

MAGNEZIJUM, TVRDOĆA VODE ZA PIĆE I KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA

Slavica Stevanović * i Dragana Nikić **

Mnoštvo različitih zemalja sugerše i opravdava integrisani program laboratorijskih i epidemioloških istraživanja sa ciljem odbacivanja ili potvrđivanja magnezijum-kardiovaskularna oboljenja (KVO hipoteze). Prikazane studije, u ovom radu, koje su proučavale povezanost tvrdoće vode, posebno magnezijuma sa KVO, ukazuju da iako je proteklo skoro pola veka (1957–2004) istraživanja na ovu temu, ono još uvek nije završeno. Različiti dizajn studija (obdukcione, kliničke, ekološke, case-control ili kohortne) onemogućava adekvatniju komparaciju njihovih rezultata, kao i izvođenje zaključka primenljivog na svakom teritorijalnom nivou.

Većina istraživača širom sveta je, populacionim i individualnim studijama, našla inverznu (protektivnu) asocijaciju između mortaliteta i morbiditeta od kardiovaskularnih bolesti i povećanja tvrdoće vode za piće, posebno povećanja koncentracije Mg. Najzastupljenija beneficija vode sa optimalnim mineralnim sastavom je redukcija mortaliteta od ishemijske bolesti srca.

Sugerisano je da Mg iz vode predstavlja suplementni izvor Mg visoke biološke vrednosti jer se Mg iz vode apsorbuje oko 30% bolje i brže nego dijetalni Mg. Najviše studija razmatra niže količine Mg iz vode i to u nivou od oko 10% od totalnog dnevnog unosa Mg.

Buduća istraživanja moraju dati bolje odgovore o niskim koncentracijama Mg u vodi za piće, pre nego što se bilo kakve preporuke javnosti budu dale. Šta više, istraživači treba da odrede koja se hemijska forma Mg najlakše apsorbuje i ima najveći efekat.

Potrebna su dodatna istraživanja sa ciljem što boljeg razumevanja interrelacije između različitih komponenti vode i hrane kao i individualnih faktora rizika u patogenezi KVO. *Acta Medica Medianae 2006;45(1):53-60.*

Ključne reči: magnezijum, voda za piće, kardiovaskularna oboljenja

JKP "Naissus" u Nišu*
Institut za zaštitu zdravlja u Nišu**

Kontakt: Slavica Stevanović
JKP "Naissus"
Knežinje Ljubice 1/1
18000 Niš, Srbija i Crna Gora
E-mail:sslavica@ptt.yu

Uvod

Magnezijum je kritičan element za pravilno funkcionisanje ljudskog organizma, posebno za kardiovaskularni sistem. Kao kofaktor u više od 300 enzimskih sistema u humanim ćelijama Mg ima odlučujuću poziciju u normalnoj miokardnoj fiziologiji (1-8).

Uverenje da mineralna koncentracija magnezijuma (Mg) u vodi za piće može uticati na kardiovaskularnu stopu smrtnosti, privlači veliku pažnju naučnika, s obzirom na dokaze da se javlja razlika u mortalitetu od kardiovaskularnih oboljenja (KVO) između stanovnika istog životnog doba i pola, sa sličnom distribucijom dobro poznatih faktora rizika (pušenje, ateroskleroza...). Ako kardiološki (srčani) faktor zaista postoji,

pretpostavka je da je "to" nešto blagotvorno u tvrdoj vodi ili nešto toksično u mekoj vodi.

Tvrdoća vode (koncentracija kalcijumovih i magnezijumovih jedinjenja koja su prisutna u vodi) ne trpi modifikaciju tokom procesa prečišćavanja i zavisi jedino od vrste izvorišta koje se koristi za komunalno snabdevanje. Povezanost tvrdoće vode sa kardiovaskularnim oboljenjima naučnici su počeli da ispituju još 1957. godine i u početku je favorizovan kalcijum (Ca) kao verovatno glavni zaštitni element u "tvrdoj" oblasti. Međutim, istraživanja su pokazala da je razlika u nivou serumskog Ca bila neznatna, dok je od većeg značaja bila koncentracija Mg koji je pretežno intracelularni jon i znatno zastupljeniji u srčanom mišiću od Ca. Pronalazak Hegovest-a 1969. godine, da je miokardijum bio siromašan magnezijumom kod osoba umrlih od srčanih napada potpomoguo je ideju da je Mg u odnosu na Ca verovatniji kandidat za "vodeni faktor".

Određeni ljudi su pod specijalnim rizikom od razvoja deficita Mg, kao što su trudnice, starije osobe, dijabetičari, alkoholičari ili bolesnici sa srčanim oboljenjima ili hipertenzijom koji uzimaju diuretike. U dodatku, fizički ili fiziološki

stres uključuje nedostatak Mg i povećanu potrebu za dijetalnim unosom Mg. Rafiniranje hrane može biti uzrok gubitka magnezijuma.

Deficit Mg povlači za sobom inicijaciju i propagaciju slobodnih radikala oštećujući miokardno tkivo kroz oksidaciju mioglobina koji je esencijalni za intracelularni transport i uskladištenje kiseonika (9-11).

Životinje koje imaju dijetu deficitarnu u Mg razvijaju veće infarkte nego kontrolisane životinje (12-14). Deficit Mg kod pacova uzrokuje hiperlipidemiju, aterogenetske naslage na koronarnim arterijama koje evoluiraju i razvijaju se u endotelijalne lezije prethodeći aterosklerozi (15, 16).

