

## Η προσθήκη μαγνησίου μειώνει την 24ωρη αρτηριακή πίεση ασθενών με ήπια ιδιοπαθή υπέρταση

**Λ.Σ. Χατζησταυρή**  
**Ι.Μ. Τζιόλας**  
**Π.Ι. Γεωργιανός**  
**Π.Α. Σαραφίδης**  
**Κ.Π. Αροδίτης**  
**Π.Ε. Ζεμπεκάκης**  
**Μ.Ι. Ποικιλίδου**  
**Α.Ν. Λαζαρίδης**

Τμήμα Νεφρολογίας  
και Υπέρτασης,  
Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.  
Γ.Π.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ,  
Θεσσαλονίκη

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σειρά μελετών έχουν καταδείξει το σημαντικό ρόλο του  $Mg^{2+}$  στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Ωστόσο, τα αποτελέσματα των προηγούμενων κλινικών μελετών που αξιολόγησαν την επίδραση της προσθήκης  $Mg^{2+}$  στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ήταν αντιφατικά. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της προσθήκης  $Mg^{2+}$  στα επίπεδα της 24ωρης ΑΠ και στα ενδοκυττάρια ιόντα ασθενών με ήπια ΑΥ. Σαράντα οκτώ ασθενείς με ήπια ανεπίπλεκτη ΑΥ πήραν μέρος στη μελέτη. Από αυτούς, στους 24 δόθηκε αγωγή με πινδολικό  $Mg^{2+}$  σε δόση 600 mg (25 mmol) ημερησίως *per os* για 12 εβδομάδες, καθώς και οι προβλεπόμενες υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες (ομάδα παρέμβασης), ενώ άλλοι 24 ασθενείς, στοιχισμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο, παρέμειναν μόνο στα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και παρακολούθηθηκαν για το αντίστοιχο χρονικό διάστημα (ομάδα ελέγχου). Όλοι οι ασθενείς στην αρχή και στο τέλος της μελέτης υποβλήθηκαν σε αιμοληψία για τον προσδιορισμό των ηλεκτρολυτών του ορού και των ενδοκυττάρων ιόντων στα ερυθρά αιμοσφαίρια, σε περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, ενώ τέλος προσκόμισαν συλλογή ούρων 24ωρου για τον προσδιορισμό της αποβολής  $Mg^{2+}$  στα ούρα. Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκαν μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές μειώσεις στις μέσες τιμές της συστολικής και της διαστολικής 24ωρης ΑΠ, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου ( $-5,6 \pm 2,7$  vs  $-1,3 \pm 2,4$  mmHg,  $p < 0.001$  και  $-2,8 \pm 1,8$  vs  $-1,0 \pm 1,2$  mmHg,  $p = 0.002$  αντίστοιχα). Μειώσεις παρατηρήθηκαν στα συστολικά και διαστολικά φορτία στην ομάδα παρέμβασης, αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου. Αυτές οι επιδράσεις της προσθήκης  $Mg^{2+}$  ήταν σταθερές τόσο στην περίοδο της ημέρας όσο και στην περίοδο της νύχτας. Τα επίπεδα του  $Mg^{2+}$  στον ορό και η αποβολή  $Mg^{2+}$  στα ούρα αυξήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης. Τα επίπεδα των ενδοκυττάρων  $Mg^{2+}$  και  $K^+$  αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης, ενώ σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στα επίπεδα των ενδοκυττάρων  $Ca^{2+}$  και  $Na^+$ . Οι μεταβολές των ενδοκυττάρων ιόντων στην ομάδα ελέγχου ήταν μη σημαντικές. Η μελέτη αυτή καταδεικνύει μια μικρή αλλά σταθερή αντιυπερτασική επίδραση της προσθήκης  $Mg^{2+}$  στην περιπατητική ΑΠ ασθενών με ήπια ανεπίπλεκτη ΑΥ.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εδώ και πολλά χρόνια είναι γνωστός ο ρόλος του  $Mg^{2+}$  στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ)<sup>1,2</sup>. Σε υπερτα-

σικούς ασθενείς τα επίπεδα του ενδοκυττάρου  $Mg^{2+}$  είναι ελατωμένα σε σχέση με τους νορμοτασικούς, ενώ τα επίπεδα του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$  και  $Na^+$  είναι αυξημένα<sup>3</sup>. Επιπλέον, σε πολλές μελέτες εγκάρσιας τομής (cross-sectional studies) βρέθηκε μια ανάστροφη συσχέτιση των επιπέδων του  $Mg^{2+}$  στον ορό και στον ενδοκυττάριο χώρο με τις τιμές της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ, ΔΑΠ)<sup>4</sup>, ενώ μεγάλες προοπτικές μελέτες έχουν συνδέσει τη χαμηλή διαιτητική πρόσληψη  $Mg^{2+}$  με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΑΥ στο μέλλον<sup>5,6</sup>.

Πολλές κλινικές μελέτες<sup>7,8</sup> οι οποίες διερεύνησαν την επίδραση της διαιτητικής προσθήκης  $Mg^{2+}$  στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ) του ιατρού, καθώς και δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις<sup>9,10</sup> στο αντικείμενο έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα. Επίσης, οι κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ είναι πολύ λίγες<sup>11,12</sup>, παρά το γεγονός ότι η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ έχει αρκετά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τη συμβατική μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο<sup>13</sup> και παρά τις υπάρχουσες αναφορές ότι μπορεί να παρέχει πιο ακριβείς πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μη-φαρμακευτικής θεραπείας της ΑΥ<sup>14</sup>.

