovaný. Počiatočné štúdie na bunkových kultúrach ukázali, že inzulín vyvolá zvýšenie intracelulárnej hladiny Mg^{2+} o 20% po 16 hodinách (Sanui a Rubin, 1978). Neskoršie štúdie ukázali pôsobivý štvornásobný nárast intracelulárneho Mg^{2+} z 0,3 na 1,4 mmol po 20 minútach po stimulácii EGF (epidermálny rastový faktor) (Grubbs, 1991). Nárast Mg^{2+} predchádza syntéze DNA, ale kryje sa so zvýšenou syntézou proteínov. Nedávne štúdie identifikovali molekulárne mediátory Mg^{2+} -dependentnej proliferácie buniek na modely membrána, horčík a mitóza (MMM) (Rubin, 2005). Podľa MMM, po nadviazaní rastového faktora, Mg^{2+} vstupuje do bunky alebo sa uvoľňuje z fosfolipidov v bunkových membránach (obr. 8). Zvýšená úroveň Mg^{2+} v cytozole prispieva k aktivite ribozómov a syntéze proteínov, nakoniec vedie k replikácii DNA a mitóze. Komplex cicavčieho terču pre rapamycín (mTOR) je kritickou súčasťou modelu MMM, pretože je to hlavný regulátor progresie bunkového cyklu a proliferácie (Weber a Gutmann, 2012). Naviazanie rastových faktorov na ich receptory vedú k fosforylácii prostredníctvom fosfoinozitol 3-kinázy (PI3K), ktorá aktivuje mTOR komplex (Wang a Proud, 2009). Aktivácia mTOR je $MgATP$ 2- závislá, a ATP bola považovaná za hlavný regulátor aktivity mTOR. Avšak, hladina ATP nemení stimuláciu rastovým faktorom, ale koncentrácia Mg^{2+} to robí (Sanui a Rubin, 1978). Z tohto dôvodu, model MMM navrhuje, že Mg^{2+} je primárny regulátor dynamiky mTOR a proliferácie buniek.

Nádorové bunky majú vysoké koncentrácie intracelulárneho Mg^{2+} (Taylor a spol., 1991). V bunkových líniiach mamárneho nádoru, Mg^{2+} môže byť transportovaný do bunky, aj keď extracelulárna koncentrácia Mg^{2+} bola nižšia ako fyziologická úroveň (Guilbert a spol., 2009). Príjem Mg^{2+} cez kanál divalentných katiónov TRPM7 sa pokladá za stimulátor

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

proliferácie nádorových buniek (Guilbert a spol., 2009). Expresia TRPM7 je stimulovaná v tkanivách hepatómov, adenokarcinóme pankreasu, rakoviny žalúdka a rakoviny prsníka (Guilbert a spol., 2009; Yee a spol., 2011). Aj keď TRPM7 bol primárne opísaný ako horčíkový kanál, je takisto prestupný pre iné dvojmocné katióny (Monteilh-Zoller a spol., 2003). Vzhľadom k zapojeniu Mg^{2+} v bunkovej proliferácii, vstup Mg^{2+} cez TRPM7 bol navrhnutý za hlavný regulátor rastu nádoru. Avšak, nedávne štúdie využívajúce buniek karcinómu prostaty naznačujú, že TRPM7 sprostredkovaný príjem Ca^{2+} tiež môže hrať dôležitú úlohu v raste nádoru (Sun a spol., 2013). Expresia Mg^{2+} transportéra CNNM3 bola zvýšená je v tkanive ľudského karcinómu prsníka (Hardy a spol., 2015). CNNM3 viaže onkogén PRL2 a uľahčuje vstup Mg^{2+} do nádorovej bunky na riadenie bunkovej proliferácie. Zvýšená intracelulárna koncentrácia Mg^{2+} bola prospešná pre rast nádorov, pretože Mg^{2+} reguluje niekoľko s rakovinou spojených enzýmov, vrátane telomerázy a proteínfosfatázy 1D, ktorá sa podieľajú na glykolytickom cykle a BER (Castiglioni a Maier, 2011). Avšak regulačná úloha Mg^{2+} na tieto enzýmy počas patogenetickom stave proliferácie nádorových buniek nebola nikdy skúmaná, a preto je presná úloha Mg^{2+} v enzymatickej regulácii rakoviny naďalej zostáva špekulatívna.

Na rozdiel od proliferačnej fázy rastu nádoru, v ktorom nádorové bunky majú vysoké vnútrobunkové koncentrácie Mg^{2+} , nízke intracelulárne koncentrácie Mg^{2+} sú spojené so zvýšeným výskytom karcinogenézy a metastáz (Castiglioni a Maier, 2011). Nízke hladiny Mg^{2+} a znížená aktivita mechanizmu opráv DNA znižuje ochranu DNA proti oxidačnému stresu. V skutočnosti, nízky príjem Mg^{2+} v potrave je spojený s rizikom niekoľkých typov rakoviny. Epidemiologické štúdie preukázali súvislosť medzi nízkym príjmom Mg^{2+} a rizikom rakoviny hrubého čreva (De Francisco a spol., 2010). Okrem toho, v štúdiu na 1 200 pacientoch s karcinómom pľúc a podobným počtom kontrolných jedincov, nízky príjem Mg^{2+} v potrave bol spojený so zníženým rizikom rakoviny pľúc. Tieto výsledky však neboli preukázané na iných kohortách pacientov (Takata a spol., 2013).

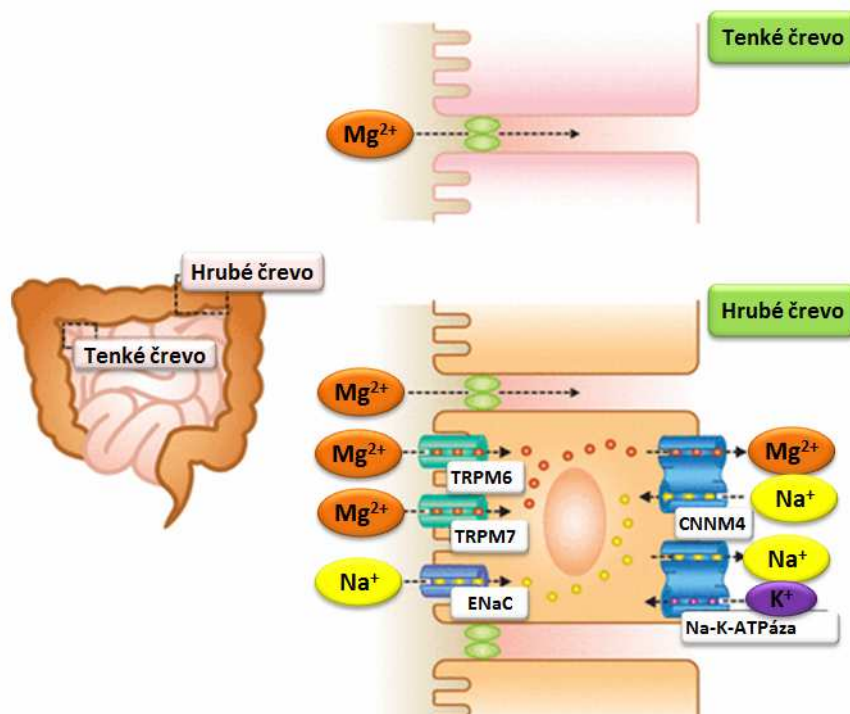
Regulácia homeostázy horčíka. Koncentrácia Mg^{2+} v sére sa pohybujú medzi 0,7 a 1,1 mmol/l u zdravých osôb. Pre udržanie konštantnej plazmatickej hladiny Mg^{2+} , v USA sa odporúča denný príjem Mg^{2+} 420 mg pre mužov a 320 mg pre ženy. Homeostáza Mg^{2+} závisí na spolupráci čriev, zodpovedných za príjem Mg^{2+} z potravy, kostí, ktoré ukladajú Mg^{2+} vo forme hydroxyapatitu a obličiek, ktoré regulujú vylučovanie Mg^{2+} (obr. 7).

Vzhľadom na denný príjem Mg^{2+} 370 mg, ~30-50% je absorbovaných v čreve, čo vedie k čistému príjmu ± 100 mg. Avšak, v prípade, že príjem Mg^{2+} je nízky, na základe dávnejších údajov naznačuje, že až 80% diétneho Mg^{2+} sa môže absorbovať (Graham a spol., 1960). Absorpcia Mg^{2+} v črevách závisí na dvoch oddelených dráhach; paracelulárna doprava je zodpovedná za absorpciu väčšiny Mg^{2+} , ktorá sa uskutočňuje prevažne v tenkom čreve, zatiaľ čo jemné doladenie sa vyskytuje v slepom a hrubom čreve cez transcelulárnu dopravu (obr. 9). Napriek tomu sa zdá, že črevo má obmedzenú úlohu v regulácii rovnováhy Mg^{2+} . Na rozdiel od iných minerálov, intestinálna absorpcia Mg^{2+} je zle regulovaná a závisí

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

predovšetkým na prívode Mg^{2+} (Schweigel a Martens, 2000). Takto obličky pravdepodobne primárne regulujú úpravu homeostázy Mg^{2+} .



Obr. 9 – Absorpcia horčíka v črevách. Väčšina Mg^{2+} je absorbovaná paracelulárne nižšou časťou tenkých čriev. Jemné ladenie absorpcie Mg^{2+} je transcelulárny proces v hrubom čreve, kde kanály TRPM6 a TRPM7 uľahčujú luminálny vstup Mg^{2+} do enterocytov. CNNM4 poskytuje bazolaterálny výstup Mg^{2+} . TRPM6 = prechodný receptor potenciálne melastatínového typu 6; TRPM7 = prechodný receptor potenciálne melastatínového typu 7; ENaC = epiteliálny sodíkový kanál; CNNM4 = cyklín M4.

Horčík v kostiach. Približne 50 až 60% celkového telesného obsahu Mg^{2+} je uložený v kostiach. Sérové koncentrácie Mg^{2+} sú úzko spojené s metabolizmom kostí; kostné povrchy a krv priebežne vymieňajú Mg^{2+} (Alfrey a spol., 1974). V kostiach sa ióny Mg^{2+} viažu na povrchu kryštálov hydroxyapatitu. Mg^{2+} zvyšuje rozpustnosť P_i a Ca^{2+} hydroxyapatitu, a tým pôsobí na veľkosť a tvorbu kryštálov. Mg^{2+} indukuje proliferáciu osteoblastov; preto nedostatok Mg^{2+} má za následok zníženie tvorby kostí (obr. 10), Mg^{2+} -deficientne potkany majú redukované množstvo osteoblastov a zníženie kostnej hmoty (Rude a spol., 2004). Ďalej, nedostatok Mg^{2+} zvyšuje sekréciu prozápalových cytokínov, ako je napríklad TNF- α , IL-1 β a substancia P (Rude a spol., 2004), z ktorých všetky sú zapojené do zvýšenej resorpcii kosti osteoklastmi. Tieto účinky môžu byť ďalej zvýšené znížením hladiny parathormónu (PTH) a úrovně 1,25(OH) $_2$ D $_3$, ktoré sú často spojené s hypomagnezémiou (Rude a spol., 1978).

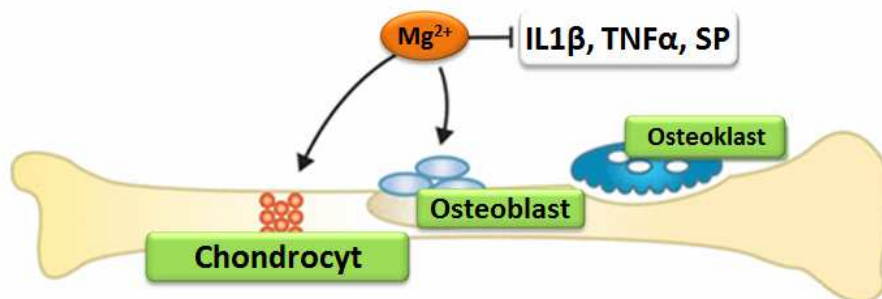
Glomerulami je denne prefiltrovaných 2 400 mg Mg^{2+} . Nefrón reabsorbuje späť do organizmu 95-99% z tohto; zostávajúcich 100 mg opustí telo močom (obr. 7).

Ľudské telo obsahuje ~25 g Mg^{2+} , z ktorých 99% je uložených v kostiach, svaloch a iných mäkkých tkanivách. Mg^{2+} je rozhodujúci pre funkciu v podstate všetkých orgánov v

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

ľudskom tele. Okrem toho nedostatok Mg^{2+} je spojená s celým radom ochorení, a v dôsledku toho suplementácia Mg^{2+} je považovaná za potenciálnu liečbu mnohých z nich.



Obr. 10 – Ukladanie horčička v kostiach. Mg^{2+} stimuluje proliferáciu osteoblastov v kostiach a inhibuje uvoľňovanie prozápalových molekúl, ako IL-1 β , TNF- α a SP, ktoré stimulujú aktivitu osteoklastov. Vo vývoji kostí, Mg^{2+} stimuluje tvorbu chondrocytového stĺpca. IL-1 β = interleukín-1 β ; TNF- α = tumor nekrotizujúci faktor- α ; SP = substancia P.

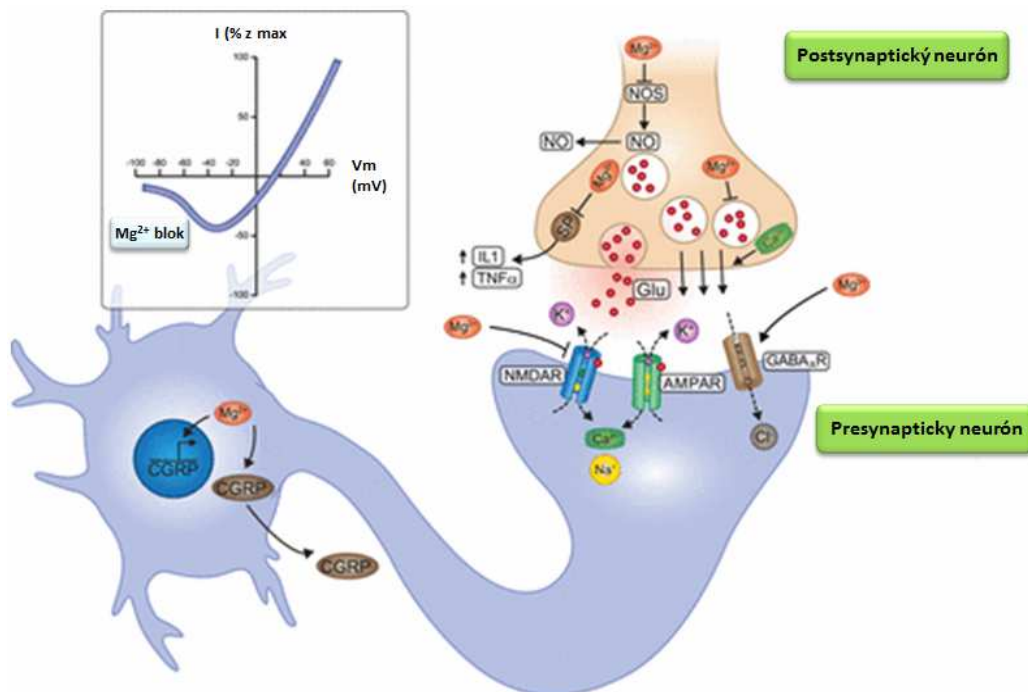
Horčik v mozgu. Nízke hodnoty Mg^{2+} v sére sú spojené s celým radom neurologických ochorení, ako sú migréna, depresie a epilepsie. Neurónové koncentrácie Mg^{2+} sú veľmi dôležité pri regulácii N-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptora dráždivosti. NMDA receptory sú dôležité pre excitačný synaptický prenos, plasticitu neurónov a excitotoxicitu, a preto hrajú dôležitú úlohu v vývinovej plasticite, učení a pamäti (Paoletti a spol., 2013). NMDA receptory sú aktivované naviazaním glutamátu a sprostredkovávajú vstup iónov Ca^{2+} a Na^+ a vyplavenia iónov K^+ . Každý receptor NMDA sa skladá zo štyroch podjednotiek, z ktorých každý má rôzne biochemických vlastností (Cull-Candy a spol., 2001). Pri deficite Mg^{2+} , NMDA receptory sa stávajú hyperexcitabilné, čo sa dá vysvetliť inhibičnou funkciou extracelulárnych Mg^{2+} na receptory (obr. 11). Glutamát z presynaptického neurónu sa bude viazať na iónotropné receptory kyseliny 2-amino-3-(3-hydroxy-5-metyl-isoxazol-4-yl) (AMPA) a NMDA na postsynaptickom neuróne. Pri normálnom membránovom potenciále -70 mV, ióny Mg^{2+} blokujú NMDA receptory. Z tohto dôvodu, sa aktivujú len AMPA receptory a následne dochádza k prílivu katiónov. Až keď membránový potenciál vystúpi nad -60 mV uvoľní sa blok Mg^{2+} a NMDA receptory sa otvoria po nadviazaní glutamátu. Mechanizmus odblokovania sa skladá z pomalej a rýchlej zložky, ktoré sú závislé na relatívnu expresii podjednotiek, ktoré tvoria kanál (Clarke a Johnson, 2006). Pri znížení koncentrácie extracelulárnych Mg^{2+} , bude menej NMDA kanálov blokových, a pri relatívne nízkych membránových potenciáloch sa môžu otvoriť ďalšie NMDA kanály. Tento zvýšený excitačný postsynaptický potenciál spôsobuje hyperexcitabilitu neurónov.