Ne postoji zemlja koja nije preporučila široku upotrebu suplemenata magnezijuma (osim za neke bolesnike). Faktički, veoma mali procenat populacije – oni sa bubrežnom insuficijencijom ili odstranjenim bubregom trebalo bi da izbegavaju ove suplemente. Sugerisano je da Mg iz vode predstavlja suplementni izvor Mg visoke biološke vrednosti (17,18). Dve eksperimentalne pilot studije (17,19), koristeći urinarne analize otkrivaju da se Mg iz vode apsorbira oko 30% bolje i brže nego dijetalni Mg. Studije suplementacije na životinjama prikazuju da je voda sa slavine mnogo efikasnija u zadovoljavanju zahteva nego dijetalni Mg (20). Posmatrajući našu dijetu koja je jedva adekvatna u Mg, nameće se zaključak da taj relativno mali unos Mg putem vode za piće može biti od presudne važnosti, s obzirom da 1-2 l vode dnevno može povećati dnevni unos oko 20-40% (21).

Najviše studija razmatra niže količine Mg iz vode i to u nivou od oko 10% od totalnog dnevnog unosa Mg. Poželjno je da nivo Mg u vodi za piće bude 30 ppm, a idealno bi bilo 45-90 ppm (21).

Otuda težnja za daljim finansiranjem agencija koje će dati prioritet ispitivanju, sa ciljem da se utvrdi da li postoji nepovoljan efekat magnezijuma na subgroupu populacije kako bi se očigledna korist u razvoju KVO mogla dobiti od što manjih doza Mg. Štaviše, istraživanja idu u tom smeru da se odredi koje se hemijske forme Mg najbolje apsorbiraju i imaju najveći efekat.

Cilj rada

Mnoštvo različitih zemalja sugerise i opravdava integrisani program laboratorijskih i epidemioloških istraživanja sa ciljem odbacivanja ili potvrđivanja magnezijum – KVO hipoteze.

Cilj ovog rada bio je da prikaže pregled studija koje su rađene u različitim zemljama sveta u periodu od 1957. od 2004. godine u kojima je ispitivana povezanost kardiovaskularnih oboljenja i tvrdoće vode sa posebnim osvrtom na inverznu (protektivnu) asocijaciju između Mg iz vode za piće i mortaliteta i morbiditeta od KVO. Hronološki, studije se mogu svrstati u dve grupe:

1. Studije izvršene pre 1980. godine koje su bile primarno fokusirane na nivo tvrdoće vode, dok je Mg sagledavan sa oprezom;

2. Studije u osamdesetim, devedesetim i kasnije, koje ukazuju na koristan efekat Mg samog po sebi. Pregledom su obuhvaćene populacione ili individualne različito dizajnirane studije

(kliničke, ekološke, case-control, cohortne studije, obdukcione), među kojima su mnoge sa zaključcima verifikovanim od strane Nacionalne akademije nauka (22) i Svetske zdravstvene organizacije (23).

Studije do 1980. godine

Šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog veka izrađeno je oko šezdesetak studija. Studije su mahom bile ekološke i razmatrale su izloženost populacije tvrdoj vodi izraženu kroz mortalitetnu statistiku (mortalitet-Mt od KVO).

U 1957. god. Kobayaski (24) prvi sugerise na inverznu vezu između vaskularnih oboljenja i aciditeta vode za piće u Japanu. Udarne relacije stope smrtnosti pojavljuje se višom u oblastima sa mekom vodom, nego u oblastima sa tvrdom vodom.

Jedna od studija (25) izazvala je veliko interesovanje kada je dokazano da je uprkos velikoj razlici u stopi smrtnosti od srčanih oboljenja u Glazgovu (meko voda) i Londonu (tvrda voda), učestalost koronarne ateroskleroze bila je slična u oba mesta. Takođe, dokazano je da ekscitacija mišića ili nerava znatno varira sa koncentracijom Ca ili Mg u vodi za piće.

U Ontariju (26) je ispitivana smrtnost od ishemijske bolesti srca i utvrđena je skoro dvaput veća stopa smrtnosti u mekoj vodenoj oblasti u odnosu na oblast sa tvrdom vodom. Pokušaj da se pronađe neki dokaz da je ta ekscesivna stopa smrtnosti bila povezana sa jakim (oštrim) zimama u severnoj oblasti (sa mekom vodom) ili sa socioekonomskim statusom u toj oblasti nije rezultirala statistički značajnim potvrđivanjem ovih pretpostavki te se tvrdoća vode izdvojila kao odlučujući faktor.

Pronađeno je 12 ekoloških studija koje izveštavaju o postojanju korelacije između stepena ishemijske bolesti srca (IBS) (ili stepena smrtnosti od IBS) i koncentracije Mg u lokalnoj vodi za piće (27-47). Kardiovaskularna smrtnost predstavlja čitav kompleks interakcija u kojima stil života igra veliku ulogu. Nekoliko studija prezentovanih u USA (39,40) i u Engleskoj i Velsu (34) prikazuju inverzne korelacije između stope smrtnosti od hipertenzivne i aterosklerotične srčane bolesti i koncentracije Ca i Mg u vodi za piće. Druga istraživanja u USA (33) i Kanadi (45) prikazuju inverznu ali nesignifikantnu korelaciju između koncentracije Mg u vodi i IBS mortaliteta. Dve švedske studije (27,35) demonstriraju vezu tvrdoće vode i mortaliteta od aterosklerotične bolesti srca. Obe studije analiziraju srednju vrednost tvrdoće vode, a ne nivo minerala i to u oblastima u kojima vodene kompozicije nisu imale promene tokom ispitivanog perioda.

Shager i sar. (41) takođe su pronašli signifikantnu vezu između KVO mortaliteta i tvrdoće vode. Podešavanje klimatskih i socioekonomskih faktora redukuje veličinu efekta tvrdoće vode. IBS morbiditet u gradovima USA (42) nije uvek korelirao signifikantno sa Mg i Ca u vodi kada su drugi elementi bili strogo kontrolisani. Karppanen i sar. (48,49) među prvima pridaju značaj visokim koncentracijama Ca. U Finskoj je

utvrđena korelacija između nivoa Mg i Ca i visoke smrtnosti od infarkta miokarda među sredovečnim muškarcima.