Επιπρόσθετα, το ενδοκυττάριο  $Mg^{2+}$  παίζει βασικό ρυθμιστικό ρόλο στη λειτουργία πολλών διαμεμβρανικών ιοντικών διαύλων<sup>15</sup>. Σε αυτό το πλαίσιο, υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι οι μεταβολές στο ενδοκυττάριο ιοντικό διαμέρισμα, που προκαλούνται από την προσθήκη  $Mg^{2+}$ , συνδέονται με την αντιυπερτασική του επίδραση<sup>16,17</sup>. Ωστόσο, καμία από τις κλινικές μελέτες που βασίστηκαν στην περιπατητική καταγραφή της ΑΠ δεν περιέλαβαν ταυτόχρονα και προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των ενδοκυττάρων ιόντων.

Κύριος σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της προσθήκης  $Mg^{2+}$  στα επίπεδα της 24ωρης ΑΠ και στα ενδοκυττάρια ιόντα ασθενών με ήπια ανεπίπλεκτη ΑΥ, καθώς και να εξετασθεί εάν οι μεταβολές στις παραμέτρους αυτές συσχετίζονται μεταξύ τους.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### Πληθυσμός της μελέτης

Συνολικά 48 ασθενείς πήραν μέρος στην παρούσα μελέτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν πρόσφατα

διαγνωσμένη σταδίου I ανεπίπλεκτη ΑΥ με χαμηλό συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες<sup>18,19</sup> και δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία. Όλες οι εξετάσεις που απαιτούνταν από το πρωτόκολλο της μελέτης διεξήχθησαν σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989) και οι ασθενείς συμμετείχαν εθελοντικά στη μελέτη, παρέχοντας τη συγκατάθεσή τους μετά από πλήρη ενημέρωση.

Σε 26 ασθενείς πέρα από τα προβλεπόμενα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες<sup>18,19</sup>, δόθηκε αγωγή με προσθήκη πινδολικού  $Mg^{2+}$  σε δόση 600 mg (25 mmol) ημερησίως για 12 εβδομάδες (ομάδα παρέμβασης). Άλλοι 26 ασθενείς, αντιστοιχισμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο, παρέμειναν μόνο στις υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες και παρακολούθηθηκαν για αντίστοιχη χρονική περίοδο (ομάδα ελέγχου). Δύο ασθενείς από κάθε ομάδα δεν ολοκλήρωσαν το σύνολο των εξετάσεων του πρωτοκόλλου στο τέλος της μελέτης και δεν αξιολογήθηκαν στην τελική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Οι ασθενείς αρχικά αξιολογήθηκαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Υπέρτασης της Α' Παθολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ., σε τρεις χωριστές επισκέψεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον μιας εβδομάδας μεταξύ τους, για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ήπιας ΑΥ σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες<sup>18,19</sup>. Ο αρχικός έλεγχος περιλάμβανε τη λήψη ενός πλήρους ιατρικού ιστορικού, φυσική εξέταση καθώς και έναν βασικό εργαστηριακό έλεγχο. Από τη μελέτη αυτή αποκλίστηκαν ασθενείς με: (1) σταδίου II ή III ΑΥ, (2) δευτεροπαθή ΑΥ, (3) βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, (4) στεφανιαία νόσο, (5) χρόνια νεφρική νόσο, (6) ηπατική ανεπάρκεια, (7) σακχαρώδη διαβήτη, (8) ιστορικό κακοήθους νεοπλασματικής νόσου, (9) ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ή οινόπνευματος, (10) χρήση διαιτητικών συμπληρωμάτων.

### Πρωτόκολλο της μελέτης

Οι συμμετέχοντες προσήλθαν στο Εργαστήριο Κλινικών Δοκιμασιών της κλινικής μας στις 8:00 π.μ. μετά από 12ωρη νηστεία. Κάθε ασθενής αρχικά υποβλήθηκε σε μέτρηση του βάρους και του ύψους του από τα οποία προσδιορίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI σύμφωνα με τη σχέση βάρος/(ύψος)<sup>2</sup>). Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία για τον προσδιορισμό των ηλεκτρολυτών του ορού, των ενδοκυττάρων ιόντων

$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  στα ερυθρά αιμοσφαίρια, καθώς και για τις συνήθεις βιοχημικές παραμέτρους. Επίσης, όλοι οι ασθενείς προσκόμισαν συλλογή ούρων 24ωρου η οποία πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια του προηγούμενης ημέρας για τον προσδιορισμό της αποβολής  $\text{Mg}^{2+}$  στα ούρα. Τέλος, μετά την αιμοληψία έγινε η τοποθέτηση της συσκευής για την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ και περιχειρίδας με το κατάλληλο μέγεθος (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM).

Οι ασθενείς επισκέπτονταν το Εξωτερικό Ιατρείο Υπέρτασης της κλινικής μας ανά 4 εβδομάδες για μέτρηση της ΑΠ, φυσική εξέταση, και τον κλασικό εργαστηριακό έλεγχο. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης οι ασθενείς προσήλθαν εκ νέου στο Εργαστήριο Κλινικών Δοκιμασιών της κλινικής μας, για την επανάληψη όλων των εξετάσεων στις οποίες υποβλήθηκαν κατά την έναρξη του πρωτοκόλλου.

### Εργαστηριακές μέθοδοι

#### Περιπατητική 24ωρη καταγραφή της ΑΠ

Η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ πραγματοποιήθηκε με τη συσκευή Spacelabs 90207<sup>20</sup> στην αρχή και στο τέλος της μελέτης. Κάθε περιπατητική καταγραφή της ΑΠ διήρκεσε 25 ώρες κατά τη διάρκεια των οποίων οι ασθενείς εκτελούσαν τις συνήθεις δραστηριότητές τους. Τα στοιχεία της πρώτης ώρας δεν περιλήφθηκαν στην ανάλυση, καθώς αυτή η περίοδος χρησιμοποιήθηκε ώστε οι ασθενείς να νιώσουν άνετα με τον εξοπλισμό με στόχο να μην επηρεαστεί η αντικειμενικότητα των μετρήσεων.

