

Funkční biologický ukazatel je nezbytný pro diagnostikování nedostatku hořčíku

Kay B. Franz, RD, PhD, FACN

Katedra výživy, dietetiky a výzkumu potravin (Department of Nutrition, Dietetics and Food Science), Brigham Young University, Provo, Utah

Klíčová slova: hořčík, bioukazatel, Na/K ATPáza, tromboxan B₂, C-reaktivní protein, endotelin-1

Funkční biologické ukazatele nebo bioukazatele jsou nyní dostupné pro mnoho živin, které jsou používány jako ukazatele nutričního stavu. Většina zdrojů těchto bioukazatelů jsou produkty nebo předchůdci enzymatických procesů, které mohou být měřeny v séru nebo plazmě. V dnešní době jsou prováděna měření celkového nebo ionizovaného hořčíku (Mg) v séru, plazmě, buněčných komponentech, moči nebo retence hořčíku ze zátěžového testu, ale tyto postupy nemusí vždy odrážet nutriční stav hořčíku. Jsou potřeba takové bioukazatele hořčíku, které by odrážely změny v biochemických procesech, na kterých se hořčík podílí. Bioukazatele Mg musí být identifikovány a zhodnoceny jak u živočichů tak u lidí, společně s určením možných faktorů, které mohou ovlivnit reakci a koncentrace bioukazatelů. Některé možné bioukazatele Mg zahrnují následující: Na/K ATPáza, tromboxan B₂, C-reaktivní protein, a endotelin-1. Ostatní možné bioukazatele Mg musí být identifikovány.

ÚVOD

Překážkou v určování možných vztahů mezi stavem hořčíku (Mg) v těle a různými zdravotními potížemi je neschopnost přesně měřit nutriční hodnotu hořčíku. V současné době je používáno mnoho laboratorních měřítek hořčíku a je předpokládáno, že výsledky se vztahují na tělesné zásoby tohoto makrominerálu, ale tato měřítka nemusí odrážet buněčný stav Mg a nemusí mít žádný vztah ke stavu Mg u jednotlivce. Je potřeba vyvinout nová měřítka nutričního stavu hořčíku.

ROZVAHA

Funkční biologické ukazatele nebo bioukazatele jsou nyní dostupné pro mnoho živin a jsou používány jako ukazatele nutričních hodnot [1,2]. Nutriční ukazatel je v ideálním případě látkou, která měří aktivitu buněčného enzymu nebo procesu. V období nedostatku živiny se z buňky uvolní produkt nebo předchůdce enzymatické reakce nebo procesu a tento bude možné měřit jak v séru tak v plazmě. Nárůst nebo pokles této látky bude odrážet funkční nutriční stav živiny.

Níže jsou uvedeny příklady dvou živin, u nichž byly vyvinuty bioukazatele. Tyto příklady ukazují, jak bioukazatele měří konkrétní procesy v těle a odráží tudíž metabolismus živiny a její nutriční dostatek.

Příklady bioukazatelů pro železo a vitamín B12

Železo. Existuje několik bioukazatelů pro železo [2]. Budeme se věnovat třem scénářům týkajícím se železa:

- chudokrevnost způsobená nedostatkem železa,
- zásoby železa,

- vznik nedostatku železa před nástupem chudokrevnosti.

Hemoglobin a hematokrit jsou dobře známými ukazateli chudokrevnosti způsobené nedostatkem železa. Dodatečný ukazatel, který měří střední objem erytrocytu, může být také použit. Nízké hodnoty hemoglobinu, hematokritu a středního objemu erytrocytu pomáhají kvantifikovat projevený nedostatek železa.

Zásoby železa se nejlépe měří použitím hladin ferritinu, zásobní formy železa, v plazmě nebo séru. Malé množství ferritinu, které je přítomné v plazmě nebo séru, je úměrné zásobám železa v těle. U dospělých je 1 µg ferritin/L v plazmě nebo séru ekvivalentní 8 mg uloženého železa. Vysoká hodnota ferritinu v séru ukazuje dobré zásoby železa, avšak s touto výjimkou, že hladina ferritinu v séru/plazmě vzroste i jako reakce na infekci, požití alkoholu a hyperglykémii a v těchto situacích by poskytla nesprávně vysoké hodnoty o zásobách železa.