Bitno u ovim studijama je da je Mg još uvek sagledavan sa oprezom, mada su mnogi od ispitivanih uzoraka vode imali visoku koncentraciju Mg. Naime, Mg je ustanovljen kao "supstanca" u krvi i tkivu koja pokazuje varijacije u koncentraciji u zavisnosti od njene koncentracije u lokalnoj vodi za piće.

U studijama ovog perioda snaga asocijacije bila je izražena kroz koeficijent korelacije, a ne kao regresioni koeficijent. Asocijacija je slabog ranga i kreće se u intervalu od 1,07 do 1,42. Neke studije su dale i stopu rizika od KVO kao funkciju izloženosti tvrdoj vodi:

za sva KVO je 1,25 a za srčani udar, arteriosklerotičnu i hipertenzivnu bolest 1,2–1,3 (50) (Tabela br.1). Istraživanja u periodu do 1980. god. imala su zajednički zaključak: postoji inverzna (protektivna) asocijacija između tvrdoće vode i mortaliteta i morbiditeta od KVO i ona je indirektna ili direktna pod određenim uslovima.

Nehomogenost populacije (nestandardizovanje po uzrastu i polu), zanemarivanje drugih faktora rizika za pojavu KVO kao i potreba za merenjem nivoa kalcijuma (Engleska i Vels) i Mg (USA) kao osnovnih činitelja tvrdoće vode, rezultovalo je novim studijama u kojima se poseban akcenat stavlja na Mg.

Studije od 1980. do 2004. godine

U osamdesetim, devedesetim i nadalje, čini se, da studije ukazuju na koristan efekat Mg samog po sebi. Marier i Neri (51) među prvima prikazuju signifikantnu korelaciju između incidence ishemijske bolesti srca i Mg.

Nadmoć vode za piće u ovim populacionim studijama ogleda se u činjenici da je odds ratio iznad 1.0 uprkos činjenici da je doza Mg koja potiče iz vode za piće veoma mala u poređenju sa običnim dijetalnim unosom. Studije povezuju Mg sa razvojem ishemijske bolesti srca u opštoj populaciji i to sa prvim stepenom u patogenezi ove bolesti utičući na prenos impulsa i druge fiziološke procese koji su poremećeni kod osoba

sa IBS. Epidemiološka sudija je korišćenjem oralnog testa opterećenja (voda za piće pripremljena sa 200 mg Mg Cl₂ x 6 H₂O i distribuirana ispitanicima dva puta nedeljno tokom šest nedelja), dokazala da postoji promena u body magnezijumskom statusu i inverzna veza između Mg u vodi za piće i ishemijske bolesti srca (52).

Širok pregled studija: Punsar (53), Neri (54), Comstock (55), Sharrett (56) u zaključku nalaze vezu između Mg i srčanih oboljenja.

Kliničke studije

Veoma visoke doze, veće od 2.200 mg intravenski ubrizganog magnezijuma, mogu biti predložene da poboljšaju preživljavanje odmah nakon infarkta miokarda. Još uvek, relevantna istraživanja ne pokazuju koja je to manja doza kojom se može prevenirati nastanak IBS. Meta-analize (57-5) su izložile podatke 10 slučajnih kliničkih studija u kojima je klinički korišćen Mg u terapiji aritmija, infarkta miokarda, prolaznih ishemijskih ataka i hipertenzije kod 3900 ispitanika sa sumnjom na AIM. Osobe tretirane intravenskim ubrizgavanjem Mg nakon infarkta su signifikantno smanjile rizik od smrtnog ishoda od IBS komplikacija. Pregled pet manjih kontrolisanih ispitivanja pokazuje da u dve postoji statistički značajna redukcija totalnog mortaliteta, dok su ostale tri pokazale nesignifikantni trend u regulaciji. Postoji jedno slučajno ispitivanje (60) gde je 365 mg Mg dato oralno ambulantnim bolesnicima koji su imali već jedan infarkt miokarda. Iznenađujuće, magnezijumska grupa pokazala je statistički signifikantan porast u broju preživelih osoba nakon drugog infarkta miokarda, tj. bila je veća nakon drugog infarkta miokarda. Singh (61) je u prospektivnoj 10-godišnjoj dijeto – interventnoj studiji u Indiji sa 400 ispitanika (sa prevalencom koronarnih rizik faktora uključujući i magnezijum bogatu dijetu ili njihovu dijetu koju koriste) dokazao signifikantno smanjenje IBS komplikacija u interventnoj grupi (p < 0.001), kao što je manja incidenca naprasne srčane smrti, IBS mortaliteta i totalnog mortaliteta (p < 0.01).

Tabela 1. Prikaz rezultata istraživanja nekih ranih studija-relativni rizik od umiranja od specifičnih uzroka povezanih sa mekom vodom kompariranih sa tvrdom vodom (adaptirano iz studije Comstock-a, 1979b) (50)

Područje	Uzrok smrti	Pol/uzrast	RR (relativni rizik)
USA	KVO	Muškarci/45-64	1,25
Engleska-Wels	KVO	Muškarci/45-64	1,19
Kanada	Srčani udar	Muškarci/35-64	1,15
	Arteriosklerotične srčane bolesti	Muškarci/35-64	1,07
	Druge cirkulatorne bolesti	Muškarci/35-64	1,1
Kolorado	Hipertenzivna bolest	Muškarci	1,3
	Arteriosklerotične srčane bolesti	Muškarci	1,19
	Srčani udar	Muškarci	1,11
	Druge cirkulatorne bolesti	Muškarci	1,42
Ontario, Kanada	Ishemijska bolest srca	Muškarci i žene/35-74	1,14

Dnevni unos Mg od 1400 mg bio je zastupljen u interventnoj grupi sa dijetnom modifikacijom bez suplemenata. Unos Mg iz vode za piće takođe je uračunat. Smanjen unos masti i holesterola može, među ostalim faktorima, uticati na nejasnoću ocene asocijacije između Mg i IBS morbiditeta.