Η συσκευή κατέγραφε την ΑΠ τρεις φορές ανά ώρα από τις 8:00 έως τις 24:00 (διάστημα ημέρας) και ανά μία φορά την ώρα από τις 24:00 έως τις 8:00 της επόμενης μέρας (διάστημα νύχτας). Οι καταγραφές θεωρούνταν έγκυρες μόνο εάν >80% των προγραμματισμένων μετρήσεων είχαν πραγματοποιηθεί, χωρίς περισσότερες από 2-μη διαδοχικές ώρες ημέρας (8:00-24:00) με λιγότερες από δύο έγκυρες μετρήσεις και μία ώρα νύχτας (24:00-8:00) χωρίς μέτρηση. Οι τιμές 140/90 mmHg και 125/75 mmHg χρησιμοποιήθηκαν ως κατώτατα όρια υπέρτασης για τα διαστήματα της ημέρας και της νύχτας αντίστοιχα<sup>13</sup>. Από την ανάλυση των καταγραφών στον ηλεκτρονικό υπολογιστή προέκυψαν μέσες τιμές για τη ΣΑΠ, ΔΑΠ και ΜΑΠ, καθώς και τα ποσοστά των μετρήσεων της ΣΑΠ και της ΔΑΠ που υπερέβησαν τα προαναφερθέντα όρια (συστολικά και διαστολικά φορτία) τόσο για το διάστημα της

ημέρας και της νύχτας όσο και για τη συνολική 24ωρη χρονική περίοδο της καταγραφής.

#### Προσδιορισμός των ενδοκυττάρων ιόντων

Η προετοιμασία των ερυθροκυττάρων για τον προσδιορισμό του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  έγινε ως εξής: φρέσκο ηπαρινισμένο αίμα υποβλήθηκε σε φυγοκέντρηση μέσα σε μία ώρα από τη συλλογή του. Το υπερκείμενο πλάσμα και η λεπτή στιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων απορρίπτονταν προσεκτικά, ενώ από το ίζημα των ερυθροκυττάρων που απέμεινε λαμβάνονταν 2 ml τα οποία προστίθονταν σε 10 ml παγωμένου ισότονου διαλύματος  $\text{MgCl}_2$ , pH 7,4. Μετά από τρεις φυγοκεντρήσεις απομακρυνόταν πλήρως το διάλυμα  $\text{MgCl}_2$  και σχηματιζόταν πυκνό διάλυμα ερυθροκυττάρων. Η μέθοδος των Smith και Samuels<sup>21</sup> χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . Από το πυκνό διάλυμα των ερυθροκυττάρων παρασκευαζόταν αιμόλυμα μετά από αραίωση σε δις αποσταγμένο νερό. Για τη μέτρηση του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$  τοποθετούνταν 0,2 ml από το ίζημα των ερυθρών και 9,8 ml δις αποσταγμένου νερού, ενώ για τη μέτρηση του ενδοκυττάρου  $\text{K}^+$  τοποθετούνταν 0,2 ml από το ίζημα των ερυθρών και 99,8 ml δις αποσταγμένου νερού. Η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  στα διαλύματα έγινε με φλογοφωτόμετρο τύπου Eppendorf.

Για τον προσδιορισμό του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$  και  $\text{Mg}^{2+}$  λαμβάνονταν 10 ml αίματος από φλεβοκαθετήρα τα οποία μεταφέρονταν σε ηπαρινισμένα πλαστικά (από πολυαιθυλένιο) σωληνάρια. Στη συνέχεια, το δείγμα φυγοκεντρούνταν για 5 λεπτά σε 3.000 στροφές/λεπτό και το υπερκείμενο πλάσμα και η λεπτή στιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων απορρίπτονταν προσεκτικά. Κατόπιν, τα ερυθρά αιμοσφαίρια υποβάλλονταν 4 φορές σε έκπλυση με 6 όγκους ψυχρού ισότονου ρυθμιστικού διαλύματος χλωριούχων-φωσφορικών-γλυκόζης (Phosphate-Buffered-Glucose-Saline, PBS, pH=7,4). Μετά την τελευταία έκπλυση λαμβάνονταν 0,5 ml συμπυκνωμένων ερυθρών στα οποία προστίθονταν κατόπιν 5 όγκοι τριχλωροξικού οξέος (TCA) 10%, που περιείχε 20.000 μέρη λανθανίου (χλωριούχο-λανθάνιο). Στη συνέχεια, το παραγόμενο εκχύλισμα φυγοκεντρούνταν και το υπερκείμενο καθαρό διάλυμα χρησιμοποιούνταν για τον προσδιορισμό του  $\text{Ca}^{2+}$ . Η μέτρηση της συγκέντρωσης του  $\text{Ca}^{2+}$  στο εξεταζόμενο διάλυμα γινόταν με φασματοφωτόμετρο

ατομικής απορρόφησης (Atomic Absorption Spectrophotometer, Perkin-Elmer 503 A). Για τον προσδιορισμό του ενδοκυττάρου  $Mg^{2+}$ , σε 1 ml συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων προστίθονταν 19 ml δις αποσταγμένου νερού. Κατόπιν, γινόταν καλή μηχανική θραύση των ερυθροκυττάρων με vortex και στη συνέχεια, μετά από καλή ανάδευση, το διάλυμα τοποθετούνταν σε ψυγείο στους  $0^{\circ} C$ , για 20 λεπτά. Μετά το διάλυμα παρέμενε εκτός ψυγείου, μέχρι να πάρει τη θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθούσε ξανά ανάδευση και τοποθέτηση στο ψυγείο. Αυτό επαναλαμβανόταν τρεις φορές τουλάχιστον, για να γίνει πλήρης καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στη συνέχεια, σε 5 ml από αυτό το διάλυμα, μετά την παραπάνω κατεργασία, προστίθονταν 2 ml χλωριούχου στροντίου 2,5% και 13 ml δις αποσταγμένου νερού. Η μέτρηση του ενδοκυττάρου  $Mg^{2+}$  γινόταν στο τελικό διάλυμα με φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης (Perkin-Elmer 503 A).

### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13 (SPSS PC Inc, Chicago, Illinois, ΗΠΑ). Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία καθώς και όλες οι παράμετροι υπό μελέτη εκφράζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση ( $m \pm SD$ ). Για τη σύγκριση ανάμεσα στην έναρξη και τη λήξη της μελέτης σε κάθε ομάδα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία *t* του student για συζευγμένα δείγματα, ή η δοκιμασία signed-ranks του Wilcoxon, με βάση την κανονικότητα της κατανομής. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία *t*

του student για ανεξάρτητα δείγματα, ή με τη δοκιμασία Mann Whitney, με βάση την κανονικότητα της κατανομής. Ο προσδιορισμός του βαθμού συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών έγινε με τον υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης (*r*) του Pearson. Επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0,05$ , θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικό.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ηλικία, το βάρος, το BMI, τους ηλεκτρολύτες ορού και τις άλλες κλασικές βιοχημικές παραμέτρους. Επίσης, δεν διέφεραν σημαντικά οι μέσες τιμές της 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά την έναρξη της μελέτης στις δύο ομάδες.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκαν μικρές, αλλά στατιστικά σημαντικές μειώσεις στις μέσες τιμές της 24ωρης ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ, καθώς και στα συστολικά και διαστολικά φορτία μεταξύ έναρξης και λήξης της μελέτης. Όλες αυτές οι παράμετροι μειώθηκαν στο τέλος της μελέτης στην ομάδα παρέμβασης τόσο για το χρονικό διάστημα της ημέρας όσο και της νύχτας. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου οι παράμετροι της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ παρουσίασαν μη σημαντικές μεταβολές μεταξύ έναρξης και λήξης της μελέτης. Οι 24ωρες μεταβολές μεταξύ έναρξης και λήξης της μελέτης για την ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου ήταν  $-5,6 \pm 2,7$  mmHg vs  $-1,3 \pm 2,4$  mmHg ( $p <$

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης.

|                               | Ομάδα Παρέμβασης<br>N=24 | Ομάδα Ελέγχου<br>N=24 | p     |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------|
| Ηλικία (χρόνια)               | 45,3 $\pm$ 10,1          | 46,9 $\pm$ 8,7        | 0,664 |
| Βάρος (kg)                    | 82,6 $\pm$ 13,4          | 81,6 $\pm$ 9,9        | 0,825 |
| Φύλο (άνδρες/γυναίκες)        | 15/9                     | 15/9                  | 1     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )      | 28,3 $\pm$ 2,8           | 27,4 $\pm$ 4,1        | 0,468 |
| Γλυκόζη (mg/dl)               | 91,8 $\pm$ 10,9          | 96,4 $\pm$ 7,2        | 0,232 |
| Ουρία (mg/dl)                 | 35,4 $\pm$ 10,1          | 29,5 $\pm$ 8,2        | 0,113 |
| Κρεατινίνη (mg/dl)            | 0,91 $\pm$ 0,09          | 0,95 $\pm$ 0,1        | 0,180 |
| Na <sup>+</sup> ορού (meq/l)  | 139,8 $\pm$ 3,4          | 140,1 $\pm$ 2,5       | 0,799 |
| K <sup>+</sup> ορού (meq/l)   | 4,4 $\pm$ 0,4            | 4,2 $\pm$ 0,3         | 0,246 |
| Ca <sup>2+</sup> ορού (mg/dl) | 4,76 $\pm$ 0,15          | 4,7 $\pm$ 0,3         | 0,425 |
| Mg <sup>2+</sup> ορού (mg/dl) | 2,3 $\pm$ 0,2            | 2,2 $\pm$ 0,1         | 0,263 |
| 24ωρη ΣΑΠ (mmHg)              | 146,7 $\pm$ 4,1          | 144,7 $\pm$ 4,6       | 0,64  |
| 24ωρη ΔΑΠ (mmHg)              | 91,5 $\pm$ 2,6           | 89,6 $\pm$ 3,9        | 0,146 |

**Πίνακας 2.** Περιστατητική αρτηριακή πίεση στην έναρξη και λήξη της μελέτης στην ομάδα παρεμβασής και την ομάδα ελέγχου και η σύγκριση των μεταβολών μεταξύ των δύο ομάδων