Relativně novým ukazatelem nedostatku železa je sérový transferinový receptor (sTfR). Tento receptor se začíná navyšovat v plazmě a séru, než dojde k jakýmkoli poklesům hemoglobinu. Jakmile se obsah železa v buňce začne snižovat, syntéza transferinových receptorů je up-regulována a zvýšena v plazmatické membráně. Extracelulární část tohoto receptoru je oddělena a uvolněna do plazmy, kde může být měřena. Nárůst sTfR ukazuje, že dochází k nedostatku železa v buňce a že je potřeba více železa.

Vitamín B12. V případě vitamínu B12 existují pouze dvě uznávané funkce ve vyšších živočiších [3]. Jedna se týká remethylace homocysteinu na metionin a druhá přeměňuje methylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA. V případě nedostatku vitamínu B12 dochází k nárůstu obou substrátů: homocysteinu a methylmalonylu-CoA, který se následně stává methylmalonickou kyselinou. Hladina homocysteinu a

methylmalonické kyseliny v tělesných tekutinách se zvyší při nedostatku vitamínu B12. Zvýšení homocysteinu není specifické pro vitamín B12. Nedostatek folátu nebo vitamínu B6 může také zvýšit hladinu homocysteinu v plazmě. Zvýšení hladiny methylmalonické kyseliny je specifické pro nedostatek vitamínu B12 a je cenným biokazatelem.

Funkční biokazatele hořčíku

V současné době nemáme dobrý biokazatel Mg. Je potřeba seznam možných biokazatelů a poté vyhodnotit každý biokazatel jak v živočiších tak v lidech a určit možné faktory, které mohou ovlivnit reakci a koncentraci biokazatelů. Ideální biokazatel by změnil koncentraci, jakmile by se hořčík v kostech začal snižovat nebo jakmile by ionizovaný hořčík uvnitř buněk poklesl.

Tento ideální biokazatel by se měřil kolorimetrickým testem jak v čerstvém tak ve dřívě zmraženém séru nebo plazmě. Kolorimetrický test by usnadnil začlenění do klinické laboratoře. Použití jiných typů testů může být nezbytné. Biokazatel přítomný jak v séru tak v plazmě by umožnil měření krve posbírané z velkých longitudinálních zdravotních a nutričních studií a výpočet rizika různých chronických onemocnění. Krevní buňky, jako jsou erytrocyty nebo monocyty, se těžko izolují a manipulace s nimi v klinických laboratořích obvykle není snadná, s výjimkou těch laboratoří zřízených pro hematologii.

Potencionální biokazatele hořčíku

Bylo zjištěno, že nedostatek nebo suplementace hořčíku mají dopad na zásadní procesy, například na pumpu v plazmatické membráně [4], na aktivitu krevních destiček a na tvoření krevních sraženin [5], na proteiny akutní fáze [6], oxidativní poškození [7] a endoteliální poškození [8]. Tyto procesy mohou poskytnout správný biokazatel, ale tento biokazatel musí prokazovat změnu ve shodě s nedostatkem Mg v rozmezí, za kterým se obvykle setkáváme ve zdravotním stavu člověka.

Na/K ATPáza. Pumpy v plazmatických membránách, které potřebují energii, vyžadují Mg [9,10]. Na/K ATPáza je nejvíce zkoumanou a její aktivita se zmenšuje v případě nedostatku Mg [4]. Aktivita Na/K ATPázy se snižuje při hypertenzi [11,12], obezitě [13], inzulinové rezistenci [14,15] a při komplikacích diabetu [16,17]. Aktivita Na/K ATPázy může být měřena v plazmatických membránách erytrocytů. Postup je dlouhý a komplikovaný a musí být proveden během několika hodin či dnů. Vzoroky nemohou být zmrazeny. Tyto skutečnosti činí Na/K ATPázu potencionálním, ale nikoli ideálním biokazatelem.