Obdukcione studije

Eisenberg (62) poseduje dokaze o relevantnosti obdukcionijskih studija. Ni u jednoj od studija pronađenih u literaturi (63) istraživačima nije pošlo za rukom da kontrolišu fakat da posmrtno male koncentracije Mg radije mogu imati negativne konsekvence, nego biti uzrok kardijalne smrti.

Studije su pronašle da:

1) pokojnici umrli od IBS imaju značajno niži nivo Mg u srčanoj muskulaturi i muskulaturi dijafragme, nego pokojnici umrli nesrećnim slučajem;

2) suštinski, bitna je veća kontrola u oblastima sa mekom vodom i manjom koncentracijom magnezijuma u koronarnim arterijama u odnosu na kontrolu u oblastima sa tvrdom vodom.

Nijedna od studija nije dokazala statističku značajnost vezanu za uzrast ili etapu IBS. Izabrane osobe koje su umrle nesrećnim slučajem u kontrolnoj grupi unose, donekle, konfuziju, zato što je smrtni ishod često korelirao sa upotrebom alkohola. U zaključku se navodi da se hronično konzumiranje alkohola povezuje sa deficitom magnezijuma.

Ekološke studije

Pronađeno je 8 studija koje prezentuju stopu IBS morbiditeta ili mortaliteta kao funkciju sadržaja Mg u vodi. Mnogi od ovih procenjenih efekata rezultovali su iznenađujuće niskim nivoom Mg u vodi za piće. Informacija o sadržaju Mg u pijaćoj vodi bila je pribavljena iz oficijalnih izvora u odgovarajućoj vremenskoj tački, dok je za reone gde je voda dolazila iz više različitih vodenih kompanija uzimana srednja vrednost. To je verovatno prouzrokovalo značajne nemogućnosti klasifikacije unosa Mg.

Tabela 2 prikazuje razlike u relativnim rizicima i promenama Mg u vodi u 5 ekoloških studija.

Tabela 2. Rezultati različitih populacionih studija - Mg u vodi za piće i kardiovaskularna oboljenja

Autor i godina	Lokacija	Ispitivana populacija	Rezultat (oboljenje ili smrt)	Mg (mg/l)	Ispitivani period (god.)	RR*	p vrednost ili 95% CI*	Atributivni rizik #
Ekološke studije								
Luoma i sar., 1973(64)	Finska	30 muškaraca(24-74 god)	Prevalenca IBS morbiditet	5,8	"nekoliko"	7,82	^	0,87
Allwright i sar.,1974(65)	Los Angeles	n=244544, svih godišta §	IBS mortalitet	11	2	1,03	NS*	0,03
Leary i sar.,1983(66,67)	Južna Afrika	Muškarci bele rase,	IBS mortalitet	18	1	5	P < 0,02	0,8
Teidge, 1990(68)	Istočna Nemačka	n=105000, muškarci i žene starosti >40 godina	Incidenca MI*	1	10	1,61	P < 0,05	0,38
Rylander i sar.,1991(69)	Švedska	n=809655, muškarci i žene svih godišta	IBSmortalitet	2,9 5,8	10	1,41	P < 0,02	0,29
"Case-control" studije								
Luoma i sar., 1983 (71)	Finska	Muškarci od 30-64 g.	Prvi MI	<1,2	2	4,67	1,3-25,32	0,65
Rubenowitz I sar.,1996(72)	Švedska	Muškarci od 50-69 g.	Mortalitet od akutnog MI	>3,0	8	1,63	0,62-4,52	0,34
Kohortne studije								
Punsar i Karvonen 1979 (73)	Finska	Muškarci od 40-69 g. Istočna Finska Zapadna Finska	IBS mortalitet	3,1 13,1	15	1,57	P < 0,001	0,36
		Istočna Finska Zapadna Finska	Naprasna srčana smrt	3,1 13,1		1,5	NS	0,33

* RR, relativni rizik; CI, interval poverenja; IBS, ishemijska bolest srca, NS, nesignifikantno; MI, infarkt miokarda.

Atributivni rizik= (incidenca eksponiranih - incidenca neeksponiranih) / incidenca eksponiranih = (relativni rizik-1) / relativni rizik

^ Trend IBS prevalencije sa povećanjem Mg iz vode za piće nije jedolnik

§ Populacije standardizovane po polu, starosti, rasi, socioekonomskom statusu i dohodku i ustaljenoj mineralnoj koncentraciji

U ekološkoj Finskoj studiji (64) o relaciji između magnezijumske i fluoridne koncentracije u vodi za piće i prevalenci kardiovaskularnih oboljenja utvrđeno je da različite koncentracije magnezijuma u vodi za piće prouzrokuju velike varijacije u prevalenci ishemijske bolesti srca, s obzirom na vrednost relativnog rizika od 7,82.

Allwright i sar. (65) su posmatrali tri stambene zone Los Anđelesa u kojima su ispitivali međuzavisnost IBS mortaliteta i različitih tvrdoća vode za piće u odnosu na starost, pol i socijalni status. Težinska srednja vrednost Mg u pijaćoj vodi, koja se nije promenila u prethodnih 10 godina bila je u istom razmeru sa koncentracijama Ca koje su pronađene u istim zonama. Kada su te tri zone upoređene bilo je promena u IBS mortalitetu u zavisnosti od koncentracije Mg i Ca u vodi, mada je 85% od ispitivane populacije bilo izloženo nivoima Mg koji su pronađeni u svakoj od tih oblasti. Kretanje i odlazak u druge zone Los Anđelesa unele su nemogućnost klasifikacije koja bi bila blagonaklona prema unosu Mg i Ca. Ova studija, koja ima i značajni kontrolisani IBS faktor rizika, pokazala je nesignifikantno smanjenje IBS morbiditeta sa promenama nivoa Mg u vodi, verovatno zbog stalnog kretanja ispitanika iz jedne u drugu zonu.