V dospelom mozgu, tento proces je ďalej zosilnený pôsobením inhibičných receptorov kyseliny γ -aminomaslovej (GABA), ktorých funkcia je regulovaná tiež Mg^{2+} . $GABA_A$ receptory sú iónotropné kanály pre anióny, ktoré sa otvárajú naviazaním GABA a uľahčujú príliv Cl^- (Hubner a Holthoff, 2013). Vzhľadom na to, že rovnovážny potenciál Cl^- je 10 až 20 mV nižší ako membránový potenciál, tento príliv prispieva k hyperpolarizácii nervových buniek. Extracelulárny Mg^{2+} stimuluje receptory $GABA_A$, čo vedie k hyperpolarizácii nervových buniek

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

(Moykkynen a spol., 2001). Ak je koncentrácia Mg^{2+} v CNS nízka, recptory $GABA_A$ sú menej stimulované. V dôsledku toho bude membránový potenciál vyšší, čo odľahčuje Mg^{2+} blok NMDA receptora a prispieva k hyperexcitabilite neurónov.



Obr. 11 – Horčík v mozgu. Mg^{2+} je dôležitým regulátorom signalizácie glutamátom v mozgu. Po uvoľnení glutamátu, sa tento viaže NMDAR a AMPAR postsynaptického neurónu. Mg^{2+} blokuje NMDAR pri membránových potenciáloch nižších ako -60 mV. Z tohto dôvodu, AMPAR vyžaduje depolarizáciu bunkovej membrány aby aktivoval NMDAR. Okrem toho, Mg^{2+} stimuluje $GABA_A$ R a tým silne ovplyvňuje membránový potenciál postsynaptického neurónu. V presynaptickom neuróne, Mg^{2+} inhibuje uvoľňovanie glutamátu antagonizáciou vápnika. Okrem toho, Mg^{2+} zvyšuje expresiu a sekréciu CGRP a inhibuje produkciu NO a uvoľňovanie SP. Vsadenie: krivka prúd-napätie NMDAR prúdu. Mg^{2+} blokuje receptor NMDAR pri napätí nižšom ako -60 mV. NMDAR = N-metyl-D-aspartátový receptor; AMPAR = receptor α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4- isoxazolepropiónovekyseliny; $GABA_A$ R = receptor kyseliny γ -aminomaslovej; CGRP = kalcitonín génu-podobný peptid; NO = oxidu dusnatý; SP = substancia P; IL-1 β = interleukín-1 β ; TNF- α = tumor nekrotizujúci faktor- α .

Konečný mechanizmus prispievajúci k hyperexcitabilite NMDA-receptor bohatých neurónov inhibuje uvoľňovanie glutamátu z presynaptického neurónu. Uvoľňovanie glutamátu môže byť inhibovaná vysokými koncentraciami extracelulárnej Mg^{2+} (Lin a spol., 2002). Hoci presný mechanizmus, ktorým Mg^{2+} znižuje uvoľňovanie glutamátu je stále neznámy, mohol by byť podobný ako inhibícia voltážou vrátkovaných Ca^{2+} kanálov, ako uvoľňovanie glutamátu spúšťa prívod Ca^{2+} po akčnom potenciály.

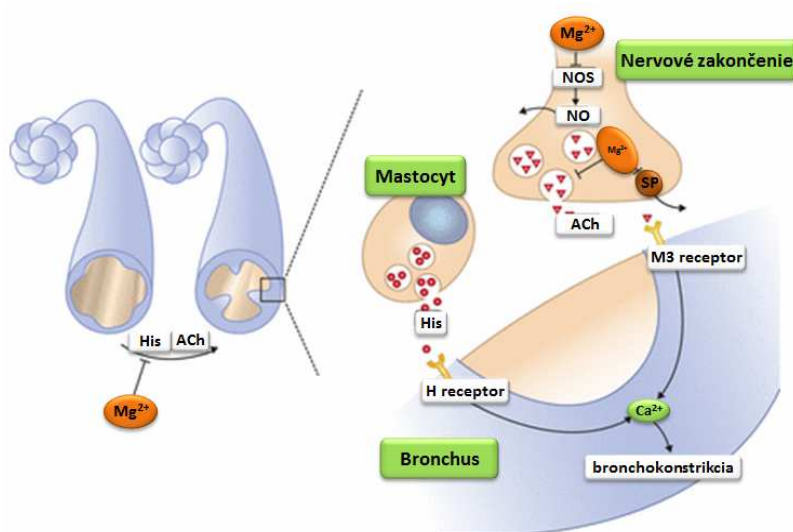
V dôsledku popísaných mechanizmov, nízke extracelulárne hladiny Mg^{2+} v CNS prispievajú k hyperexcitabilite NMDA receptora. Nadmerný intracelulárny Ca^{2+} v neurónoch môže viesť k produkcii toxických reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a nakoniec k smrti nervových buniek.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Okrem zvýšenia hyperexcitability excitačných nervových dráh, Mg^{2+} má dôležitú úlohu v regulácii oxidačného stresu a uvoľnenia neuropeptidov, ako je peptid, ktorý je podobný peptidu tvorenému kalcitonínovým génom (CGRP) a substancia P. CGRP sa sekretuje zo sensorických neurónov a má vazodilatačný účinok (Bigal a spol., 2013). Mg^{2+} môže zvýšiť expresiu a sekréciu CGRP, čo bolo preukázané u žien s preeklampsiou (Fei a spol., 2012), aj keď opačný účinok bol zaznamenaný u žien s Raynaudovým syndrómom. Nedostatok Mg^{2+} zvyšuje uvoľňovanie substancia P, ktorý je neurozápalový tachykinín (Weglicki a Phillips, 1992), stimulujúci sekréciu mediátorov zápalu, ako je IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 a IL-13, ako aj TNF- α (Weglicki a spol., 1996). Okrem toho, Mg^{2+} zvyšuje aktivitu syntázy oxidu dusnatého (NOS) prostredníctvom mechanizmu závislého na NMDA receptore (Chandler a spol., 1994). Oxid dusnatý (NO) má niekoľko funkcií v mozgu, vrátane vazodilatácie, regulácie transkripcie génov, činnosti kanálov a uvoľňovanie neurotransmiterov (Steinert a spol., 2010). Vcelku poruchy regulácie uvoľňovania neuropeptidov prostredníctvom Mg^{2+} môžu mať závažné dôsledky v ochoreniach nervového systému. Ide najmä o významnú úlohu v migréne, depresii, epilepsii, mŕtvica, poškodenia mozgu, Parkinsonova choroba a mnohé iné.

Horčík v pľúcach. Príjem Mg^{2+} tiež ovplyvňuje funkcie pľúc, ako výdychové úsilie (FEV) a nútená vitálna kapacita (FVC) (Pearson a spol., 1998). V tejto oblasti nám chýbajú základné štúdiá. V dôsledku toho, mechanizmy vysvetľujúce úlohu Mg^{2+} na pľúcne funkcie nie sú vždy správne interpretované a pochopené, a hypotézy sú založené hlavne na štúdiách na iných typoch buniek a orgánov. Avšak úloha Mg^{2+} v pľúcnych funkciách môže byť vysvetlená na troch úrovniach: 1) Mg^{2+} má silný vazodilatačný a bronchodilatačný účinok; 2) Mg^{2+} reguluje uvoľňovanie acetylcholínu (ACh) a histamínu; a 3) Mg^{2+} pôsobí ako protizápalový prostriedok (obr. 12).



Obr. 12 – Horčík v pľúcach. Mg^{2+} stimuluje bronchodilatáciu tým, že inhibuje uvoľnenie bronchokonstriktorov histamínu a acetylcholínu z mastocytov a neurónov. Okrem toho inhibuje vazokonstrikciu znížením uvoľňovania NO a SP. His = histamín; Ach = acetylcholín; NO = oxid dusnatý; SP = substancia P.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Zo štúdií spojených s ochoreniami koronárnych je známe, že Mg^{2+} má vazodilatačný účinok (Teragawa a spol., 2002). Podobne ako iné vazodilatancia, Mg^{2+} má bronchodilatačný účinok (Hirota a spol., 1999). Aj keď mechanizmy, na ktorých sa zakladá Mg^{2+} indukovaná bronchodilatácia je ešte potrebné objasniť, o Mg^{2+} je známe, že inhibuje uvoľňovanie ACh a histamínu a oba indukujú bronchokonstrikciu (Komaki a spol., 2013). Okrem toho môže Mg^{2+} znižovať zápal dýchacích ciest, ktorý je základom viacerých ochorení pľúc, vrátane chronickej obštrukčnej pľúcnej poruchy (COPD) a cystickej fibrózy. V súlade s tým, nedostatok Mg^{2+} bol zaznamenaný u detí s bronchitídou a nízke hladiny Mg^{2+} môžu vyvolať zápalovú odpoveď v pľúcnych štepoch (Sabbagh a spol., 2006). Väčšina z našich poznatkov o úlohe Mg^{2+} v zápale pochádza zo štúdií mozgu, srdca a čriev (Scanlan a spol., 2007), a niekoľko štúdií bolo urobených na pľúcach. Avšak, je všeobecne prijímané, že Mg^{2+} chráni proti zápalu znížením oxidačného stresu, inhibíciou uvoľňovania látky P a zabraňuje toxicite Ca^{2+} inhibíciou voltážou vrátkovaných Ca^{2+} kanálov (Scanlan a spol., 2007). Mg^{2+} moduluje aj aktiváciu NF κ B tým, že ovplyvňuje peroxidácii lipidov (Ferre a spol., 2010). Tieto vlastnosti potvrdzujú úlohu Mg^{2+} ako potenciálneho terapeutického činidla na ochorenia pľúc, ako je astma a COPD. Intenzívne sa študuje v tomto ohľade aj cystická fibróza.

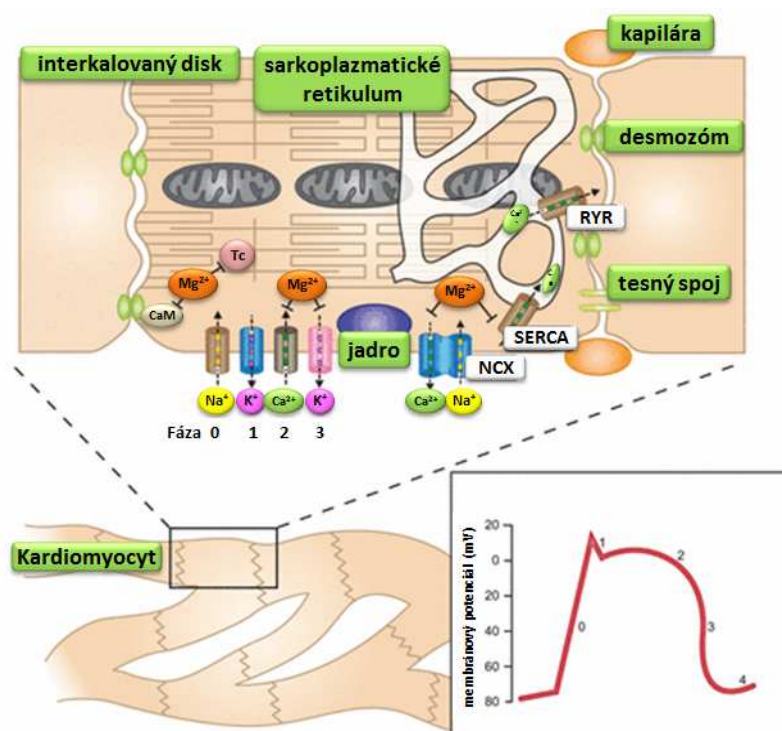
Horčík v srdci a cievach. Mg^{2+} zohráva dôležitú úlohu vo funkcii srdca tým, že ovplyvňuje metabolizmus myokardu, homeostázu Ca^{2+} , cievny tonus, periférne cievz a srdcový výdaj. Mg^{2+} účinkuje tromi spôsobmi: 1) Mg^{2+} reguluje aktivitu iónových kanálov v bunkách srdca, čo má vplyv na elektrické vlastnosti myokardu (Mubagwa a spol., 2007); 2) Mg^{2+} reguluje kontraktilitu myokardu ovplyvnením mobility intracelulárneho Ca^{2+} ; a 3) Mg^{2+} má protizápalový a vazodilatačný účinok (obr. 13).

Akčný potenciál srdca sa skladá z piatich fáz: fáza 0 je rýchla depolarizácia prílivom Na^+ . Fáza 1 sa skladá z rýchlej repolarizácie podľa výtokom K^+ . Fáza 2, nazývaná plato fáza je najdlhšia fáza a zodpovedá vstupu Ca^{2+} . Fáza 3 umožňuje konečnú repolarizáciu bunky a obnovu membránového potenciálu. Fáza 4 je stabilná fáza s kľudovým potenciálom ± 90 mV. Mg^{2+} je dôležitý najmä vo fázach 2 a 3 myokardiálneho akčného potenciálu, a vyvíja svoj účinok na K^+ a Ca^{2+} kanály (Grant, 2009). Vo fáze 2, Mg^{2+} inhibuje Ca^{2+} kanály (Cav1.2) L-typu, aby sa zabránilo preťaženiu buniek s Ca^{2+} a ich toxicite (White a Hartzell, 1988). Mg^{2+} sa môžu viazať na COOH-terminálny EF hand motív kanálu, a tým ovplyvňuje prúd Ca^{2+} (Brunet a spol., 2005). Účinky Mg^{2+} na prúd cez Ca^{2+} kanály L-typu (ICaL), môžu závisieť od stavu fosforylácie kanálu, pretože ošetrovanie fosfatázou znižuje inhibičné účinky Mg^{2+} (Wang a spol., 2004). Vo fáze 3, oneskorený usmerňovač K^+ kanálu repolarizuje bunku rýchlymi aktivujúcimi (IKr) a pomaly aktivujúcimi (IKs) prúdmi. Vysoké $[Mg^{2+i}]$ inhibujú IK prúdy v žabách a morčacích kardiomyocytoch (Williams a Beatch, 1997). Tento účinok pravdepodobne závisí od pomaly aktivujúcej zložky prúdu, pretože rýchlo aktivačné prúdy sú citlivé na inhibíciu Mg^{2+} (Sudo a Sanguinetti, 1996). Intracelulárne bloky usmerňovačov dovnútra u kanálov K^+ Kir2.1 a Kir2.2 horčíkom podstatne ovplyvňuje fázy 3 a 4 akčného

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

potenciálu (Westhof a Sundaralingam, 1986). Tento blok IK1 prúdu je odľahčený vysokou extracelulárnou koncentráciou K^+ (Brautigam a Steitz, 1998).



Obr. 13 – Horčík a srdce. Mg^{2+} vplýva na fázu 2 a 3 srdcového akčného potenciálu inhibíciou Ca^{2+} kanálov L-typu (fáza 2) a oneskorený usmerňovací K prúd (fáza 3). Okrem toho, Mg^{2+} priamo ovplyvňuje kontrakciu srdcového svalu antagonistickou väzbou Ca^{2+} na troponín C a kalmodulín. Ďalej modifikovaný dostupnosťou Ca^{2+} ovplyvnenou aktivitou NCX a SERCA. Výšeč: akčný potenciál srdca. The numbers indicate the phases of the action potential. Tc = troponín C; CaM = kalmodulín; NCX = Na^+ - Ca^{2+} -výmenník; SERCA = sarkoplazmaticko/endoplazmaticko retikulárna Ca^{2+} -ATPáza; RyR = ryanodínový receptor.

