C E N T R U M P R O V Ý Z K U M A V Ý V O J

FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.
vedoucí centra

****

ZÁVĚREČNÁ ZPRÁVA PRŮZKUMU

„Deficit magnézia v populaci postmenopauzálních žen trpících osteopenií nebo osteoporózou“

Zadavatel: AquaLife Institute, z. ú.
se sídlem: Mariánské náměstí 159/4, 110 00 Praha 1 - Staré Město

Zkoušející: prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

TELEFON 495 832 154, 495 832 166 FAX 495 834 841
Email: zadak@lfhk.cuni.cz

Úvod

Magnézium (Mg) je čtvrtý nejčastější kationt v těle a druhý nejčastější kationt obsažený v intracelulárním prostředí. Z hlediska fyziologické role je magnézium nepostradatelné pro celou řadu enzymatických reakcí a mezi nejdůležitější patří tvorba komplexu se substrátem, čímž se umožňuje interakce s četnými enzymy. Probíhá s využitím komplexu ATP a hořčíku (MgATP), dále se hořčík váže přímo na enzym, mění tím jeho strukturu a vede k aktivaci jeho funkce. Mimořádně důležitá je funkce hořčíku ve vztahu k ATP, kde hraje rozhodující úlohu ve funkci buněk vytvářením komplexu MgATP (1, 2).

Přibližně 50-60 % hořčíku je obsaženo v kostře a deficit hořčíku v dietě je mnohdy pokládán jako důležitý fenomén při rozvoji osteoporózy. V současné době denní potřeba hořčíku pro dospělého jedince odpovídá 420 mg na den pro středně těžce pracujícího muže a 320 mg na den pro ženu. V industriálně rozvinutých zemích se udává, že z různých příčin průměrný příjem mužů odpovídá pouze 320 mg za den a u žen 228 mg za den (3). Nedostatečný příjem hořčíku a z toho vyplývající celotělová deplece má za následek řadu různých poruch v oblasti metabolizmu svalů, kardiovaskulárního systému, kostního metabolizmu a procesu získávání energie.

Epidemiologické studie dokazují vysoký výskyt kardiovaskulárních příhod a zkrácení života jedinců s deplecí hořčíku z důvodů zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod, dále u premenopauzálních žen byla zjištěna signifikantní korelace mezi minerální denzitou kostí a příjmem hořčíku. Každopádně u skupiny postmenopauzálních žen s převahou věkových skupin od 55 do 85 let se dá předpokládat významně zvýšený výskyt deficitu hořčíku různého stupně. Toto zjištění, které dlouhodobě může být spojeno s rychlejším rozvojem osteoporózy a kardiovaskulárních onemocnění, je důležitou informací k prevenci závažných onemocnění této skupiny žen, které přicházejí do osteologické poradny s cílem odhalit osteopenii a osteoporózu. Vyšetření takovéto skupiny je mimo jiné nezbytným prvním krokem nejen k odhalení významného deficitu u této skupiny žen, ale také základem pro longitudinální sledování rozvoje tohoto deficitu a studium jeho závislosti na další zdravotní vývoj populace, zejména v oblasti kostního metabolizmu.

Zdůvodnění průzkumu

Z experimentů na různých druzích pokusných zvířat je známo, že restrikce dietního příjmu hořčíku vede ke vzniku osteoporózy. **Deficit hořčíku, ať již způsobený nedostatkem v dietě, nebo poruchou absorpce, poškozuje kost efekty přímými nebo nepřímými. Do přímých efektů pak patří tvorba větších krystalů hydroxyapatitu v kostní hmotě, která vede ke snížené pevnosti kosti a zároveň je inhibován růst osteoblastů a stimulován růst osteoklastů se stejným efektem. Mezi nepřímé efekty patří snížená koncentrace parathormonu vedoucí ke snížení hydroxylace vitaminu D s následkem snížení kostní formace a nelze pominout ani zvýšení oxidativního stresu, velmi pravděpodobně zhoršení zánětlivé situace v kostní tkáni, které spolu s endoteliální dysfunkcí při deficitu magnézia vedou ke zvýšení kostní resorpce. Společným následkem všech těchto změn je rozvoj osteopenie až osteoporózy** (4).

Tyto experimentální poznatky potvrzují i rozsáhlé klinické experimenty, jako např. Framingham Study nebo Woman's Health Initiative (5, 6). Většina těchto studií ukazuje, že zajištění dostatečného příjmu a udržení vyrovnané hořčíkové homeostázy je účinným přístupem k zajištění kostní integrity. Cílem navrhovaného průzkumu bylo zmonitorování hořčíkové bilance u pacientek Osteologického centra FN Hradec Králové, zhodnocení přítomnosti deficitu Mg ve vybrané rizikové skupině žen.

Protokol průzkumu

Do průzkumu bylo zařazeno 70 pacientek, kterým bylo pomocí vyšetření DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) prokázáno snížení kostní denzity vedoucí k diagnóze osteopenie až osteoporózy.

Těmto pacientkám mimo standardní vyšetření byly stanoveny v séru:

- substráty:
    - urea (azotemie)
    - kreatinin (kreatinemie)
- minerály:

    - sodík (natremie)
    - draslík (kalemie)
    - vápník (kalcemie)
    - ionizovaný vápník
    - hořčík (magnezemie)
    - ionizovaný hořčík
    - chloridy (chloremie)
    - fosfát (fosfatemie)
- proteiny:
    - celková bílkovina (proteinemie)
    - albumin (albuminemie)
    - C-reaktivní protein
    - prealbumin
    - inzulin growth faktor (IGF)

V moči pak byla vyšetřena:

- parametry dusíkového metabolizmu
    - kreatinin
    - urea
- přesná hodnota pH
- ionty
    - sodík
    - draslík
    - vápník
    - hořčík
    - chloridy
    - fosfát

Výsledky jednotlivých vyšetření, především pak sérového hořčíku, odpadu hořčíku do moči (Mg/Krea) budou korelovány s kostní denzitou stanovenou pomocí vyšetření DXA.

Doba trvání průzkumu

Průzkum proběhl od září do října 2016 v Osteologickém centru Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Počet pacientů

Do průzkumu bylo zařazeno 70 ambulantních pacientů z Osteologického centra ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, jejichž zdravotní stav nepodléhal vylučovacím kriteriím daným ve sledování. Jednalo se především o významné endokrinopatie, onkologické onemocnění a nefropatie. Dále byli vyloučeni z průzkumu pacienti suplementující magnézium.

Všichni účastníci průzkumu podepsali informovaný souhlas se vstupem do průzkumu.

Provedená vyšetření

Pacientkám bylo odebráno krevní sérum a stanoveny parametry výše uvedené. Vzorek moče byl získán spontánním močením, jednalo se o náhodný vzorek moče.

Analýzy byly provedeny na analyzátoru Cobas (Roche Diagnostics, Basilej, Švýcarsko), dále na Diasorin (Liaison, Německo).

Preanalytická příprava vzorků biologického materiálu

Vzorky krve byly centrifugovány (2 000 g, 4 °C, 10 minut). Běžné rutinní analýzy byly provedeny v den odběru pacientky. Krevní sérum pro speciální analýzy (IGF) bylo odpipetováno a před analýzou zamrazeno (-25 °C).

Použité metody stanovení Mg

- S_Mg – sérové magnézium (tj. magnezemie)
    - jednotky: mmol/l,
    - biologický materiál – heparinová krevní plazma,
    - spektrofotometrie - Cobas (Roche Diagnostics, Švýcarsko)
- U_Mg – magnézium v moči (tj. magnezurie),
    - jednotky: mmol/l,
    - biologický materiál – moč
    - spektrofotometrie - Cobas (Roche Diagnostics, Švýcarsko)
- U_crea - kreatinin v moči,
    - jednotky: mmol/l,
    - biologický materiál – nativní moč,
    - Jaffého metoda – spektrofotometrie (Roche Diagnostics, Švýcarsko),
- U_Mg/crea – poměr magnézium kreatinin,
    - jednotky: bezrozměrné,
    - kalkulace z výše stanovených hodnot.

Referenční hodnoty stanovených klinicko-biochemických parametrů

Referenční hodnoty stanovovaných parametrů v séru jsou uvedeny v následující tabulce (tab. 1):

	Fyziologické hodnoty	Jednotky
S_Urea	2,8 - 8,1	mmol/l
S_Kreatinin	45 - 84	µmol/l
S_Natrium	136 - 145	mmol/l
S_Kalium	3,5 - 5,1	mmol/l
S_Chloridy	98 - 107	mmol/l
S_Vápník	2,20 - 2,55	mmol/l
S_Vápník ionizovaný	1,13 - 1,32	mmol/l
S_Hořčík	0,66 - 0,99	mmol/l
S_Hořčík ionizovaný	0,45 - 0,60	mmol/l
S_Fosfor	0,81 - 1,45	mmol/l
S_Celk. bílkovina	64,0 - 83,0	g/l
S_Albumin	35,0 - 52,0	g/l
S_C-reaktivni prot.	0,0 - 5,0	mg/l
S_Prealbumin	0,20 - 0,40	g/l
S_Inzulin growth f.I	22 - 220	µg/l

Tab. 1 – Referenční hodnoty stanovovaných sérových analytů

Referenční hodnoty pro odpad iontů do moče jsou vždy interpretovány ve vztahu ke klinickému stavu pacienta. Přepočet na kreatinin je běžně užívaným standardem v praxi. Deficity pro hořčík jsou uvedeny u jednotlivých grafů ve výsledcích.

Výsledky

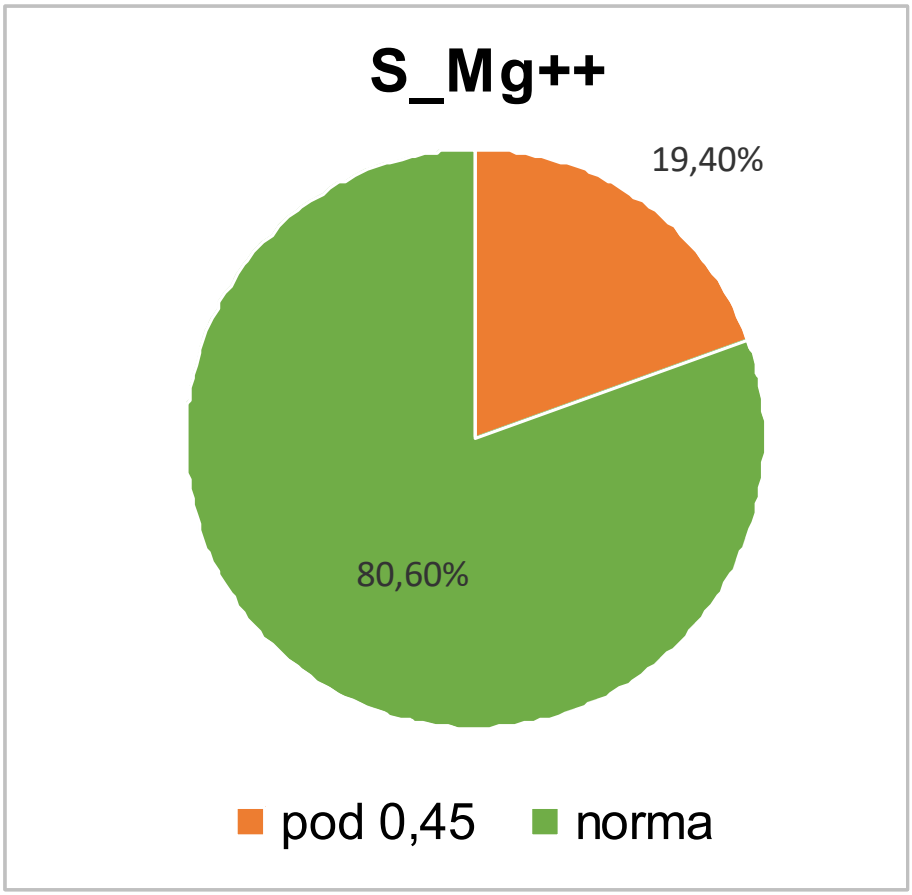
Deskriptivní statistika získaných dat je uvedena v následující tabulce (tab. 2):

	Mean	SD	Max	Min	Median	25%	75%	Skewness	Kurtosis
věk	68,529	10,196	86	30	70	63,75	75,25	-1,154	2,742
S_urea	5,604	2,188	14,1	1,6	5,45	4	6,4	1,295	2,868
S-krea	79,913	19,188	167	28	77	69	88	1,545	6,137
S_Na	140,73	2,351	147	133	141	139	142	-0,596	1,664
S_K	4,375	0,349	5,2	3,5	4,3	4,1	4,7	0,236	-0,225
S_Cl	102,54	2,355	107	95	103	101	104	-0,603	0,481
S_Ca	2,428	0,0955	2,64	2,23	2,425	2,36	2,5	-0,147	-0,545
S_Ca++	1,33	0,0637	1,67	1,23	1,32	1,29	1,36	2,73	12,659
S_Mg	0,823	0,0718	0,94	0,55	0,835	0,797	0,87	-1,042	2,021
S_Mg++	0,491	0,0456	0,62	0,4	0,495	0,46	0,52	0,117	-0,0176
S_P	1,109	0,161	1,52	0,78	1,13	1,03	1,23	-0,2	-0,222
S-tProt	71,517	3,1	79,8	63,7	71,65	69,45	73,825	-0,142	-0,0697
S_Alb	44,44	1,965	49,1	37,6	44,5	43,375	45,575	-0,493	1,671
S_CRP	1,977	2,453	16	0	1,15	0,6	2,6	3,328	15,274
S_PreAlb	0,248	0,0498	0,37	0,13	0,25	0,21	0,28	0,177	-0,207
S_IGF	123,3	46,56	234	37	115	89	154	0,719	-0,191
K_BMD	0,753	0,0964	0,961	0,45	0,755	0,69	0,815	-0,475	0,697
K_Tscore	-1,467	0,893	1,8	-3,3	-1,55	-2,1	-1	0,99	2,554
P_BMD	0,822	0,132	1,274	0,448	0,801	0,757	0,861	0,622	2,277
P_Tscore	-1,802	1,259	2,2	-4,4	-2,2	-2,5	-1	1,169	1,697
U-pH	5,79	0,755	7,81	4,66	5,76	5,135	6,215	0,695	-0,0887
U_krea	7,106	4,569	22,4	0,9	5,6	4,2	8,65	1,459	1,891
U_urea	185,51	101,98	571	34	163	119,5	226,75	1,606	3,229
U_Na	96,794	47,42	219	22	86,5	63,25	120,75	0,756	0,0791
U_K	38,4	23,264	122	8	35	24,75	45,5	1,563	3,027
U_Cl	96,333	52,129	225	20	82	58	129	0,775	-0,177
U_Ca	2,727	2,171	10,75	0,03	2,02	1,31	3,422	1,829	3,58
U_Mg	1,872	1,15	6,5	0,61	1,645	0,95	2,183	1,628	3,427
U_P	11,947	8,933	42,8	1,2	10,2	5,475	15,325	1,431	2,018
U_Na/crea	18,744	15,163	96,667	1,344	13,944	8,8	24,359	2,505	9,689
U_K/crea	6,166	2,984	16,377	1,613	5,699	3,923	7,627	1,029	1,676
U_Cl/crea	18,057	14,295	90	1,452	14,797	8,727	23,918	2,423	9,012
U_Ca/crea	0,458	0,342	1,898	0,0182	0,379	0,26	0,597	1,899	5,186
U_Mg/crea	0,303	0,14	0,744	0,0795	0,274	0,204	0,393	0,846	0,729
U_P/crea	1,784	0,941	5,357	0,308	1,62	1,017	2,343	1,122	2,108

Tab. 2 - Deskriptivní statistika získaných dat

Magnezemie

Výsledky ionizované magnezemie jsou prezentovány na následujícím grafu (obr. 1):

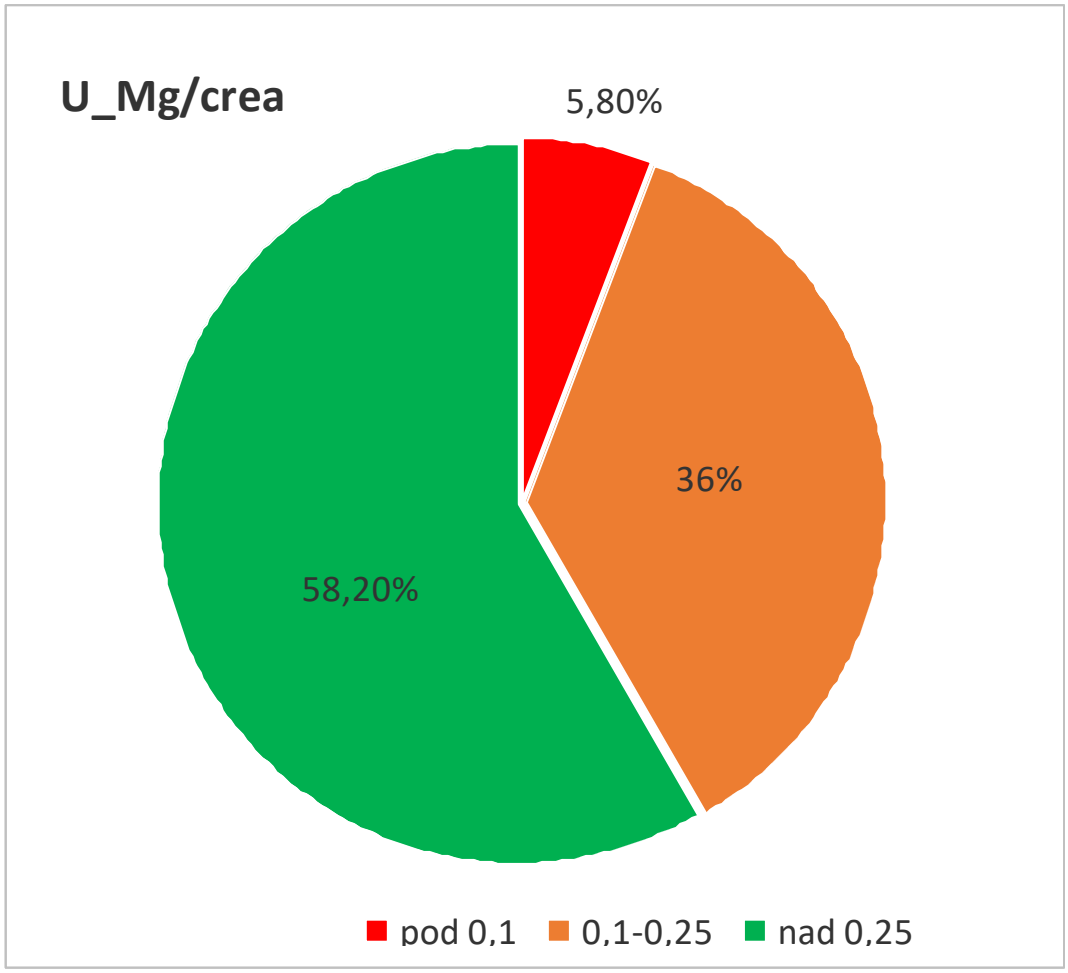


Obr. 1 Hodnoty ionizovaného magnézia v séru (fyziologické rozmezí je 0,45-0,6 mmol/l)

Deficit byl shledán u 19,4 % probandů.