Nivoi IBS smrti u Južnoj Africi pokazali su asocijaciju ($p < 0.02$) sa nivoima Mg u pijaćoj vodi (66,67). Interesantno je da kod crnaca nije pronađena takva veza.

Teidge (68) je radio studiju od 10 godina u oblasti Istočne Nemačke. Incidence infarkta miokarda u oblastima sa tvrdom vodom upoređivane su sa incidencama u oblastima sa mekom vodom. Koncentracije Mg bile su 2-48 mg/l, a srednje vrednosti koncentracije Mg varirale su 2,9-5,8 mg/l. Pad od 38% u incidenci infarkta miokarda od 322 obolelih na 100000 ljudi na 206 obolelih bio je povezan sa povećanjem koncentracije Mg.

Rylander(69) je istraživao Mg u vodi za piće u Švedskoj i pronašao promene u koncentraciji Mg pri čemu su niski nivoi Mg prouzrokovali značajne razlike u incidenci KVS mortaliteta. Naselja koja su bez promena u hemijskom sastavu pijaće vode 20 godina bila su uključena u istraživanje. Podaci o smrti u desetogodišnjem periodu za IBS i cerebrovaskularne bolesti u 27 opština bili su standardizovani za uzrastnu grupu i povezane sa podacima za mortalitet za celu zemlju. Poređenje sa očekivanim brojem slučajeva smrti pokazala je pad u relativnom riziku od 1.1 sa 1 mg/l Mg na 0,78 sa 15 mg/l Mg. Studija je pokazala inverznu korelaciju između Mg u pijaćoj vodi i IBS smrtnosti. Inverzna relacija bila je naročito izražena kod muškaraca ($p < 0.01$).

Deficit Mg uzrokuje kardijalnu aritmiju i nekoliko studija sugerišu da nizak nivo Mg u vodi za piće predstavlja rizik faktor za infarkt miokarda, naročito kod muškaraca (70).

«Case-control» i kohortne studije

Ispitivale su vezu Ca i Mg sa mortalitetom od KVO u Švedskoj, Tajvanu i Finskoj. Svi su našli inverznu vezu između nivoa Mg u tvrdoj

vodi i Mt od akutnog infarkta miokarda (AIM), šloga ili hipertenzije.

Luoma (71) je uradio retrospektivnu bolničku studiju baziranu na populacionim razlikama između finskih muškaraca uzrasta od 34-64 god. kojima su ispitivani efekti Mg i fluorida na IBS. Ova studija je pokazala značajno povećani procenjeni rizik za magnezijumske i fluoridne koncentracije. To ne uključuje ljude ispod 50 god. i ljude koji koriste sadašnji izvor vode u periodu manjem od 6 god.

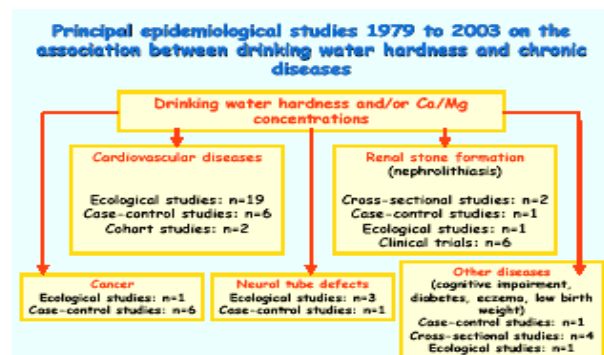
Rubenowitz i sar.(72) su istraživali vezu između smrti od akutnog infarkta miokarda u periodu od 1992 do 1996 god. i nivoa Mg u vodi za piće. Pojedinci koji su bili izloženi većim koncentracijama Mg u vodi od 9,8 mg/l bili su u značajno manjem riziku od smrti od infarkta. S obzirom da se radi o muškarcima koji su umrli od raka kao ispitanici, postoje izveštaji u literaturi o postojanju povezanosti između Mg i malignih neoplazmi.

Punsar i Karvonen (73) su u prospektivnoj petnaestogodišnjoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila dve ruralne populacije muškaraca u Finskoj sa različitom ekspozicijom magnezijumu iz vode za piće dokazali statistički značajnu ($p < 0.001$) razliku u IBS morbiditetu.

Rubenowitz (74) dokazuje značajan pad rizika od smrti kao posledice akutnog infarkta miokarda među ženama u područjima sa nivoom Mg većim od 9,8 mg/l i nivoom Ca većim od 70 mg/l.

Yang smatra statistički značajnim smanjenje rizika od smrti od šloga kod osoba oba pola pri nivoima Mg većim od 7,3 mg/l, ali ne i za hipertenziju pri nivou Mg većem od 3,8 mg/l (75).

Rubenowitz (76) je našao relativno veliko ali statistički neznačajno smanjenje rizika od smrti od akutnog infarkta miokarda kod žena i muškaraca starosti 50-74 god. u područjima sa najvećom koncentracijom Mg u vodi za piće. Ista studija je istraživala rizik od AIM kod osoba koje su preživele, prikupljajući individualne podatke o izloženosti koncentracijama Ca i Mg u kućnoj vodi, i našla je da su one pod velikim rizikom. Nije nađena veza u odnosu na prevalencu od AIM među preživelim.



Grafikon 1. Povezanost tvrdoće vode sa kardiovaskularnim i drugim oboljenjima (preuzeto iz Pregleda WHO iz 2004.god) (78)

Rosenlund (77) je u velikoj švedskoj populacionoj studiji tokom perioda 1991- 1994. god.

ispitivao vezu između rizika od AIM i prosečnog dnevnog unosa vode za piće i dokazao statistički značajnu inverznu vezu između koncentracije Mg u pijaćoj vodi i rizika od AIM.

Podaci ukazuju da se protektivna veza tvrdoće vode i njene mineralne koncentracije javlja i sa nekim drugim oboljenjima kao što su kancer, ciroza, peptički ulkus, mortalitet novorođenčadi, kongenitalne malformacije itd. Ova nespecifičnost efekata sugerise uticaj ne samo jedne već više rast-vorenih materija koje čine tvrdoću vode, kao i njihov različit međuodnos (prikazano na Grafikonu 1, koji je preuzet od WHO (Pregled iz 2004. god.)) (78).