|                       | Ομάδα Παρέμβασης |              | Ομάδα Ελέγχου |              | Σύγκριση μεταξύ των ομάδων |              |
|-----------------------|------------------|--------------|---------------|--------------|----------------------------|--------------|
|                       | Έναρξη           | 12η Εβδομάδα | Έναρξη        | 12η Εβδομάδα | Έναρξη                     | 12η Εβδομάδα |
| Σύνολο 24ωρου         |                  |              |               |              |                            |              |
| ΣΑΠ (mmHg)            | 146,7±4,1        | 141,1±4,1    | 144,7±4,6     | 143,4±5,4    | 0,128                      | <0,001       |
| ΔΑΠ (mmHg)            | 91,5±2,6         | 88,7±2,9     | 89,6±3,9      | 89,5±3,8     | 0,798                      | <0,001       |
| ΜΑΠ (mmHg)            | 109,6±2,6        | 105,8±2,8    | 107,2±3,6     | 106,8±3,7    | 0,443                      | <0,001       |
| Συστολικό φορτίο (%)  | 65,2 ±9,3        | 45,5±11,0    | 59,5±9,8      | 54,5±8,5     | 0,185                      | <0,001       |
| Διαστολικό φορτίο (%) | 60,7±13,1        | 42,1±12,1    | 54,1±13,6     | 50,6±12,3    | 0,136                      | <0,001       |
| Περίοδος ημέρας       |                  |              |               |              |                            |              |
| ΣΑΠ (mmHg)            | 151,0±4,4        | 145,2±4,1    | 148,4±5,2     | 146,9±5,6    | 0,071                      | 0,002        |
| ΔΑΠ (mmHg)            | 95,1±3,3         | 91,1±3,0     | 93,1±3,6      | 92,7±3,8     | 0,515                      | <0,001       |
| ΜΑΠ (mmHg)            | 113,8±3,0        | 109,2±2,9    | 111,5±3,7     | 111,4±4,1    | 0,908                      | <0,001       |
| Συστολικό φορτίο (%)  | 61,9±9,2         | 41,6±9,9     | 56,3±3,3      | 51,9±7,7     | 0,550                      | <0,01        |
| Διαστολικό φορτίο (%) | 57,0±9,9         | 42,9±10,9    | 52,7±10,6     | 52,69±12,9   | 0,979                      | <0,001       |
| Περίοδος Νύχτας       |                  |              |               |              |                            |              |
| ΣΑΠ (mmHg)            | 138,6±6,6        | 131,4±6,6    | 142,4±5,3     | 138,8±4,1    | <0,05                      | <0,05        |
| ΔΑΠ (mmHg)            | 85,6±4,1         | 81,5±3,7     | 86,2±2,4      | 85,1±3,1     | 0,120                      | <0,001       |
| ΜΑΠ (mmHg)            | 103,3±4,4        | 98,1±4,3     | 104,9±2,8     | 102,7±2,8    | <0,05                      | <0,01        |
| Συστολικό φορτίο (%)  | 68,1±15,3        | 56,7±15,9    | 62,7±7,5      | 61,2±8,1     | 0,532                      | <0,001       |
| Διαστολικό φορτίο (%) | 52,5±15,4        | 46,8±15,2    | 68,6±12,1     | 65,1±13,5    | 0,239                      | <0,001       |

**Πίνακας 3.** Συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών στον ορό και στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα στην έναρξη και τη λήξη της μελέτης και η σύγκριση των μεταβολών μεταξύ των δύο ομάδων

|                                     | Ομάδα Παρέμβασης |              |        | Ομάδα Ελέγχου |              |       | Σύγκριση μεταξύ των ομάδων |
|-------------------------------------|------------------|--------------|--------|---------------|--------------|-------|----------------------------|
|                                     | Έναρξη           | 12η Εβδομάδα | p      | Έναρξη        | 12η Εβδομάδα | p     | p                          |
| <b>Ορός</b>                         |                  |              |        |               |              |       |                            |
| Na <sup>+</sup> , meq/l             | 139,8±3,4        | 139,1±2,9    | 0,355  | 140,1±2,5     | 141,3±2,5    | 0,111 | 0,087                      |
| K <sup>+</sup> , meq/l              | 4,4±0,4          | 4,0±0,3      | <0,001 | 4,2±0,3       | 4,3±0,3      | 0,438 | 0,006                      |
| Ca <sup>2+</sup> , mg/dl            | 4,8±0,1          | 4,7±0,1      | 0,043  | 4,67±0,3      | 4,64±0,2     | 0,616 | 0,64                       |
| Mg <sup>2+</sup> , mg/dl            | 2,3±0,2          | 2,44±0,2     | 0,003  | 2,2±0,1       | 2,1±0,2      | 0,136 | 0,003                      |
| <b>Ενδοκυττάρια</b>                 |                  |              |        |               |              |       |                            |
| Na <sup>+</sup> , mmol/l            | 12,3±1,2         | 10,3±0,9     | <0,001 | 11,3±1,2      | 10,3±1,1     | 0,092 | 0,017                      |
| K <sup>+</sup> , mmol/l             | 96,1±4,7         | 105,0±6,8    | <0,001 | 99,6±6,8      | 102,6±6,8    | 0,131 | 0,029                      |
| Ca <sup>2+</sup> , mmol/l           | 0,3±0,03         | 0,27±0,02    | <0,001 | 0,3±0,05      | 0,3±0,02     | 1     | <0,001                     |
| Mg <sup>2+</sup> , mmol/l           | 2,1±0,08         | 2,4±0,09     | <0,001 | 2,2±0,32      | 2,2±0,36     | 0,794 | <0,001                     |
| Mg <sup>2+</sup> στα ούρα<br>24ωρου | 52,3±50,8        | 178,4±89,8   | <0,001 | 65,1±37,2     | 62,1±34,9    | 0,257 | <0,001                     |

0.001) για τη ΣΑΠ και  $-2,8 \pm 1,8$  mmHg vs  $-1 \pm 1,2$  mmHg ( $p=0.002$ ) για τη ΔΑΠ (Πίν. 2).

Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα επίπεδα του Mg<sup>2+</sup> στον ορό και στην αποβολή Mg<sup>2+</sup> στα ούρα 24ωρου στην ομάδα παρέμβασης, ενώ οι αντίστοιχες μεταβολές ήταν μη σημαντικές στην ομάδα ελέγχου (πίνακας 3). Μεταξύ των υπόλοιπων ηλεκτρολυτών του ορού, η μόνη σημαντική μεταβολή ήταν μια στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα του K<sup>+</sup> στην ομάδα παρέμβασης. Όσο αφορά τις μεταβολές στα επίπεδα των ενδοκυττάρων ηλεκτρολυτών, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα επίπεδα του ενδοκυττάρου Mg<sup>2+</sup> και K<sup>+</sup> στην ομάδα παρέμβασης. Από την άλλη πλευρά, σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στο τέλος της μελέτης στα επίπεδα του ενδοκυττάρου Ca<sup>2+</sup> και Na<sup>+</sup>. Τόσο τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό όσο και στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές κατά το διάστημα της παρακολούθησης στην ομάδα ελέγχου (Πίν. 3).