Magnezurie

Výsledky hodnocení odpadu hořčíku do moče – U_Mg/crea jsou uvedeny na následujícím grafu (obr. 2):



Obr. 2 Odpad magnézia do moče – poměr Mg/kreatinin

hodnoty U_Mg/crea 0,1- 0,25 – nedostatek

hodnoty U_Mg/crea pod 0,1 – deficit

Deficitem hořčíků je ohroženo 5,8 % osteologických pacientů v naší studii a pravděpodobným nedostatkem trpí 36 % probandů v naší studii.

Korelace parametrů charakterizujících kostní denzitometrii s nalezenými hodnotami hořčíku

Byla provedena Spearmanova korelace parametrů charakterizujících kostní denzitometrii s nalezenými hodnotami hořčíku. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce (tab. 3) a signifikantní nálezy pak v grafech regrese (obr. 3-4):

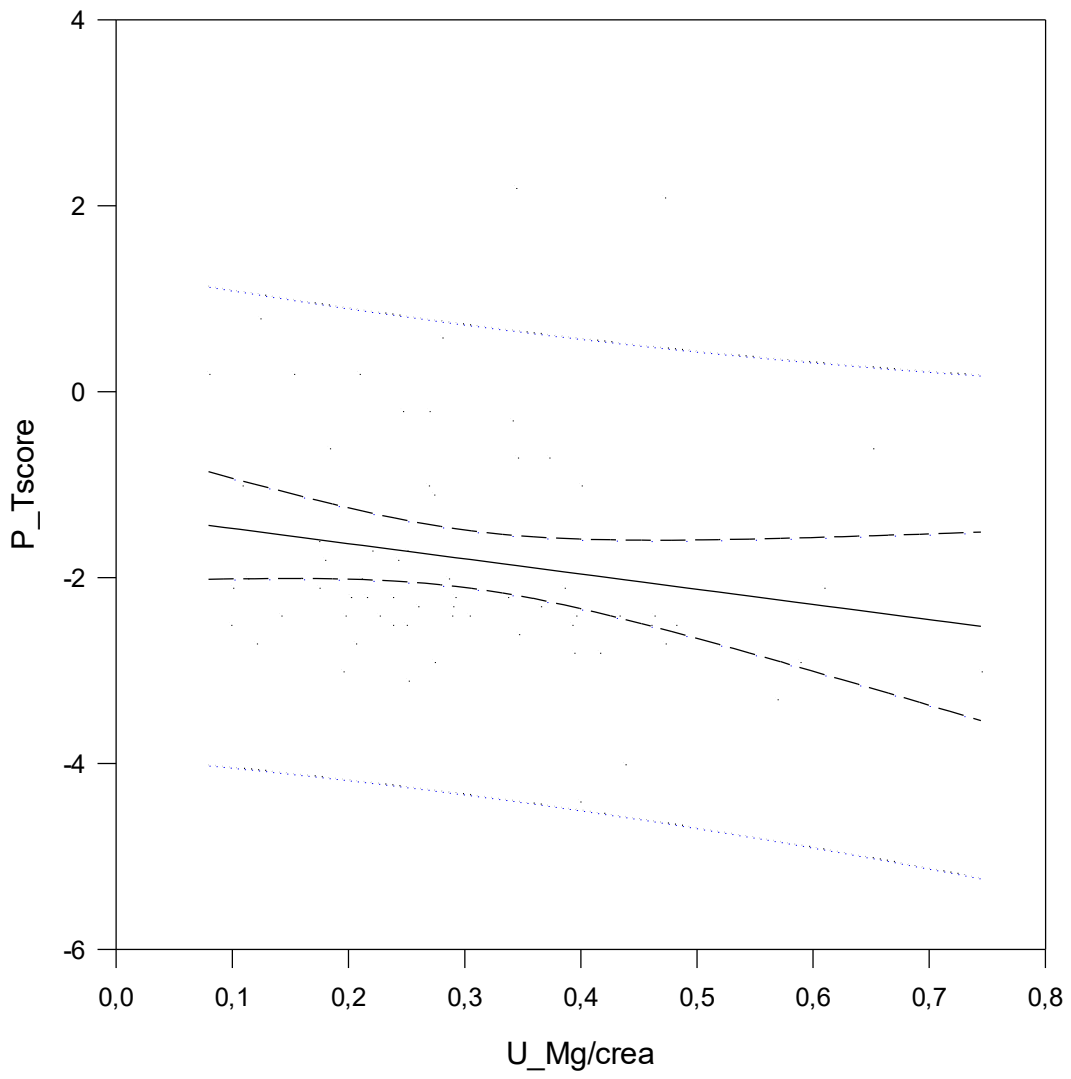
Korelované analyty		***P hodnota***
K_Tscore	S_Mg	0,341
	S_Mg++	0,683
	U_Mg/crea	0,782
K__BMD g/cm2	S_Mg	0,509
	S_Mg++	0,622
	U_Mg/crea	0,658
P_Tscore	S_Mg	0,75
	S_Mg++	0,371
	U_Mg/crea	**0,0188**
P_BMD g/cm2	S_Mg	0,793
	S_Mg++	0,418
	U_Mg/crea	**0,0219**

Tab. 3 – Charakteristika kostní denzity probandů ve studii

(Tscore – odchylka od referenční populace

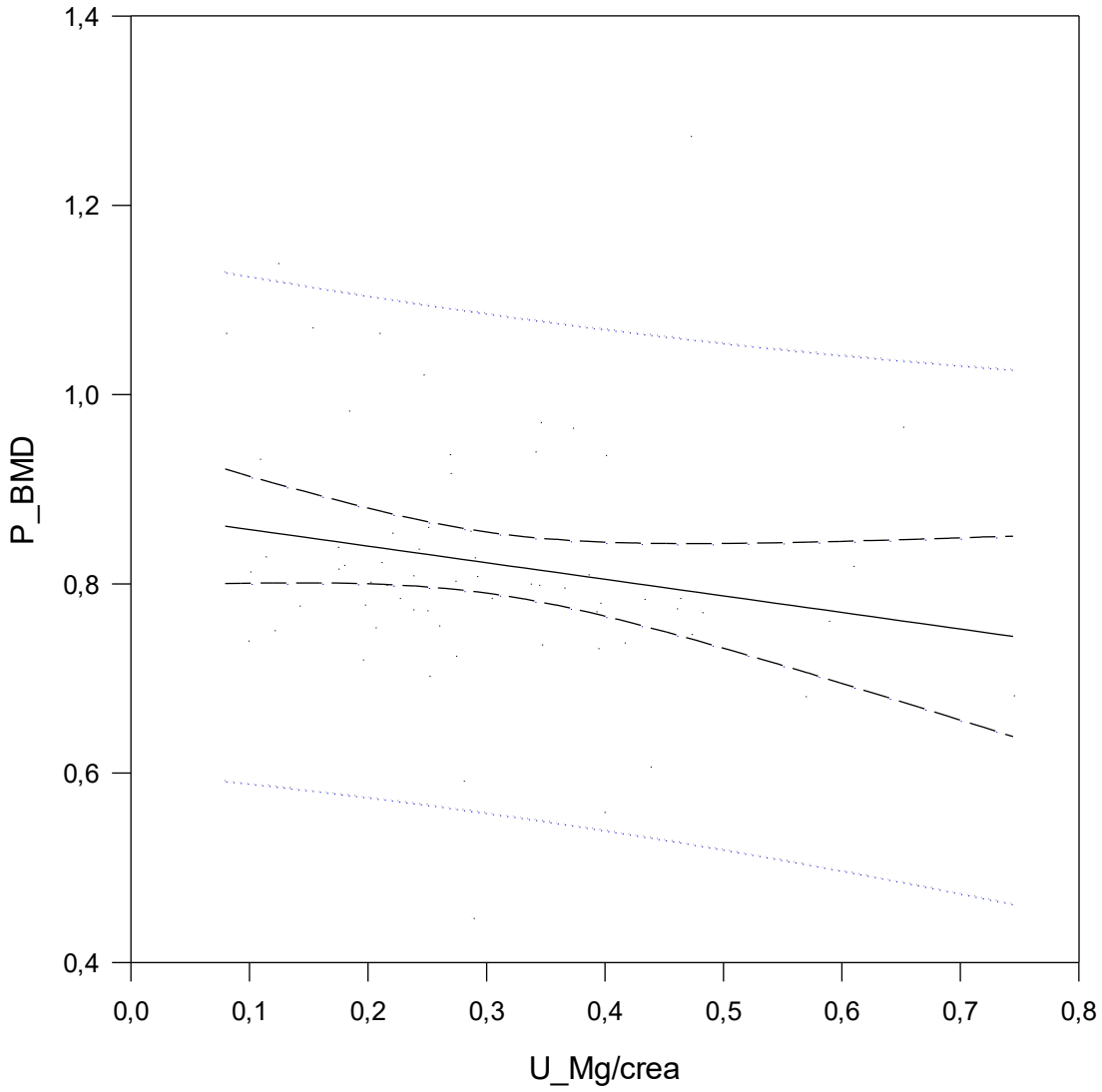
BMD – bone mineral density – kostní denzitometrie (g/cm^2)

K – kyčle, P – páteř)



Obr. 3

Regresní závislost kostní denzity charakterizované Tscore na páteři (P_Tscore) a odpad magnézia do moči (U_Mg/crea) – prokázána negativní korelace

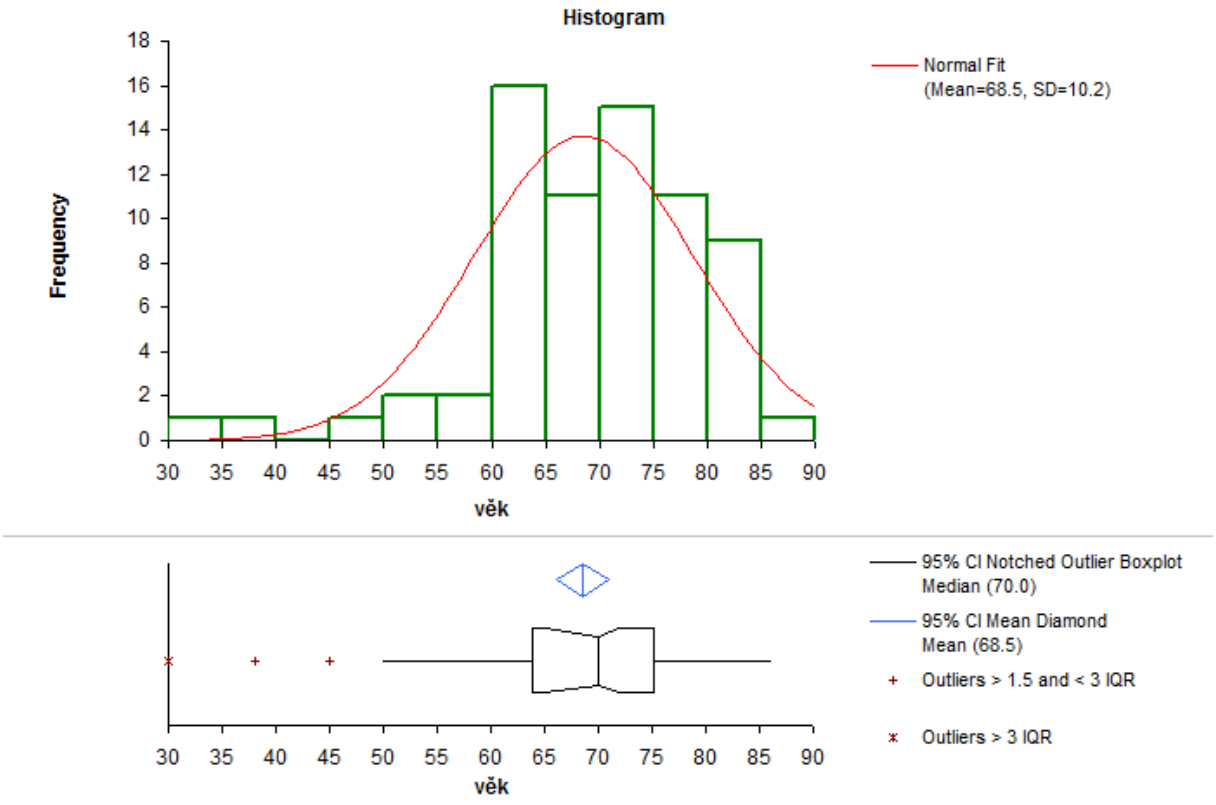


Obr. 4

Regresní závislost kostní denzity charakterizované kostní denzitou na páteři (P_BMD) a odpad magnézia do moči (U_Mg/crea) – prokázána negativní korelace

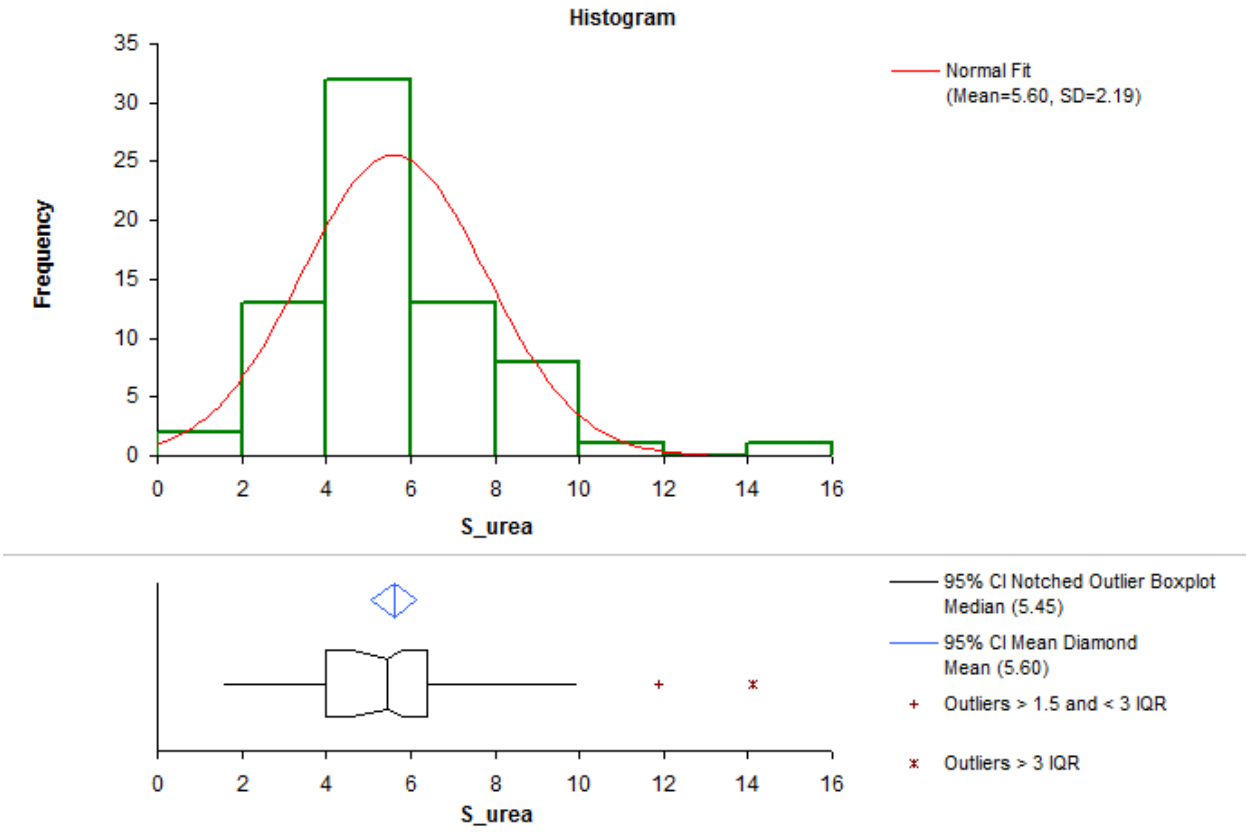
Stanovované klinicko-biochemické parametry

Věk a další klinicko-biochemické parametry, které mohou přispět k interpretaci dat týkající se hořčíku u osteologických pacientů, jsou uvedeny v následujících grafech – histogramech (obr. 5-33).



n	70		
Mean	68,5	Median	70,0
95% CI	66,1 to 71,0	95.9% CI	65,0 to 72,0
SE	1,22		
		Range	56
Variance	104,0	IQR	11,2
SD	10,2		
95% CI	8,7 to 12,2	Percentile	
		0th	30,0 (minimum)
CV	14,9%	25th	63,9 (1st quartile)
		50th	70,0 (median)
Skewness	-1,15	75th	75,1 (3rd quartile)
Kurtosis	2,74	100th	86,0 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,92		
p	0,000		

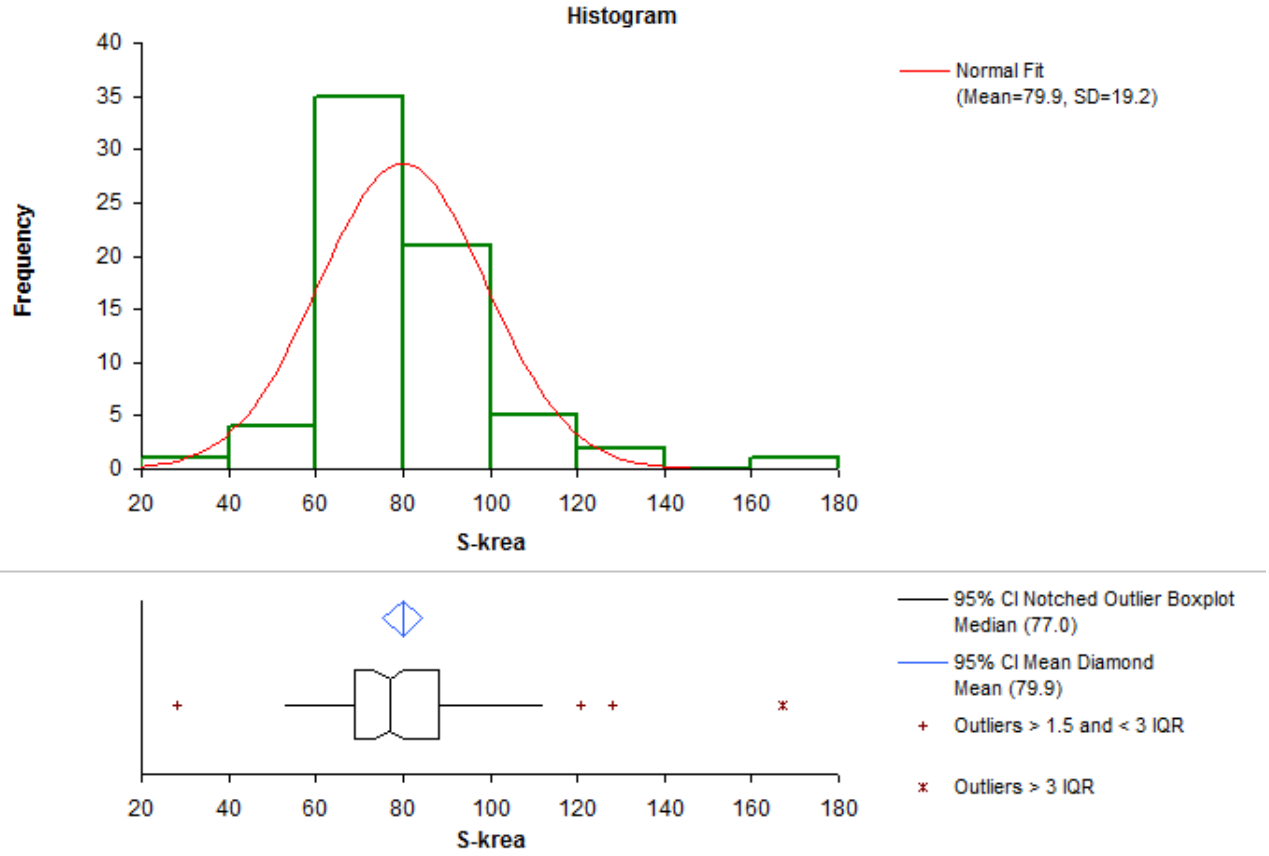
Obr. 5 Histogram - věk pacientů ve studii



n	70		
Mean	5,60	Median	5,45
95% CI	5,08 to 6,13	95.9% CI	4,60 to 5,80
SE	0,261		
		Range	12,5
Variance	4,79	IQR	2,40
SD	2,19		
95% CI	1,88 to 2,62	Percentile	
		0th	1,60 (minimum)
CV	39,0%	25th	4,00 (1st quartile)
		50th	5,45 (median)
Skewness	1,30	75th	6,40 (3rd quartile)
Kurtosis	2,87	100th	14,10 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,92		
p	0,000		