Zaključak

Asocijacije pronađene u populaciji u više različitih zemalja sugestivne su i garantuju integrisani program laboratorijskih i epidemioloških istraživanja koje će potvrditi ili odbaciti Mg - KVO hipotezu.

Izdvajanje ovog posebnog rizik faktora ima dva opravdanja:

- Prvo, radi se o epidemiološkom rizik faktoru za kardiovaskularna oboljenja koji se uglavnom može detektovati epidemiološkim istraživanjima i primenivši taj poseban rizik može se uticati na ogromni godišnji morbiditet ili mortalitet od kardiovaskularnih oboljenja i smanjiti napetost hiljadama onih koji žive trošeći milione dolara godišnje u bolnicama.

- Drugo, ovaj naročit, poseban rizik faktor može biti shvaćen kao deo jeftinog suplementacionog programa. Npr., nizak Natrijum, visok Magnezijum i Kalijum (stona so) koji se preporučuju i koriste u Finskoj već mnogo godina uticali su da je u tom periodu došlo do smanjenja prevalence hipertenzije kod pregledanih bolesnika.

Intervencije koje ne zahtevaju promene u ponašanju uvek su najisplativije u javnom zdravstvu.

Prikazane studije, u ovom radu, koje su proučavale povezanost tvrdoće vode, posebno magnezijuma sa KVO, ukazuju da iako je proteklo skoro pola veka (1957.-2004.) istraživanja na ovu temu, ono još uvek nije završeno. Različit dizajn studija onemogućava adekvatniju komparaciju njihovih rezultata kao i izvođenje zaključka primenljivog na svakom teritorijalnom nivou. Pouzdano se može zaključiti da predmet studija koje se bave proučavanjem faktora rizika za KVO, treba biti ispitivanje protektivnosti tvrdoće vode i posebno magnezijuma radi kompletnije slike o mortalitetu i morbiditetu od KVO za određeno područje.

Značaj magnezijuma u tretmanu srčanih oboljenja u dosadašnjem periodu bio je konstantno istican, pored fizičke, lekarske i medicinske zaštite, mada još uvek neke opšte preporuke za javnost nisu objavljene. Zbog toga predlažemo da se nađu agencije koje će dati prioritet studijama koje će odrediti da li postoje nepredvidivi efekti Mg za neke grupe populacija i da li očigledna korist koja proizilazi iz niskih doza Mg u razvijanju KVO ili KVO smrti je realna. Šta više, istraživači treba da odrede koja se hemijska forma Mg najlakše apsorbuje i ima najveći efekat.

Potrebna su dodatna istraživanja sa ciljem što boljeg razumevanja interrelacije između različitih komponenti vode i hrane kao i individualnih faktora rizika u patogenezi KVO. Osetljive individue koje su pri povećanom riziku da budu osiromašeni u Mg treba da budu identifikovani i potencijalni efekti Mg zbog toga treba da budu proučavani. Buduće istraživanje mora da dâ bolje odgovore o niskim koncentracijama Mg u vodi za piće, pre nego što se bilo kakve preporuke javnosti budu dale.

Literatura

- Altura BM, Altura BT, Carella A. Hypomagnesiemia and vasoconstriction: possible relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease and hypertensive vascular diseases. *Artery* 1981; 9:212-31.
- Hattori K, Saito K, Sano H. Intracellular magnesium deficiency and effect of oral magnesium on blood pressure and red cell sodium transport in diuretic-treated hypertensive patients. *Jpn Circ J* 1988; 52:1249-56.
- Berthelot LM, Esposito J. Effects of dietary magnesium on the development of hypertensive rat. *J Am Coll Nutr* 1983; 2:343-53.
- Resnick LM, Gupta RK, Laragh JH. Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: relation to blood pressure and serum divalent cations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:6511-15.
- Chrisant SG, Ganousis L, Chrisant C. Hemodynamic and metabolic effects of hypomagnesiemia in spontaneously hypertensive rats. *Cardiology* 1988; 75:81-9.
- Adams JH, Mitchell JR. The effect of agents which modify platelet behaviour and of magnesium ions on thrombus formation in vivo. *Thromb Haemost* 1979; 42:603-10.
- Watson KV, Moldow CF, Ogburn PL. Magnesium sulfate: rationale for its use in preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:1075-8.
- Rayssiguier Y, Gueux E. Magnesium and lipids in cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr* 1986; 5:507-19.
- Freedman AM, Atrakchi AH, Cassidy MM, et al. Magnesium deficiency-induced cardiomyopathy: protection by vitamin E. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170:1102-6.
- Kramer JH, Misik V, Weglicki WB. Magnesium deficiency potentiates free radical production associated with post-inchemic injury to rat hearts: vitamin E affords protection. *Free Radic Biol Med* 1994; 16:713-23.
- Weglicki WB, Bloom S, Cassidy MM. Antioxidants and the cardiomyopathy of Mg deficiency. *Am J Cardiovasc Pathol* 1992; 4:210-15.
- Barros LF, Da-Luz PL, Silveira MC, et al. Ventricular fibrillation in acute experimental myocardial ischemia: protection by magnesium sulfate. *Braz J Med Biol Res* 1988; 21:791-9.
- Crampton RS. Varying extracellular Mg²⁺ alters ischemic and reperfusion tachyarrhythmias. (Abstract). *Circulation* 1983; 68:146.