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ανάλυση συσχέτισης κατέδειξε ασθενείς και μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών στη μέση 24ωρη ΣΑΠ και ΔΑΠ και των μεταβολών στα επίπεδα των ενδοκυττάρων ιόντων στην ομάδα της παρέμβασης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει την πιθανή ευεργετική επίδραση της

προσθήκης Mg<sup>2+</sup> για μια περίοδο 12 εβδομάδων στην περιπατητική ΑΠ και τα ενδοκυττάρια ιόντα ασθενών με ήπια ενεπίπλεκτη ΑΥ. Κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι η προσθήκη Mg<sup>2+</sup> προκάλεσε μικρές, αλλά στατιστικά σημαντικές μειώσεις στις μέσες τιμές της 24ωρης ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ, καθώς και στα συστολικά και διαστολικά φορτία. Οι επιδράσεις αυτές ήταν σταθερές τόσο στο διάστημα της ημέρας όσο και στο διάστημα της νύχτας. Επιπλέον, σημαντικές αυξήσεις παρατηρήθηκαν στο τέλος της μελέτης στα επίπεδα του Mg<sup>2+</sup> στον ορό και στην αποβολή Mg<sup>2+</sup> στα ούρα στην ομάδα παρέμβασης. Η προσθήκη Mg<sup>2+</sup> προκάλεσε, επίσης, σημαντική αύξηση στα επίπεδα του ενδοκυττάρου Mg<sup>2+</sup> μαζί με μια παράλληλη σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις του ενδοκυττάρου Ca<sup>2+</sup> και Na<sup>+</sup>, τείνοντας με αυτόν τον τρόπο να αποκαταστήσει τις διαταραχές στο ενδοκυττάριο ιοντικό περιεχόμενο που χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ.

Τα ευρήματα των προηγούμενων κλινικών μελετών που βασίσθηκαν στη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο ήταν αντιφατικά. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η προσθήκη Mg<sup>2+</sup> προκαλούσε μικρές αλλά σημαντικές μειώσεις στις τιμές της ΑΠ<sup>7,17</sup>, ενώ άλλες μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα<sup>8,22</sup>. Τα αντιφατικά αυτά αποτελέσματα μπορούν μερικώς να αποδοθούν στην ετερογένεια που χαρακτηρίζει αυτές τις μελέτες ως προς τον κλινικό τους σχεδιασμό, τη δόση και τη μορφή στην οποία χορηγήθηκε το πρόσθετο Mg<sup>2+</sup>, τη διάρκεια της παρέμβασης, την παρουσία και τη

βαρύτητα της ΑΥ των ασθενών που πήραν μέρος στις μελέτες. Μια συνολική εκτίμηση της θεραπευτικής επίδρασης της προσθήκης  $Mg^{2+}$  στην ΑΠ παρέχεται από τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων μετα-αναλύσεων. Η πρώτη<sup>9</sup> περιέλαβε 20 κλινικές μελέτες (με συνολικά 1220 ασθενείς), εκ των οποίων οι 14 ήταν σε υπερτασικούς, και έδειξε ότι η προσθήκη  $Mg^{2+}$  συνοδεύτηκε από μια μέση πτώση κατά 0,6/0,8 mmHg στις τιμές της ΣΑΠ και της ΔΑΠ αντίστοιχα. Μια δεύτερη μετα-ανάλυση<sup>10</sup> συμπεριέλαβε 12 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με συνολικά 545 υπερτασικούς συμμετέχοντες. Η ανάλυση έδειξε ότι η προσθήκη  $Mg^{2+}$  σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου προκάλεσε μια στατιστικά σημαντική μείωση της ΔΑΠ κατά 2,2 mmHg, ενώ η αντίστοιχη μείωση της ΣΑΠ κατά 1,3 mmHg ήταν μη σημαντική.

Η πρώτη μελέτη<sup>11</sup> η οποία αξιολόγησε την επίδραση της προσθήκης  $Mg^{2+}$  στην 24ωρη ΑΠ κατέδειξε μια πτώση στη μέση 24ωρη ΜΑΠ περίπου 5 mmHg σε 25 ασθενείς με ήπια ΑΥ. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η χρονική διάρκεια της παρέμβασης στη μελέτη αυτή ήταν μόλις 2 εβδομάδες. Σε μια επόμενη μελέτη από τους Kawano και συν.<sup>12</sup> η οποία πραγματοποιήθηκε σε 60 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΑΥ, η προσθήκη  $Mg^{2+}$  προκάλεσε μια μέση μείωση κατά 2,5/1,4 mmHg στην 24ωρη ΣΑΠ και ΔΑΠ αντίστοιχα μετά από 8 εβδομάδες. Σε αντίθεση, τα παραπάνω ευνοϊκά αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν από μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη στην οποία πήραν μέρος 300 νορμοτασικές γυναίκες από την Nurse Health Study II, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν σε διαιτητική προσθήκη  $K^+$  (40 mmol/ημέρα),  $Ca^{2+}$  (30 mmol/ημέρα),  $Mg^{2+}$  (14 mmol/ημέρα), σε συγχρόνηση και των τριών μετάλλων, ή σε λήψη εικονικού φαρμάκου για 16 εβδομάδες<sup>23</sup>. Στη μελέτη αυτή, η προσθήκη  $Mg^{2+}$  προκάλεσε μια μη σημαντική μείωση της τάξης των 0,9/0,7 mmHg στην 24ωρη ΣΑΠ και ΔΑΠ αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να αξιολογηθούν στο πλαίσιο της χαμηλής δόσης του  $Mg^{2+}$  που χορηγήθηκε και του νορμοτασικού πληθυσμού που έλαβε μέρος στη μελέτη, καθώς υπάρχουν πολλές αναφορές σε προηγούμενες έρευνες ότι η αντιυπερτασική επίδραση του  $Mg^{2+}$  είναι δοσοεξαρτώμενη<sup>24</sup> και συσχετίζεται ισχυρά με τις αρχικές τιμές ΑΠ των ασθενών<sup>12</sup>. Η δική μας μελέτη επεκτείνει τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με μια ευνοϊκή επίδραση της προ-