Obr. 6

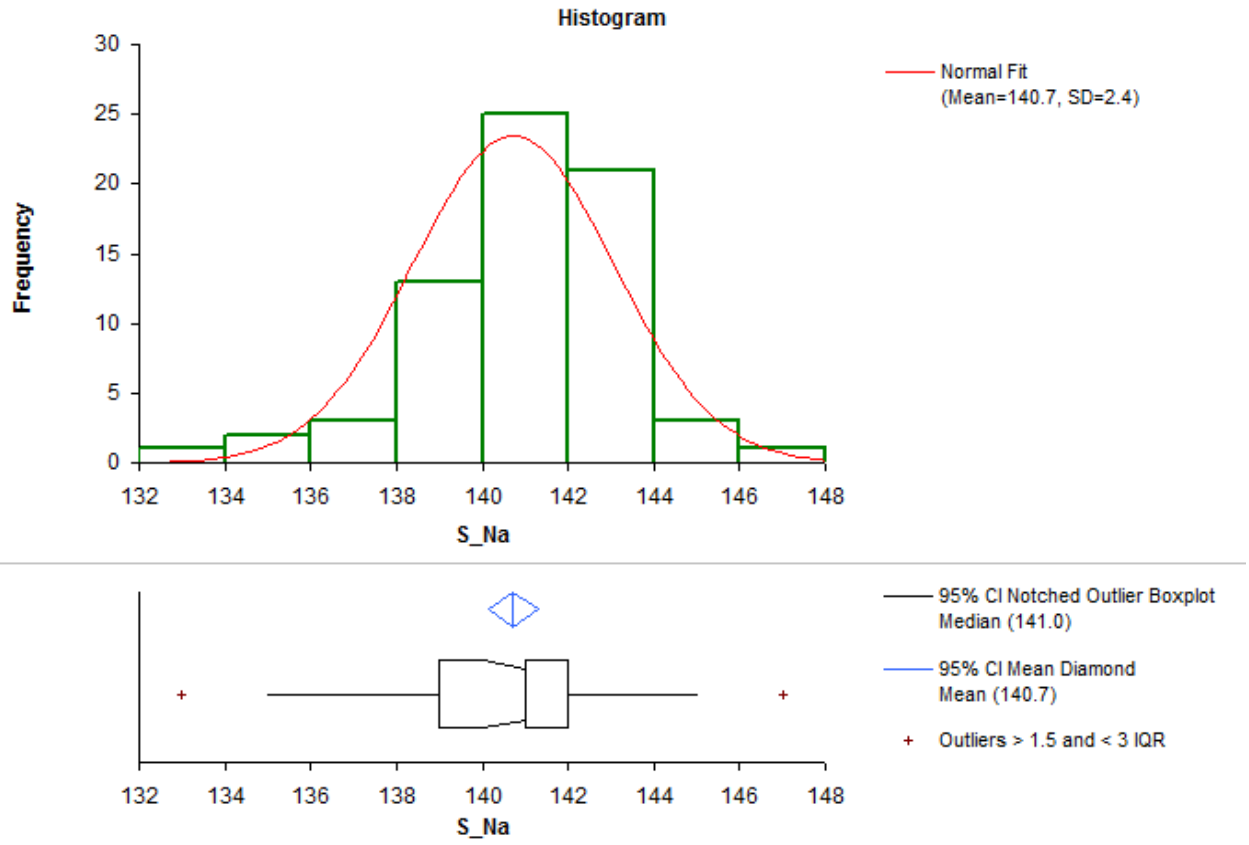
Histogram - azotemie



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)		
Mean	79,9	Median	77,0
95% CI	75,3 to 84,5	97.1% CI	73,0 to 80,0
SE	2,31		
		Range	139
Variance	368,2	IQR	19,0
SD	19,2		
95% CI	16,4 to 23,1	Percentile	
		0th	28,0 (minimum)
CV	24,0%	25th	69,0 (1st quartile)
		50th	77,0 (median)
Skewness	1,54	75th	88,0 (3rd quartile)
Kurtosis	6,14	100th	167,0 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,88		
p	<0.0001		

Obr. 7

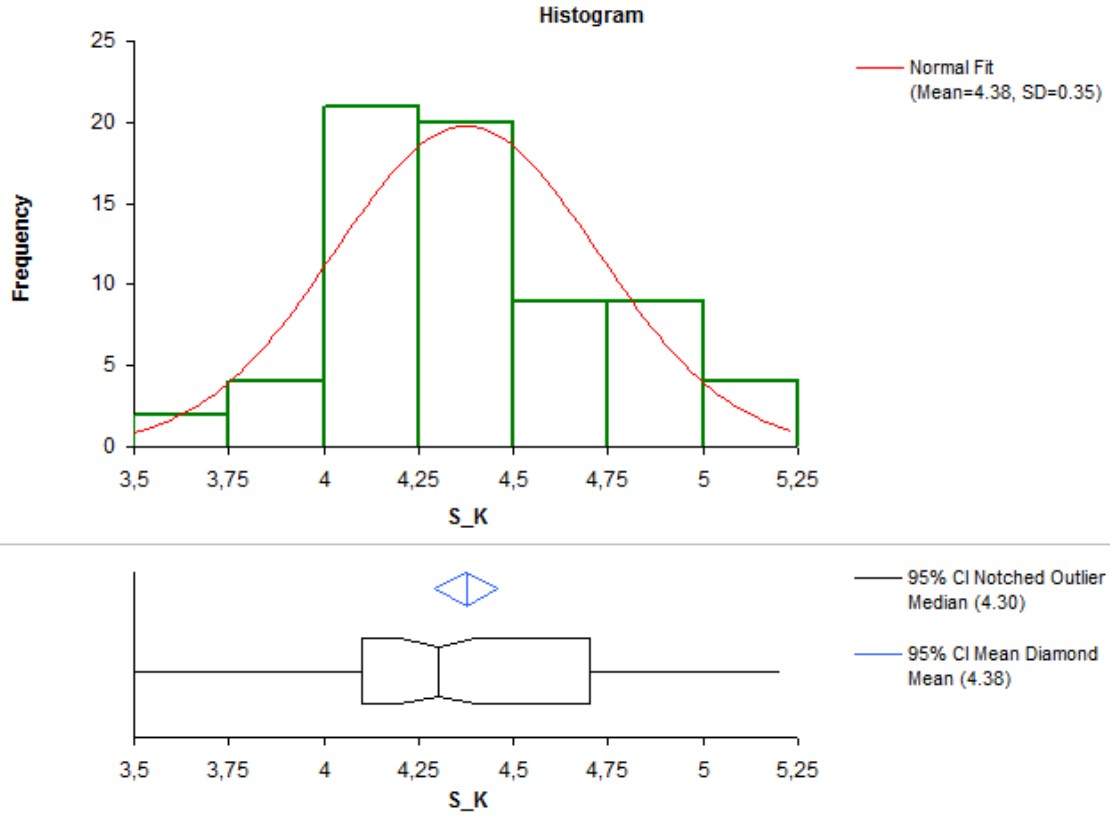
Histogram - kreatinemie



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)		
Mean	140,7	Median	141,0
95% CI	140,2 to 141,3	97.1% CI	140,0 to 141,0
SE	0,28		
		Range	14
Variance	5,5	IQR	3,0
SD	2,4		
95% CI	2,0 to 2,8	Percentile	
		0th	133,0 (minimum)
CV	1,7%	25th	139,0 (1st quartile)
		50th	141,0 (median)
Skewness	-0,60	75th	142,0 (3rd quartile)
Kurtosis	1,66	100th	147,0 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,95		
p	0,005		

Obr. 8

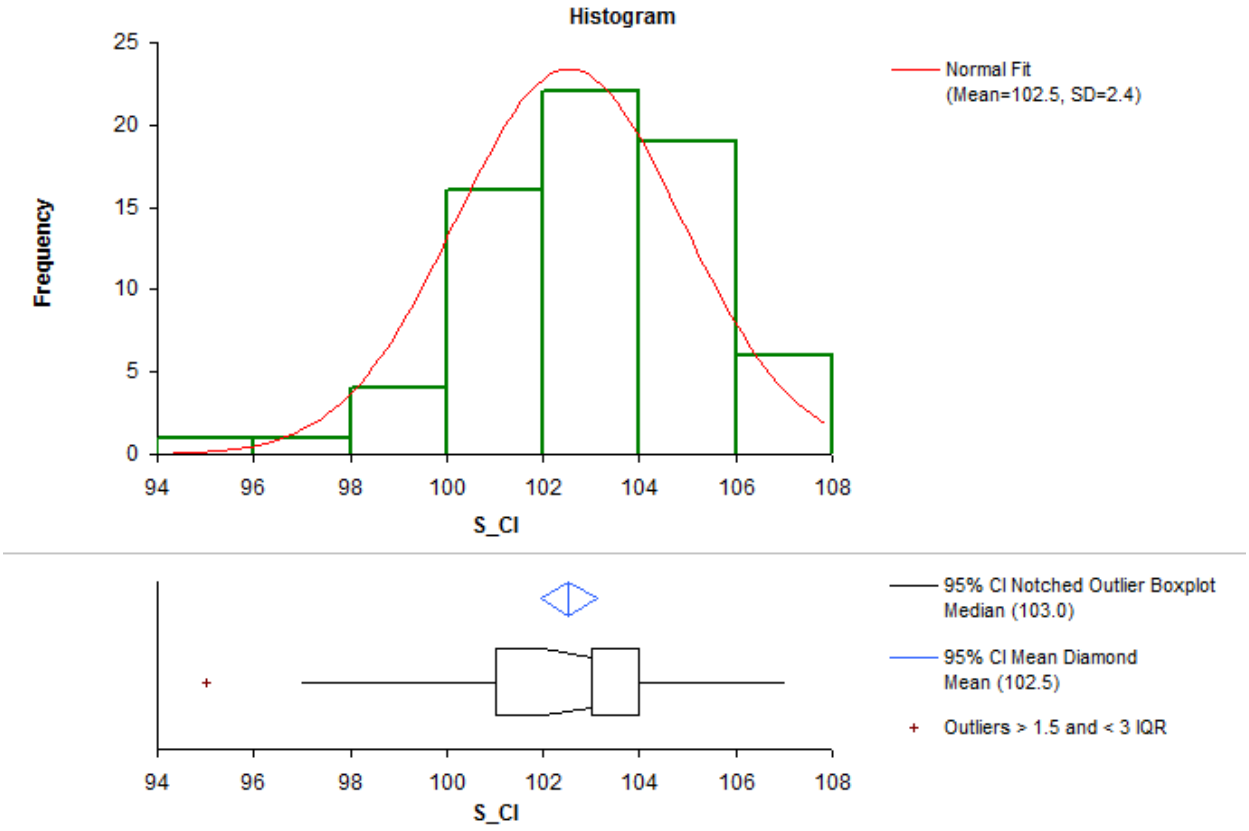
Histogram - natremie



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)		
Mean	4,38	Median	4,30
95% CI	4,29 to 4,46	97.1% CI	4,20 to 4,40
SE	0,042		
		Range	1,7
Variance	0,12	IQR	0,60
SD	0,35		
95% CI	0,30 to 0,42	Percentile	
		0th	3,50 (minimum)
CV	8,0%	25th	4,10 (1st quartile)
		50th	4,30 (median)
Skewness	0,24	75th	4,70 (3rd quartile)
Kurtosis	-0,23	100th	5,20 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,97		
p	0,108		

Obr. 9

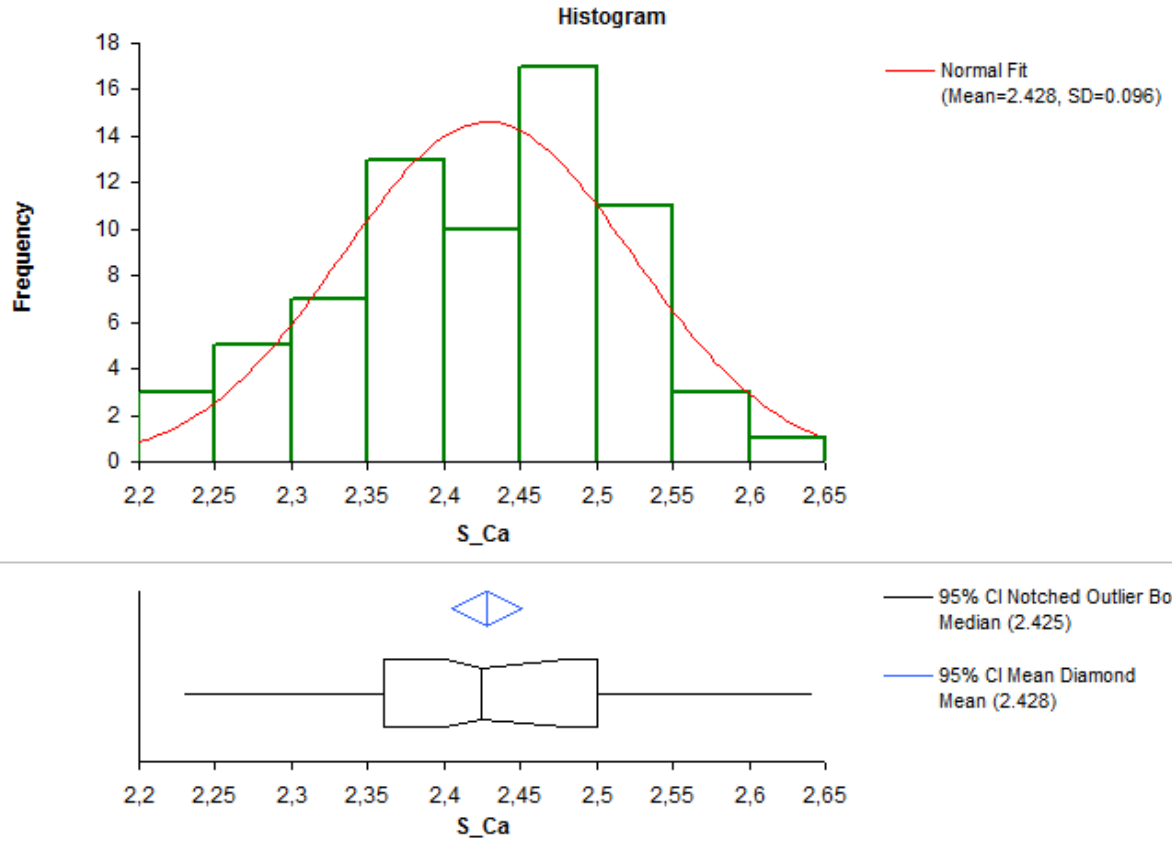
Histogram - kalemie



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)				
Mean	102,5		Median	103,0	
95% CI	102,0 to 103,1		97.1% CI	102,0 to 103,0	
SE	0,28				
			Range	12	
Variance	5,5		IQR	3,0	
SD	2,4				
95% CI	2,0 to 2,8		Percentile		
			0th	95,0	(minimum)
CV	2,3%		25th	101,0	(1st quartile)
			50th	103,0	(median)
Skewness	-0,60		75th	104,0	(3rd quartile)
Kurtosis	0,48		100th	107,0	(maximum)
Shapiro-Wilk W	0,96				
p	0,029				

Obr. 10

Histogram - chloremie



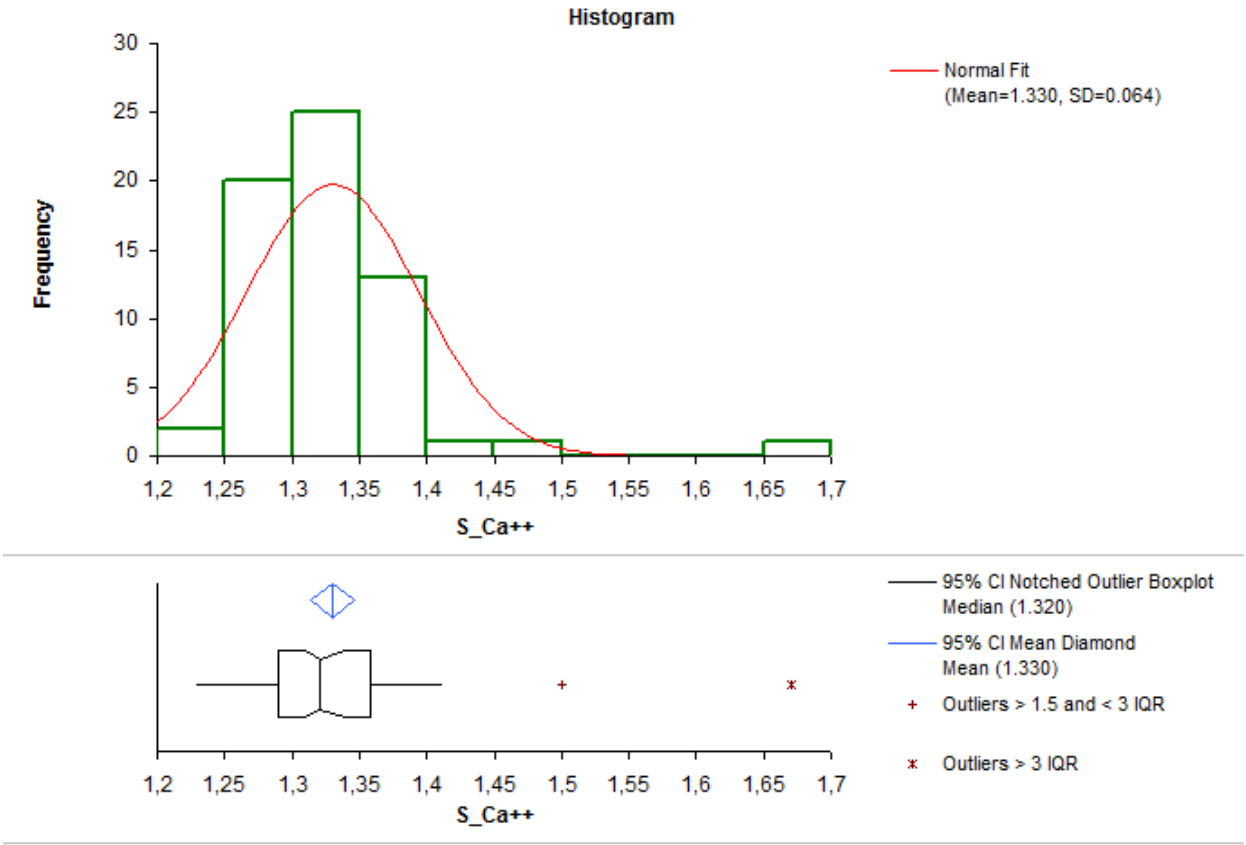
n	70
Mean	2,428
95% CI	2,406 to 2,451
SE	0,0114
Variance	0,009
SD	0,096
95% CI	0,082 to 0,115
CV	3,9%
Skewness	-0,15
Kurtosis	-0,54
Shapiro-Wilk W	0,98
p	0,413