V posledných rokoch stále väčšia pozornosť bola venovaná úlohe $[Mg^{2+i}]$ srdcovej spojke excitácia-kontrakcia (Michailova a spol., 2004). Mg^{2+} je často považovaný za prirodzeného antagonistu Ca^{2+} , pretože môže súťažiť s Ca^{2+} o väzbové miesta na proteínoch a Ca^{2+} transportéroch (Iseri a French, 1984). Účinok Mg^{2+} na kardiomyocyty možno vysvetliť najmä jeho úlohou mobilizácie Ca^{2+} . Mg^{2+} viaže kalmodulín, troponín C, a parvalbumín, a teda znížený $[Mg^{2+i}]$ môže mať za následok zmeny v nenaviazanej frakcii Ca^{2+} (Allouche a spol., 1999). Mg^{2+} môže ovplyvniť aj hlavný Ca^{2+} -transportujúci proteín v kardiomyocytoch. Mg^{2+} slúži ako substrát v komplexe s ATP pre srdcové Ca^{2+} -ATPázy a mení afinitu Na^+ - Ca^{2+} výmenníka typu 1 pre Ca^{2+} (NCX1) (Breukels a spol., 2011). Je nedostatok fyziologických štúdií o účinku Mg^{2+} na aktivity NCX1 a SERCA, a sú k dispozícii štúdie spoliehajúce sa hlavne na modelovanie a v pokusy *in vitro*. Avšak tesná regulácia $[Mg^{2+i}]$ v srdcových bunkách je nevyhnutná pre optimálnu funkciu srdca. To je doložené skutočnosťou, že vysoké $[Mg^{2+i}]$ môže viesť k zástave srdca, a dobrá kapacita kardiomyocytov vyžaduje udržanie konštantného $[Mg^{2+i}]$ (Tashiro a spol., 2013).

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Dôležitou úlohou Mg^{2+} v srdci a cievach je výrazný vazodilatačný účinok, ktorý bol popísaný u zvierat aj človeka (Teragawa a spol., 2002). Hoci výsledky zo štúdií na zvieratách naznačujú, že Mg^{2+} indukovaná vazodilatácia je vo vzťahu k regulácii syntézy NO, ale štúdie u ľudí tvrdia, že je nezávislá na žiadnej aktivite (Teragawa a spol., 2002). Okrem toho nedostatok Mg^{2+} podporuje oxidačný stres najmä v endoteliálnych bunkách (Wiles a spol., 1997), čo vedie k zvýšeniu ROS a cytotoxicite (Zhou a spol., 1999). Na rozdiel od toho vysoký Mg^{2+} v bunke zvyšuje aktivitu eNOS a potláča syntézu vazokonstričného endotelínu-1 (Kelsen a spol., 2011). V podmienkach nízkym Mg^{2+} indukovaného oxidačného stresu, sa v endoteli rozvíja stav permanentného zápal, ktorý sa vyznačuje zvýšenou aktivitou NF κ B (Ferre a spol., 2010). NF κ B je hlavný regulátor transkripcie cytokínov a prozápalových génov, vrátane IL-1 α . V dôsledku tohto lokálneho zápalu, sa v cievach hromadia monocyty a vyvolávajú proliferáciu a migráciu buniek hladkého svalstva ciev. Tieto procesy sú uľahčené zvýšenou expresiou matrixových metaloproteáz 2 a 9 pri nízkych hladinách Mg^{2+} (Ferre a spol., 2010). Nakoniec nízke koncentrácie Mg^{2+} môže preto viesť k ateroskleróze, cievne kalcifikácii, alebo trombózy. Zmeny hladín horčíka zohrávajú dôležitú úlohu pri ischemickej chorobe srdca, infarkte myokardu, arytmiách, preeklampsii, hypertenzii a vápenatení ciev.

Horčík vo svaloch. Mg^{2+} hlavne uplatňuje svoje účinky na kostrové svalové funkcie ako antagonista Ca^{2+} na Ca^{2+} -priepustné kanály a na Ca^{2+} viažuce proteíny. Svalová kontrakcia je silne Ca^{2+} -dependentný proces, ktorý sa začína uvoľnením Ca^{2+} zo sarkoplasmatického retikula. Ca^{2+} sa viaže na troponín C a myozín a indukuje konformačné zmeny týchto proteínov, ktoré budú mať za následok kontrakciu (Greising a spol., 2012). Mg^{2+} súťaží o Ca^{2+} viažuce miesta na týchto proteínoch. Aj keď je afinita troponínu a myozínu pre Mg^{2+} oveľa nižšia ako pre Ca^{2+} (Konishi, 1998), účinky Mg^{2+} nie sú zanedbateľné (Holroyde a spol., 1979). V kludovom stave, Mg^{2+} je prítomný v koncentráciách 10 000 krát vyšších ako Ca^{2+} v svalových bunkách (Konishi, 1998); preto, Mg^{2+} obsadí všetky väzbové miesta pre Ca^{2+} , a vápnik ho môže nahradiť až po uvoľnení zo sarkoplasmatického retikula. Ale za nízkych hladín Mg^{2+} nie je tak veľa Ca^{2+} nahradených horčíkom, čo vedie k hyperkontraktibiliti, ktorá sa prezentuje svalovými kŕčmi.

Okrem toho, ako kofaktora ATP, dostupnosť Mg^{2+} je nevyhnutná pre funkciu ryanodinového receptora (RyR), ktorý umožňuje rýchle uvoľnenie Ca^{2+} z ER, a Ca^{2+} -ATPázy v sarkoplasmatickom retikule (SERCA), čo sprostredkováva návrat Ca^{2+} na SR po kontrakcii. Koncentrácia intracelulárneho Mg^{2+} a Ca^{2+} určujú koľko molekúl ATP sa viaže na RyR, čo určuje otvorenie týchto kanálov a uvoľňovanie Ca^{2+} (Dias a spol., 2006). SERCA tiež závisí na Mg^{2+} ako kofaktora ATP. Navyše, Mg^{2+} môže sa viazať na väzbové miesta Ca^{2+} na SERCA (Zafar a spol., 2008). Úloha Mg^{2+} v regulácii Na^+ - Ca^{2+} výmenníka (NCX) bola doteraz zle študovaná.

Horčík a pankreas. Mg^{2+} je zapojený tak do endokrinnnej ako aj exokrinnnej funkcie pankreasu. V acinoch pankreasu, intracelulárny Mg^{2+} antagonizuje Ca^{2+} aktivované

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

signalizačné udalosti a sekréciu enzýmov (Yago a spol., 2000). Je známe, že ACh a cholecystokinín 8 (CCK8) vyvolávajú zvýšenie intracelulárneho Ca^{2+} , ktorý zase aktivuje kalmodulín, čo vedie k fosforylácii proteínov na acinoch obsahujúcich enzým. Tieto vačky sa presúvajú smerom k plazmatickej membráne aby sekretovali prostredníctvom exocytózy. Je zaujímavé, že ACh a aktivácia CCK8 spôsobuje výrazný eflux Mg^{2+} , čo umožňuje signalizáciu prostredníctvom Ca^{2+} (Wisdom a spol., 1996). Antagonickú úlohu horčíka možno vysvetliť inhibíciou Ca^{2+} transportujúcich proteínov, ako sú SERCA, PMCA a Ca^{2+} -ATPázy (Diederichs, 2008).

V Langerhansových ostrovčekoch, môže Mg^{2+} vplývať na sekréciu inzulínu, aj keď experimentálne výsledky sú rozporuplné o tom, či je sekrécia inzulínu zvýšená alebo znížená. Milner a Hales (1967) uvádzajú, že Mg^{2+} zníži sekréciu inzulínu v modeli *ex vivo* za použitia králičieho pankreasu. Tieto výsledky boli potvrdené v potkaních pankreasoch a bunkách potkanieho inzulínu (Murakami a spol., 1992). Avšak, u potkanov, jedna štúdia ukázala zvýšenú sekréciu inzulínu u Mg^{2+} -deficientných potkanov, zatiaľ čo iné štúdie u Mg^{2+} -deficientných potkanov nepreukázali zmeny v hladinách plazmatického inzulínu (Reis a spol., 2001). Okrem toho, u pacientov s nízkou sérovou hladinou Mg^{2+} bola znížená sekrécia inzulínu (Rodriguez-Moran a Guerrero-Romero, 2011). Tieto rozdiely medzi rôznymi experimentmi možno vysvetliť dostupnosťou Ca^{2+} v jednotlivých modeloch. Vzhľadom k tomu, účinok Mg^{2+} na inzulín možno vysvetliť jeho antagonizmom ku Ca^{2+} , nemusí byť priamo závislá na koncentrácii samotných Mg^{2+} , ale od cytozolového pomeru $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$. Pacienti s diabetes mellitus 2. typu majú často nízke sérové hladiny Mg^{2+} (Volpe, 2008).

Horčík v pečeni. Úloha Mg^{2+} v pečeni je slabo študovaná. Avšak vzhľadom na to, že mnohé z enzymatických reakcií, ktoré prebiehajú v hepatocytoch sú závislé na Mg^{2+} , a to najmä pri metabolizme tukov, by význam Mg^{2+} nemal byť podceňovaný. Suplementácia Mg^{2+} vyvolá zníženie alanín aminotranferázy (ALT) v krvi obéznych žien s hypomagnezemiou (Rodriguez-Hernandez a spol., 2010). Avšak, tento výsledok nebol reprodukován u pacientov normomagnezemických (Karandish a spol., 2013). Správy o hypomagnezémii pri pečeneňových chorobách, ako je cirhóza a nealkoholická steatóza pečene naznačujú, že funkcia pečene prispieva k riadnej črevnej absorpcii Mg^{2+} (Turecký a spol., 2006). V súčasnej dobe, prvé klinické štúdie už začali na testovanie účinkov suplementácie Mg^{2+} u pacientov s cirhózou pečene.

Horčík a imunita. Mg^{2+} je považovaný za protizápalový prostriedok, ktorý znižuje expresiu a uvoľnenie substancie P a iných prozápalových molekúl. Mg^{2+} vplýva na adaptívnu imunitu tým, že reguluje proliferáciu a vývoj lymfocytov (Feske a spol., 2012). Delécia Mg^{2+} kanálu TRPM7 spôsobuje bunkovú smrť v B kuracej bunkovej línii DT40, ktorá môže byť čiastočne ochránená kultiváciou buniek v médiu s vysokou hladinou Mg^{2+} (Schmitz a spol., 2003). Na myšacom modeli sa špecifickou deléciou TRPM7 T-buniek, bol vývoj T lymfocytov blokovaný vo fáze CD4-CD8, čo vedie k zníženiu buniek CD4+ a CD4+CD8+ v týmuse (Jin

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

a spol., 2008). Naviac pri mutácii v kanáli MagT1 Mg^{2+} je kauzatívna pre imunodeficienciu a boli spojené so zníženou úrovňou CD4+ T lymfocytov (Li a spol., 2011). Tieto výsledky naznačujú, že Mg^{2+} je nevyhnutná pre vývoj a proliferáciu T lymfocytov. Pacienti s X-spojenou imunodeficienciou s defektom Mg^{2+} , infekcie vírusom Epstein-Barrovej a pri neoplazme (XMEN) majú mutácie v MagT1 (Li a spol., 2011; Chaigne-Delalande a spol., 2013).

Horčík v kostiach. Konštrukcia kostného hydroxyapatitu sa skladá predovšetkým z P_i a Ca^{2+} a sú viazané iónmi Mg^{2+} na povrchu kryštálu hydroxyapatitu. Mg^{2+} zvyšuje rozpustnosť minerálov, a tým pôsobí na veľkosť a tvorbu kryštálov. Kryštály v Mg^{2+} -deficientnej kosti sú väčšie, a kosť môže byť krehkejšia a náchylnejšia k zlomeninám (Cohen a Kitzes, 1981). Okrem toho, Mg^{2+} stimuluje proliferáciu osteoblastov, čo naznačuje, že nedostatok Mg^{2+} vedie k zníženiu tvorby kosti (Liu a spol., 1988) (obr. 10).

Poruchy homeostázy horčíka. V priebehu posledného desaťročia, klinický záujem o Mg^{2+} rastie. Nedostatok Mg^{2+} je spojený s celým radom ochorení, vrátane diabetes mellitus 2. typu, hypertenzie, migrény, a depresí. Preto je rovnováha Mg^{2+} u pacientov klinicky významná; ale status horčíka u pacientov nie je rutinne určený. Ak je Mg^{2+} hodnotený u pacientov, najčastejšie meraný parameter je celkový horčík v sére. Avšak, celková hladina horčíka v sére nemusí odrážať dostupnosť Mg^{2+} pre telo, pretože ionizovaný Mg^{2+} určuje bioaktívnu frakciu. Iba málo laboratórií ponúka stanovenie ionizovaného horčíka.

Avšak, sérové hladiny Mg^{2+} predstavujú <1% obsahu telesného Mg^{2+} , a preto sú slabým prediktorom stavu Mg^{2+} v tele. Navyše, koncentrácia Mg^{2+} v červených krvinkách je vyššia ako v sére, a navyše je treba dbať, aby nedošlo k hemolýze, čo môže mať za následok nepresnosti. Nedávno sa doporučilo používať stanovenie horčíka v erythrocytoch (Witkowski a spol., 2011). Pri podozrení na poruchu homeostázy horčíka sú pravidelne stanovené močové koncentrácie Mg^{2+} v 24 hodinovom moči.

Hypermagnezémia je ak hladiny horčíka v sére sú nad 1,1 mmol. Hypermagnezémia môže byť klinicky pozorovaná u pacientov, ktorí trpia nevoľnosťou, vracaním, letargiou, bolesťami hlavy, a/alebo návalmi horúčavy. Keď stúpnu hladiny Mg^{2+} nad 3,0 mmol môžu spôsobiť závažné poruchy srdca, ktoré sa vyznačujú bradykardiou, hypotenziou a predĺžením intervalov QRS, PR a QT. Extrémna hypermagnezémia preto môže mať za následok bezvedomie, asystóliu a smrť zástavou srdca. Avšak, hypermagnezémia je vzácna a až doposiaľ neboli identifikované žiadne genetické príčiny pre ňu. Hypermagnezémickí pacienti sú často liečení infúziou soľami Ca^{2+} ktoré sú pri srdci antagonistické voči Mg^{2+} (Rude, 2006). Dokázaná je aj účinnosť hemodialýzy v liečbe akútnej hypermagnezémie (Hirose a spol., 2002). K hypermagnezémii dochádza často po účinku niektorých liekov.

Hypomagnezémia je pokles sérového horčíka pod 0,7 mmol. Pacienti trpia nešpecifickými príznakmi, ako sú depresie, únava, svalové kŕče a svalová slabosť, preto diagnóza môže trvať niekoľko rokov. Iba závažný úbytok Mg^{2+} (<0,4 mmol), môže viesť k

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

srdcovej arytmií, tetanií a záchvatom. Popri hypomagnezémii sú často detekované sekundárne poruchy K^+ a Ca^{2+} . Hypokalémiu možno pripísať zvýšenej exkrécii K^+ vylučovanie cez ROMK v spojovacom kanáliku (CNT) a zbernom kanáliku (CD) (Huang a spol., 2007). Nízka intracelulárna úroveň Mg^{2+} uvoľňuje Mg^{2+} -dependentnú inhibíciu kanálov ROMK, čo vedie k zvýšenej renálnej sekrécii K^+ . Hypokalcémiu možno vysvetliť nízkymi hladinami PTH v dôsledku porušenej aktivácie CaSR (Yamamoto a spol., 2011). Bežné príčiny hypomagnezémie sú: nízky dietetický príjem, zvracanie a hnačka, alkoholizmus a genetické príčiny.