14. Haverkramp W, Hindricks G, Keteller T. Prophylactic antiarrhythmic and antifibrillatory effects of intravenous magnesium sulphate during acute myocardial ischemia.(Abstract). *Eur Heart J* 1988; 9:228.
15. Altura BM, Zhang A, Altura BT. Magnesium, hypertensive, vascular diseases, atherogenesis, subcellular compartmentation of Ca^{2+} and Mg^{2+} and vascular contractility. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19:323-36.
16. Arsenian MA. Magnesium and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 35: 271-310.
17. Lowik MR, Groot EH, Binnerts WT. Magnesium and public health: the impact of drinking water. In: Trace substances in environmental health, XVI: proceedings of the University of Missouri's 16th Annual Conference on Trace Substances in Environmental Health. Columbia, MO: University of Missouri-Columbia, 1982: 189-95.
18. Theophanides T, Angiboust J-F, Polissiou M, et al. Possible role of water structure in biological magnesium systems. *Magnes Res* 1990; 1:5-13.
19. Binnerts WT, Lowik MR, Groot EM. On the importance of Mg in drinking water. In: bratter P, Schramel P, eds. Trace element analytical chemistry in medicine and biology. Vol 2. Proceedings of the Second International Workshop, Neuherberg, Federal Republic of Germany, April 1982. New York, NY: W de Gruyter, 1983: 287-93.
20. Robbins DJ, Sly MR, de Bruyn DB. Serum zinc and demineralized water.(Letter). *Am J Clin Nutr* 1981; 34:962-3.
21. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. I. Clinical aspects. II. Experimental aspects. *Magnesium* 1985; 4:226-71.
22. NAS-NRC Safe drinking water Committee (1980) Drinking water and health, Volume 3, National Academy Press, Washington, DC, pp.1-2.
23. WHO : Report of a working group: Health effects of the removal of substances occurring naturally in drinking-water, with special reference to demineralized and desalinated water, World Health organization, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1979 (EURO Reports and Studies 16), pp.1-24.
24. Kobayashi JA. On the geographical relationship between the chemical nature of river water and the death rate from apoplexy. *Berichte Ohara Inst Landwirtschaft Biol (Okayama)* 1957; 11:12-21.
25. Anderson TW, Neri LC, Schreiber GB. Ischemic heart disease, water hardness and myocardial magnesium. (Letter). *Can med Assoc J* 1975; 113:199-203.
26. Schroeder HA. Relations between hardness of water and death rates from certain chronic and degenerative diseases in the United States. *J Chronic Dis* 1960; 12: 586-91.
27. Bjorck G, Bostrom H, Widstrom A. On the relationship between water and death rates in cardiovascular disease. *Acta Med Scand* 1965; 178:239-52.
28. Blachy PH. Lithium content of drinking water and ischaemic heart disease. *N Engl J Med* 1969; 281:682.
29. Crawford T, Crawford MD. Prevalence and pathological changes of ischaemic heart disease in hard-water and in a soft-water area. *Lancet* 1967; 1:229-32.
30. Dudley EF, Beldin RA, Johnson BC. Climate, water hardness and coronary heart disease. *J Chronic Dis* 1969; 22:25-48.
31. Elwood PC, Abernethy M, Morton M. Mortality in adults and trace elements in water. *Lancet* 1974; 2:1470-2.
32. Hart JT. The distribution of mortality from coronary heart disease in South Wales. *J R Coll Gen Pract* 1970; 19:258-68.
33. Lindemann RD, Assenzo JR. Correlation between water hardness and cardiovascular death in Oklahoma counties. *Am J public health* 1964; 54: 1071-7.
34. Morris J, Crawford MD, Heady JA. Hardness of local water supplies and mortality from cardiovascular disease. *Lancet* 1961; 1: 860-2.
35. Nebrand C, swardsudd K, Ek J. Cardiovascular mortality and morbidity in seven counties in Sweden in relation to water hardness and geological settings. *Eur heart J* 1992; 13: 721-7.
36. Roberts CJ, Lloud S. Association between mortality from ischaemic heart disease and rainfall in South Wales and in the county boroughs of England and Wales. *Lancet* 1972; 1;1091:3.
37. Sauer HI, Parke DW, Neill M. Associations between drinking water and death rates. In: Hemphill DD, ed. Trace substance in environmental health: Missouri's 4th annual conference on trace substances in environmental health. Columbia, MO: University of Missouri-Columbia, 1971: 318-25.
38. Scassellati-Sforzolini G, Pascasio F. Epidemiological correlation between water hardness and cardiovascular mortality.(In Italian). *Ann Sanita Pubblica* 1971; 32:45-60.
39. Schroeder HA. Municipal drinking water and cardiovascular death rates. *JAMA* 1966; 195:81-5.
40. Schroeder HA, Kraemer LA. Cardiovascular mortality, municipal water and corrosion. *Arch Environ health* 1974; 28: 303-11.
41. Shaper AG, Packham RF, Pocock SJ. The British Regional Heart Study: cardiovascular mortality and water quality. *J Environ Pathol Toxicol* 1980; 4:89/111.
42. Voors AW. Minerals in the municipal water and atherosclerotic heart death. *Am J Epidemiol* 1971; 93:259-66.
43. Winton EF, Mc Cabe LJ. Studies relating to water mineralization and health. *J Am Water Works Assoc* 1970; 62:26-30.
44. Schroeder HA. Relation between mortality from cardiovascular disease and treated water supplies. *JAMA* 1960; 172:1902-8.
45. Neri LC et al. Relation between mortality and water hardness in Canada. *Lancet* 1972; 1:931-4.
46. Shaper Ag Elford J. Regional variations in coronary heart disease in Great Britain: risk factors and change in environment. In: Marmot MG, Elliott P, eds. Coronary heart disease epidemiology: from aetiology to public health. New York, NY: Oxford University Press, 1992:127-39.
47. Hopps HC, Feder GL. Chemical qualities of water that contribute to human health in a positive way. *Sci total Environ* 1986; 54:207-16.
48. Karppanen H. Minerals, coronary heart disease, and sudden coronary death. *Magnes Bull* 1978; 12: 80-6.
49. Karppanen H. Ischaemic heart disease: an epidemiological perspective with special reference to electrolytes. *Drugs* 1984; 28(suppl 1): 17-27.
50. Comstock, G. The association of water hardness and cardiovascular diseases: An epidemiological review and critique. (1979b).
51. Marier JR, Neri LC. Quantifying the role of magnesium in the interrelationship between human mortality/morbidity and water hardness. *Magnesium* 1985; 4:53-9.
52. Rubenowitz E, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water and magnesium status measured using an oral loading test. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998; 58(5):423-8.
53. Punsar S. Cardiovascular mortality and quality of drinking water: an evaluation of the literature from an epidemiological point of view. *Work Environ Health* 1973; 10:107-25.
54. Neri LC. Can epidemiology elucidate the water story? *Am J Epidemiol* 1974; 99:75-88.
55. Comstock GW. Water hardness and cardiovascular diseases. *Am J Epidemiol* 1979; 110:375-400.