Median	2,425
95.9% CI	2,400 to 2,480
Range	0,41
IQR	0,140

Percentile	
0th	2,230 (minimum)
25th	2,360 (1st quartile)
50th	2,425 (median)
75th	2,500 (3rd quartile)
100th	2,640 (maximum)

Obr. 11

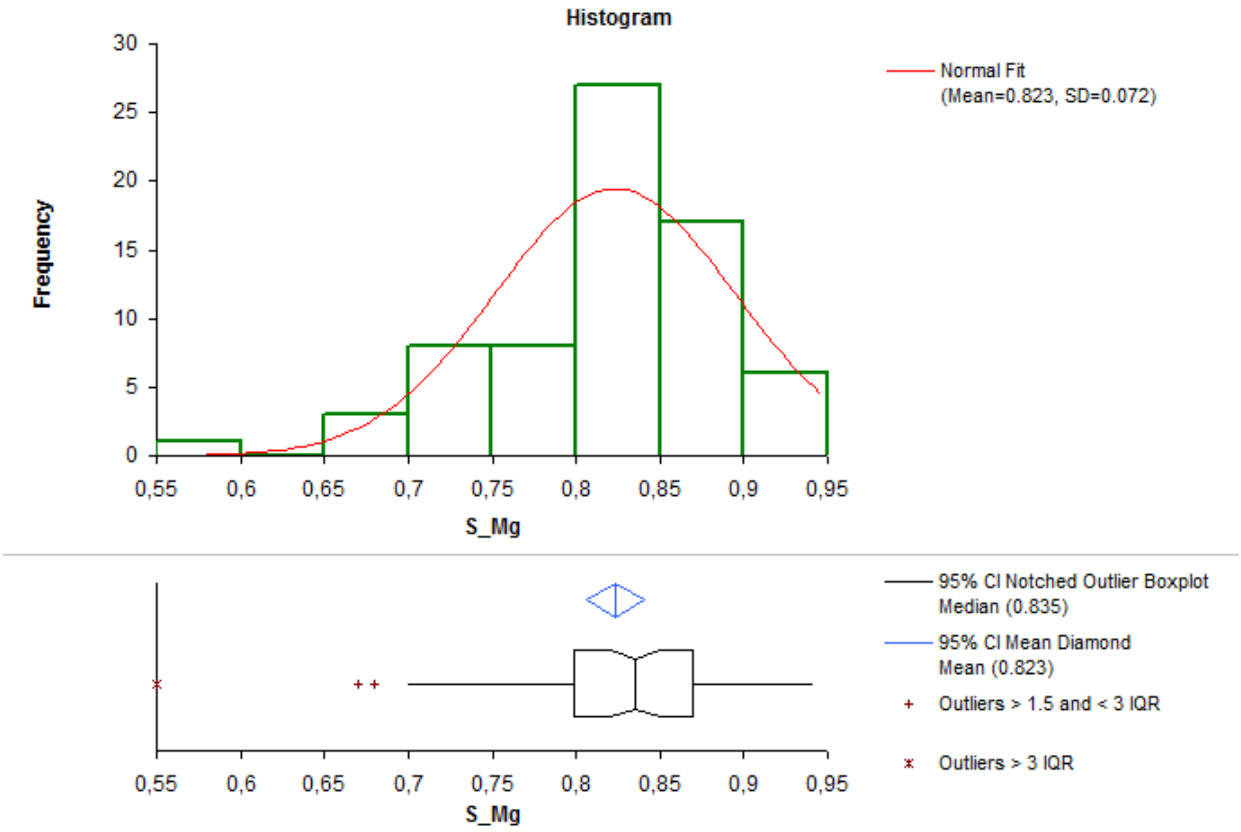
Histogram - kalcemie



n	63 (cases excluded: 7 due to missing values)		
Mean	1,330	Median	1,320
95% CI	1,314 to 1,346	95.7% CI	1,310 to 1,340
SE	0,0080		
		Range	0,44
Variance	0,004	IQR	0,068
SD	0,064		
95% CI	0,054 to 0,077	Percentile	
		0th	1,230 (minimum)
CV	4,8%	25th	1,290 (1st quartile)
		50th	1,320 (median)
Skewness	2,73	75th	1,358 (3rd quartile)
Kurtosis	12,66	100th	1,670 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,79		
p	<0.0001		

Obr. 12

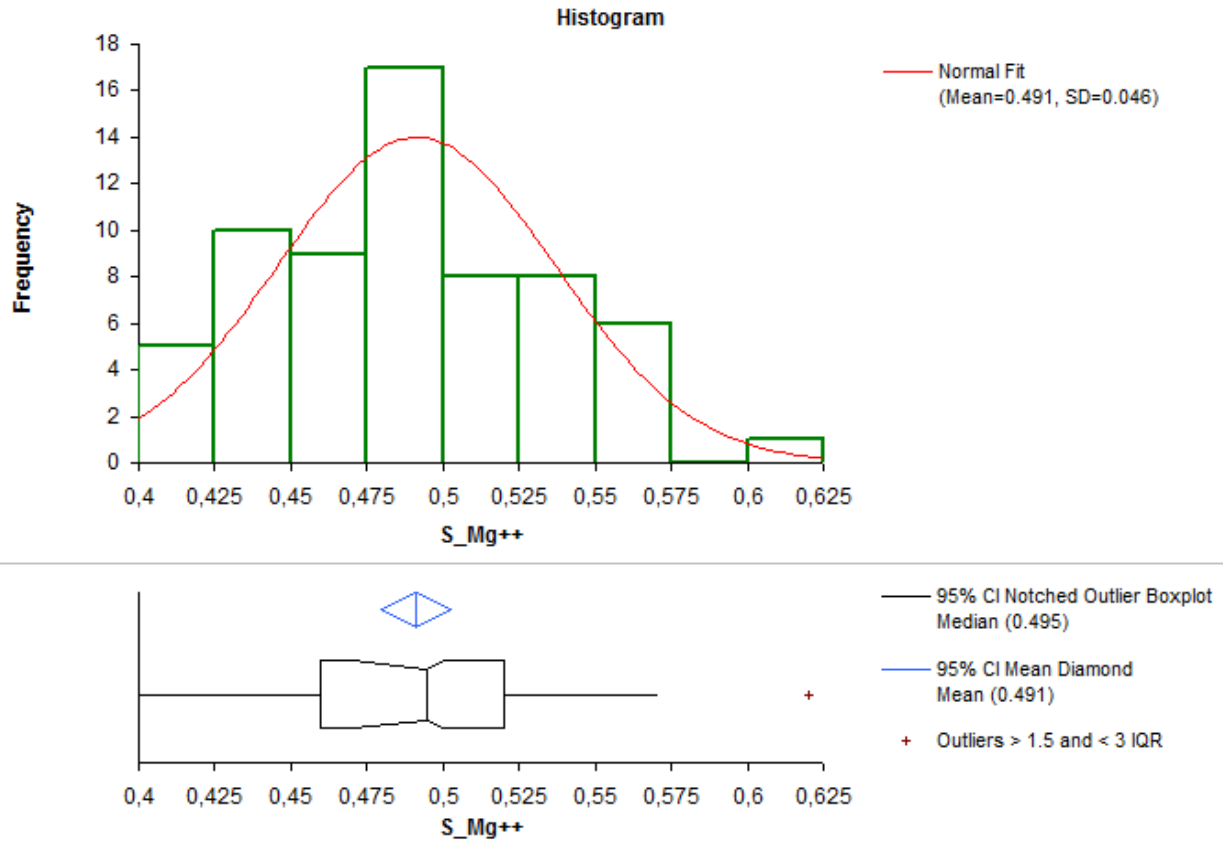
Histogram - ionizovaná kalcemie



n	70		
Mean	0,823	Median	0,835
95% CI	0,806 to 0,840	95.9% CI	0,820 to 0,850
SE	0,0086		
		Range	0,39
Variance	0,005	IQR	0,071
SD	0,072		
95% CI	0,062 to 0,086	Percentile	
		0th	0,550 (minimum)
CV	8,7%	25th	0,799 (1st quartile)
		50th	0,835 (median)
Skewness	-1,04	75th	0,870 (3rd quartile)
Kurtosis	2,02	100th	0,940 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,94		
p	0,001		

Obr. 13

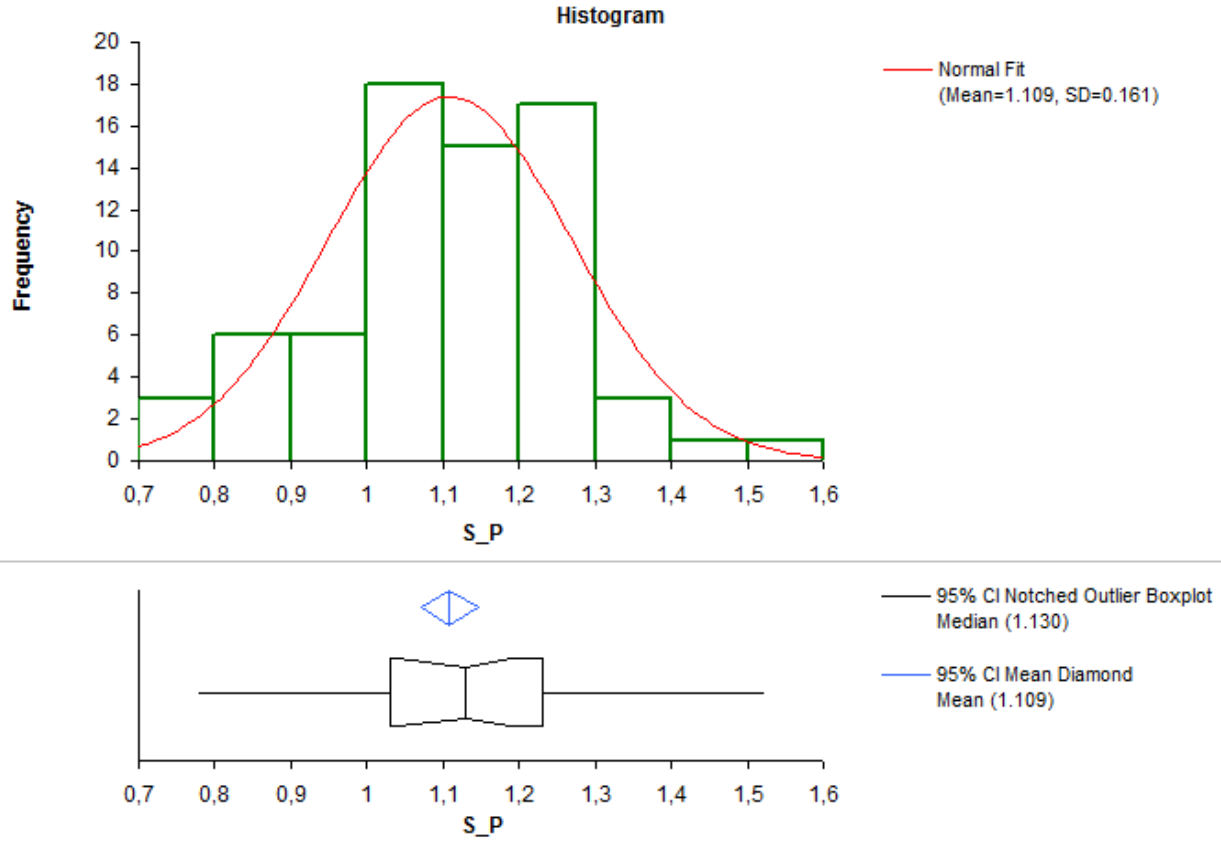
Histogram - magnezemie



n	64 (cases excluded: 6 due to missing values)		
Mean	0,491	Median	0,495
95% CI	0,480 to 0,503	96.7% CI	0,470 to 0,500
SE	0,0057		
		Range	0,22
Variance	0,002	IQR	0,060
SD	0,046		
95% CI	0,039 to 0,055	Percentile	
		0th	0,400 (minimum)
CV	9,3%	25th	0,460 (1st quartile)
		50th	0,495 (median)
Skewness	0,12	75th	0,520 (3rd quartile)
Kurtosis	-0,02	100th	0,620 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,98		
p	0,577		

Obr. 14

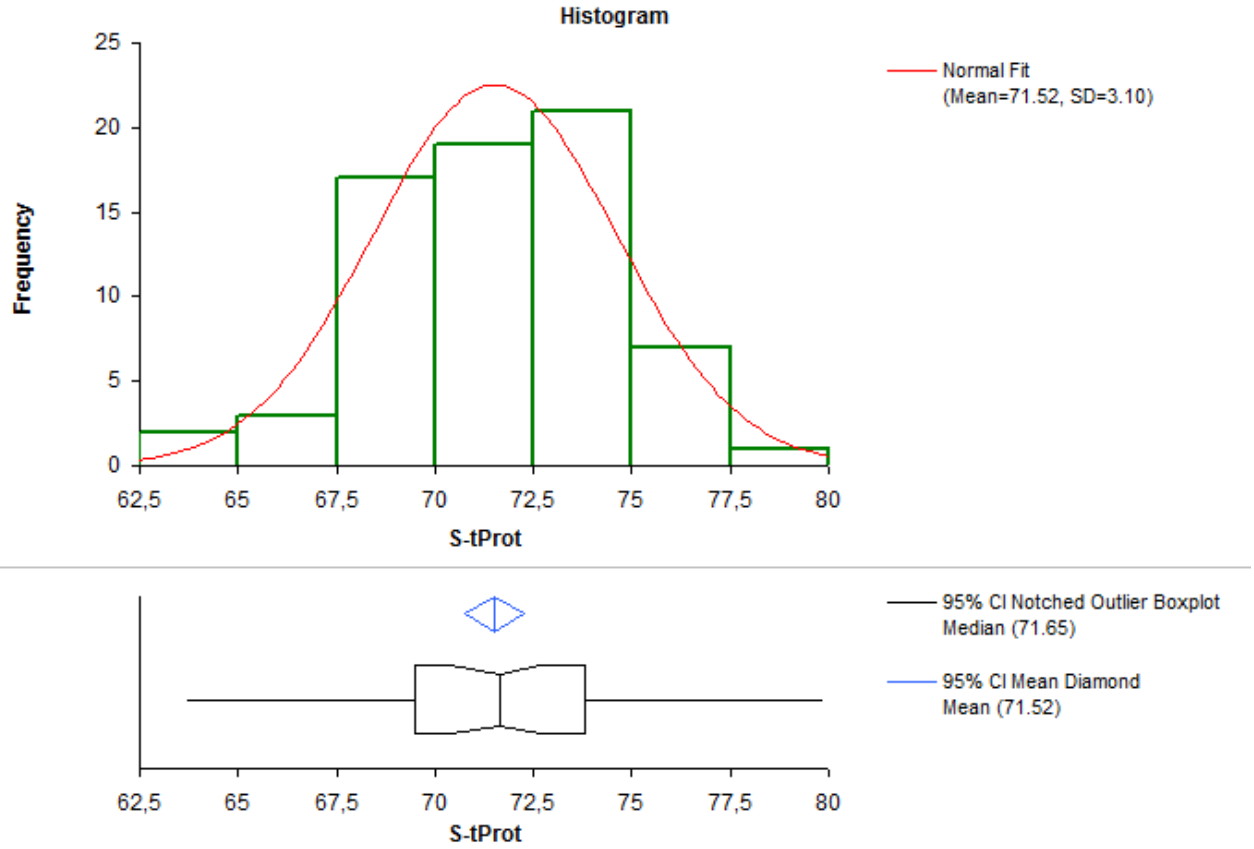
Histogram – ionizovaná magnezemie



n	70			
Mean	1,109		Median	1,130
95% CI	1,070 to 1,147		95.9% CI	1,040 to 1,190
SE	0,0192			
			Range	0,74
Variance	0,026		IQR	0,200
SD	0,161			
95% CI	0,138 to 0,193		Percentile	
			0th	0,780 (minimum)
CV	14,5%		25th	1,030 (1st quartile)
			50th	1,130 (median)
Skewness	-0,20		75th	1,230 (3rd quartile)
Kurtosis	-0,22		100th	1,520 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,97			
p	0,096			

Obr. 15

Histogram - fosfatemie



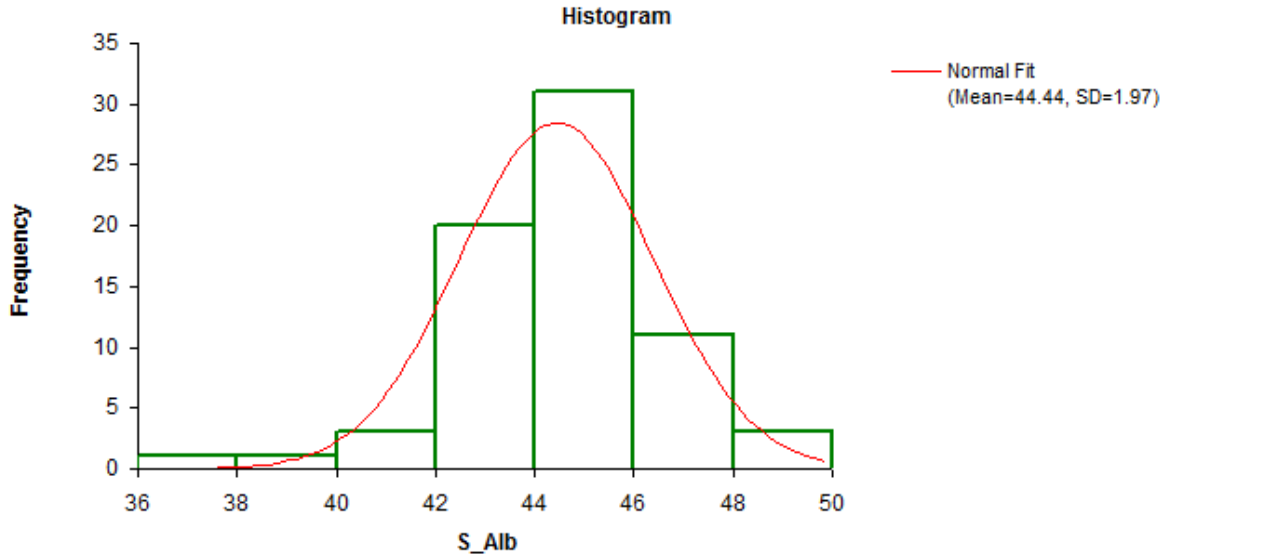
n	70
Mean	71,52
95% CI	70,78 to 72,26
SE	0,371
Variance	9,61
SD	3,10
95% CI	2,66 to 3,72
CV	4,3%
Skewness	-0,14
Kurtosis	-0,07
Shapiro-Wilk W	0,99
p	0,750