σθήκης  $Mg^{2+}$  στην περιπατητική ΑΠ, δείχνοντας ότι η προσθήκη  $Mg^{2+}$  σε μια ενδιάμεση δόση σε ασθενείς με ήπια ΑΥ προκαλεί μια μικρή πτώση στην περιπατητική ΑΠ, η οποία είναι σταθερή σε όλη τη διάρκεια του 24ωρου.

Παρά την εκτενή πειραματική και κλινική έρευνα πάνω στο αντικείμενο, πολλές πτυχές σχετικά με τους ακριβείς μηχανισμούς μέσω των οποίων το  $Mg^{2+}$  ασκεί τις αντιυπερτασικές του ιδιότητες παραμένουν ασαφείς. Μεταξύ των πιθανών μηχανισμών που έχουν προταθεί, κυρίαρχος ρόλος θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση του  $Mg^{2+}$  στη συσταλτικότητα και τον τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων (VSMC)<sup>1,2</sup>. Στα VSMC το  $Mg^{2+}$  δρα εξωκυττάρια, αναστέλλοντας τη διαμεμβρανική μεταφορά του  $Ca^{2+}$ , αλλά και μέσα στο κύτταρο ως ενδοκυττάριος ανταγωνιστής  $Ca^{2+}$ , αντισταθμίζοντας έτσι την αγγειοσπαστική επίδραση των αυξημένων επιπέδων του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$  που χαρακτηρίζουν τους υπερτασικούς ασθενείς<sup>2,15</sup>. Επιπρόσθετα, το  $Mg^{2+}$  επηρεάζει τον τόνο και τη συσταλτικότητα των VSMC και μέσω της δράσης του στην αντλία  $Na^+/K^+$ , η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο της διαμεμβρανικής μεταφοράς των παραπάνω ιόντων<sup>2,15</sup>.

Στην παρούσα μελέτη η προσθήκη  $Mg^{2+}$  προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στα επίπεδα του ενδοκυττάρου  $Mg^{2+}$  μαζί με σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$  και  $Na^+$ . Οι μεταβολές αυτές βρίσκονται σε αντιστοιχία με τα αποτελέσματα και άλλων κλινικών<sup>17</sup> και πειραματικών μελετών<sup>16,25</sup>. Στις λίγες μελέτες στο συγκεκριμένο αντικείμενο οι οποίες είχαν προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των ενδοκυττάρων ηλεκτρολυτών, η μείωση της ΑΠ μετά την προσθήκη  $Mg^{2+}$  παρουσίασε συσχετίσεις είτε με τη μείωση του ενδοκυττάρου  $Na^+$ <sup>17</sup> είτε με την αύξηση του  $Mg^{2+}$  στον ορό<sup>12</sup>. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκαν αρκετές ασθενείς συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό και στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα και των μεταβολών στη μέση 24ωρη ΣΑΠ και ΔΑΠ στην ομάδα παρέμβασης, καμία από τις οποίες δεν ήταν στατιστικά σημαντική, πιθανώς εξαιτίας του μεγέθους του δείγματος. Ωστόσο, οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στο ενδοκυττάριο ιοντικό διαμέρισμα, καταδεικνύουν ότι η αποκατάσταση της διαταραγμένης ομοιόστασης των ενδοκυττάρων ιόντων πιθανώς αποτελεί τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό μέσω του οποίου η προσθήκη  $Mg^{2+}$

ασκεί τις αντιυπερτασικές της δράσεις.

Παρά το γεγονός ότι οι μετρήσεις της ΑΠ στην παρούσα μελέτη βασίστηκαν στην πιο αξιόπιστη μέθοδο (την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ) και παρά την παρουσία εργαστηριακών μεθόδων για τη μέτρηση των επιπέδων των ενδοκυττάρων ηλεκτρολυτών, η μελέτη αυτή έχει κάποιους περιορισμούς που πρέπει να αναφερθούν. Η μελέτη αυτή δεν ακολούθησε έναν κλινικό σχεδιασμό τυχαιοποίησης των ασθενών. Οι ασθενείς, όμως που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου επιλέχθηκαν με πολύ προσοχή, ώστε να είναι σε πλήρη αντιστοιχία με την ομάδα παρέμβασης. Επίσης, στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου δε δόθηκε εικονικό φάρμακο. Σε τι βαθμό αυτό επηρέασε τα αποτελέσματά μας είναι άγνωστο, αλλά έχουμε επαρκείς λόγους να θεωρούμε την επίδραση αυτή αμελητέα, καθώς η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ δεν επηρεάζεται από τη λήψη εικονικού φαρμάκου<sup>26</sup>. Τέλος, παρά το ότι η περίοδος παρακολούθησης στη μελέτη μας ήταν η μεγαλύτερη μεταξύ των κλινικών μελετών σε υπερτασικούς ασθενείς που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, το διάστημα παρακολούθησης περιορίστηκε στις 12 εβδομάδες. Έτσι, τα ευρήματά μας πρέπει να επιβεβαιωθούν από μελέτες με μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή επεκτείνει τα έως σήμερα δεδομένα για μια μικρή, αλλά σταθερή στην περίοδο του 24ωρου αντιυπερτασική επίδραση της προσθήκης  $Mg^{2+}$  σε ασθενείς με ήπια ΑΥ. Επιπλέον, η προσθήκη  $Mg^{2+}$  προκάλεσε ποιτικές μεταβολές στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό και στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα, οι οποίες θα μπορούσαν να αποτελέσουν πιθανούς μηχανισμούς για την ρομηνεία της αντιυπερτασικής επίδρασης του  $Mg^{2+}$ . Απαιτείται σχεδιασμός μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών στο μέλλον οι οποίες θα ρίξουν φως στην ακριβή κλινική αξία της αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης  $Mg^{2+}$  στον έλεγχο της ΑΥ.