Medzi genetické hypomagnezémie patrí:

- *cldn16*. Familiárna hypomagnezémia s hyperkalciuriou a nefrokalcinózou typu 1 (FHHNC typ 1, OMIM 248250) je spôsobená mutáciami v kladíne 16, predtým známeho ako paracelín-1 (Simon a spol., 1999).
- *cldn19*. Podobná FHHNC typu I, pacienti majúci FHHNC typ 2 (OMIM 248190) trpia ťažkou hypomagnezémiou komplikovanou s hyperkalciuriou a nefrokalcinózou.
- *trpm6*. Hypomagnezémia so sekundárnou hypokalcémiou (HSN; OMIM 602014) je charakterizovaná extrémne nízkou sérovou hladinou Mg^{2+} (0,1 – 0,3 mmol) spojenou s nízkou hladinou Ca^{2+} s ťažkými svalovými a neurologickými komplikáciami vrátane záchvatov a mentálnej retardácie (Walder a spol., 2002).
- *egf*. Izolovaná autozómovo recesívna hypomagnezémia (IRH; OMIM 611718) je spôsobená mutáciami v *egf* géne (Groenestege a spol., 2007).
- *kcna1*. V Brazilskej rodine spôsobili mutácie génu *kcna1* kódujúceho voltážovo vrátkovaný K^+ kanál Kv1.1 spôsobujú autozómovo dominantnú hypomagnezémiu (OMIM 176260) (Glaudemans a spol., 2009).
- *cnnm2*. Mutácie *cnnm2* sú kauzatívne pre hypomagnezémiu so záchvatmi a mentálnou retardáciou (HSMR; OMIM 613882).
- *kcnj10*. Mutácie v *kcnj10* kódujúcom K^+ kanál Kir4.1 môže spôsobiť záchvaty, senzineurálnu hluchotu, ataxia, mentálnu retardáciu a poruchy rovnováhy elektrolytov/epilepsiu, ataxiu, percepčnú hluchotu a obličkový tubulopatiký syndróm (SeSAME/EAST; OMIM 612780) (Reichold a spol., 2010).
- *fxyd2*. Štúdie väzby génov identifikovali mutáciu génu pre doménu obsahujúcu FXD regulátor dopravy iónov 2 (FXD2) v rodine s dominantne izolovanou poruchou strát Mg^{2+} (IDH; OMIM 154020) (Meij a spol., 2000).
- *hnf1b*. Renálne cysty a diabetický syndróm (RCAD; OMIM 137920) je spôsobený mutáciou génu hepatocytového nukleárneho faktora 1 β (HNF1 β) a skladá sa z heterogénnej skupiny príznakov vrátane obličkových cýst ($\pm 70\%$ pacientov), diabetes MODY5 ($\pm 50\%$) a hypomagnezémiou ($\pm 45\%$) (Chen a spol., 2010).
- *pcbd1*. V malej kohorte pacientov tri mutácie v pteríne-4 α -karbinolamín dehydratázy 1 (PCBD1), ktoré boli spojené s hypomagnezémiou, obličkovými stratami Mg^{2+} a MODY5 (Ferre a spol., 2014). PCBD1 mutáciách je známe, že spôsobujú prechodné neonatálnu

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

hyperfenyalanínemiu a vysoké hladiny primapterínu v moči (HPABH4D; OMIM 264070) (Thony a spol., 1998).

- *slc12a3*. Hypomagnezémia a hypokalémia sú hlavné príznaky dedičnej poruchy elektrolytov charakterizované Dr. Gitelmanom v roku 1969, ktorý bol známy ako Gitelmanov syndróm už skôr (Gitelman a spol., 1966).
- *slc12a1, bsnd, clcnkb a kcnj1*. Bartterov syndróm bol pôvodne popísaný Dr. Bartterom v roku 1962 a je charakterizovaný stratami soli, hypokalemickou alkalózou, zvýšením plazmatických hladín renínu a aldosterónu a nízkym krvným tlakom (Bartter a spol., 1962).

V priebehu posledných dekád, bol Mg^{2+} využívaný na liečbu niekoľkých významných chorôb, vrátane preeklampsie, mŕtvice, infarktu myokardu, astmy vo viacerých veľkých klinických štúdiách. Výsledky týchto štúdií vyvolali záujem o Mg^{2+} medzi neurológmi, kardiológmi a pneumonológmi. Avšak, hladiny Mg^{2+} doteraz nie sú rutinne stanovované v dennej klinickej praxi, hoci až 60% všetkých kriticky chorých pacientov je Mg^{2+} deficientných. Sérový Mg^{2+} by mal byť stanovený štandardne, spolu s Na^+ , K^+ , Ca^{2+} u pacientov. Poruchy Mg^{2+} môžu spôsobiť svalové kŕče, arytmie a záchvaty, a preto, úpravu Mg^{2+} je potrebné zvážiť u pacientov s týmito príznakmi. Avšak molekulárne mechanizmy na ktorých sa zakladajú účinky Mg^{2+} v mozgu, srdci a pľúca sú stále veľkou neznámou. Nájdenie molekulárnej podstaty úlohy Mg^{2+} vo vyššie uvedených ochoreniach môžu ďalej rozšíriť význam horčikovej terapie v klinickej praxi.

Genetické a liekmi indukované poruchy homeostázy Mg^{2+} sú dobre preštudované najmä čo sa týka (re)absorpcie Mg^{2+} v obličkách a v črevách. Tieto štúdie tvoria dokonalý príklad silnej interakcie klinických a základných štúdií. Prostredníctvom tejto synergie klinického a základného výskumu dospeje pravdepodobne v krátkom čase k vysvetleniu úlohy Mg^{2+} v mozgu, srdci a pľúcach, ako aj v chorobách ako sú migréna, depresia, epilepsia, ChOChP a hypertenzia.

VÁPNIK (Ca)

Aj napriek vysokej hladine **vápnika** ($Z = 20$) v tele (cca. 1,1 kg) a vysokej celkovej koncentrácii v bunkách (1 až 10 mmol), voľný Ca^{2+} už v nanomolárnych a mikromolárnych koncentráciách reguluje kostrové a srdcové svalové kontrakcie vyvolaním štruktúrálnej zmeny v Ca^{2+} -sensor proteínu, troponínu (Toyoshima a spol., 2000). Kontrola nadkoordinácie Ca^{2+} proteínmi a malými ligandmi zaručuje, že krvná plazma môže zostať presýtená Ca^{2+} , bez neustáleho ukladania fosforečnanu vápenatého v kostiach. Ca^{2+} ATPázy v plazmatickej membráne exportujú Ca^{2+} zo všetkých eukaryotických buniek a u človeka sú produktami štyroch samostatných génov (Brini a spol., 2013). Hlavné funkcie vápnika v organizme:

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

- Tvorba kostí a zubov: mineralizácia/pevnosť zubného tkaniva (substancia kostí = zásobáreň vápnika) a zubov (99% vápnika v tele sa nachádza v kostiach a zuboch).
- Svalová kontrakcia: spojenie svalovej excitácie a kontrakcie (akčný potenciál stimuluje uvoľnenie Ca^{2+} zo sarkoplazmatického retikula a voľné ióny Ca^{2+} aktivujú kontrakciu väzbou na troponín).
- Nervový systém: transmisia nervového impulzu (influx extracelulárneho vápnika počas akčného potenciálu spúšťa uvoľňovanie neurotransmiterov zo synaptických vezikúl).
- Kardiovaskulárny systém: spojenie excitácie a kontrakcie v myokarde, vedenie elektrických impulzov cez AV uzol.
- Zrážanie krvi: aktivácia siedmich od vitamínu K závislých faktorov koagulačnej kaskády.
- Integrita a stabilizácia bunkových membrán, konstriktoria a relaxácia krvných ciev.
- Sekrécia hormónov (napr. inzulínu z beta-buniek pankreasu).
- Kofaktor enzýmových reakcií (Ca-kalmodulínový komplex sa viaže na kinázy): syntéza glykogénu, glykolýza.
- Aktivita fosfolipázy A_2 (metabolizmus eikozanoidov).
- Intracelulárna signalizácia (druhý posol).

Je esenciálnym minerálom, je to najhojnejší minerál v našom tele. Dospelý organizmus vyžaduje denný prívod 1 200 – 1 500 mg na udržanie rovnováhy. Prírodným zdrojom vápnika sú mlieko a mliečne výrobky (domáce mlieko asi 2,5 – 3 dl, z obchodného mlieka asi 9,4 dl, jogurtu alebo kefiru 3 – 4 dl, 10-15 dkg syra alebo tvarohu postačia na pokrytie dennej potreby). Ďalšie zdroje môžu byť reprezentované zeleninou, ako je napríklad čínska kapusta, kel, brokolica. Špenát obsahuje vápnik, ale jeho biologická dostupnosť je zlá. Väčšina zŕn nemá vysoké množstvo vápnika, ak nie sú obohatené; ale u ľudí, ktorí ich konzumujú často môžu významnú časť potrieb vápnika kryť. Potraviny obohatené vápnikom zahŕňajú mnoho ovocných džúsov a nápojov, tofu a cereálie.

Odporúčaný denný príjem vápnika a ďalších živín je uvedený v príručke DRIs (Dietary Reference Intakes) vydanéj Radou pre potraviny a výživu (FNB) pri Inštitute medicíny Národnej akadémie vied (FNB, 2010). DRI je všeobecný termín pre súbor referenčných hodnôt používaných pre plánovanie a posudzovanie živín príjmných u zdravých ľudí. Tieto hodnoty sa líšia podľa veku a pohlavia, patria sem:

- Odporúčaný denný príjem (RDA; recommended dietary allowance): priemerná denná dávka príjmu postačujúca na to aby spĺňala požiadavky živín takmer všetkých (97% – 98%) zdravých jedincov.
- Dostatočný príjem (AI; adequate intake): sa využíva ak je málo dôkazov pre určenie RDA a je nastavená na úrovni aby zabezpečila výživovú primeranosť.
- Odhad priemernej požiadavky (EAR; estimated average requirement): priemerná denná výška príjmu sa odhaduje na úrovni aby spĺňovala požiadavky 50% zdravých jedincov.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Používa sa obyčajne na posúdenie primeranosti príjmu živín v populáciách, ale nie u jednotlivcov.

- Tolerovateľná horná úroveň príjmu (UL; upper level): maximálny denný príjem, ktorý pravdepodobne nespôsobuje nežiaduce účinky na zdravie.

Status vápnika. V sére je jeho koncentrácia 2,2 – 2,65 mmol/l (t.j. 88 – 106 mg/l), v celkovej krvi je 1,45 – 1,55 mmol/l, zatiaľ čo hladina ionizovaného vápnika v sére je 1,17 – 1,29 mmol/l.

Svalové proteíny (vlákna aktínu a myozinu) iba v prítomnosti vápnika sú schopné vsunúť sa medzi seba a pôsobiť ako suchý zips. To je základným mechanizmom svalovej kontrakcie.

V kostiach a zuboch, vytváranie a mineralizácia extracelulárneho matrix kolagénu je riadená osteoblastami a odontoblastami. Naproti tomu, osteoklasty odstraňujú kostné minerály a kostnú matrix, takže kostné bunky sú dôležité pre reguláciu tvorby a resorpcie kostí. To je kľúčovým krokom v regulácii Ca^{2+} , ako aj Mg^{2+} a fosfátu v tele. Osteoklasty môžu znížiť pH pod 4,5 vo vnútri priestoru pre resorpciu kostí v dôsledku ich pôsobenia na H^+ pumpy plazmatickej membrány, a tak napomáhajú mobilizácii minerálov kostí a súčasne sekretujú lyzozomálne enzýmy, ako sú kyslá fosfatáza, katepsín K, matrixová metaloproteináza 9 a želatináza, ktoré trávia organický matrix. Obrovské množstvá Ca^{2+} sú absorbované zrelými osteoklastami v priebehu resorpcie a ich prežitie je zaistená $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výmenníkmi, ktoré bránia nežiaduce preťaženie s Ca^{2+} v cytoplazme vytláčaním iónov Ca^{2+} iónov do extracelulárneho priestoru (Li a spol., 2007).

Z toho čo sme popísali vyplýva, že vápnik je štruktúrnym prvkom kosti. Zvápenatením trémov sa vyvíja tvrdosť kostí. K tomu je potrebná aktivita osteoblastov. Odstránenie nepotrebných alebo chybných kostí realizujú osteoklasty.

Vápnik prestupom cez bunkovú membránu vytvára zmenu náboja na jednej alebo druhej strane membrány. To vytvára impulzy, ktoré na to špecializovanými bunkami (neuróny, svalové bunky, bunky myokardu), sa šíria na okolité bunky.

Nie všetok prijatý vápnik je absorbovaný v črevách. Ľudia absorbujú asi 30% vápnika z prijatých potravín, ale toto sa mení v závislosti na druhu spotrebovanej potraviny (FNB, 2010). Medzi ďalšie faktory ovplyvňujúce vstrebávanie vápnika patria:

- Spotrebované množstvo: účinnosť absorpcie sa znižuje ak sa zvyšuje príjem vápnika (FNB, 2010).
- Vek a obdobie života: minimálne vstrebávanie vápnika je asi 60% vstrebávania u dojčiat a malých detí, ktorí potrebujú značné množstvo minerálu na výstavbu kostí (NIH, 1994). Absorpcia sa zníži o 15% -20% v dospelosti (hoc počas tehotenstva sa zvyšuje), a potom postupne klesá stúpajúcim vekom; odporúčaný príjem vápnika je vyšší u žien starších ako 50 rokov a pre mužov aj ženy nad 70 rokov (Weaver a spol., 1999).

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

- Príjmu vitamínu D: táto živina sa získava z potravy a produkuje v koži pri vystavení slnečnému svetlu dostatočnej intenzity a zlepšuje vstrebávanie vápnika.
- Od ďalších komponent v potravinách: kyseliny fytovej a šťaveľovej, prirodzene sa vyskytujúcich v niektorých rastlinách, sa môžu viazať na vápnik a môžu zabrániť jeho vstrebávaniu. K potravinám s vysokými hladinami kyseliny šťaveľovej patrí špenát, sladké zemiaky, rebarbora a fazuľa. Potraviny s vysokým obsahom kyseliny fytovej sú vlákna obsahujúce produkty celozrnné a pšeničné otruby, fazuľa, semená, orechy a sója. Rozsah, v akom tieto zlúčeniny ovplyvňujú vstrebávanie vápnika sa líši. Výskumy ukazujú, že jedenie špenátu s mliekom znižuje absorpciu vápnika z mlieka. Pre ľudí, ktorí konzumujú pestrú stravu, tieto interakcie pravdepodobne majú malý alebo žiadny nutričný dôsledok a navyše sú zahrnuté v celkovom DRI vápnika, ktorý je faktorom rozdielov v absorpcii vápnika v zmiešaných diétach.

Časť vstrebaného vápnika sa vylučuje z tela močom, stolicou a potom. Toto množstvo je ovplyvnené takými faktormi, ako sú:

- Príjem sodíka a bielkovín: zvýšený príjem sodíka zvyšuje vylučovanie vápnika močom (Weaver a spol., 1999). Vysoký príjem bielkovín tiež zvyšuje vylučovanie vápnika, preto sa tvrdí, že má negatívny vplyv na stav vápnika (Weaver a spol., 1999). Avšak, novšie výskumy naznačujú, že vysoký príjem bielkovín môže aj zvyšovať vstrebávanie vápnika, čím účinne kompenzuje svoj účinok na vylučovanie vápnika, takže retencia vápnika v tele zostáva bezo zmeny (Kerstetter a spol., 2005).
- Príjem kofeínu: tento alkaloid z kávy a čaju môže mierne zvýšiť vylučovanie vápnika a znížiť jeho vstrebávanie (Barrett-Connor a spol., 1994). Jedna šálka kávy spôsobuje stratu len 2-3 mg vápnika (Weaver a spol., 1999). Umiernená konzumácia kofeínu (1 šálka kávy alebo 2 šálky čaju denne) u mladých žien nemá žiadne negatívne účinky na kosti (Massey a Whiting, 1993).
- Príjem alkoholu: príjem alkoholu môže ovplyvniť stav vápnika znížením jeho absorpcie a pomocou inhibícií enzýmov v pečeni, ktoré pomáhajú konvertovať vitamín D na aktívnu formu. Množstvo alkoholu musí mať vplyv na stav vápnika a či mierna konzumácia alkoholu je užitočná alebo škodlivá pre kosti, nie je známy.
- Príjem fosforu: účinok tohto minerálu na vylučovanie vápnika je minimálny. Niekoľko štúdií naznačuje, že spotreba sytených nealkoholických nápojov s vysokým podielom fosfátov je spojená so znížením kostnej hmoty a zvýšené riziko zlomenín.
- Príjem zeleniny a ovocia: metabolické kyseliny produkované stravou s vysokým obsahom bielkovín a obilných zŕn zvyšujú vylučovanie vápnika (Fenton a spol., 2008). Ovocie a zeleniny pri metabolizácii posúva rovnováhu kyselina/báza rovnováhu v smere alkalickéj tým, že produkuje hydrogénuhlíčan, čo znižuje vylučovanie vápnika. Nie je však jasné, či vyššia spotreba ovocia a zeleniny ovplyvňuje hustotu minerálov v kostiach. Tieto

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

potravin, okrem znižovania vylučovanie vápnika, by mohlo znížiť vstrebávanie vápnika z čreva, a preto nemajú žiadny čistý vplyv na rovnováhu vápnika.