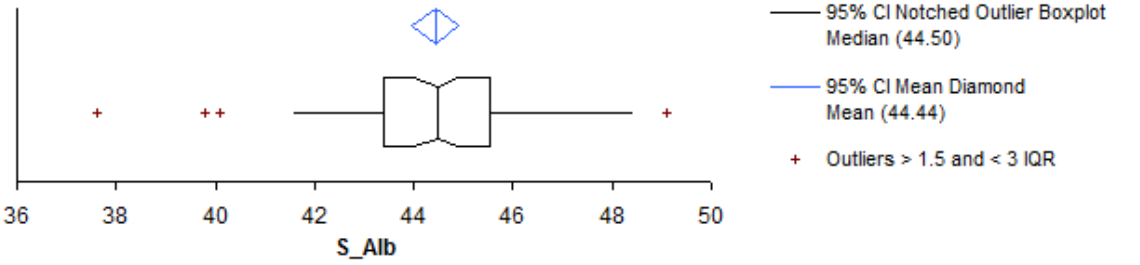
Median	71,65
95.9% CI	70,40 to 72,70
Range	16,1
IQR	4,33

Percentile	
0th	63,70 (minimum)
25th	69,48 (1st quartile)
50th	71,65 (median)
75th	73,81 (3rd quartile)
100th	79,80 (maximum)

Obr. 11

Histogram - proteinemie





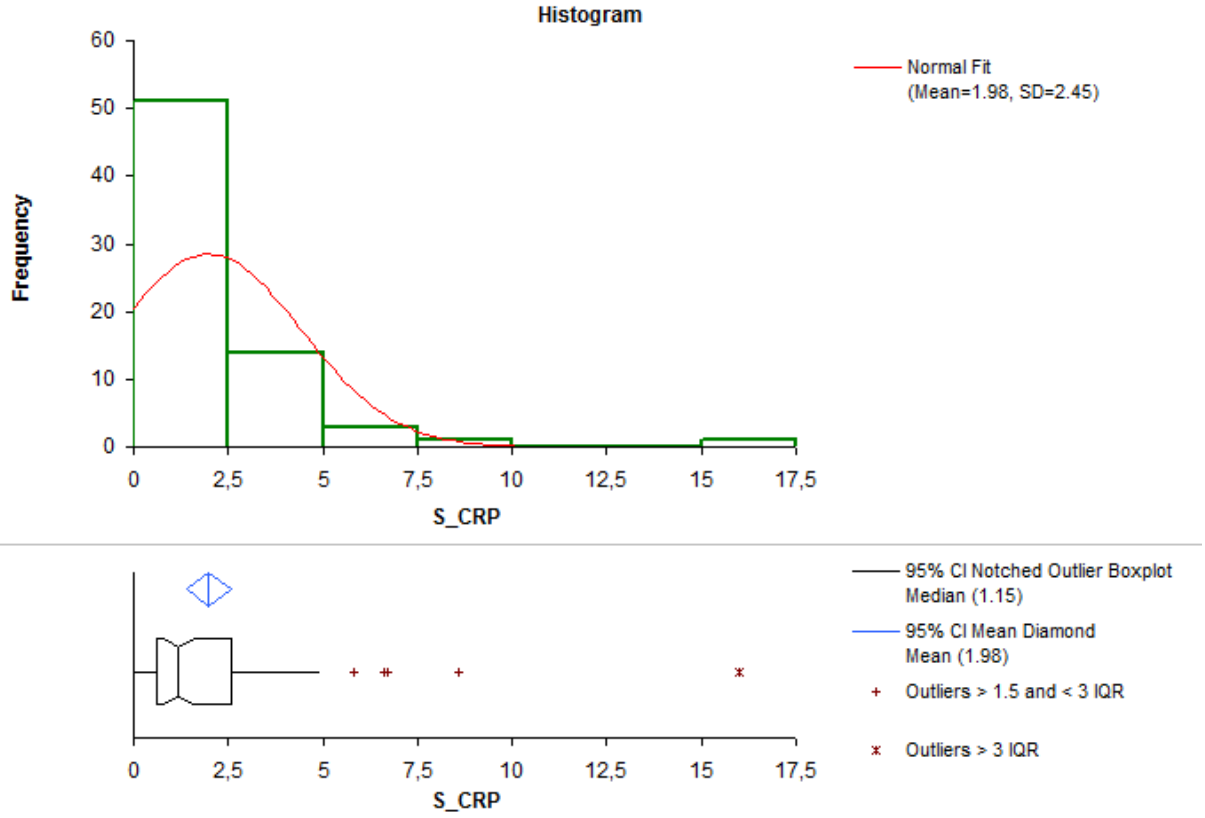
n	70
Mean	44,44
95% CI	43,97 to 44,91
SE	0,235
Variance	3,86
SD	1,97
95% CI	1,68 to 2,36
CV	4,4%
Skewness	-0,49
Kurtosis	1,67
Shapiro-Wilk W	0,97
p	0,114

Median	44,50
95.9% CI	44,00 to 44,90
Range	11,5
IQR	2,13

Percentile	
0th	37,60 (minimum)
25th	43,39 (1st quartile)
50th	44,50 (median)
75th	45,53 (3rd quartile)
100th	49,10 (maximum)

Obr. 12

Histogram - albuminemie



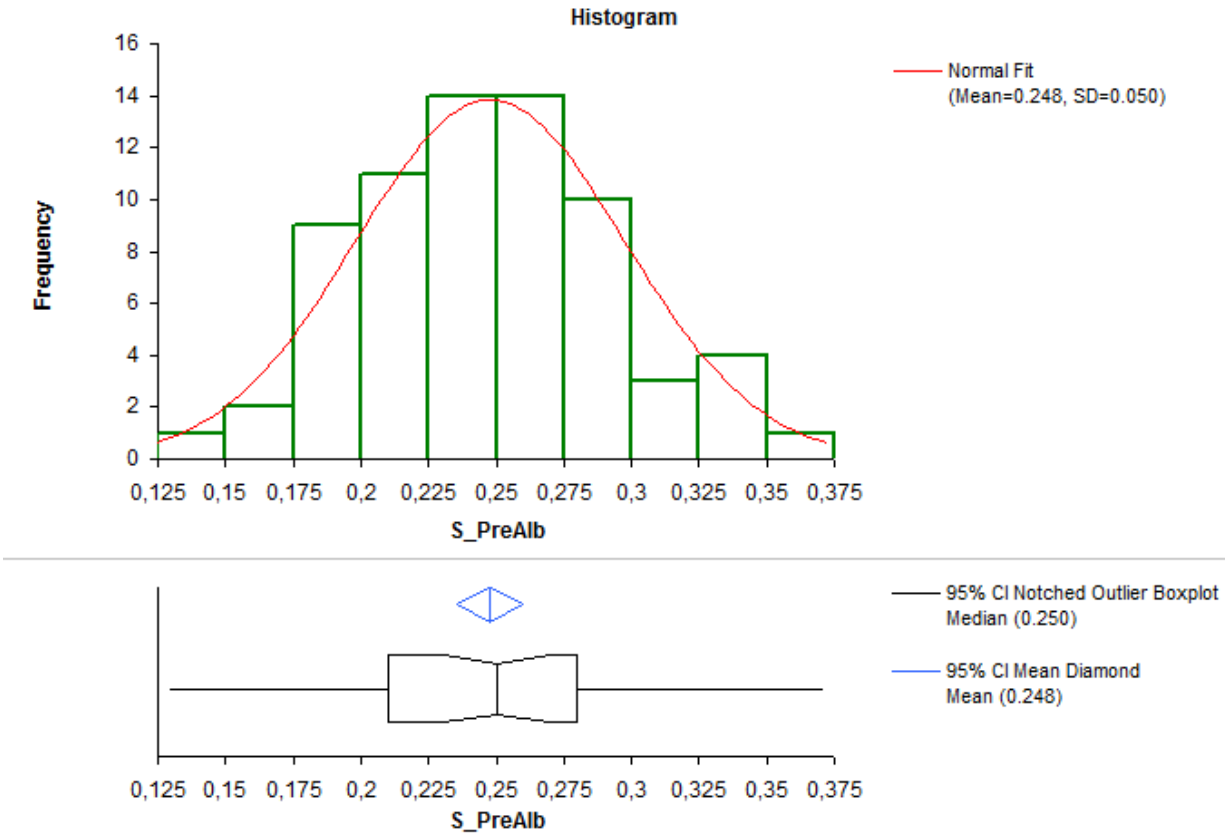
n	70
Mean	1,98
95% CI	1,39 to 2,56
SE	0,293
Variance	6,02
SD	2,45
95% CI	2,10 to 2,94
CV	124,1%
Skewness	3,33
Kurtosis	15,27
Shapiro-Wilk W	0,66
p	<0.0001

Median	1,15
95.9% CI	0,80 to 1,60
Range	16,0
IQR	2,00

Percentile	
0th	0,00 (minimum)
25th	0,60 (1st quartile)
50th	1,15 (median)
75th	2,60 (3rd quartile)
100th	16,00 (maximum)

Obr. 13

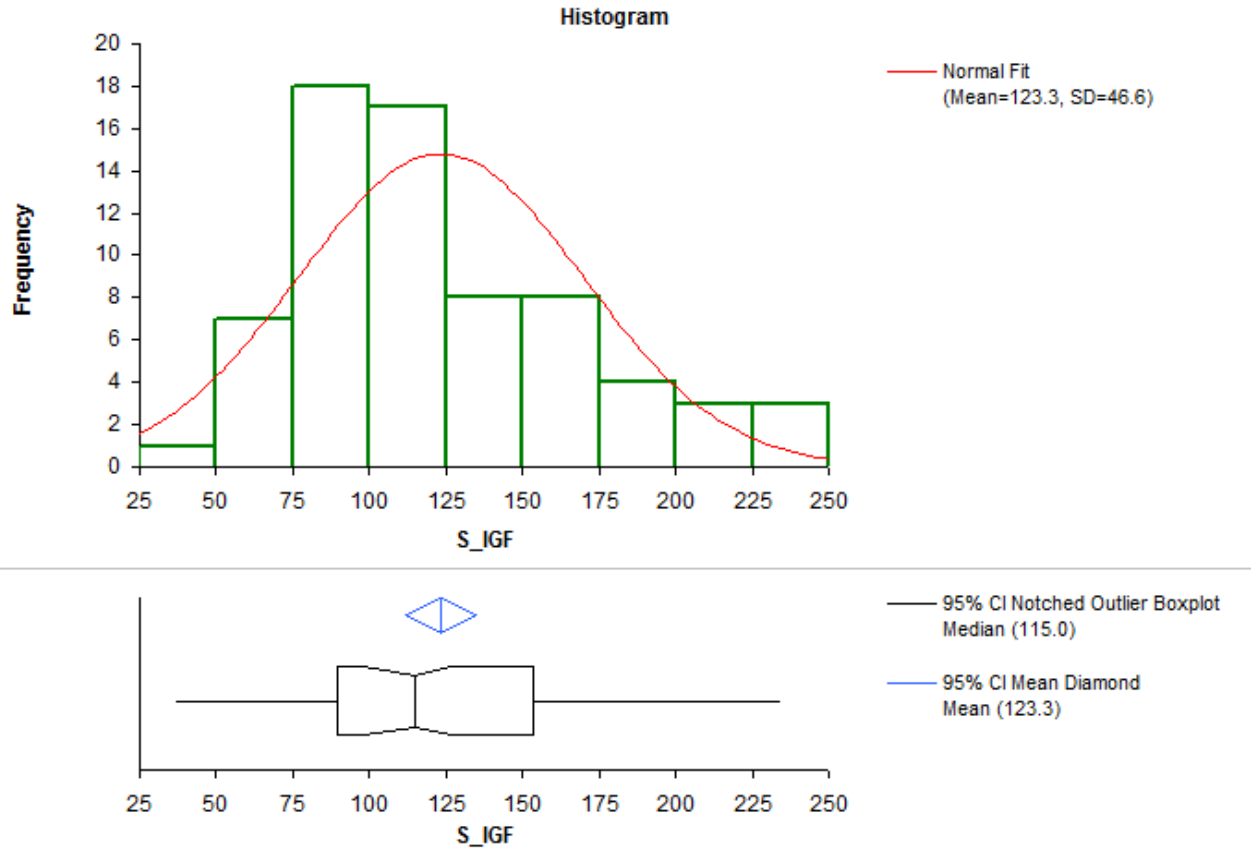
Histogram – C-reaktivní protein



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)		
Mean	0,248	Median	0,250
95% CI	0,236 to 0,260	97.1% CI	0,230 to 0,270
SE	0,0060		
		Range	0,24
Variance	0,002	IQR	0,070
SD	0,050		
95% CI	0,043 to 0,060	Percentile	
		0th	0,130 (minimum)
CV	20,1%	25th	0,210 (1st quartile)
		50th	0,250 (median)
Skewness	0,18	75th	0,280 (3rd quartile)
Kurtosis	-0,21	100th	0,370 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,98		
p	0,504		

Obr. 14

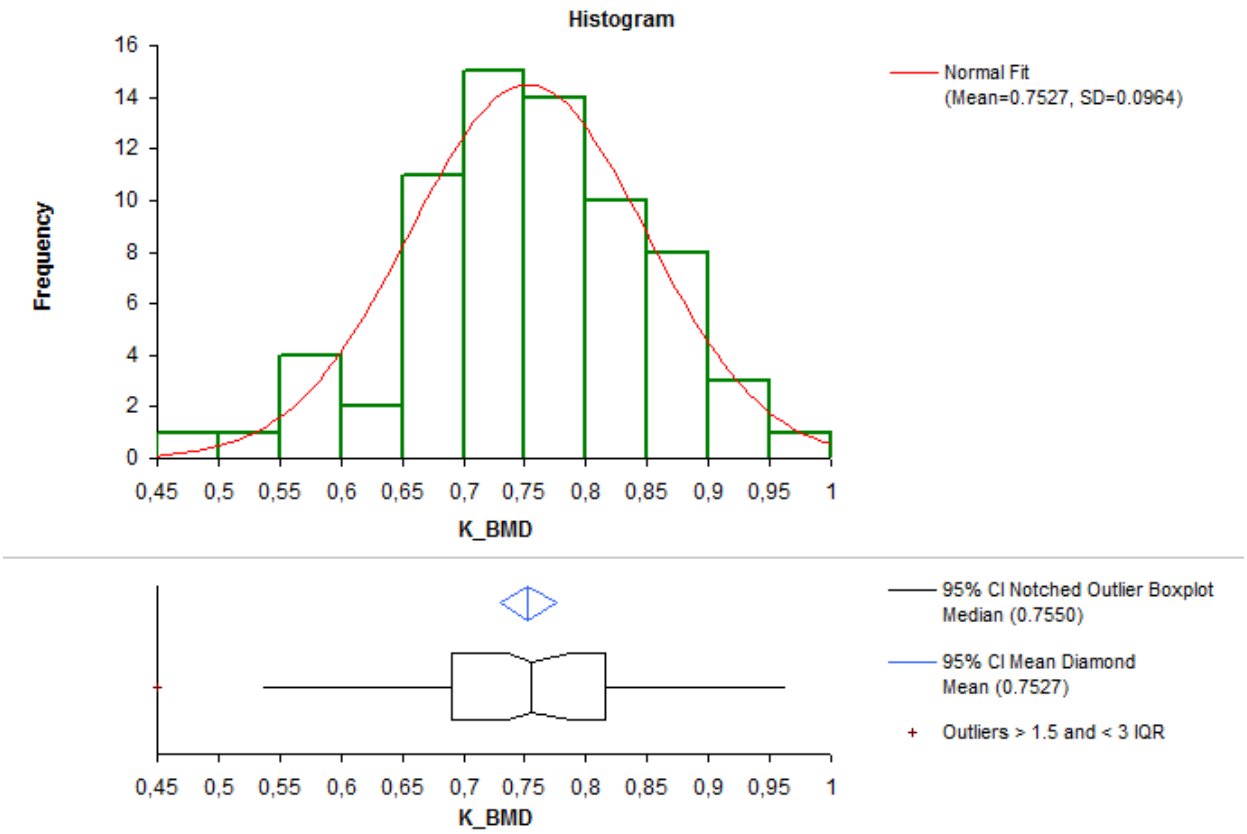
Histogram – prealbuminemie



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)		
Mean	123,3	Median	115,0
95% CI	112,1 to 134,5	97.1% CI	98,0 to 127,0
SE	5,61		
		Range	197
Variance	2167,8	IQR	64,3
SD	46,6		
95% CI	39,9 to 55,9	Percentile	
		0th	37,0 (minimum)
CV	37,8%	25th	89,3 (1st quartile)
		50th	115,0 (median)
Skewness	0,72	75th	153,7 (3rd quartile)
Kurtosis	-0,19	100th	234,0 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,94		
p	0,003		

Obr. 15

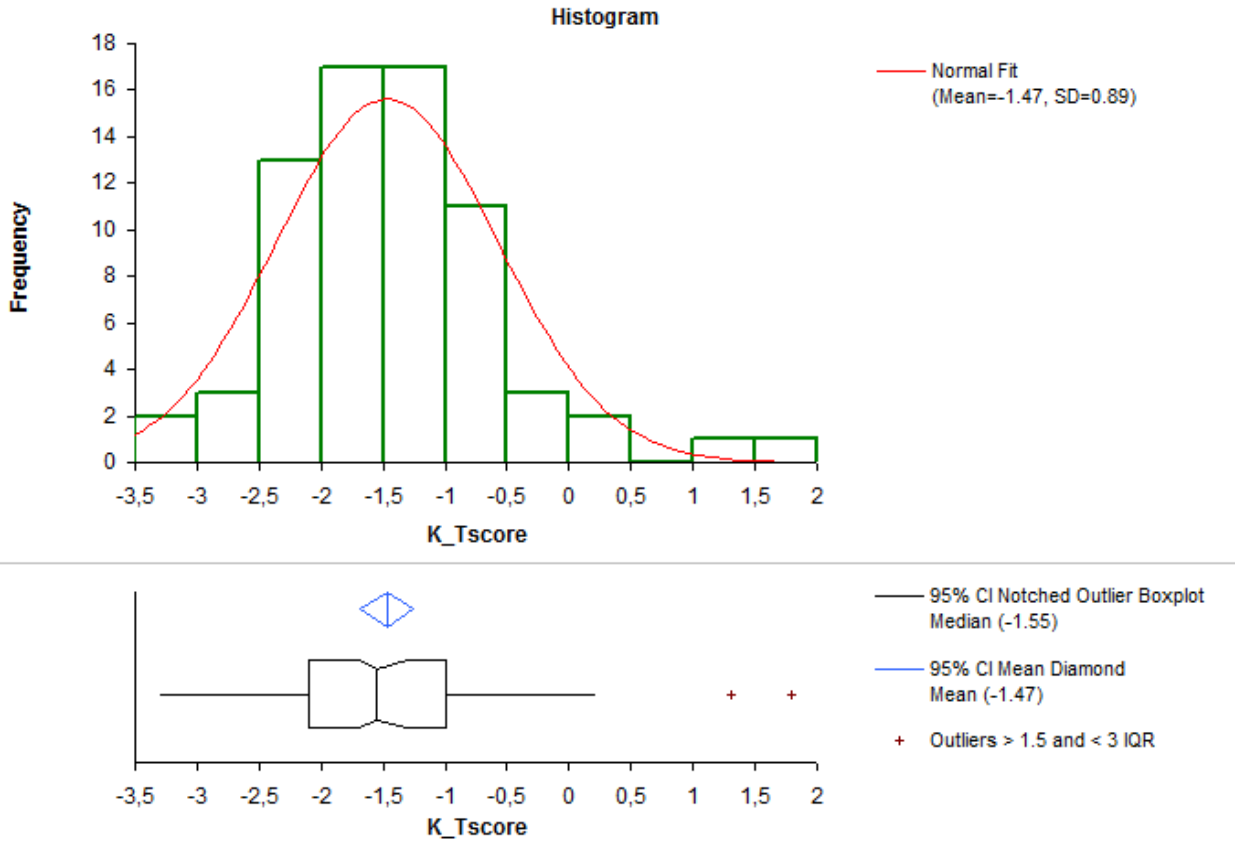
Histogram – sérový inzulin-růstový faktor 1



n	70			
Mean	0,7527		Median	0,7550
95% CI	0,7297 to 0,7756		95.9% CI	0,7360 to 0,7870
SE	0,01152			
			Range	0,511
Variance	0,0093		IQR	0,1245
SD	0,0964			
95% CI	0,0826 to 0,1156		Percentile	
			0th	0,4500 (minimum)
CV	12,8%		25th	0,6907 (1st quartile)
			50th	0,7550 (median)
Skewness	-0,47		75th	0,8152 (3rd quartile)
Kurtosis	0,70		100th	0,9610 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,98			
p	0,495			