56. Sharret AR. The role of chemical constituents of drinking water in cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 1979; 110:401-19.
57. Teo KK, Yusuf S. Role of magnesium in reducing mortality in acute myocardial infarction: a review of the evidence. *Drugs* 1993;46:347-59.
58. Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality: meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86:774-9.
59. Casscells W. Magnesium and myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 807-9.
60. Galloe AM, Rasmussen HS, Jorgensen LN. Influence of oral magnesium supplementation on cardiac events among survivors of an acute myocardial infarction. *BMJ* 1993; 307:585-7.
61. Singh RB. Effect of dietary magnesium supplementation in the prevention of coronary heart disease and sudden cardiac death. *Magn Trace Elem* 1990;143-51.
62. Eisenberg MJ. Magnesium deficiency and sudden death. *Am Heart J* 1992; 124:544-9.
63. Elwood PC, Sweetnam PM, Beasley WH. Magnesium and calcium in the myocardium: cause of death and area differences. *Lancet* 1980; 2:720-2.
64. Luoma H, Helminen SK, Ranta H. Relationship between the fluoride and magnesium concentrations in drinking water and some components in serum related to cardiovascular diseases in men from four rural districts in Finland. *Scand J Clin Lab Invest* 1973;32:217-24.
65. Alwright SP, Coulson A, Detels R. Mortality and water hardness in three matched communities in Los Angeles. *Lancet* 1974; 2:860-4.
66. Leary WP. Magnesium and deaths ascribed to ischaemic heart disease in South Africa: a preliminary report. *S Afr Med J* 1983; 64:775-6.
67. Leary WP. Content of magnesium ion drinking water and death from ischaemic heart disease in white South Africans. *Magnesium* 1986;5:150-3.
68. Teitge JE. Incidence of myocardial infarct and the mineral content of drinking water and the mineral content of drinking water. (In German). *Z Gesamte Inn Med* 1990; 45:478-85.
69. Rylander R, Bonevik H, Rubenowitz E. Magnesium and calcium in drinking water and cardiovascular mortality. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17:91-4.
70. Rylander R. Environmental magnesium deficiency as a cardiovascular risk factor. *J Cardiovasc Risk*. 1996; 3(1):4-10.
71. Luoma H, Aromaa A, Helminen S. Risk of myocardial infarction in Finnish men in relation to fluoride, magnesium and calcium concentration in drinking water. *Acta Med scand* 1983; 213:171-6.
72. Rubenowitz E, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water and death from acute myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1996; 143:456-62.
73. Punsar S, Karvonen MJ. Drinking water quality and sudden death: observation from West and East Finland. *Cardiology* 1979; 64:24-34.
74. Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R. Magnesium and calcium in drinking water and death from acute myocardial infarction in women. *Epidemiology* 1999;10(1), 31-6.
75. Yang CY, Chiu HF (1999) Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from hypertension. *Am. J. Hypertens.* 12, 894-899.
76. Rubenowitz E., Molin, I., Axelsson, G., Rylander, R. (2000) Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology* 11 (4), 416-421.
77. Rosenlund, M., Berglund, N., Hallqvist, J., Bluhm, G. (2002) Drinking water hardness and myocardial infarction in the Stockholm heart epidemiology program (SHEEP). *Epidemiology* 13 (4) S 192, 628.
78. WHO (2004) Rolling revision of the WHO Guidelines for Drinking-Water Quality: Consensus of the Meeting-Nutrient minerals in drinking-water and potential health consequences of long-term consumption of demineralized and remineralized and altered mineral content drinking-waters.

MAGNESIUM, DRINKING WATER HARDNESS AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Slavica Stevanovic and Dragana Nikic

Many different countries suggest and justify an integrated laboratory and epidemiological research program with an aim to reject or accept the magnesium – CVD (cardiovascular disease) hypothesis. The studies shown in this paper that have investigated the relationship between water hardness, especially magnesium and CVD indicate that, even though there has been an ongoing research for nearly half a century (1957-2004), it has not been completed yet. Different study designs (obductional, clinical, ecological, case-control and cohort) restrict an adequate comparison of their results as well as the deduction of results applicable on each territorial level.

The majority of researchers around the world, using populational and individual studies, have found an inverse (protective) association between mortality and morbidity from CVD and the increase in water hardness, especially the increase in the concentration of magnesium. The most frequent benefit of the water with an optimal mineral composition is the reduction of mortality from ischemic heart disease.

It was suggested that Mg from water is a supplementary source of Mg of high biological value, because magnesium from water is absorbed around 30% better than Mg in a diet. The vast majority of studies consider lower concentrations of Mg in the water, in the range of 10% of the total daily intake of Mg.

Future research efforts must give better answers to low Mg concentrations in the drinking water, before any concrete recommendations are given to the public. Moreover, the researchers must also determine which chemical form of Mg is most easily absorbed and has the greatest impact.

Additional research is necessary in order to further investigate the interrelation between different water and food components as well as individual risk factors in the pathogenesis of CVD. *Acta Medica Medianae* 2006;45(1):53-60.

Key words: *magnesium, drinking water, cardiovascular disease*