Neprimeraný príjem vápnika v potrave z potravín a doplnkov nevyvolá v krátkodobom horizonte zjavné príznaky. Cirkulujúce hladiny vápnika sú prísne regulované. Hypokalcémie je výsledkom zdravotných ťažkostí alebo terapie, vrátane zlyhania obličiek, chirurgického odstránenia časti žalúdka a použitie niektorých liekov (napr. diuretík). K symptómom hypokalcémie patria necitlivosť a mravčenie v prstoch, svalové kŕče, kŕče, letargia, nechutenstvo a poruchy srdcového rytmu (Weaver a spol., 2006). Ak sa nelieči, nedostatok vápnika povedie k smrti.

V dlhodobom horizonte, nedostatočný príjem vápnika spôsobuje osteopéniu, ktorá ak sa nelieči môže viesť k osteoporóze. Riziko zlomenín kostí sa tiež zvyšuje, a to najmä u starších osôb (FNB, 2010). Nedostatok vápnika môže spôsobiť aj krivicu, hoci to je obvyčajne spojené s nedostatkom vitamínu D (FNB, 2010).

Hoci zjavný nedostatok vápnika je nezvyčajný, diétny príjem živín pod odporúčanú úroveň môže mať negatívne zdravotné dôsledky v dlhodobom horizonte. Nasledovné skupiny patria k tým, ktoré by mohli byť nedostatkom vápnika ohrozené:

- Ženy po menopauze: Menopauza vedie k úbytku kostnej hmoty, pretože pokles produkcie estrogénov zvyšuje resorpciu kostnej hmoty a znižuje vstrebávanie vápnika (Breslau, 1994). Ročné zníženie kostnej hmoty 3% - 5% ročne sa často vyskytuje v prvých rokoch menopauzy, ale poklesy sú zvyčajne menej ako 1% ročne po dosiahnutí veku 65 rokov (Daniels, 2001). Zvýšený príjem vápnika v priebehu menopauzy nemôže úplne kompenzovať túto stratu kostnej hmoty (Elders a spol., 1994). Hormonálna substitučná terapia (HRT) s estrogénom a progesterónom pomáha zvyšovať hladinu vápnika a zabraňuje osteoporóze a zlomeninám. Estrogénova terapia obnovuje po menopauze remodeláciu kostí na rovnakej úrovni ako v premenopauze, čo vedie k zníženiu rýchlosti úbytku kostnej hmoty (Breslau, 1994), snád' z časti tým, že zvyšuje vstrebávanie vápnika v črevách. Niekoľko lekárske skupín a odborných zväzov podporuje používanie HRT ako jednu z možností pre ženy, ktoré sú vystavené zvýšenému riziku osteoporózy alebo zlomenín (ACOG, 2013). Tieto ženy by mali túto záležitosť prerokovať so svojim lekárom. Okrem toho, konzumovať dostatočné množstvo vápnika v strave môže pomôcť spomaliť rýchlosť úbytku kostnej hmoty u všetkých žien.
- Amenoreické ženy a ženy atletickej triády: Amenorea je stav, v ktorom sa menštruácia zastavila alebo nezačne u žien v plodnom veku, vyplývajúc zo zníženej hladiny cirkulujúceho estrogénu, čo má negatívny vplyv na rovnováhu vápnika. Amenoreické ženy s mentálnou anorexiou majú znížené vstrebávanie vápnika a vyššie vylučovanie vápnika močom a nižšiu rýchlosť tvorby kosti ako zdravé ženy. „Ženy atletickej triády“ sa vzťahuje na kombináciu narušeného stravovania, menštruácie a osteoporózy. Cvičením indukovaná amenorea obvyčajne vedie k zníženiu kostnej hmoty. U športovkýň a vojand, s

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

nízkou hustotou kostí, nepravidelnou menštruáciou, určitými stravovacími zvyklosťami a históriou minulých stresových fraktúr, sú vystavené zvýšenému riziku vzniku únavovej zlomeniny (Nattiv, 2000). Takýmto ženám by malo byť odporučené konzumovať dostatočné množstvo vápnika a vitamínu D.

- Jedinci s neznášanlivosťou laktózy alebo s alergiou na kravské mlieko: laktózová intolerancia spôsobuje symptómy (ako nadúvanie, plynatosť a hnačka), ktoré sa vyskytujú, keď jedinec spotrebuje viac laktózy, prirodzene sa vyskytujúceho cukru v mlieku, ako môže enzým laktáza produkovaná v tenkom čreve hydrolyzovať na jeho monosacharidové zložky, glukózu a galaktózu (Wilt a spol., 2010). Príznaky sa líšia v závislosti na množstve konzumovanej laktózy, histórie konzumácia potravín s obsahom laktózy a typu jedla. Aj keď je intoleranciu laktózy ťažké rozoznať, niektoré správy naznačujú, že približne 25% dospelých v USA má obmedzenú schopnosť tráviť laktózu, vrátane 85% Ázijcov, 50% Afroameričanov a 10% belochov (Rao a spol., 1994). Laktóza-intolerantný jedinci sú vystavení riziku nedostatočnosti vápnika v prípade, že nekonzumujú mliečne výrobky. Výskumy naznačujú, že väčšina ľudí s neznášanlivosťou laktózy môže spotrebovať až 12 gramov laktózy (zodpovedá 2,5 dl mlieka) s minimálnymi alebo bez príznakov, najmä ak je konzumovaná s inými potravinami; väčšie množstvo môže byť často konzumované, ak sa počas dňa rozloží a konzumuje sa s inými potravinami (FNB, 2010). Ďalšia možnosť zníženia príznakov je konzumovať mliečne výrobky s nízkym obsahom laktózy vrátane syrov (napr. čedar a švajčiarsky) a jogurtu (FNB, 2010). Niektoré štúdie skúmali, či je možné vyvolať adaptáciu na laktózu po určitom čase (Pribila a spol., 2000), ale dôkazy na podporu tejto stratégie sú rozporuplné. Alergia na kravské mlieko je menej časté ako neznášanlivosť na laktózu, postihuje asi 0,6% až 0,9% populácie (Rona a spol., 2007). Ľudia s touto podmienkou nie sú schopní konzumovať žiadne produkty obsahujúce proteíny v kravskom mlieku a sú teda vystavené vyššiemu riziku získania deficitu vápnika. Aby bola zaistený adekvátny príjem vápnika, laktóza-netolerantný jedinci a tí s alergiou na kravské mlieko môžu konzumovať nemliečne potravinové zdroje živín (ako je kel, čínska kapusta, brokolica a obohatené potraviny) alebo brať doplnok vápnika.
- Vegetariáni: Vegetariáni absorbujú menej vápnika ako všežravce, pretože spotrebujú viac rastlín obsahujúcich šťaveľové a fytové kyseliny (FNB, 2010). Lakto-ovo vegetariáni (ktorí konzumujú vajcia a mliečne výrobky) a nevegetariáni majú podobný príjem vápnika (Reed a spol., 1994). Avšak vegáni, ktorí nejedia žiadne živočíšne produkty a ovo-vegetariáni (ktorí jedia vajcia, ale žiadne mliečne výrobky), nemusia získať dostatok vápnika, pretože nekonzumujú mliečne výrobky (ADA a DC, 2003). V Oxford kohorte bolo riziko zlomenín kostí u všežravcov nižšie akoj u jedákov len rýb a vegetariánov, ale od všetkých bolo vyššie u vegánov, pravdepodobne kvôli ich nižšiemu príjmu vápnika. Je ťažké hodnotiť vplyv vegetariánskej stravy na stav vápnika vzhľadom k širokej škále stravovacích praktík, a preto by malo byť posudzované z prípadu na prípad.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Mnohé nároky sú vytvorené na základe možných výhod vápnika v oblasti podpory zdravia, prevencie chorôb a liečby. V tejto časti sa venujeme úlohe vápnika pre zdravie kostí a v osteoporóze; srdcovo-cievnych ochoreniach; v regulácii krvného tlaku a hypertenzie; rakoviny hrubého čreva, konečníka, prostaty, pri obličkových kameňoch a manažmentu telesnej hmotnosti.

Zdravie kostí a osteoporóza. Kostí zvyšujú veľkosť a hmotnosť v období rastu v detstve a dospievaní a dosahujú maximálnu kostnú hmotu vo veku okolo 30 rokov. Čím väčší je vrchol kostnej hmoty, tým neskôr sa dostavia vážne straty kostnej hmoty so zvyšujúcim sa vekom. Každý by mal preto konzumovať dostatočné množstvo vápnika a vitamínu D v priebehu detstva, dospievania a ranej dospelosti. Osteoporetické poruchy sa vyznačujú tým, že kosti sa stanú porézne a krehké. Je to vážnym problémom verejného zdravia po celom svete u dospelých osôb (niekoľko desiatok miliónov osôb), ale najmä žien po piatom decéniu (až 80%). (Omnoho viac jedincov má osteopéniu, alebo nízku hodnotu kostnej hmoty, ktorá predchádza osteoporóze.) Osteoporóza je najbežnejšie spojená s zlomeninou bedra, stavcov, zápästia, panvy, rebier a ďalších kostí (NIH, 2000). Odhaduje sa, že 1,5 milióna zlomenín vyskytujúcich sa každý rok len v Spojených štátoch je v dôsledku osteoporózy (Riggs a Melton, 1995).

Keď príjem vápnika je nízky alebo požitý vápnik sa zle vstrebáva, dochádza k zlomeninám kostí, aj keď telo využíva svoje rezervy vápnika na udržanie normálnej biologickej funkcie. Ku strate kostnej hmoty dochádza aj ako súčasť normálneho procesu starnutia, a to najmä u žien po menopauze v dôsledku k zníženej tvorby estrogénov. Mnoho faktorov zvyšuje riziko vzniku osteoporózy, vrátane ženského pohlavia, chudý a inaktívny habitus, pokročilý vek; fajčenie cigariet; pitie nadmerného množstva alkoholu a rodinná anamnéza osteoporózy (NOF, 2011).

Sú k dispozícii rôzne testy na stanovenie hustoty kostí (BMD; bone mineral density). T-skóre z týchto testov porovnáva BMD jedinca s optimálnou BMD (to je zdravou 30-ročnou dospelou osobou). T-skóre -1,0 alebo vyššie indikuje normálnu hustotu kostí, -1,0 až -2,5 naznačuje nízku hodnotu kostnej hmoty (osteopéniu) a nižšie ako -2,5 označuje osteoporózu (NOF, 2011). Aj keď osteoporóza postihuje jedincov všetkých rás, etník a oboch pohlaví, ženy sú najčastejšie vystavené, nakoľko ich kostry sú menšie ako u mužov a kvôli zrýchlenému úbytku kostnej hmoty, ktorý sprevádza obdobie menopauzy. Pravidelné cvičenie a adekvátny príjem vápnika a vitamínu D sú rozhodujúce pre vývoj a udržiavanie zdravých kostí v priebehu celého životného cyklu. Oba odučňovacie cvičenia (ako je chôdza a beh) a rytmické cvičenia (ako rozcvičky a rôzne formy cvičení s hudbou často týkajúcich sa hmotnosti) podporujú zdravie kostí.

Bolo preukázané, že suplementácia vápnika a vitamínu D sú účinné pri znižovaní zlomenín a klesá (čo môže spôsobiť zlomeniny) u starších osôb v starobincoch. Avšak u osôb nad 50 rokov žijúcich medzi bežnou komunitou sú prínosy suplementácia týchto živín na

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

znížení fraktúr oveľa menej jasné. Systematický prehľad 26 randomizovaných kontrolovaných štúdií zistilo, že doplnok vápnika, s alebo bez vitamínu D, významne znižuje riziko zlomenín stavcov a celkového počtu zlomenín, ale nie bedrových zlomenín alebo zlomenín predlaktia (Bolland a spol., 2015). Napriek rozporným výsledkom klinických štúdií je jednoznačne prijaté, že starostlivosť o BMD správna pohybová aktivita znižujú výskyt zlomením v neskoršom veku (Bendik a spol., 2014).

Rakovina hrubého čreva a konečníka. Údaje o potenciálnej úlohe vápnika pri prevencii rakoviny hrubého čreva, aj keď sú trochu nekonzistentné, sú veľmi pripomínajúce ochranný účinok (FNB, 2010). Niektoré štúdie zistili, že vyšší príjem vápnika z potravín (nízkotučné mliečne zdroje) a/alebo doplnkov výživy sú spojené so zníženým rizikom rakoviny hrubého čreva (Kampman a spol., 2000). V inej štúdií suplementácia s uhličitanom vápenatým viedla k zníženiu rizika adenómu v hrubom čreve (Grau a spol., 2007). V dvoch veľkých prospektívnych epidemiologických štúdiách muži a ženy, ktorí konzumovali 700-800 mg vápnika denne malo o 40% -50% nižšie riziko vzniku rakoviny hrubého čreva (Wu a spol., 2002), ale iné štúdie neboli tak presvedčivé (Cascinu a spol., 2000).

Rakovina prostaty. Niektoré epidemiologické štúdie zistili asociáciu medzi vysokým príjmom vápnika, mliečnych výrobkov alebo oboje a zvýšeným rizikom vzniku rakoviny prostaty (Mitrou a spol., 2007). Avšak, iní našli len slabý alebo žiadny vzťah, alebo negatívnu súvislosť medzi príjmom vápnika a rizikom rakoviny prostaty (Chan a spol., 2000). Autori meta-analýz prognostických štúdií došli k záveru, že vysoký príjem mliečnych výrobkov a vápnika môžu mierne zvýšiť riziko rakoviny prostaty (Gao a spol., 2005).

Výklad dostupných dôkazov je komplikovaný ťažkosťami pri odlíšení účinkov mliečnych výrobkov od účinkov vápnika. Celkovo však z výsledkov pozorovacích štúdií vyplýva, že celkový príjem vápnika >1500 mg/deň alebo >2000 mg/deň, môže byť spojené s vyšším rizikom rakoviny prostaty v porovnaní s nižším množstvom vápnika (500-1000 mg/deň (FNB, 2010). Ďalší výskum bude potrebný na objasnenie účinkov vápnika a/alebo mliečnych výrobkov na riziko rakoviny prostaty a objasnenie možných biologických mechanizmov.

Kardiovaskulárne ochorenia. Vápnik bol navrhnutý na zníženie kardiovaskulárnych ochorení prostredníctvom zníženia črevnej absorpcie lipidov, zvýšeným vylučovaním lipidov, znížením hladiny cholesterolu v krvi a podpore vstupu vápnika do buniek (FNB, 2010). Avšak, údaje z prospektívnej štúdie účinkov kalciumsulfátov pri kardiovaskulárnych ochoreniach sú rozporuplné, a či diétny vápnik vôbec má nejaký účinok na kardiovaskulárny systém zostáva nejasné. V jednej štúdií u žien, vyšší príjem vápnika v potrave a/alebo v doplnkoch bol spojený so zníženou úmrtnosťou na ischemickú chorobu srdca u žien po menopauze (Bostick a spol., 1999). Naopak v kohorte starších švédskych žien, celkový príjem vápnika v potrave nad 1400 mg/deň bol spojený s vyššou mierou úmrtnosti na kardiovaskulárne ochorenia a ischemickú chorobu srdca ako pri príjme 600 – 1 000 mg/deň (Michaelsson a spol., 2013). Ostatné prospektívne štúdie nezistili žiadne významné spojenie medzi príjmom vápnika a

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

srdcovými príhodami alebo kardiovaskulárnou mortalitou. Dáta pre mŕtvicu sú tiež rozporuplné (Michaelsson a spol., 2013).

Niekoľko novších štúdií vyvolalo obavy v súvislosti s bezpečnosťou doplnkov vápnika vzhľadom ku kardiovaskulárnym ochoreniam. Jedna štúdia uvádza, že muži, ktorí brali viac ako 1000 mg/deň doplnku vápnika mali o 20% vyššie riziko úmrtia na KVS choroby ako muži, ktorí nebrali doplnky vápnika, ale doplnkový príjem vápnika u žien nesúvisí s úmrtnosťou na ochorenia KVS (Xiao a spol., 2013). Aj ďalšie štúdie ukázali, že ľudia, ktorí berú doplnky vápnika majú zvýšené riziko kardiovaskulárných príhod, vrátane infarktu myokardu (Bolland a spol., 2010) a ischemickej choroby srdca (Pentti a spol., 2009). Avšak kombinované analýzy dospeli k záveru, že „existuje len málo dôkazov vzhľadom na možný nepriaznivý vplyv vápnika a vitamínu D na riziko infarktu myokardu, ischemickej choroby srdca, celkovo chorôb srdca a cievej mozgovej príhody“ (Prentice a spol., 2013).