Obr. 16

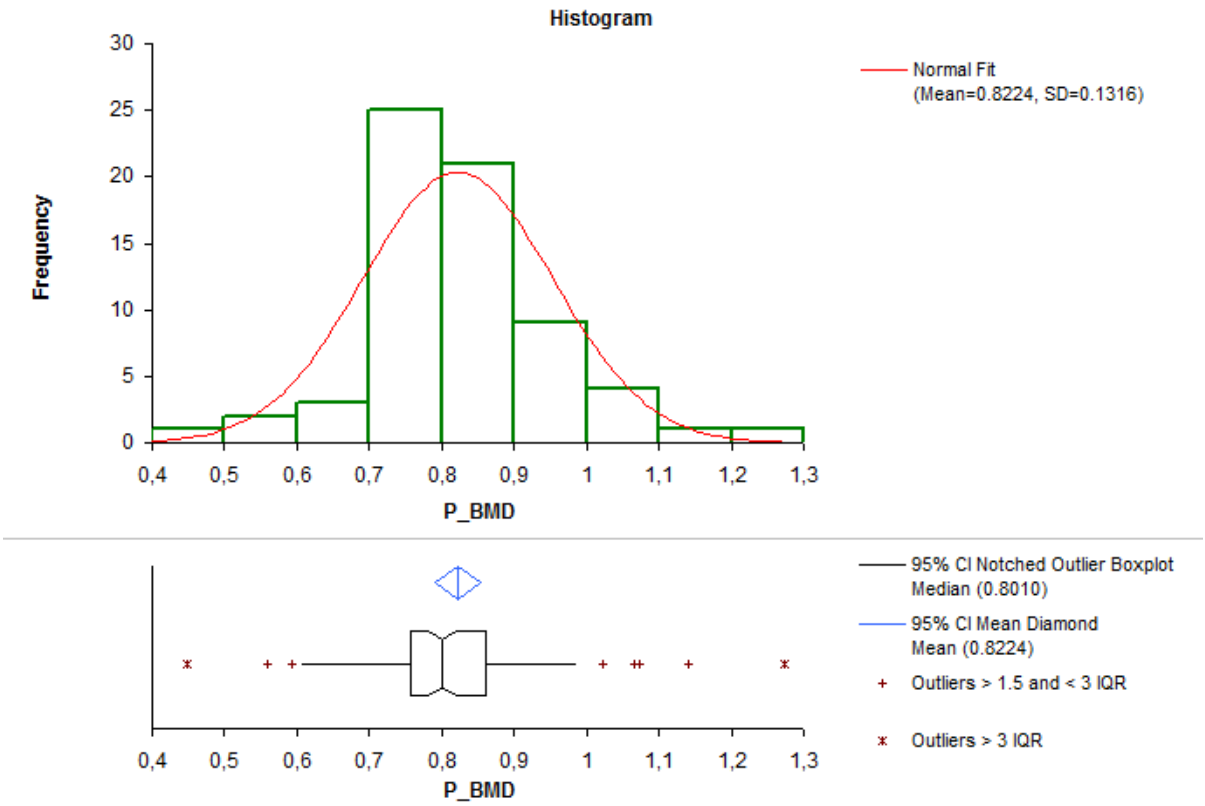
Histogram – kostní denzita – kyčle (g/cm^2)



n	70			
Mean	-1,47		Median	-1,55
95% CI	-1,68 to -1,25		95.9% CI	-1,70 to -1,30
SE	0,107			
			Range	5,1
Variance	0,80		IQR	1,10
SD	0,89			
95% CI	0,77 to 1,07		Percentile	
			0th	-3,30 (minimum)
CV	-60,9%		25th	-2,10 (1st quartile)
			50th	-1,55 (median)
Skewness	0,99		75th	-1,00 (3rd quartile)
Kurtosis	2,55		100th	1,80 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,94			
p	0,004			

Obr. 17

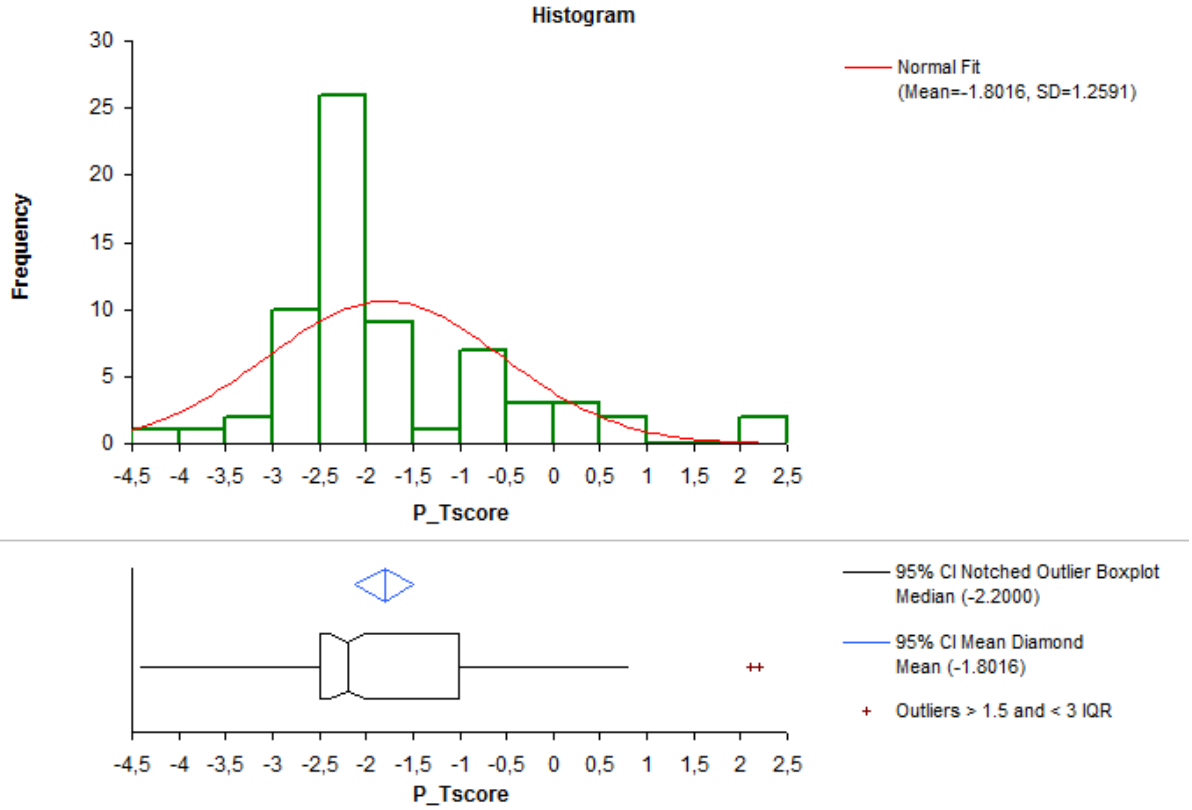
Histogram – Tscore kostní denzitometrie – kyčle



n	67 (cases excluded: 3 due to missing values)		
Mean	0,8224	Median	0,8010
95% CI	0,7903 to 0,8545	95.0% CI	0,7810 to 0,8200
SE	0,01608		
		Range	0,826
Variance	0,0173	IQR	0,1025
SD	0,1316		
95% CI	0,1125 to 0,1586	Percentile	
		0th	0,4480 (minimum)
CV	16,0%	25th	0,7578 (1st quartile)
		50th	0,8010 (median)
Skewness	0,62	75th	0,8603 (3rd quartile)
Kurtosis	2,28	100th	1,2740 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,93		
p	0,001		

Obr. 18

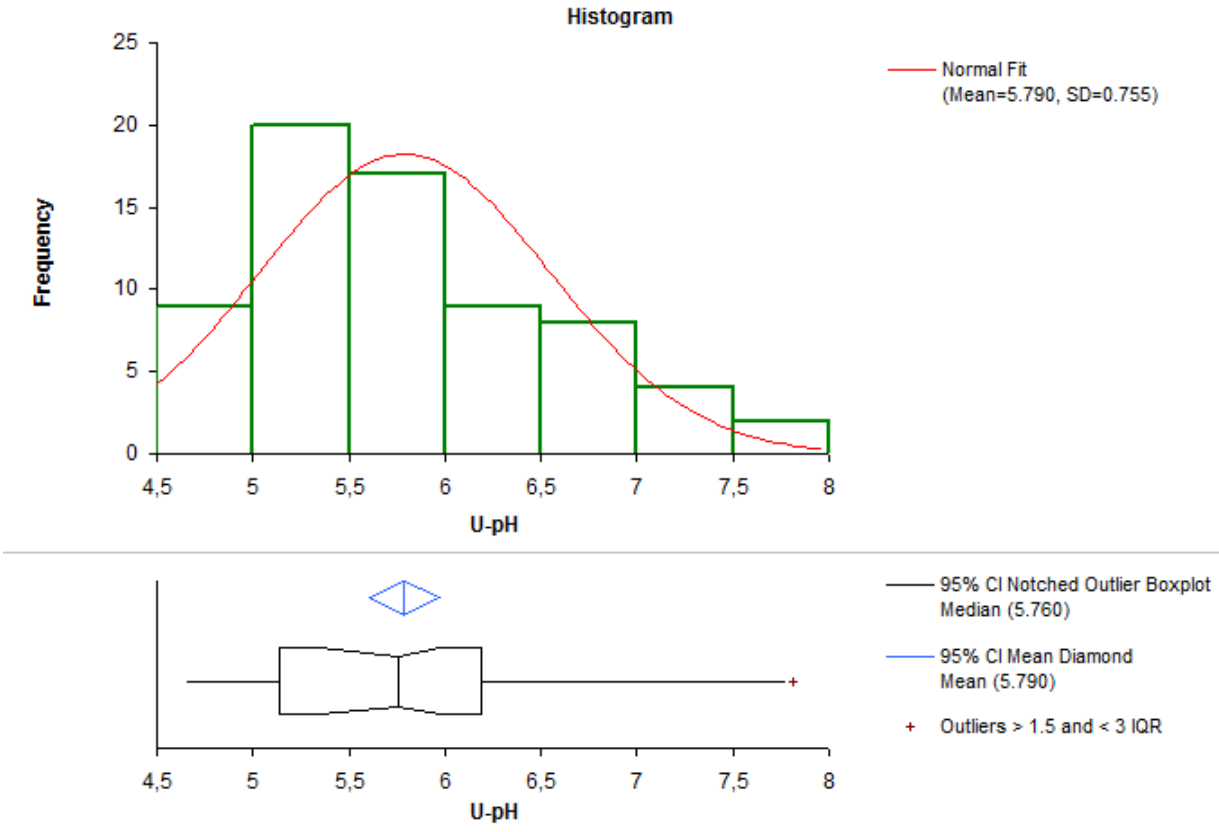
Histogram – kostní denzita – páteře (g/cm^2)



n	67 (cases excluded: 3 due to missing values)		
Mean	-1,8016	Median	-2,2000
95% CI	-2,1087 to -1,4945	95.0% CI	-2,4000 to -2,0000
SE	0,15383		
		Range	6,600
Variance	1,5854	IQR	1,4833
SD	1,2591		
95% CI	1,0762 to 1,5176	Percentile	
		0th	-4,4000 (minimum)
CV	-69,9%	25th	-2,5000 (1st quartile)
		50th	-2,2000 (median)
Skewness	1,17	75th	-1,0167 (3rd quartile)
Kurtosis	1,70	100th	2,2000 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,89		
p	<0.0001		

Obr. 19

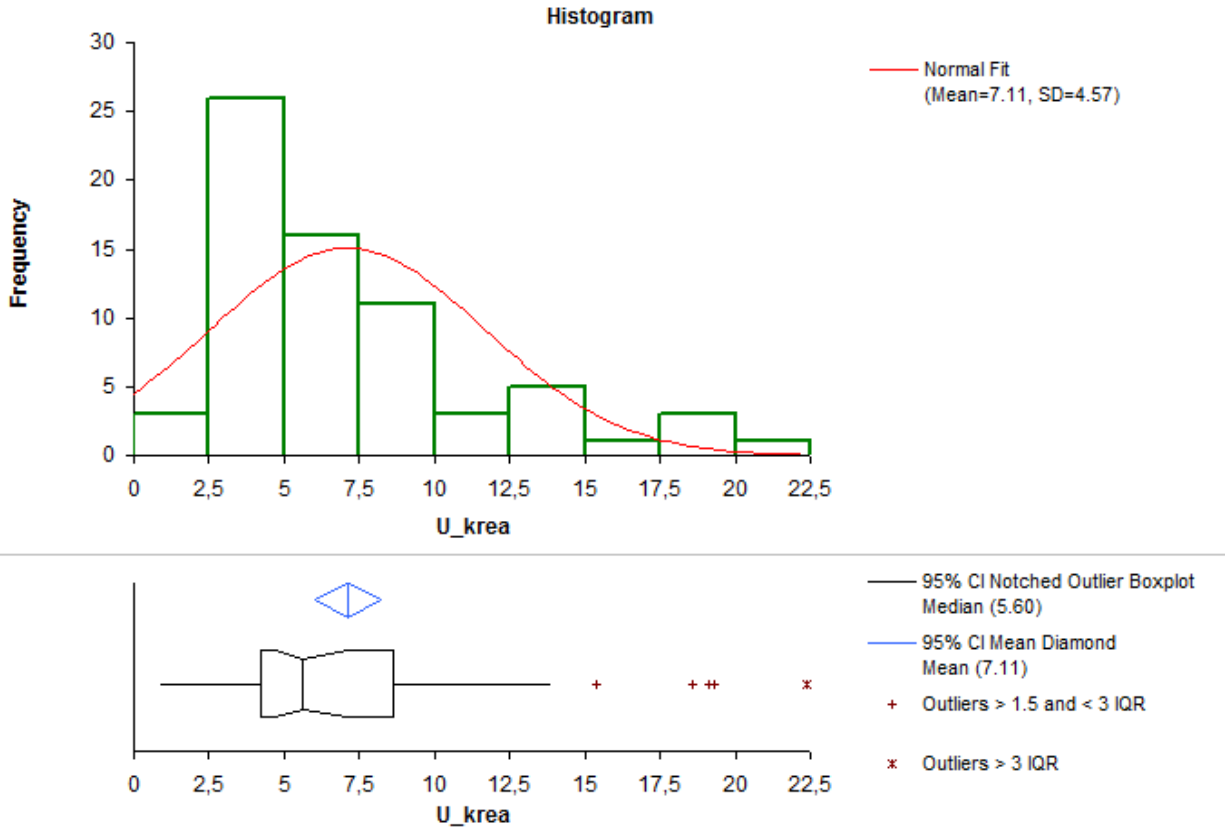
Histogram – Tscore kostní denzitometrie – páteř



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)		
Mean	5,790	Median	5,760
95% CI	5,608 to 5,971	97.1% CI	5,340 to 5,970
SE	0,0909		
		Range	3,15
Variance	0,570	IQR	1,057
SD	0,755		
95% CI	0,647 to 0,907	Percentile	
		0th	4,660 (minimum)
CV	13,0%	25th	5,137 (1st quartile)
		50th	5,760 (median)
Skewness	0,70	75th	6,193 (3rd quartile)
Kurtosis	-0,09	100th	7,810 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,95		
p	0,005		

Obr. 20

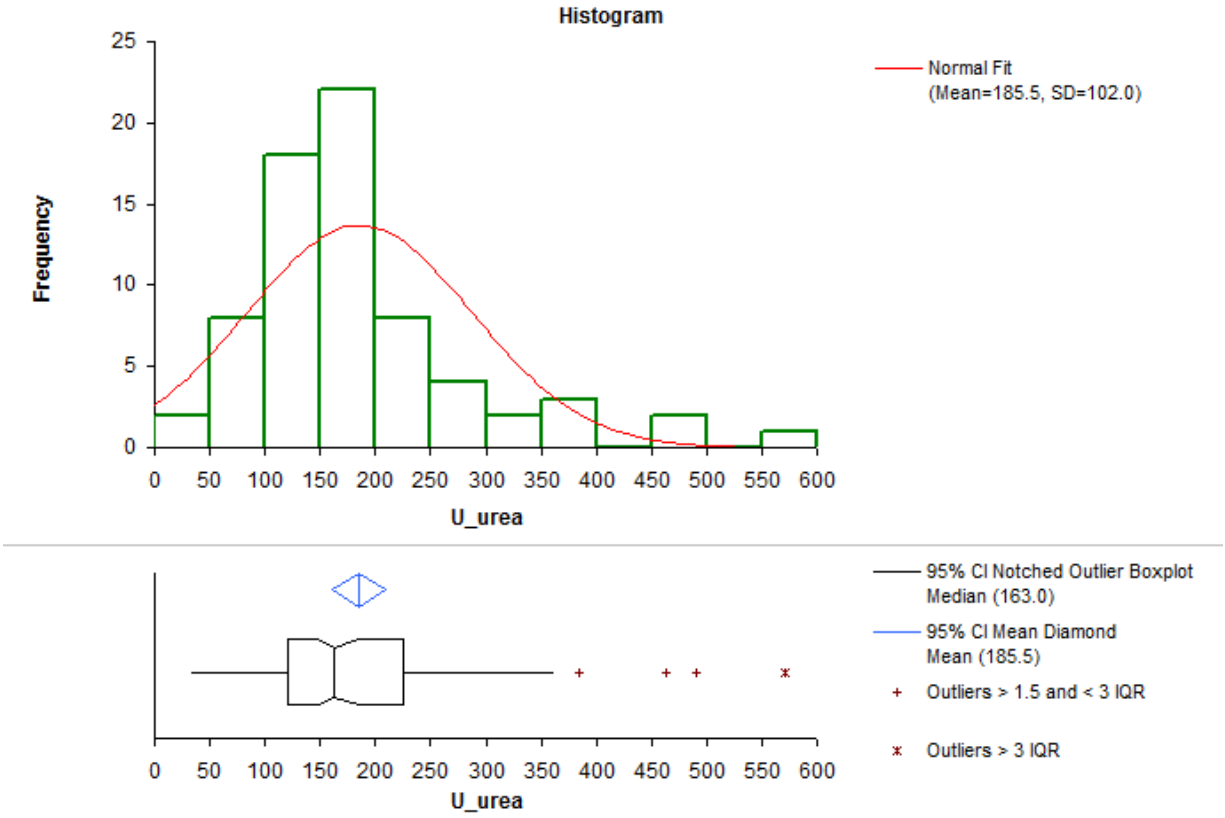
Histogram – pH moče (fyziologické rozmezí 5-7)