## SUMMARY

**Hatzistavri LS, Tziolas IM, Georgianos PI, Sarafidis PA, Aroditis CP, Zebekakis PE, Pikilidou MI, Lasaridis AN. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Arterial Hypertension* 2009; 18: 68-76.**

Accumulating evidence implicates a role of  $Mg^{2+}$  in the pathophysiology of essential hypertension. Previous studies evaluating the antihypertensive efficacy of  $Mg^{2+}$  supplementation gave contradictory results. This study aimed to investigate the effect of oral  $Mg^{2+}$  supplementation on 24-hour blood pressure (BP) and intracellular ion status in patients with mild hypertension. A total of 48 patients with mild uncomplicated hypertension participated in the study. Among them, 24 subjects were assigned to 600 mg of pidolate  $Mg^{2+}$  daily in addition to lifestyle recommendations for a 12-week period and another 24 age- and sex-matched controls were only given lifestyle recommendations. At baseline and study-end (12 weeks) ambulatory BP monitoring, determination of serum and intracellular ion levels and 24-hour urinary collections for determination of urinary  $Mg^{2+}$  were performed in all study subjects. In the  $Mg^{2+}$  supplementation group small but significant reductions in mean 24-hour systolic and diastolic BP levels were observed, in contrast to control group ( $-5.6 \pm 2.7$  vs  $-1.3 \pm 2.4$  mmHg,  $p < 0.001$  and  $-2.8 \pm 1.8$  vs  $-1 \pm 1.2$  mmHg,  $p = 0.002$ , respectively). These effects of  $Mg^{2+}$  supplementation were consistent in both daytime and nighttime periods. Serum  $Mg^{2+}$  levels and urinary  $Mg^{2+}$  excretion were significantly increased in the intervention group. Intracellular  $Mg^{2+}$  and  $K^+$  levels were also increased, while intracellular  $Ca^{2+}$  and  $Na^+$  levels were decreased in the intervention group. None of the intracellular ions were significantly changed in the control group. The present study suggests a small but consistent lowering effect of oral  $Mg^{2+}$  supplementation on ambulatory BP in patients with mild hypertension.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 1177-1191.
2. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med* 2003; 24: 107-136.
3. Touyz RM, Milne FJ, Reinach SG. Intracellular  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{2+}$  and  $K^+$  in platelets and erythrocytes of essential hypertension patients: relation to blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 1992; 14: 1189-1209.
4. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol* 1995; 48: 927-940.
5. Mizushima S, Cappuccio FP, Nichols R, Elliott P. Dietary magnesium intake and blood pressure: a qualitative overview of the observational studies. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 447-453.



6. Song Y, Sesso HD, Manson JE, et al. Dietary magnesium intake and risk of incident hypertension among middle-aged and older US women in a 10-year follow-up study. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1616-1621.
7. Witteman JC, Grobbee DE, Derckx FH, et al. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 129-135.
8. Yamamoto ME, Applegate WB, Klag MJ, et al. Lack of blood pressure effect with calcium and magnesium supplementation in adults with high-normal blood pressure. Results from Phase I of the Trials of Hypertension Prevention (TOHP). *Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. Ann Epidemiol* 1995; 5: 96-107.
9. Jee SH, Müller ER, III, Guallar E, et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 691-696.
10. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004640.
11. Haga H. Effects of dietary magnesium supplementation on diurnal variations of blood pressure and plasma Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in essential hypertension. *Jpn Heart J* 1992; 33: 785-800.
12. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; 32: 260-265.
13. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697-701.
14. Kawano Y. Role of blood pressure monitoring in non-pharmacological management of hypertension. *Blood Press Monit* 2002; 7: 51-54.
15. Mubagwa K, Gwanyanya A, Zakharov S, Macianskiene R. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458: 73-89.
16. Kh R, Khullar M, Kashyap M, Pandhi P, Uppal R. Effect of oral magnesium supplementation on blood pressure, platelet aggregation and calcium handling in deoxycorticosterone acetate induced hypertension in rats. *J Hypertens* 2000; 18: 919-926.
17. Sanjuliani AF, de AF V, Francischetti EA. Effects of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. *Int J Cardiol* 1996; 56: 177-183.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
19. Mansia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007; 16: 135-232.
20. O'Brien E, Atkins N, Staessen J. State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. *Hypertension* 1995; 26: 835-842.
21. Smith EK, Samuel PD. Abnormalities in the sodium pump of erythrocytes from patients with hyperthyroidism. *Clin Sci* 1970; 38: 49-61.
22. Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, et al. Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 235-238.
23. Sacks FM, Willett WC, Smith A, et al. Effect on blood pressure of potassium, calcium, and magnesium in women with low habitual intake. *Hypertension* 1998; 31: 131-138.
24. Widman L, Wester PO, Stegmayr BK, Wirell M. The dose-dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium. A double blind placebo controlled cross-over study. *Am J Hypertens* 1993; 6: 41-45.
25. Adachi M, Nara Y, Mano M, Yamori Y. Effect of dietary magnesium supplementation on intralymphocytic free calcium and magnesium in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1994; 16: 317-326.
26. Mancina G, Omboni S, Parati G, et al. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311-315.