Predpokladá sa, že akékoľvek nepriaznivé účinky suplementácia vápnika na KVS by mohli byť sprostredkované hyperkalcémiou, ktorá môže nastať pri nadmerne vysokom príjme vápnika potlačením normálnej homeostatickej kontrole hladín vápnika v sére (Michaelsson a spol., 2013). Hyperkalcémia je spojená so zvýšenou koaguláciou krvi, vaskulárnou kalcifikáciou a tuhosťou tepien, čím sa zvýši riziko chorôb KVS (Xiao a spol., 2013). Vysoký príjem vápnika môže zvyšovať aj hladinu fibroblastového rastového faktora 23, ktorý je spojený so zvýšeným rizikom kardiovaskulárných príhod (Michaelsson a spol., 2013). Doplnkový vápnik, spôsobuje najmä akútne zvýšenie hladiny vápnika v sére, a preto sa predpokladá, že skôr táto náhla zmena ako celkové zaťaženie vápnika, by mohlo byť zodpovedné za pozorované vedľajšie účinky (Bolland a spol., 2011).

Krvný tlak a hypertenzia. Niekoľko klinických štúdií preukázalo vzťah medzi zvýšeným príjmom vápnika a nízkym krvným tlakom a rizikom hypertenzie (McCarron a Reusser, 1999), aj keď redukcie sú nekonzistentné. V Health Study žien, príjem vápnika bol nepriamo spojený s rizikom hypertenzie v strednom veku a u starších žien (Wang a spol., 2008). Iné štúdie však nezistili žiadny vzťah medzi príjmom vápnika a výskytom hypertenzie. Autori systematického prehľadu účinkov doplnkov vápnika na vysoký krvný tlak nenašli žiadny relevantný odkaz preto lebo tieto štúdie sa výrazne líšia v metodikách (Dickinson a spol., 2006).

Účinky vápnik na krvný tlak by mohli závisieť aj od študovanej populácie. U hypertonikov, suplementácia vápnika znižuje systolický krvný tlak o 2-4 mmHg, zatiaľ čo u normotenzných subjektov vápnik nemá žiadny významný účinok na systolický a diastolický krvný tlak.

Ostatné pozorovania a experimentálne štúdie naznačujú, že jedinci, ktorí konzumujú vegetariánsku stravu s vysokým obsahom minerálov (ako sú vápnik, horčík a draslík) a vlákniny a nízkym obsahom tuku majú tendenciu znižovať krvný tlak (Berkow a Barnard, 2005). Diétne prístupy proti hypertenzii (DASH) štúdia bola vykonaná na testovanie účinkov troch rôznych stravovacích návykov na krvný tlak: kontrolná „typická“ americká strava; diéta

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

s vysokým obsahom ovocia a zeleniny; a tretina diéťa s vysokým obsahom ovocia, zeleninu a s nízkotučnými mliečnymi výrobkami. Strava obsahujúce nízkotučné mliečne výrobky viedla k najväčšiemu poklesu krvného tlaku (Appel a spol., 1997), aj keď podiel vápnika v pravom zmysle nebol hodnotený.

Preeklampsia. Preeklampsia je závažný zdravotný stav, pri ktorom sa u tehotnej ženy vyvinie hypertenzia a proteinúria, obvykle po 20 týždňoch tehotenstva (Cudihy a Lee, 2009). To je hlavnou príčinou materskej a novorodeneckej chorobnosti a úmrtnosti, ktorá postihuje asi 5-8% tehotenstiev v Spojených štátoch a až 14% tehotných žien na celom svete (Cudihy a Lee, 2009; ACOG, 2013).

Štúdie naznačujú, že suplementácia vápnikom počas tehotenstva znižuje riziko preeklampsie, ale výhody sa môžu vzťahovať len na populáciu s nedostatočným príjmom vápnika (ACOG, 2013). Napríklad v randomizovanej klinickej štúdii u 524 zdravých žien v Indii s priemerným príjmom vápnika len 314 mg/deň, denná suplementácia s 2000 mg vápnika od 12 až 25 týždňa tehotenstva až do pôrodu významne znižuje riziko preeklampsie, ako aj predčasného pôrodu, v porovnaní s placebom (Kumar a spol., 2009). Naopak, v randomizovanej štúdii s 4 589 zdravých žien v Spojených štátoch, denná suplementácia 2000 mg vápnika od 13-21 týždňa do konca tehotenstva neznížila výskyt preeklampsie, tehotenstvom indukovanej hypertenzie alebo iných nepriaznivých perinatálnych výsledkov v porovnaní s placebom (Levine a spol., 1997). Priemerný východiskový príjem vápnika u týchto žien bol asi 1100 mg/deň. Na základe revízie 13 klinických štúdií sa došlo záveru, že denná suplementácia 1000 mg alebo viac vápnika počas tehotenstva znižuje riziko preeklampsie o 55% (Hofmeyr a spol., 2014). Zníženie rizika bola najväčšie u žien s vysokým rizikom preeklampsie a ľudí s nízkym príjmom vápnika (menej ako približne 900 mg/deň). U žien s vyšším príjmom vápnika v potrave nebolo preukázané významné zníženie rizika preeklampsie.

Niekoľko profesionálnych organizácií odporúčilo vápnikové doplnky pre tehotné ženy s nízkym príjmom vápnika za účelom zníženia rizika preeklampsie. Napr. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) uvádza, že denná suplementácia 1 500 – 2 000 mg Ca^{2+} môže znížiť závažnosť preeklampsie u tehotných žien, ktoré majú príjem vápnika nižší ako 600 mg/deň (ACOG, 2013). Podobne, WHO odporúča 1 500 – 2 000 mg vápnika pre tehotné ženy s nízkym diétnym príjmom vápnika, proti riziku gestačnej hypertenzie (WHO, 2013). WHO odporúča rozdeliť celkovú dennú dávku do troch dávok, prednostne ich užiť v čase jedla a brať doplnky od 20. týždňa tehotenstva až do pôrodu. WHO odporúča oddelene užívať vápnik a prenatálne doplnky železa o niekoľko hodín, aby sa minimalizoval inhibičný účinok vápnika na vstrebávanie železa. Iní zase tvrdia, že táto interakcia má minimálny klinický význam (Omotayo a spol., 2016).

Obličkové kamene. Obličkové kamene v močových cestách sa najčastejšie skladajú z oxalátu vápenatého. Niektoré, ale nie všetky štúdie naznačujú pozitívny vzťah medzi

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

doplňkovým príjmom vápnika a rizikom obličkových kameňov, a tieto poznatky boli použité ako základ pre stanovenie UL vápnika u dospelých (FNB, 2010). V Health Initiative žien, ženy po menopauze, ktoré konzumovali 1 000 mg doplnkového vápnika a 400 IU vitamínu D denne po dobu 7 rokov malo 17% vyššie riziko vzniku obličkových kameňov ako u pacientov užívajúcich placebo (Jackson a spol., 2006). Aj iná štúdia zaznamenala pozitívny vzťah medzi doplnkovým príjmom vápnika a tvorbou obličkových kameňov (Curham a spol., 1997). Vysoký príjem vápnika v potrave, na druhej strane, nezdá sa že by bol príčinou obličkových kameňov ale môže v skutočnosti chrániť pred nimi (Bihl a Meyers, 2001). U väčšiny jedincov, ďalšími rizikovými faktormi pre vznik obličkových kameňov je napr. vysoký príjem oxalátov v potravinách a nízky príjem tekutín, pravdepodobne majú väčšiu úlohu než príjem vápnika (Borghi a spol., 2002).

Odtučňovanie. Niekoľko štúdií spojených s vyšším príjmom vápnika naznačilo zníženie telesnej hmotnosti alebo menšie priberanie v priebehu času (Heaney, 2003). Boli navrhnuté dve vysvetlenia. Po prvé, vysoký príjem vápnika môže viesť k zníženiu koncentrácie vápnika v tukových bunkách znížením tvorby parathormónu a aktívnej formy vitamínu D. Znížená intracelulárna koncentrácia vápnika vedie k zvýšenému odbúraniu tukov a zníženému hromadeniu tuku v týchto bunkách (Parikh a Yanovski, 2003). Po druhé, vápnik z potravín alebo doplnkov sa môže viazať k malým množstvám tuku v potrave alebo v zažívacom trakte a zabráni jeho vstrebávaniu (Parikh a Yanovski, 2003). Mliečne výrobky, môžu obsahovať ďalšie zložky, ktoré majú ešte väčší účinok na telesnú hmotnosť, než je docielený v nich obsiahnutým vápnikom (Zemel a spol., 2005).

Napriek týmto zisteniam, výsledky z klinických štúdií boli prevažne negatívne. Napríklad, bolo zistené, že doplnky stravy so 1 500 mg Ca/deň (z uhličitanu vápenatého) po dobu 2 rokov nemajú žiadne klinické účinky na hmotnosti u 340 jedincov s nadváhou a obezitou v porovnaní s placebom (Yanovski a spol., 2009). Metaanalýza 13 randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií dospela k záveru, že ani doplnenie vápnika, ani zvýšená spotreba mliečnych výrobkov nemala štatisticky významný vplyv na znižovanie hmotnosti (Trowman a spol., 2006). Nové dôkazy nepodporujú vplyv suplementácia vápnika na chudnutie (Chung a spol., 2009). Metaanalýza 29 randomizovaných kontrolovaných štúdií nenašla výhodu zvýšenej konzumácii mliečnych výrobkov na telesnú hmotnosť a odbúravanie tukov v dlhodobých štúdiách (Chen a spol., 2012). Celkovo možno povedať, že výsledky klinických štúdií nepodporujú spojenie medzi vyšším príjmom vápnika a nižšou telesnou hmotnosťou alebo znížením hmotnosti.

Nadmerne vysoké hladiny vápnika v krvi známe ako hyperkalcémia môžu spôsobiť renálnu insuficienciu, kalcifikáciu ciev a mäkkých tkanív, hyperkalciúriu (vysoké hladiny vápnika v moči) a obličkové kamene (FNB, 2010). Hoci veľmi vysoký príjem vápnika majú potenciál spôsobiť hyperkalcémiu (Michaelsson a spol., 2013), čo je obvyčajne spojené s primárnou hyperparatyreózou alebo malignitou (FNB, 2010).

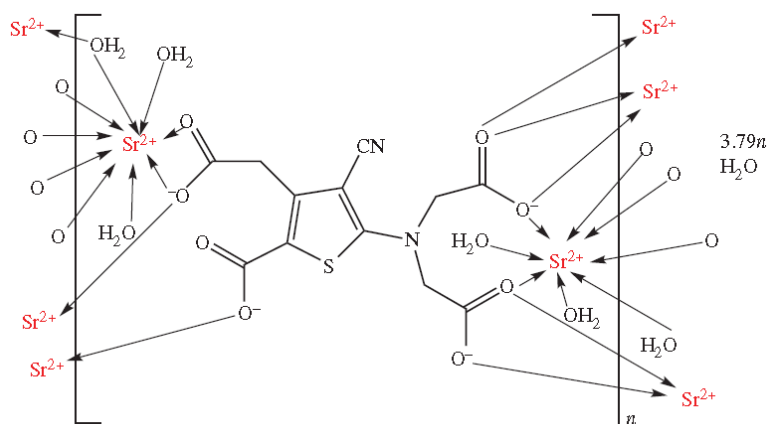
Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Vysoký príjem vápnika môže spôsobiť zápchu. To by mohlo tiež zasahovať do vstrebávanie železa a zinku, aj keď tento účinok nie je dobre známy (FNB, 2010). Vysoký príjem vápnika z doplnkov, ale nie z potravín je spojená so zvýšeným rizikom obličkových kameňov. Niektoré dôkazy spájajú vyšší príjem vápnika so zvýšeným rizikom rakoviny prostaty, ale tento účinok nie je dobre preštudovaný. Niektoré štúdie tiež spájajú vysoký príjem vápnika so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení.

STRONCIUM (Sr)

Aj keď je obsah **stroncía** ($Z = 38$) v tele 0,4 g, nie je považovaný za esenciálny. V tele je jeho biochémia podobná ako vápnika. Niektoré z jeho účinkov sa javia ako výhodné. Soli stroncía sú dobre známe ako prísady do zubných pást. Pravidelné čistenie zubov so zubnými pastami doplnenými stronciom zvyšuje obsah Sr v exponovanej sklovine, čo môže byť výhodné v prevencii kariogenézy a pravdepodobne posilňuje sklovinu (Surdacka a spol., 2007). Liečivo stroncium (II) ranelát (Nielsen, 2004) napomáha rastu kostí, zvyšuje hustotu kostí a znižuje výskyt zlomenín u osteoporotických pacientov (Querido a spol., 2014). X-lúčová difrakčná analýza lieku $[Sr_2(\text{ranelát})]$ odhalí polymérnu štruktúru s každým iónom Sr^{2+} viazaným na karboxylát a atómy kyslíka vody (obr. 14). Počas klinických štúdií, ženy na lieku vykazovali významný nárast hustoty kostí o 12,7% v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo (1,6% pokles). Polovica z tohto zvýšenia hustoty kostí sa zdá byť dôsledkom vyššej atómovej hmotnosti Sr v porovnaní s vápnikom a druhú polovicu tvoril skutočný nárast kostnej hmoty (Meunier a spol., 2004). Boli podávané dávky nad $2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$. Používanie aditív solí stroncía v topických formuláciách znižuje príznaky dráždivej kontaktnej dermatitídy (Chellan a Sadler, 2015). Tento typ alergie postihuje mnoho ľudí, ktorí užívajú topické lieky, kozmetiku a osobné hygienické produkty.



Obr. 14 – Polymérne štruktúry ranelátu strontnatého. Každá monomérna jednotka obsahuje dva ióny Sr^{2+} .

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

Stroncium-89 je schválený lekársky rádionuklid (Tomblyn, 2012), β -žiarič s polčasom 50,5 dní, často podávaný ako chloridová soľ. Jeho príjem do osteoblastických kostných metastáz je cca. päťnásobne vyšší v porovnaní s normálnou kosťou. Je účinný v paliatívnej úľave od bolesti z kostných metastáz, vrátane rakoviny prsníka a metastatického karcinómu prostaty.

BÁRIUM (Ba)

V tele je približne 24 mg **bária** ($Z = 56$). Nie je esenciálny, často má toxický účinok. V medicíne je známy pre jeho použitie v BaSO_4 (relatívne nerozpustný) jedál podávaných ako pre X-žiarenie nepriepustné kontrastné činidlo pre röntgenové zobrazovanie GIT, na RTG snímkovanie pažeráka, žalúdka a dvanástnika. Síran bárnatý má extrémne nízku rozpustnosť vo vode ($3,1 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$), a je neunikavý, takže je nezávadný pre telo. Malé množstvo Ba^{2+} môže byť rozpustné s HCl v žalúdku. Bárium z brazílskych orechov je niekedy problém.