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)		
Mean	7,11	Median	5,60
95% CI	6,01 to 8,20	97.1% CI	4,70 to 7,10
SE	0,550		
		Range	21,5
Variance	20,88	IQR	4,43
SD	4,57		
95% CI	3,91 to 5,49	Percentile	
		0th	0,90 (minimum)
CV	64,3%	25th	4,20 (1st quartile)
		50th	5,60 (median)
Skewness	1,46	75th	8,63 (3rd quartile)
Kurtosis	1,89	100th	22,40 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,86		
p	<0.0001		

Obr. 21

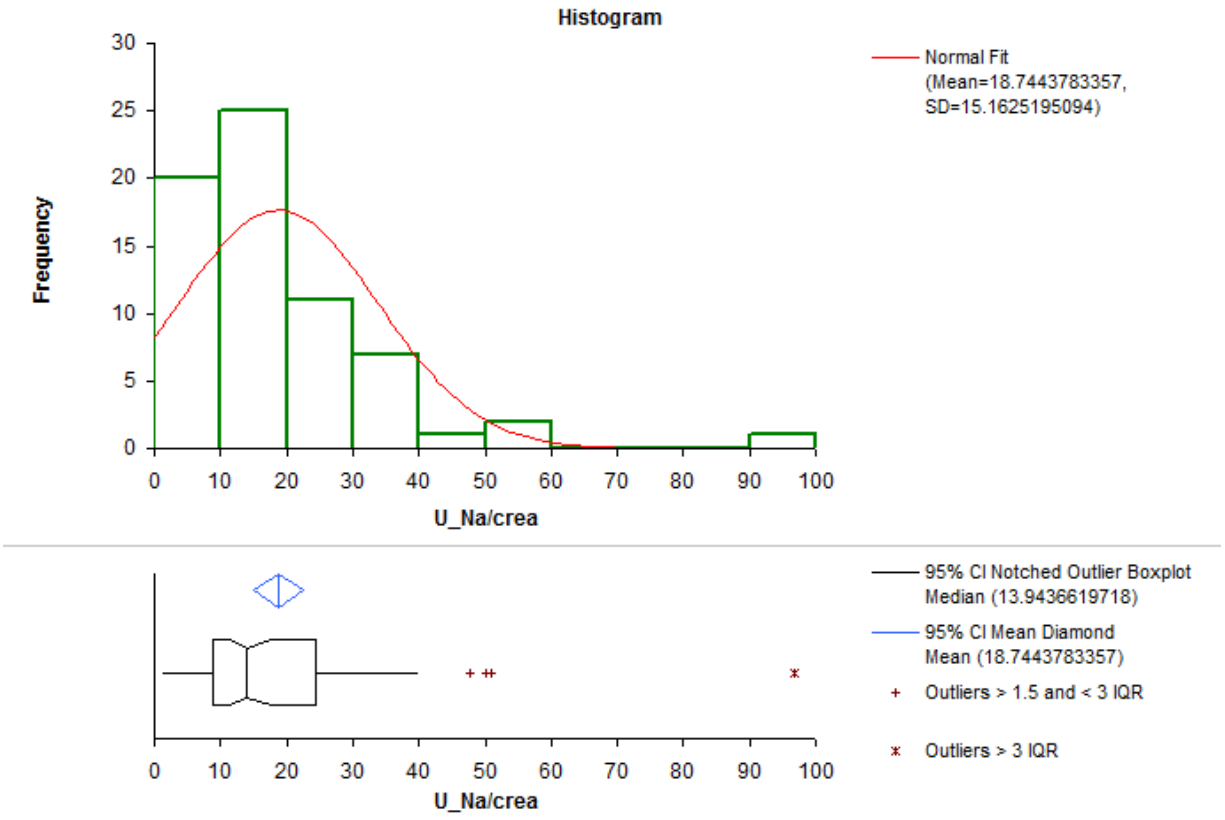
Histogram – kreatinurie (mmol/l)



n	70			
Mean	185,5	Median	163,0	
95% CI	161,2 to 209,8	95.9% CI	148,0 to 185,0	
SE	12,19			
		Range	537	
Variance	10400,1	IQR	104,4	
SD	102,0			
95% CI	87,4 to 122,4	Percentile		
		0th	34,0	(minimum)
CV	55,0%	25th	121,2	(1st quartile)
		50th	163,0	(median)
Skewness	1,61	75th	225,6	(3rd quartile)
Kurtosis	3,23	100th	571,0	(maximum)
Shapiro-Wilk W	0,87			
p	<0.0001			

Obr. 22

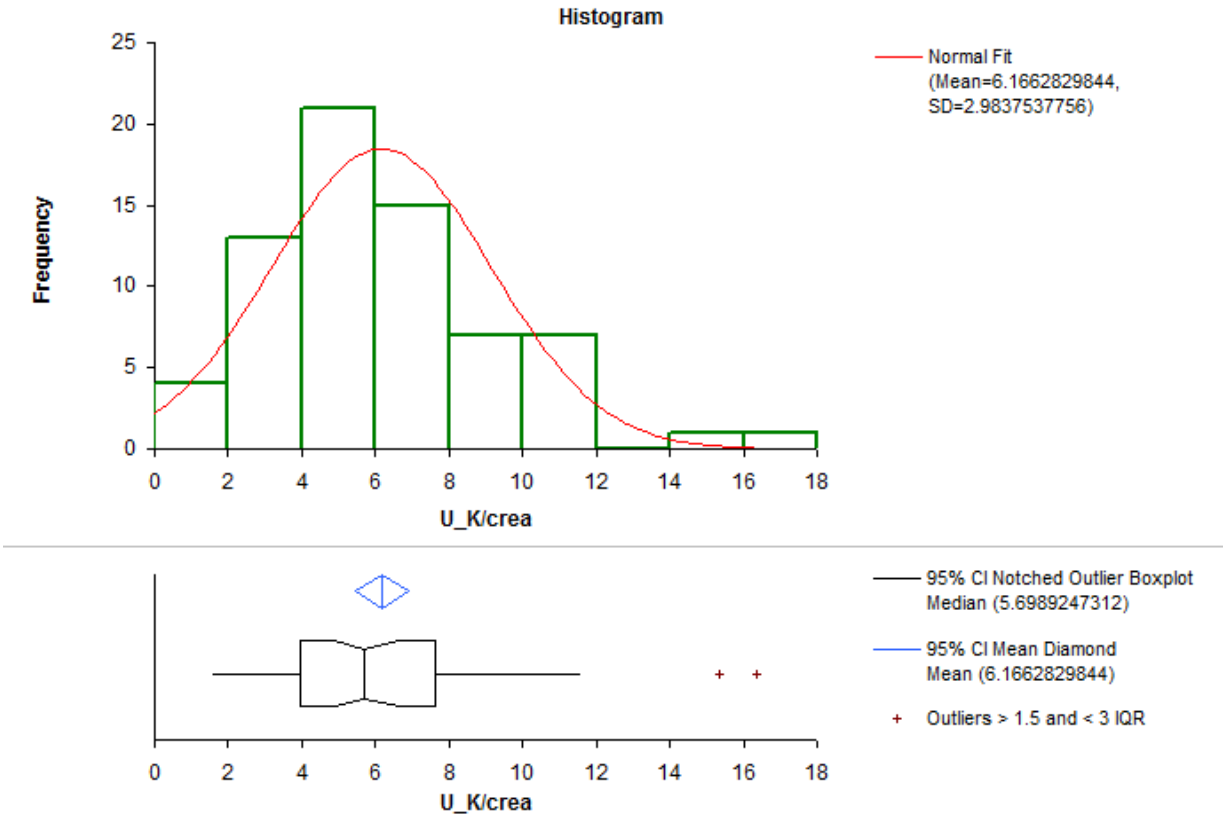
Histogram – močová urea (mmol/l)



n	67	(cases excluded: 3 due to missing values)			
Mean	18,7444		Median	13,9437	
95% CI	15,0459	22,4428	95.0% CI	11,1765	17,5676
SE	1,8524				
			Range	95,3226	
Variance	229,9020		IQR	15,4612	
SD	15,1625				
95% CI	12,9593	18,2753	Percentile		
			0th	1,3441	(minimum)
CV	80,9%		25th	8,8175	(1st quartile)
			50th	13,9437	(median)
Skewness	2,50		75th	24,2787	(3rd quartile)
Kurtosis	9,69		100th	96,6667	(maximum)
Shapiro-Wilk W	0,78				
p	<0.0001				

Obr. 23

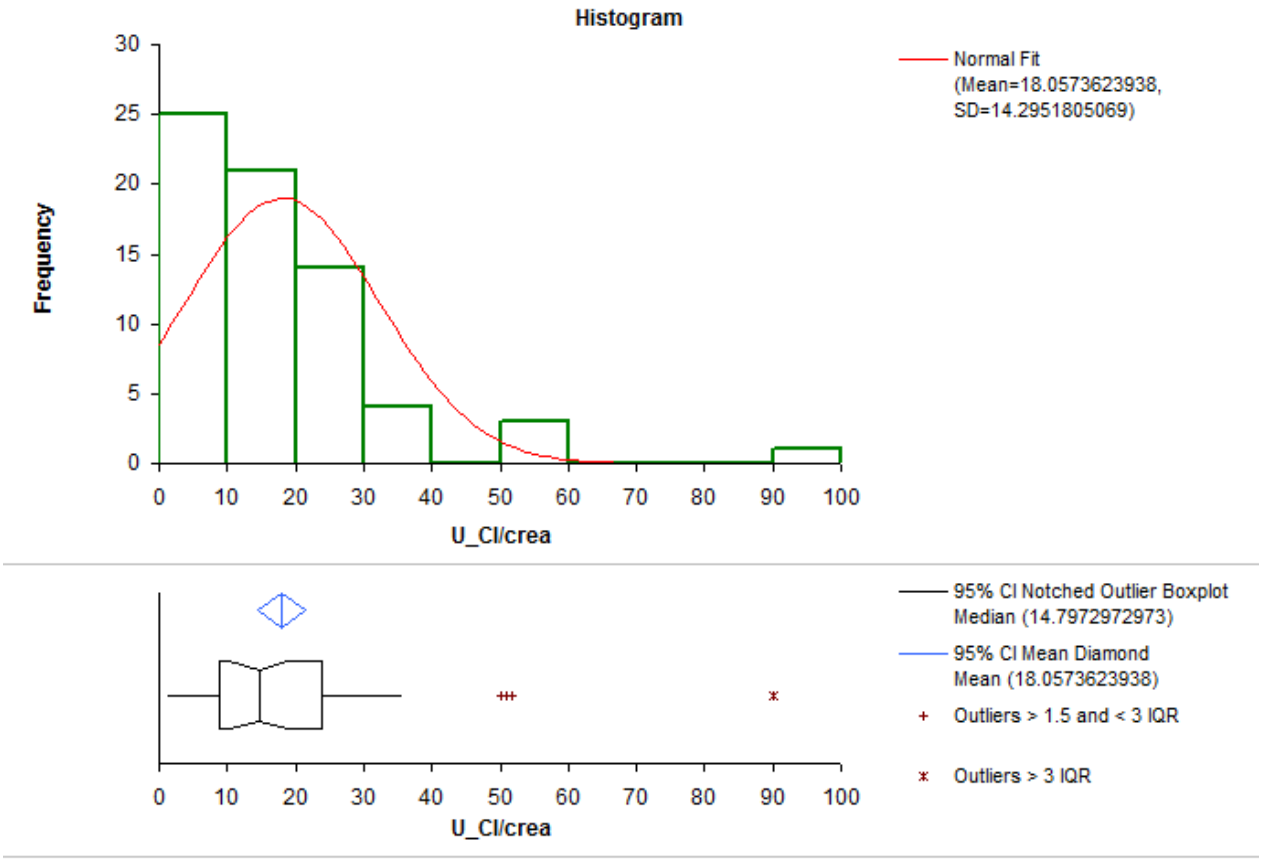
Histogram – odpad natria do moči



n	69	(cases excluded: 1 due to missing values)			
Mean	6,1663		Median	5,6989	
95% CI	5,4495	6,8831	97.1% CI	4,8718	6,6667
SE	0,3592				
			Range	14,7639	
Variance	8,9028		IQR	3,6678	
SD	2,9838				
95% CI	2,5557	3,5855	Percentile		
			0th	1,6129	(minimum)
CV	48,4%		25th	3,9487	(1st quartile)
			50th	5,6989	(median)
Skewness	1,03		75th	7,6165	(3rd quartile)
Kurtosis	1,68		100th	16,3768	(maximum)
Shapiro-Wilk W	0,94				
p	0,002				

Obr. 24

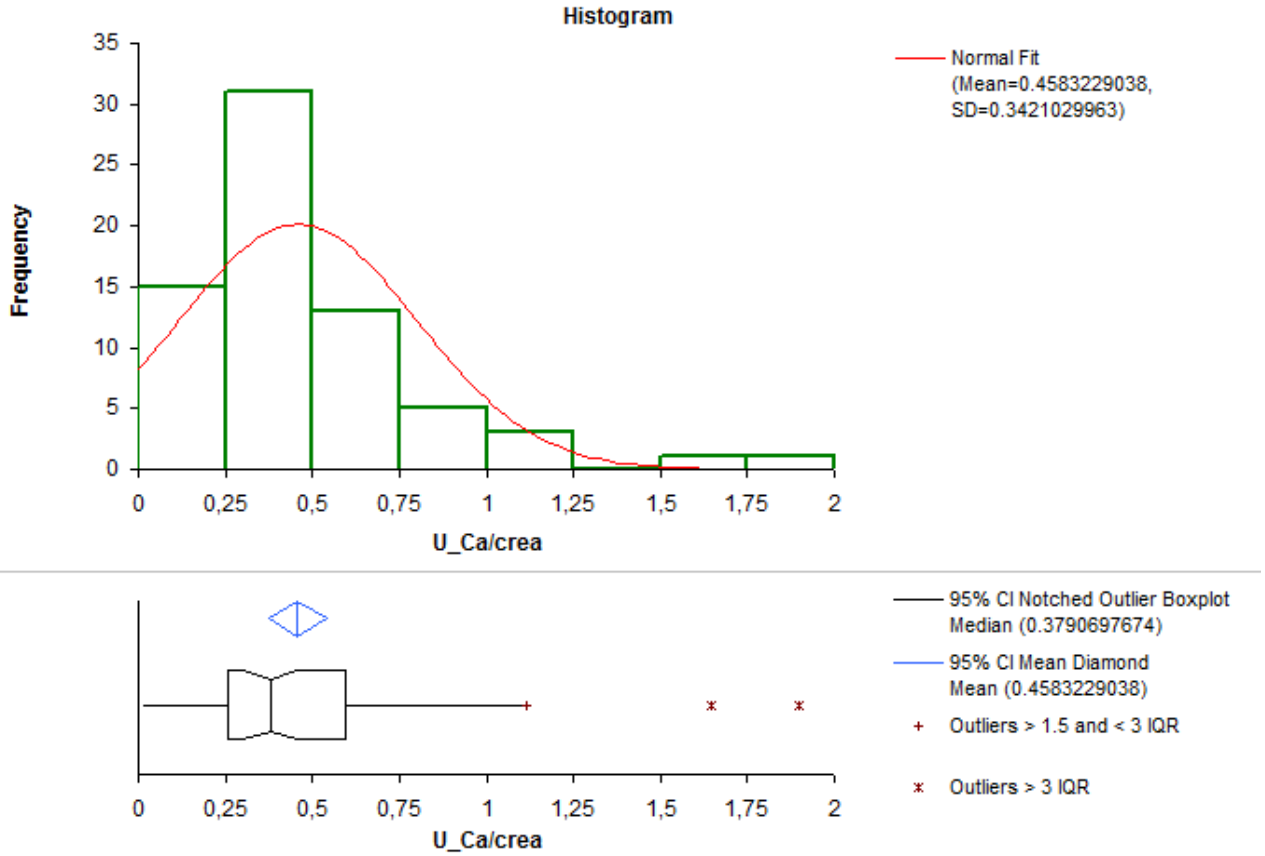
Histogram – odpad kalia do moči



n	68	(cases excluded: 2 due to missing values)			
Mean	18,0574		Median	14,7973	
95% CI	14,5972	21,5175	96.2% CI	10,2941	18,7500
SE	1,7335				
			Range	88,5484	
Variance	204,3522		IQR	15,1342	
SD	14,2952				
95% CI	12,2312	17,2036	Percentile		
			0th	1,4516	(minimum)
CV	79,2%		25th	8,7298	(1st quartile)
			50th	14,7973	(median)
Skewness	2,42		75th	23,8639	(3rd quartile)
Kurtosis	9,01		100th	90,0000	(maximum)
Shapiro-Wilk W	0,79				
p	<0.0001				

Obr. 25

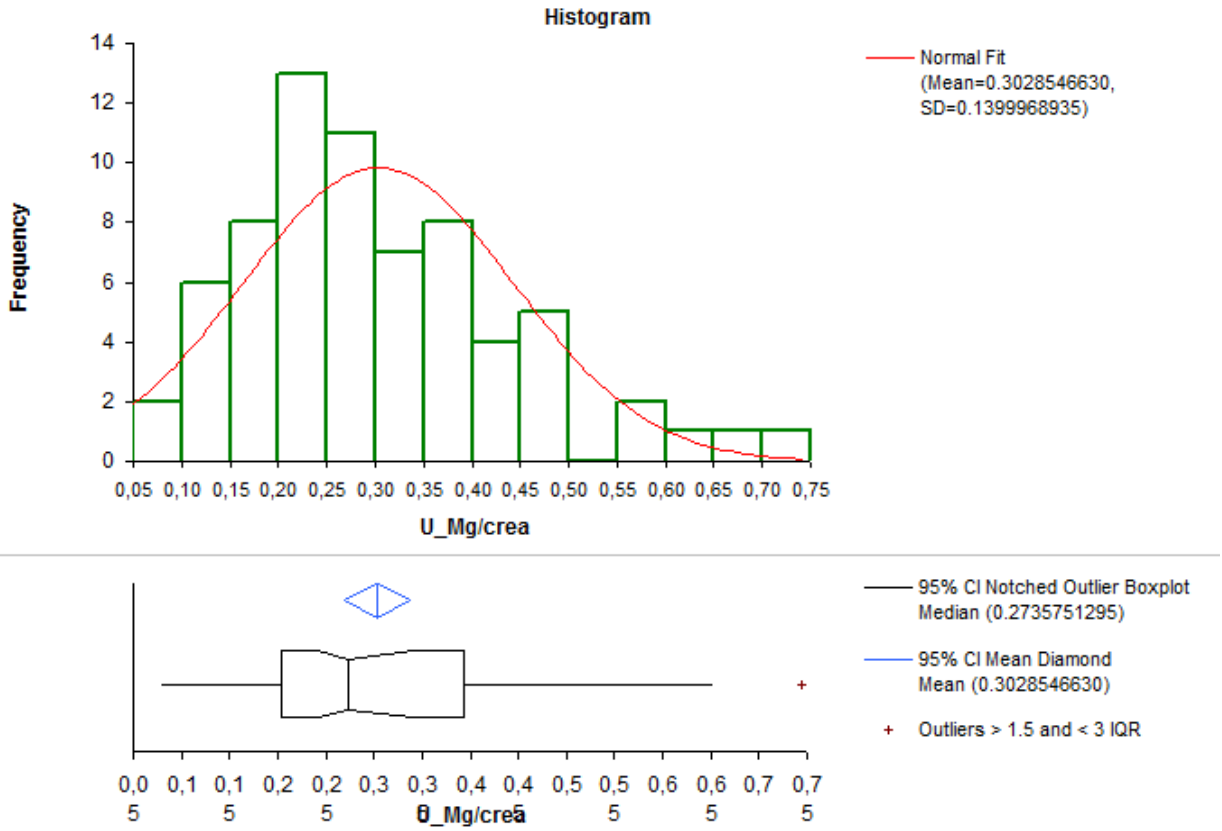
Histogram – odpad chloridů do moči



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)				
Mean	0,4583		Median	0,3791	
95% CI	0,3761	0,5405	97.1% CI	0,3016	0,4565
SE	0,0412				
			Range	1,8798	
Variance	0,1170		IQR	0,3363	
SD	0,3421				
95% CI	0,2930	0,4111	Percentile		
			0th	0,0182	(minimum)
CV	0,7464		25th	0,2598	(1st quartile)
			50th	0,3791	(median)
Skewness	1,90		75th	0,5961	(3rd quartile)
Kurtosis	5,19		100th	1,8980	(maximum)
Shapiro-Wilk W	0,85				
p	<0.0001				