RÁDIUM (Ra)

Všetky izotopy **rádia** ($Z = 88$) sú rádioaktívne. K dispozícii je ultrastopové množstvo v našom tele bez prospešnej úlohy. Rádium-223 dichlorid je α -emitujúce liek (polčas rozpadu 11,4 dní) schválený pre liečbu symptomatických kostných metastáz a na kastráciu odolnú rakovinu prostaty. $^{223}\text{Ra}^{2+}$ je Ca^{2+} -mimetikum, ktoré selektívne zasahuje kostné metastázy s vysoko energetickými alfa časticami s krátkym dosahom, ktoré spôsobujú dvojreťazcové zlomy DNA, rovnako ako dobre lokalizovanú cytotoxicitu, so zanedbateľnou myelosupresiou (Lewington, 2005). Aktivita ^{223}Ra *in vivo* bola podrobená hodnoteniu jeho účinnosti a bezpečnosti v klinických štúdiách u pacientov trpiacich z v kostiach metastatizujúceho karcinómu prostaty (Nilsson a spol., 2012). Jedná sa o účinný kandidát na zmiernenie bolesti v kostiach.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists): *Hormone Therapy*. April, **2013**.
2. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists): *Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy.*, **2013**.
3. ADA and DC (American Dietetic Association, Dietitians of Canada): Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. *J. Am. Diet. Assoc.*, **2003**, 103, 748-765.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

4. Alfrey AC, et al. Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. *J. Clin. Invest.*, **1974**, 54, 1074–1081.
5. Allouche D, et al.: Ca²⁺/Mg²⁺ exchange in parvalbumin and other EF-hand proteins. A theoretical study. *J. Mol. Biol.*, **1999**, 285, 857–873.
6. Anastassopoulou, J., Theophanides, T.: Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. *Crit. Rev. Oncol/Hematol.*, **2002**, 42, 79–91.
7. Appel, L.J. et al.: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N. Engl. J. Med.*, **1997**, 336, 1117–1124.
8. Bairoch, A.: The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res.*, **2000**, 28, 304–305.
9. Ban, C. et al.: Transformation of MutL by ATP binding and hydrolysis: a switch in DNA mismatch repair. *Cell*, **1999**, 97, 85–97.
10. Barrett-Connor, E. Et al.: Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. *JAMA*, **1994**, 271, 280–283.
11. Bartter, F.C. et al.: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am. J. Med.*, **1962**, 33, 811–828.
12. Bendik, I. et al.: Vitamin D: A critical and essential micronutrient for human health. *Front. Physiol.*, **2014**, 5, Art. No. 248.
13. Berkow, S.E., Barnard, N.D.: Blood pressure regulation and vegetarian diets. *Nutr. Rev.*, **2005**, 63, 1–8.
14. Bigal, M.E. et al.: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache*, **2013**, 53, 1230–1244.
15. Bihl, G., Meyers, A.: Recurrent renal stone disease—advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet*, **2001**, 358, 651–656.
16. Birch, N.J.: Lithium in medicine. In *Handbook of metal-ligand interactions in biological fluids* (ed. G. Berthon), New York, NY: Marcel Dekker. **1995**, pp. 1274–1281.
17. Bolland, M.J. et al.: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*, **2010**, 9, Art. No. 341.
18. Bolland, M.J. et al.: Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*, **2011**, Art. No. 342:d2040.
19. Bolland, M.J. et al.: Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*, **2015**, 351, h4580 doi: 10.1136/bmj.h4580.
20. Borghi, L. et al.: Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.*, **2002**, 346, 77–84.
21. Bostick, R.M. et al.: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.*, **1999**, 149, 151–161.
22. Bowen, H.J.: *Trace Elements in Biochemistry*. 2nd ed. London: Academic Press; **1966**, p. 55–57.
23. Brautigam, C.A., Steitz, T.A.: Structural and functional insights provided by crystal structures of DNA polymerases and their substrate complexes. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1998**, 8, 54–63.
24. Breslau, N.A.: Calcium, estrogen, and progestin in the treatment of osteoporosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **1994**, 20, 691–716.
25. Breukels, V. et al.: The second Ca²⁺-binding domain of NCX1 binds Mg²⁺ with high affinity. *Biochemistry*, **2011**, 50, 8804–8812.
26. Brini, M. et al.: The plasma membrane calcium pump in health and disease. *FEBS J.*, **2013**, 280, 5385–5397.
27. Brunet, S. et al.: Modulation of CaV1.2 channels by Mg²⁺ acting at an EF-hand motif in the COOH-terminal domain. *J. Gen. Physiol.*, **2005**, 126, 311–323.
28. Calsou, P., Salles, B.: Properties of damage-dependent DNA incision by nucleotide excision repair in human cell-free extracts. *Nucleic Acids Res.*, **1994**, 22, 4937–4942.
29. Cascinu, S. et al.: Effects of calcium and vitamin supplementation on colon cancer cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Invest.*, **2000**, 18, 411–416.
30. Caspi, R. et al.: The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res.*, **2012**, 40, D742–753.
31. Castiglioni, S., Maier, J.A.: Magnesium and cancer: a dangerous liason. *Magnesium Res.*, **2011**, 24, S92–100.
32. Chaigne-Delalande, B. et al.: Mg²⁺ regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D. *Science*, **2013**, 341, 186–191.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

33. Chan, J.M. et al.: Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorus (Finland). *Cancer Causes Control*, **2000**, 11, 859-867.
34. Chandler, L.J. et al.: Magnesium and zinc potentiate ethanol inhibition of N-methyl-d-aspartate-stimulated nitric oxide synthase in cortical neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, 271, 67-75.
35. Chellan, P., Sadler, P.J.: The elements of life and medicines. *Phil. Trans. R. Soc. A*, **2015**, 373: 20140182.
36. Chen, Y.Z. et al.: Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chinese Med. J.*, **2010**, 123, 3326-3333.
37. Chen, M. et al.: Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, **2012**, 96, 735-747.
38. Chen, C.H. et al.: Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N. Engl. J. Med.*, **2014**, 370, 119-128.
39. Chiu, T.K., Dickerson, R.E.: A crystal structures of B-DNA reveal sequence-specific binding and groove-specific bending of DNA by magnesium and calcium. *J. Mol. Biol.*, **2000**, 301, 915-945.
40. Chung, M. et al.: *Vitamin D and Calcium: Systematic Review of Health Outcomes*. Evidence Report/Technology Assessment No. 183. AHRQ Publication No. 09-E015, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August **2009**.
41. Clarke, R.J., Johnson, J.W.: NMDA receptor NR2 subunit dependence of the slow component of magnesium unblock. *J. Neurosci.*, **2006**, 26, 5825-5834.
42. Cohen, L., Kitzes, R.: Infrared spectroscopy and magnesium content of bone mineral in osteoporotic women. *Israel J. Med. Sci.*, **1981**, 17, 1123-1125.
43. Cowan, J.A.: *The Biological Chemistry of Magnesium*. New York: VCH Publishers, **1995**.
44. Cudihy, D., Lee, R.V.: The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J. Obstet. Gynaecol.*, **2009**, 29, 576-582.
45. Cull-Candy, S. et al.: NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **2001**, 11, 327-335.
46. Curhan, G.C. et al.: Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann. Intern. Med.*, **1997**, 126, 497-504.
47. Dai, S. et al.: T cell recognition of beryllium. *Curr. Opin. Immunol.*, **2013**, 25, 775-780.
48. Daniels, C.E.: *Estrogen therapy for osteoporosis prevention in postmenopausal women*. Pharmacy Update-NIH, **2001**, March/April.
49. David, M. et al.: Using hydroxyl radical to probe DNA structure. In: David, M., Lilley, J. (eds.): *Methods in Enzymology*. New York: Academic, **1992**, p. 194-219.
50. Davy, H.: Electro-chemical researches, on the decomposition of the earths; with observations on the metals obtained from the alkaline earths, and on the amalgam procured from ammonia. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, **1808**, 98, 333-370.
51. Dawson, E.B.: The relationship of tap water and physiological levels of lithium to mental hospital admission and homicide in Texas. In *Lithium in biology and medicine* (eds.: G.N. Schrauzer, K.F. Klippel), Weinheim, Germany: VCH, **1991**, pp. 171-187.
52. De Francisco, A.L. et al.: Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol. Dialysis Transplant.*, **2010**, 25: 3707-3717.
53. Denis, W.: Determination of magnesium in blood. *J. Biol. Chem.*, **1920**, 41, 363-365.
54. Dias, J.M. et al.: Insights into the regulation of the ryanodine receptor: differential effects of Mg²⁺ and Ca²⁺ on ATP binding. *Biochemistry*, **2006**, 45, 9408-9415.
55. Dickinson, H.O. et al.: Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2006**, Art. No. CD004639.
56. Diederichs, F.: Ion homeostasis and the functional roles of SERCA reactions in stimulus-secretion coupling of the pancreatic beta-cell: a mathematical simulation. *Biophys. Chem.*, **2008**, 134, 119-143.
57. Ebel, H., Gunther, T.: Magnesium metabolism: a review. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, **1980**, 18, 257-270.
58. Elders, P.J. et al.: Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J. Bone Min. Res.*, **1994**, 9, 963-970.
59. Escuela, M.P. et al.: Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med.*, **2005**, 31, 151-156.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

60. Falta, M.T. et al.: Identification of beryllium-dependent peptides recognized by CD4+ T cells in chronic beryllium disease. *J. Exp. Med.*, **2013**, 210, 1403–1418.
61. Fei, X. et al.: Maternal plasma levels of endothelial dysfunction mediators including AM, CGRP, sICAM-1 and tHcy in pre-eclampsia. *Adv. Clin. Exp. Med.*, **2012**, 21, 573–579.
62. Fenton, T.R. et al.: Meta-analysis of the quantity of calcium excretion associated with the net acid excretion of the modern diet under the acid-ash diet hypothesis. *Am. J. Clin. Nutr.*, **2008**, 88, 1159–1166.
63. Ferre, S. et al.: Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. *Biochim. Biophys. Acta*, **2010**, 1802, 952–958.
64. Ferre, S. et al.: Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2014**, 25, 574–586.
65. Feske, S. et al.: Ion channels and transporters in lymphocyte function and immunity. *Nature Rev. Immunol.*, **2012**, 12, 532–547.
66. FNB (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine): *Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, **2010**.
67. Fontenot, A.P., Maier, L.A.: Genetic susceptibility and immune-mediated destruction in beryllium-induced disease. *Trends Immunol.*, **2005**, 26, 543–549.
68. Fraga, C.S.: Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol. Aspects Med.*, **2005**, 26, 235–244.
69. Frieden, E.: The chemical elements of life. *Sci Am.*, **1972**, 227, 52–60.
70. Frieden, E.: The evolution of metals as essential elements (with special reference to iron and copper). *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1974**, 48, 1–29.
71. Frieden, E.: New perspectives on the essential trace elements. *J. Chem. Educ.*, **1985**, 62, 917–923.
72. Gant, T.G.: Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug. *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 3595–3611.
73. Gao, X. et al.: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, **2005**, 97, 1768–1777.
74. Gitelman, H.J. et al.: A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **1966**, 79, 221–235.
75. Glaudemans, B. et al.: A missense mutation in the Kv1.1 voltage-gated potassium channel-encoding gene KCNA1 is linked to human autosomal dominant hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.*, **2009**, 119, 936–942.
76. Gould, T.D., Manji, H.K.: Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs. *Neuropsychopharmacology*, **2005**, 30, 1223–1237.
77. Graham, L.A. et al.: Gastrointestinal absorption and excretion of Mg 28 in man. *Metabolism Clin. Exp.*, **1960**, 9, 646–659.
78. Grant, A.O.: Cardiac ion channels. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, **2009**, 2, 185–194.
79. Grau, M.V. et al.: Prolonged effect of calcium supplementation on risk of colorectal adenomas in a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, **2007**, 99, 129–136.
80. Greising, S.M. et al.: Systems biology of skeletal muscle: fiber type as an organizing principle. *Wiley Interdisciplinary Rev. Systems Biol. Med.*, **2012**, 4, 457–473.
81. Grew, N.: *A Treatise of the Nature and Use of the Bitter Purging Salt Contain'd in Epsom, and Such Other Waters*. London: [s.n.], **1697**.
82. Groenestege, W.M. et al.: Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.*, **2007**, 117, 2260–2267.
83. Grubbs, R.D.: Effect of epidermal growth factor on magnesium homeostasis in BC3H1 myocytes. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, **1991**, 260, C1158–C1164.
84. Guilbert, A. et al.: Evidence that TRPM7 is required for breast cancer cell proliferation. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, **2009**, 297, C493–C502.
85. Hardy, S. et al.: The protein tyrosine phosphatase PRL-2 interacts with the magnesium transporter CNNM3 to promote oncogenesis. *Oncogene*, **2015**, 34, 986–995.
86. Heaney, R.P.: Normalizing calcium intake: projected population effects for body weight. *J. Nutr.*, **2003**, 133, 268S–270S.
87. Helm, L., Merbach, A.E.: Water exchange on metal ions: experiments and simulations. *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 187, 151–181.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

88. Hershko, A. et al.: "Pleiotypic response." *Nature New Biol.*, **1971**, 232, 206–211.
89. Hirose, M. et al.: Hemodialysis for toxic hypermagnesemia caused by intravenous magnesium in a woman with eclampsia and renal insufficiency. A case report. *J. Reprod. Med.*, **2002**, 47, 1050–1052.
90. Hirota, K. et al.: Relaxant effect of magnesium and zinc on histamine-induced bronchoconstriction in dogs. *Crit. Care Med.*, **1999**, 27, 1159–1163.
91. Hirschfelder, A.D., Haury, V.G.: Clinical manifestations of high and low plasma magnesium: dangers of epsom salt purgation in nephritis. *JAMA*, **1934**, 102, 1138–1141.
92. Hofmeyr, G.J. et al.: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2014**, 6, Art. No. CD001059.
93. Holroyde, M.J. et al.: The calcium binding properties of phosphorylated and unphosphorylated cardiac and skeletal myosins. *J. Biol. Chem.*, **1979**, 254, 6478–6482.
94. Hong, B.Z. et al.: Basic fibroblast growth factor increases intracellular magnesium concentration through the specific signaling pathways. *Molecules Cells*, **2009**, 28, 13–17.
95. Huang, C.L., Kuo, E.: Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **2007**, 18, 2649–2652.
96. Hubner, C.A., Holthoff, K.: Anion transport and GABA signaling. *Front. Cell. Neurosci.*, **2013**, 7, 177.
97. Iseri, L.T., French, J.H.: Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am. Heart J.*, **1984**, 108, 188–193.
98. Jackson, R.D. et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N. Engl. J. Med.*, **2006**, 354, 669–683.
99. Jin, J. et al.: Deletion of Trpm7 disrupts embryonic development and thymopoiesis without altering Mg²⁺ homeostasis. *Science*, **2008**, 322, 756–760.
100. Kampman, E. et al.: Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products, and colon cancer risk. *Cancer Causes Control*, **2000**, 11, 459–466.
101. Karandish, M. et al.: The effect of magnesium supplementation and weight loss on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Res. Med. Sci.*, **2013**, 18, 573–579.
102. Kelsen, S. et al.: Endothelin-A receptor blockade slows the progression of renal injury in experimental renovascular disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **2011**, 301, F218–F225.
103. Kerstetter, J.E. et al.: The impact of dietary protein on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2005**, 90, 26–31.
104. Kienlen, J.: Deficiencies in trace elements during parenteral alimentation. *Ann. Anesthesiol. Fr.*, **1977**, 18, 1019–1034.
105. Kim, J.H. et al.: Action of daunomycin on the nucleic acid metabolism and viability of HeLa cells. *Cancer Res.*, **1968**, 28, 2437–2442.
106. King, D.E. et al.: Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J. Am. Coll. Nutr.*, **2005**, 24, 166–171.
107. Komaki, F. et al.: Effects of intravenous magnesium infusion on in vivo release of acetylcholine and catecholamine in rat adrenal medulla. *Auton. Neurosci. Basic Clin.*, **2013**, 177, 123–128.
108. Konishi, M.: Cytoplasmic free concentrations of Ca²⁺ and Mg²⁺ in skeletal muscle fibers at rest and during contraction. *Jpn. J. Physiol.*, **1998**, 48, 421–438.
109. Kumar, A. et al.: Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **2009**, 32–36.
110. Leroy, J.: Necessite du magnesium pour la croissance de la souris. *C.R. Soc. Biol.*, **1926**, 94, 431.
111. Levine, R.J. et al.: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, **1997**, 337, 69–76.
112. Lewington, V.J.: Bone-seeking radionuclides for therapy. *J. Nucl. Med.*, **2005**, 46, 38S–47S.
113. Li, J.P. et al.: Three Na⁺/Ca²⁺ exchanger (NCX) variants are expressed in mouse osteoclasts and mediate calcium transport during bone resorption. *Endocrinology*, **2007**, 148, 2116–2125.
114. Li, F.Y. et al.: Second messenger role for Mg²⁺ revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature*, **2011**, 475, 471–476.
115. Li, L. et al.: Hydrogen sulfide and cell signaling. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2011**, 51, 169–187.
116. Lin, J.Y. et al.: Effects of magnesium sulfate on energy metabolites and glutamate in the cortex during focal cerebral ischemia and reperfusion in the gerbil monitored by a dual-probe microdialysis technique. *Life Sci.*, **2002**, 71, 803–811.
117. Lindahl, T. et al.: Renaturation of transfer ribonucleic acids through site binding of magnesium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1966, 55, 941–948.
118. Liu, C. et al.: Magnesium directly stimulates osteoblast proliferation. *J. Bone Miner. Res.*, **1988**, 3, S104.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I. H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