Obr. 26

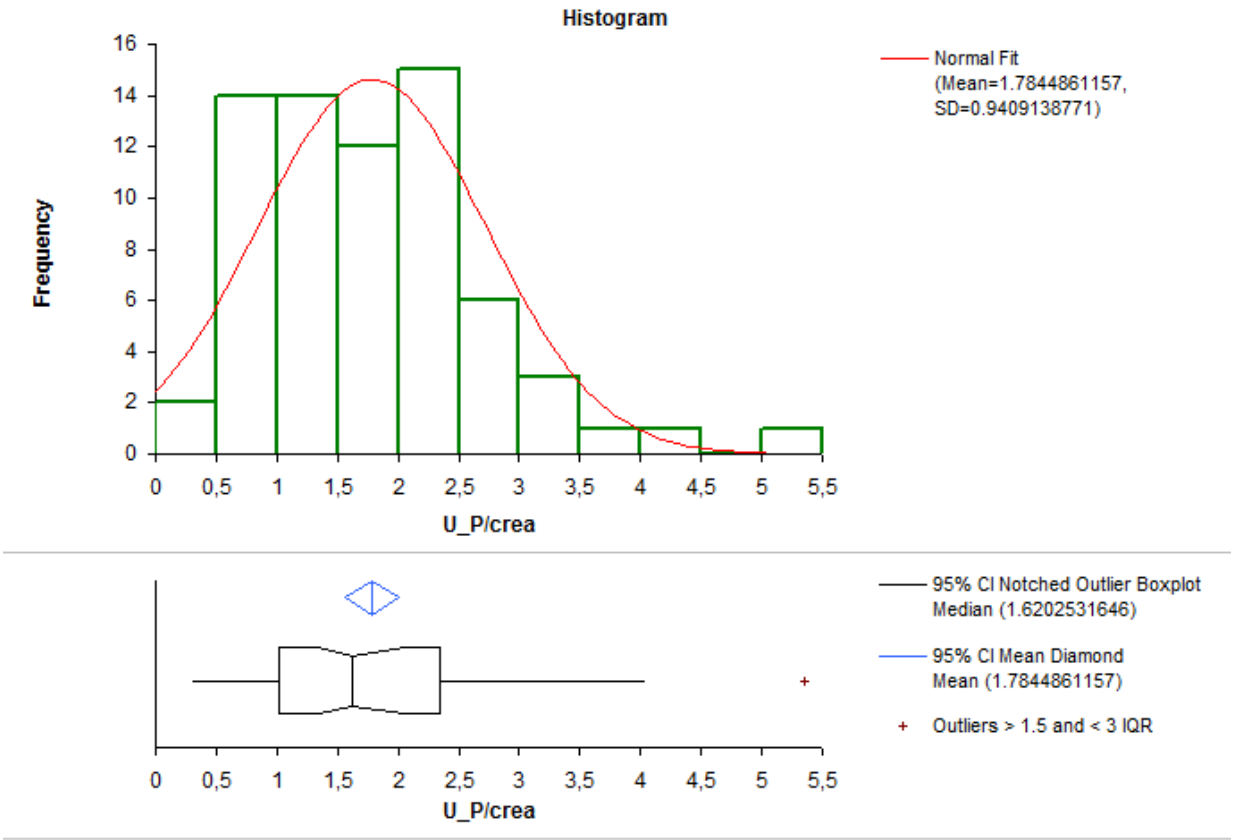
Histogram – odpad vápníku do moči



n	69	(cases excluded: 1 due to missing values)			
Mean	0,3029		Median	0,2736	
95% CI	0,2692	0,3365	97.1% CI	0,2420	0,3405
SE	0,0169				
			Range	0,6650	
Variance	0,0196		IQR	0,1883	
SD	0,1400				
95% CI	0,1199	0,1682	Percentile		
			0th	0,0795	(minimum)
CV	46,2%		25th	0,2043	(1st quartile)
			50th	0,2736	(median)
Skewness	0,85		75th	0,3925	(3rd quartile)
Kurtosis	0,73		100th	0,7444	(maximum)
Shapiro-Wilk W	0,95				
p	0,009				

Obr. 27

Histogram – odpad hořčíku do moči



n	69 (cases excluded: 1 due to missing values)		
Mean	1,7845	Median	1,6203
95% CI	1,5585 2,0105	97.1% CI	1,3462 2,0519
SE	0,1133		
		Range	5,0495
Variance	0,8853	IQR	1,3185
SD	0,9409		
95% CI	0,8059 1,1307	Percentile	
		0th	0,3077 (minimum)
CV	52,7%	25th	1,0233 (1st quartile)
		50th	1,6203 (median)
Skewness	1,12	75th	2,3417 (3rd quartile)
Kurtosis	2,11	100th	5,3571 (maximum)
Shapiro-Wilk W	0,93		
p	0,001		

Obr. 28

Histogram – odpad fosfátů do moči

Diskuze a závěr

Do průzkumu bylo zařazeno 70 pacientek s osteoporózou a osteopenií, průměrný věk 68,5 ± 10,2 let. Hodnoty sérové magnezemie byly shledány ve fyziologickém rozmezí. Hodnoty sérového ionizovaného hořčíku byly pod fyziologickým rozmezím u 19,4 % pacientek (obr. 1). Co se týče odpadu hořčíku do moče (obr. 2), byl shledán deficit u 5,8 % pacientek, nedostatek hořčíku 36 % pacientek, v normě pak 58,2 % pacientek. Pro porovnání uvádíme výsledky odpadů Mg do moče z předchozí studie, kdy u zdravých dobrovolníků a skupině ambulantních pacientů bez závažného onemocnění byl shledán deficit u 14 % probandů, nedostatek u 42 % a v normě bylo 44 % probandů.

Náš průzkum je v souhlase s epidemiologickými studiemi, které prokazují velmi výrazné rozdíly v postižení osteoporózou různých anatomických lokalizací ve vztahu k deficitu hořčíku (7). V literatuře nalézáme velmi rozdílné výsledky také z hlediska longitudinálního sledování a z hlediska postižení kostního systému (8). **Většina prací se shoduje na významném zvýšení prevalence osteoporózy a osteopenie a zvýšení výskytu kardiovaskulárních onemocnění, chybí však intervenční studie týkající se intervenčních studií založených na zvýšené suplementaci hořčíku. Pro stanovení účinnosti suplementace hořčíku se doporučuje provést toleranční test, který odhalí, že u pacientek, u kterých deficit hořčíku má za následek rozvoj osteoporózy, je pozorována mnohem větší retence hořčíku v organizmu (38 %) ve srovnání s 10 % u kontrolních zdravých osob. Normální osoby při podání hořčíku retinují méně než 20 % z podané látky na rozdíl od osob s deficitem hořčíku, kde retence odpovídá přibližně 20 % podané dávky hořčíku a významně podporuje tuto diagnózu retence hořčíku větší než 50 % podané dávky.**

Velmi závažným zjištěním v minulých studiích prokazuje významný podíl magnézia v inflamatorním procesu, avšak v naší skupině nebylo zvýšení markeru zánětlivé modulace prokázáno – zjištění normálních hodnot CRP (9).

Dále byly korelovány hodnoty hořčíku v séru a moči s parametry získanými z kostní denzitometrie odrážející stav osteologického onemocnění těchto pacientek. V korelacích nebyly nalezeny žádné statistické signifikance (tab. 3), kromě korelací kostní denzity a Tscore u měření páteře s množstvím odpadu hořčíku do moče. Byla nalezena negativní korelace, jak je patrno na obr. 3 a 4. Tento nález je však u hodnocení kostní denzity páteře zatížen odchylkami, kdy jsou výsledky více ovlivněny degenerativními změnami než u měření kyčle.

Vzhledem k průměrnému věku pacientek 69 let lze tedy považovat nálezy změn kostní denzity za málo spolehlivé.

Byly monitorovány další klinicko-biochemické parametry, které by mohly mít vliv na interpretaci dat týkající se hořčíku. Jak vyplývá z grafů na obr. 5-33, nebyly nalezeny významnější odchylky v klinicko-biochemických parametrech u pacientek, které byly zařazeny do průzkumu.

Průzkum je velmi cenný jako východisko pro doporučení k suplementaci hořčíku zejména dietním a pitným režimem. Hodnoty ionizovaného hořčíku byly nalezeny pod fyziologickým rozmezím u přibližně 20 % pacientek. Suma deficitu a nedostatku hořčíku byla zjištěna u více než 40 % pacientek, tato hodnota není příliš vzdálená od našich posledních výsledků epidemiologické studie, která proběhla v České a Slovenské republice v roce 2012. Z našeho průzkumu rovněž vyplývá poměrně malá spolehlivost běžného vyšetření kostní denzitometrie u pacientek vyšších věkových skupin vzhledem k tomu, že neukazují spolehlivě osteoporotický proces metabolického charakteru, ale je do značné míry ovlivněn degenerativními vertebropatiemi.

Naše měření ukázalo opět velké riziko nedostatku hořčíku v naší populaci, které je možné detekovat i jednotlivým měřením, bez longitudinálního sledování a podle zkušeností z literatury musíme vzít v úvahu i v naší studii nezkoumané riziko kardiovaskulárních onemocnění. Dále je nutné doporučit vzhledem k antiinflamatornímu účinku hořčíku zabývat se hlouběji touto problematikou vzhledem k tomu, že inflamatorní proces je běžnou součástí řady důležitých onemocnění včetně metabolického syndromu, degenerativních vertebrogenních procesů i ateroskleróz.

Závěrem lze konstatovat, že výsledky této studie svědčí pro fakt, že 40 % osteologických pacientek vykazuje známky nedostatku hořčíku.

Objektivní spolehlivost, reprodukovatelnost a významnost těchto výsledků vyplývá i ze srovnání s předchozí studií, kterou provedla společnost Karlovarské minerální vody a.s. společně s Centrem pro výzkum a vývoj Fakultní nemocnice v Hradci Králové v r. 2012 (13) s cílem zmapovat bilanci hořčíku v lidském organizmu. Studie současně zkoumala vliv pitného režimu minerální vodou Magnesia na doplnění hořčíku do organizmu.

Studie se účastnilo celkem 100 osob od 17-84 let. Tyto osoby vyplňovaly velmi podrobný a mezinárodně uznávaný dotazník na příznaky nedostatku hořčíku. ***Ukázalo se, že téměř 30 % osob (každý třetí) trpí deficitem hořčíku (25 % pravděpodobný výskyt, 5 % velmi***

pravděpodobný výskyt). Výsledky dotazníkového šetření pozitivně korelovaly s laboratorními výsledky stanovování poměru hořčíku a kreatinu v moči. Jinými slovy se potvrdila vysoká vypovídací hodnota dotazníkového šetření a jeho výsledků***. Hraničním rizikovým věkem pro vznik nedostatku hořčíku byl věk 45 let.*** Po dosažení tohoto věku pravděpodobnost deficitu výrazně stoupá.

V prvotní studii 25 osob navíc v průběhu 3 týdnů pilo 1,5 l minerální vody Magnesia denně a sledoval se obsah magnézia v krevní plazmě. Vyšetření ukázala významné zvýšení hodnoty hořčíku v krvi u skupiny osob, které pily minerální vodu Magnesia. Prokázala se tak vysoká biologická dostupnost hořčíku z této minerální vody pro organizmus.

Deficit hořčíku koresponduje také s výzkumy, které pravidelně provádí Státní zdravotní ústav. V souhrnné zprávě Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ČR ve vztahu k životnímu prostředí (2009) uvádí, že Češi přijmou o zhruba 20 % méně hořčíku, než je doporučená denní dávka.

Prakticky důležité jsou následující klinické důsledky

Magnézium (Mg, hořčík) je jeden z nejrozšířenějších a nejdůležitějších prvků. Byl objeven i u primitivních forem života a hraje klíčovou úlohu ve více než 300 enzymatických reakcích v lidském organizmu a je tedy naprosto nepostradatelným zdrojem pro získávání energie a všechny reakce s těmito přeměnami souvislé. I přes velké rozšíření magnézia v zevním prostředí je ***nedostatek hořčíku v lidském organizmu velmi častý a stále se prohlubuje***. Je to jednak důsledek jeho ztrát z půdy, ale také špatnou úpravou potravy a nezdravým životním stylem s velkou konzumací tuků a cukrů, vysokou stresovou zátěží a vysokým obsahem škodlivých exhalací v zevním prostředí.

Nedostatečný přívod magnézia v potravě a nápojích v průmyslově rozvinuté společnosti je velmi rozšířeným jevem, který snižuje kvalitu života, zvyšuje výskyt i závažnost komplikací diabetu a ohrožuje na životě nemocné trpící srdečními a cévními chorobami.

U jedince s normální funkcí ledvin k přetížení magneziem pitím minerálních vod bohatých na magnézium nemůže dojít. ***Naopak lidé v průmyslově rozvinutých společnostech, kteří konzumují potravu bohatou na tuky a energii a kde je častým onemocněním cukrovka, trpí chronicky nedostatkem hořčíku se všemi negativními projevy tohoto deficitu.***

Pití minerální vody bohaté na hořčík je jednou z cest, jak se můžeme chránit před projevy nedostatku magnézia, únavovým syndromem a svalovými křečemi, ale je to také účinná cesta prevence před závažnými civilizačními chorobami, především chorobami

kardiovaskulárního aparátu, metabolickým syndromem a diabetem a jeho komplikacemi (10, 11, 12).

Výsledky a srovnání nové potvrzující studie z r. 2016 a observační a intervenční studie z r. 2012 založené i na intervenci - na každodenním pití 1,5 l minerální vody Magnesia, vedou k následujícím závěrům:

1. Nízký obsah Na v minerální vodě Magnesia zaručuje při dostatečném příjmu vody malé zatížení sodíkem, poměr vylučování sodíku do moči zůstává konstantní (13) a minerální voda Magnesia je proto vhodná z tohoto hlediska i pro nemocné trpící hypertenzí a kardiovaskulárními chorobami.
2. Vysoký obsah draslíku působí příznivě u nemocných se sklonem k depleci draslíku a proto je minerální voda Magnesia velmi výhodným zdrojem draslíku pro hypertoniky a nemocné trpící kardiovaskulárními chorobami, především pokud jsou léčeni diuretiky.
3. Zvýšený obsah magnézia v minerální vodě Magnesia je mimořádně vhodný pro nemocné se sklonem k depleci draslíku, kardiaky, hypertoniky a zejména pro nemocné s diabetem a komplikacemi diabetu.
4. Stabilní rovnováha mezi příjmem a výdejem magnézia (13) i při dlouhodobém podávání minerální vody Magnesia ukazuje, že nedochází k přetížení organizmu tímto minerálem. Naopak statistické zhodnocení observačních částí obou dobře dokumentovaných studií prokazují, že v industriální společnosti je populace ohrožena chronicky nedostatkem hořčíku, který je zhoršován navíc vysokým příjmem tuku obsaženým v některých potravinách, který zhoršuje vstřebání a biologickou dostupnost magnézia. Důsledkem pak je zvýšený vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, diabetu a komplikací diabetu, ke kterému deficit magnézia významně přispívá. Významný deficit magnézia v české i slovenské populaci souhlasně vykazují obě studie (2012, 2016).

Literatura

1. Cowan, J.A., Introduction to the biological chemistry of magnesium. In: Cowan, J.A. (ed.) *The biological chemistry of magnesium.* New York: VCH Publishers, 1995, p. 1-24.

2. Black, C.B., Cowan, J.A. Magnesium dependent enzymes in nucleic acid biochemistry (chapter 6) and magnesium dependent enzymes in general metabolism (chapter 7). In: Cowan, J.A. (ed.) *The biological chemistry of magnesium.* New York: VCH Publishers, 1995, p. 137-158.

3. Cleveland, L.E., Goldman, J.D., Borrude, L.G. *Data tables: results from USDA´s 1994 continuing survey of food intakes by individuals and 1994 diet and health knowledge survey.* Beltsville (MD), Agricultural Research Service, U.S. Department of Agriculture, 1994.

4. Castiglioni, S., Cazzaniga, A., Albisetti, W., Maier, J.A.M. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients,* 2013, 5, p. 3022-3033.

5. Orchard, T.S., Larson J.C., Alghothani N., et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women´s Health Initiative Observational Study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 2014, 99, p. 926-933.

6. Okyay, E., Ertugrul, C., Acar, B., et al. Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis. *Maturitas,* 2013, 76(4), p. 320-325.

7. Rude, R.K., Gruber, H.E. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *Journal of Nutritional Biochemistry,* 2004, 15, p. 710-716.

8. Tucker, K.L., Hannan, M.T., Chen, H., et al. Potassium, magnesium and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *American Journal of Clinical Nutrition,* 1999, 69, p. 727-736.

9. Mazur, A., Maier, J.A.M., Rock, E., et al. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. *Archives of Biochemistry and Biophysics,* 2007, 458, p. 48-56.

10. Rosanoff, A. The high heart health value of drinking-water magnesium. *Medical Hypotheses,* 2013, 81, p. 1063-1065.

11. Gröber, U., Schmidt, J., Kisters, K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients,* 2015, 7, p. 8199-8226.

12. Fang, X., Liang, Ch., Li, M., et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake and cardiovascular mortality: A systematic review and dose-based meta-regression analysis of prospective studies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology,* 2016, 38, p. 64-73.

13. Závěrečná zpráva z klinického hodnocení „Hodnocení stavu tělesných zásob hořčíku v populaci a potenciálního rizika jeho nedostatku“, 2012.

V Hradci Králové, 11. 11. 2016

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.
MUDr. Radomír Hyšpler, Ph.D.
RNDr. Mgr. Alena Tichá, Ph.D.