119. Lowthert, L. et al.: Increased ratio of anti-apoptotic to pro-apoptotic Bcl2 gene-family members in lithium-responders one month after treatment initiation. *Biol. Mood Anxiety Disord.*, **2012**, 2, 15.
120. Massey, L.K., Whiting, S.J.: Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism, and bone. *J. Nutr.*, **1993**, 123, 1611-1614.
121. Matthews, A. et al.: Kinetic iron stable isotope fractionation between iron (-II) and (-III) complexes in solution. *Earth Planet. Sci. Lett.*, **2001**, 192, 81-92.
122. Mayle, K.M. et al.: The intracellular trafficking pathway of transferrin. *Biochim. Biophys. Acta*, **2012**, 1820, 264-281.
123. McCarron, D., Reusser, M.: Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J. Am. Coll. Nutr.*, **1999**, 18, 398S-405S.
124. Meij, I.C. et al.: Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na⁺,K⁺-ATPase gamma-subunit. *Nature Genet.*, **2000**, 26, 265-266.
125. Meunier, P.J. et al.: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, **2004**, 350, 459-468.
126. Michaëlsson, K. et al.: Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*, **2013**, 12, Art. No. 346.
127. Michailova, A.P. et al.: Effects of magnesium on cardiac excitation-contraction coupling. *J. Am. Coll. Nutr.*, **2004**, 23, 514S-517S.
128. Milner, R.D., Hales, C.N.: The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia*, **1967**, 3, 47-49.
129. Mindell, J.A.: Lysosomal acidification mechanisms. *Annu. Rev. Physiol.*, **2012**, 74, 69-86.
130. Misra, V.K., Draper, D.E.: On the role of magnesium ions in RNA stability. *Biopolymers*, **1998**, 48, 113-135.
131. Mitrou, P.N. et al.: A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int. J. Cancer*, **2007**, 120, 2466-2473.
132. Monteilh-Zoller, M.K. et al.: TRPM7 provides an ion channel mechanism for cellular entry of trace metal ions. *J. Gen. Physiol.*, **2003**, 121, 49-60.
133. Moykkynen, T. et al.: Magnesium potentiation of the function of native and recombinant GABA(A) receptors. *Neuroreport*, **2001**, 12, 2175-2179.
134. Mubagwa, K. et al.: Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Arch. Biochem. Biophys.*, **2007**, 458, 73-89.
135. Murakami, M. et al.: Role of extracellular magnesium in insulin secretion from rat insulinoma cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1992**, 200, 490-494.
136. Nattiv, A.: Stress fractures and bone health in track and field athletes. *J. Sci. Med. Sport*, **2000**, 3, 268-279.
137. Nielsen, F.H.: New essential trace elements for the life sciences. *Biol. Trace Elem. Res.*, **1990**, 26-27, 599-611.
138. Nielsen, F.H.: Ultratrace minerals. In *Modern nutrition in health and disease*, 9th edn (eds. M.E. Shils, J.A. Olsen, M. Shike, A.C. Ross), Baltimore, MD: Williams and Wilkins. **1999**, pp. 283-303.
139. Nielsen, F.H.: Importance of making dietary recommendations for elements designated as nutritionally beneficial, pharmacologically beneficial, or conditionally essential. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **2000**, 13, 113-129.
140. Nielsen, S.P.: The biological role of strontium. *Bone*, **2004**, 35, 583-588.
141. NIH (National Institutes of Health): *Optimal calcium intake*. NIH Consensus Statement: **1994**, 12, 1-31.
142. NIH (National Institutes of Health): *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. NIH Consensus Statement Online **2000**, 1-45.
143. Nilsson, S. et al.: A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur. J. Cancer*, **2012**, 48, 678-686.
144. NOF (National Osteoporosis Foundation): *About Osteoporosis: Factors that Put You at Risk*. **2011**.
145. NOF (National Osteoporosis Foundation): *About Osteoporosis: Having a Bone Density Test*. **2011**.
146. Omotayo, M.O. et al.: Calcium supplementation to prevent preeclampsia: translating guidelines into practice in low-income countries. *Adv. Nutr.*, **2016**, 7, 275-278.
147. Pais, I., Jones, J.B.jr.: *The Handbook of Trace Elements*. Boca Raton, FL: CRC Press. **1997**.
148. Paoletti, P. et al.: NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Rev. Neurosci.*, **2013**, 14, 383-400.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

149. Parikh, S.J., Yanovski, J.A.: Calcium intake and adiposity. *Am. J. Clin. Nutr.*, **2003**, 77, 281-287.
150. Payandeh, J. et al.: The structure and regulation of magnesium selective ion channels. *Biochim. Biophys. Acta*, **2013**, 1828, 2778-2792.
151. Pearson, P.J. et al.: Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann. Thoracic Surg.*, **1998**, 65, 967-972.
152. Pentti, K. et al.: Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas*, **2009**, 63, 73-78.
153. Pohl, H.R. et al.: Sodium and potassium in health and disease. In *Interrelations between essential metal ions and human diseases* (eds. A. Sigel, H. Sigel, R.K.O. Sigel), Dordrecht, The Netherlands: Springer Science and Business Media B.V. **2013**, pp. 29-47.
154. Prentice, R.L. et al.: Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos. Int.*, **2013**, 24, 567-580.
155. Pribila, B.A. et al.: Improved lactose digestion and intolerance among African-American adolescent girls fed a dairy-rich diet. *J. Am. Diet. Assoc.*, **2000**, 100, 524-548.
156. Querido, W. et al.: Strontium ranelate changes the composition and crystal structure of the biological bonelike apatite produced in osteoblast cell cultures. *Cell Tissue Res.*, **2014**, 357, 793-801.
157. Rao, D.R. et al.: Prevalence of lactose maldigestion: influence and interaction of age, race, and sex. *Dig. Dis. Sci.* **1994**, 39, 1519-1524.
158. Reed, J.A. et al.: Comparative changes in radial-bone density of elderly female lactoovovegetarians and omnivores. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1994**, 59, 1197S-1202S.
159. Reichold, M. et al.: KCNJ10 gene mutations causing EAST syndrome (epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, and tubulopathy) disrupt channel function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, 107, 14490-14495.
160. Reis, M.A. et al.: Magnesium deficiency improves glucose homeostasis in the rat: studies in vivo and in isolated islets in vitro. *Br. J. Nutr.*, **2001**, 85, 549-552.
161. Relman, A.S.: The physiological behavior of rubidium and cesium in relation to that of potassium. *Yale J. Biol. Med.*, **1956**, 29, 248-262.
162. Riggs, B.L., Melton, L.: The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*, **1995**, 17, 505S-511S.
163. Rodriguez-Hernandez, H. et al.: Oral magnesium supplementation decreases alanine aminotransferase levels in obese women. *Magnesium Res.*, **2010**, 23, 90-96.
164. Rodriguez-Moran, M., Guerrero-Romero, F.: Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia. *Diabetes/Metab. Res. Rev.*, **2011**, 27, 590-596.
165. Rona, R.J. et al.: The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2007**, 120, 638-646.
166. Rubin, A.H. et al.: Magnesium reverses inhibitory effects of calcium deprivation on coordinate response of 3T3 cells to serum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1978**, 75, 4379-4383.
167. Rubin, H.: The membrane, magnesium, mitosis (MMM) model of cell proliferation control. *Magnesium Res.*, **2005**, 18, 268-274.
168. Rude, R.K. et al.: Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1978**, 47, 800-806.
169. Rude, R.K. et al.: Bone loss induced by dietary magnesium reduction to 10% of the nutrient requirement in rats is associated with increased release of substance P and tumor necrosis factor-alpha. *J. Nutr.*, **2004**, 134, 79-85.
170. Rude, R.K.: Magnesium depletion and hypermagnesemia. *Primer Metab. Bone Dis. Disorders Miner. Metab.*, **2006**, 1, chapter 70.
171. Sabbagh, F. et al.: Allogeneic activation is attenuated in a model of mouse lung perfused with magnesium-deficient blood. *Transplant. Immunol.* **2006**, 16, 200-207.
172. Samat, S.B. et al.: The ⁴⁰K activity of one gram of potassium. *Phys. Med. Biol.*, **1997**, 42, 407-413.
173. Sanui, H., Rubin, A.H.: Membrane bound and cellular cationic changes associated with insulin stimulation of cultured cells. *J. Cell. Physiol.*, **1978**, 96, 265-278.
174. Scanlan, B.J. et al.: Intestinal inflammation caused by magnesium deficiency alters basal and oxidative stress-induced intestinal function. *Mol. Cell. Biochem.*, **2007**, 306, 59-69.
175. Schmitz, C. et al.: Regulation of vertebrate cellular Mg²⁺ homeostasis by TRPM7. *Cell*, **2003**, 114, 191-200.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

- 176.Schwarz, K., Spallholz, J.: Growth effects of small cadmium supplements in rats maintained under trace-element controlled conditions. *Fed. Proc.*, **1976**, 35, 225.
- 177.Schweigel, M., Martens, H.: Magnesium transport in the gastrointestinal tract. *Front. Biosci.*, **2000**, 5, D666–677.
- 178.Sekirov, I. et al.: 2010 Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.*, **2010**, 90, 859–904.
- 179.Shen, B. et al.: Essential amino acids for substrate binding and catalysis of human flap endonuclease 1. *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 9173–9176.
- 180.Sigel, A. et al.: *Interrelations between essential metal ions and human diseases*. Dordrecht, The Netherlands: Springer Science and Business Media B.V. **2013**.
- 181.Simon, D.B. et al.: Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science*, **1999**, 285, 103–106.
- 182.Smith, D.W.: Ionic hydration enthalpies. *J. Chem. Educ.*, **1977**, 54, 540–541.
- 183.Steinert, J.R. et al.: Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. *Neuroscientist*, **2010**, 16, 435–452.
- 184.Stohs, S.J., Bagchi, D.: Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic. Biol. Med.*, **1995**, 18, 321–336.
- 185.Sudo, G.Z., Sanguinetti, M.C.: Intracellular [Mg²⁺] determines specificity of K⁺ channel block by a class III antiarrhythmic drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1996**, 276, 951–957.
- 186.Sun, Y. et al.: Increase in serum Ca²⁺/Mg²⁺ ratio promotes proliferation of prostate cancer cells by activating TRPM7 channels. *J. Biol. Chem.*, **2013**, 288, 255–263.
- 187.Surdacka, A. et al.: *In situ* effect of strontium toothpaste on artificially decalcified human enamel. *Biol. Trace Elem. Res.*, **2007**, 116, 147–153.
- 188.Takata, Y. et al.: Calcium intake and lung cancer risk among female nonsmokers: a report from the Shanghai Women's Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention*, **2013**, 22, 50–57.
- 189.Tashiro, M. et al.: Magnesium homeostasis in cardiac myocytes of mg-deficient rats. *PLoS One*, **2013**, 8, Art. No. e73171.
- 190.Taylor, J.S. et al.: Free magnesium levels in normal human brain and brain tumors: 31P chemical-shift imaging measurements at 1.5 T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991**, 88, 6810–6814.
- 191.Teragawa, H. et al.: Mechanisms responsible for vasodilation upon magnesium infusion in vivo: clinical evidence. *Magnesium Res.*, **2002**, 15, 241–246.
- 192.Terasaki, M., Rubin, H.: Evidence that intracellular magnesium is present in cells at a regulatory concentration for protein synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, 82: 7324–7326.
- 193.Thony, B. et al.: Hyperphenylalaninemia with high levels of 7-biopterin is associated with mutations in the PCBD gene encoding the bifunctional protein pterin-4a-carbinolamine dehydratase and transcriptional coactivator (DCoH). *Am. J. Hum. Genet.*, **1998**, 62, 1302–1311.
- 194.Tomblyn, M.: The role of bone-seeking radionuclides in the palliative treatment of patients with painful osteoblastic skeletal metastases. *Cancer Control*, **2012**, 19, 137–144.
- 195.Tout, D. et al.: Assessment of a protocol for routine simultaneous myocardial blood flow measurement and standard myocardial perfusion imaging with rubidium-82 on a high count rate positron emission tomography system. *Nucl. Med. Commun.*, **2012**, 33, 1202–1211.
- 196.Toyoshima, C. et al.: Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. *Nature*, **2000**, 405, 647–655.
- 197.Trowman, R. et al.: A systematic review of the effects of calcium supplementation on body weight. *Br. J. Nutr.*, **2006**, 95, 1033–1038.
- 198.Turecký, L. et al.: Serum magnesium levels in patients with alcoholic and non-alcoholic fatty liver. *Bratislavské Lekárske Listy*, **2006**, 107, 58–61.
- 199.Volpe, S.L.: Magnesium, the metabolic syndrome, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **2008**, 48, 293–300.
- 200.Wada, O.: What are trace elements? Their deficiency and excess states. *J. Japan Med. Assoc.*, **2004**, 47, 351–358.
- 201.Walder, R.Y. et al.: Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nature Genet.*, **2002**, 31, 171–174.
- 202.Wang, M. et al.: Regulation of L-type calcium current by intracellular magnesium in rat cardiac myocytes. *J. Physiol.*, **2004**, 555, 383–396.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I.

H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

203. Wang, L. et al.: Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension*, **2008**, 51, 1073-1079.
204. Wang, X., Proud, C.G.: Nutrient control of TORC1, a cell-cycle regulator. *Trends Cell Biol.*, **2009**, 19, 260–267.
205. Wang, Y., Dai, S.: Structural basis of metal hypersensitivity. *Immunol. Res.*, **2013**, 5, 83–90.
206. Weaver, C.M. et al.: Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1999**, 70, 543S-548S.
207. Weaver, C.M. et al.: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, **2006**, 194-210.
208. Weber, J.D., Gutmann, D.H.: Deconvoluting mTOR biology. *Cell Cycle*, **2012**, 11, 236–248.
209. Weglicki, W.B. et al.: Immunoregulation by neuropeptides in magnesium deficiency: ex vivo effect of enhanced substance P production on circulating T lymphocytes from magnesium-deficient mice. *Magnesium Res.*, **1996**, 9, 3–11.
210. Weglicki, W.B., Phillips, T.M.: Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **1992**, 263, R734–R737.
211. Westhof, E., Sundaralingam, M.: Restrained refinement of the monoclinic form of yeast phenylalanine transfer RNA. Temperature factors and dynamics, coordinated waters, and base-pair propeller twist angles. *Biochemistry*, **1986**, 25, 4868–4878.
212. White, R.E., Hartzell, H.C.: Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes. *Science*, **1988**, 239, 778–780.
213. WHO (World Health Organization. Guideline): *Calcium supplementation in pregnant women*. Geneva: World Health Organization, **2013**.
214. Wiles, M.E. et al.: Effect of acute magnesium deficiency (MgD) on aortic endothelial cell (EC) oxidant production. *Life Sci.*, **1997**, 60, 221–236.
215. Wilkinson, S.M. et al.: The first CNS-active carborane: a novel P2X7 receptor antagonist with antidepressant activity. *ACS Chem. Neurosci.*, **2014**, 5, 335–339.
216. Williams, B.A., Beatch, G.N.: Magnesium shifts voltage dependence of activation of delayed rectifier I(K) in guinea pig ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **1997**, 272, H1292–H1301.
217. Wilt, T.J. et al.: *Lactose Intolerance and Health*. No. 192 (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10064-I.) AHRQ Publication No. 10-E004. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. February **2010**.
218. Witkowski, M. et al.: Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnesium Res.*, **2011**, 24, 163–180.
219. Worthington, V.: Nutritional quality of organic versus conventional fruits, vegetables, and grains. *J. Altern. Complement. Med.*, **2001**, 7, 161–173.
220. Wu, K. et al.: Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J. Natl. Cancer Inst.*, **2002**, 94, 437-446.
221. Xiao, Q. et al.: Dietary and Supplemental Calcium Intake and Cardiovascular Disease Mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med.*, **2013**, 1-8.
222. Yago, M.D. et al.: Intracellular magnesium: transport and regulation in epithelial secretory cells. *Front. Biosci.*, **2000**, 5, D602–618.
223. Yamamoto, M. et al.: Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone. *J. Bone Miner. Metab.*, **2011**, 29, 752–755.
224. Yang, L. et al.: Critical role of magnesium ions in DNA polymerase beta's closing and active site assembly. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8441–8453.
225. Yanovski, J.A. et al.: Effects of calcium supplementation on body weight and adiposity in overweight and obese adults. *Ann. Intern. Med.*, **2009**, 150, 821-829.
226. Yee, N.S. et al.: Transient receptor potential ion channel Trpm7 regulates exocrine pancreatic epithelial proliferation by Mg²⁺-sensitive Socs3a signaling in development and cancer. *Disease Models Mechanisms*, **2011**, 4, 240–254.
227. Zafar, S. et al.: Specificity of ligand binding to transport sites: Ca²⁺ binding to the Ca²⁺ transport ATPase and its dependence on H⁺ and Mg²⁺. *Arch. Biochem. Biophys.*, **2008**, 476, 87–94.
228. Zemel, M.B. et al.: Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int. J. Obes.*, **2005**, 29, 391-397.

Ništiar, F.: PATOFYZIOLÓGIA PRVKOV I. H, Li, Na, K, Rb, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra

- 229.Zhou, Q. et al.: Influence of low magnesium concentrations in the medium on the antioxidant system in cultured human arterial endothelial cells. *Magnesium Res.*, **1999**, 12, 19–29.
- 230.Zhu, X.K. et al.: Mass fractionation processes of transition metal isotopes. *Earth Planet. Sci. Lett.*, **2002**, 200, 47–62.