Aktivita krevních destiček a tvorba krevních sraženin. Aktivita krevních destiček a počet sraženin se zvyší v případě nedostatku Mg [5] a sniží po podání Mg [18,19]. Jedním měřítkem této aktivity je stabilní degrační produkt γ W₅tromboxanu A₂, tromboxan B₂ (TXB₂). U krys, které trpěly nedostatkem Mg, byl TXB₂ více jak 10 krát vyšší ve srovnání s kontrolními zvířaty [20]. TXB₂ je vyšší při

onemocněních, která jsou často spojená s možným nedostatkem Mg, například kardiovaskulární onemocnění [18], preeklampsie [21] a diabetes [22]. TXB₂ může být měřen v séru, plazmě a moči. Studie koncentrací TXB₂ a stupňovaného příjmu Mg u zvířat jsou potřebné, stejně jako studie o vlivech suplementace Mg u lidí.

Proteiny akutní fáze. C-reaktivní protein (CRP) je ukazatelem reakce akutní fáze u lidí. Jelikož CRP je vyšší u kardiovaskulárního onemocnění [23], předpokládá se přítomnost zánětu neznámého původu. Avšak vyšší CRP bylo identifikováno u jednotlivců s nízkým Mg v séru [6]. Vyšší CRP bylo identifikováno u kardiovaskulárních onemocnění [23,24], hypertenze [23], mozkové mrtvice [25], diabetu [23,24], metabolického syndromu [24,26] a preeklampsie [27]. Z důvodu vztahu, který CRP má k zánětu, by CRP nebyl výlučným biokazatelem Mg. Je zapotřebí další práce jak se zvířaty tak s lidmi, aby se určilo, jestli existuje přímá souvislost s Mg.

Iniciace oxidativního poškození. Nedostatek Mg byl implikován v iniciaci oxidativního poškození, jak dosvědčují klesající hladiny glutationu a rostoucí hladiny malondialdehydu [7,28]. Z důvodu vysokého počtu faktorů spojených s modulací oxidativního poškození, například selenium, vitamín E, vitamín C, karoteny a jiné, bylo by těžké izolovat jeden ukazatel Mg, který není ovlivněn dalšími faktory. Je nepravděpodobné, že tento proces povede ke spolehlivému biokazateli Mg.

Endoteliální poškození. Endotelin-1 je uvolňován z vaskulárního endotelu a je ukazatelem endoteliálního poškození. Jeho syntéza je při hypertenzi [29], kardiovaskulárním onemocnění [30], srdečním selhání [31], diabetu [32], metabolickém syndromu [33] a preeklampsii [8,34] up-regulována. Mg snižuje endotelin-1 u žen s preeklampsii [8]. Endotelin-1 musí být měřen jak v séru tak v plazmě. Je nezbytné studovat dopad suplementace Mg na zvýšené hladiny endotelinu-1 u lidí. Studie u zvířat jsou také potřebné.

ZÁVĚR

Je zapotřebí biokazatel Mg, který v ideálním případě může být určen v čerstvém nebo zmraženém séru nebo plazmě, jehož koncentrace v séru nebo plazmě může být ovlivněna pouze minimem faktorů a jehož koncentrace by odrážela nutriční stav Mg v buňkách a v těle jako celku. Jak TXB₂ tak endotelin-1 mohou být kandidáty na biokazatele Mg. Oba mohou být měřeny v plazmě a séru. Avšak aktivita Na/K ATPázy v membránách a hladiny CRP v séru jsou dalšími možnostmi. Jsou potřeba studie živočišů i lidí, aby bylo určeno, zda tyto dva kandidáti jsou reální. Dodatečné biookazatele Mg musí být identifikovány.

REFERENCE

1. Potischman N, Freudenheim JL: Biomarkers of nutritional exposure and nutritional status: an overview. *J Nutr* 133:8735-8745, 2003.
2. Hambidge M: Biomarkers of trace mineral intake and status. *J Nutr* 133:9485-9555, 2003.
3. Mason JB: Biomarkers of nutrient exposure and status in one- carbon (methyl) metabolism. *J Nutr* 133:9415-9475, 2003.
4. Dorup I: Effects of K⁺, Mg²⁺ deficiency and adrenal steroids on Na⁺, K⁽⁺⁾-pump concentration in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 156:305-311, 19%. 19%.
5. Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, et al: Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension* 21:1024-1029, 1993.
6. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M: Relationship between serum magnesium levels and C-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:469-474, 2002.
7. Kramer JH, Mak IT, Phillips TM, Weglicki WB: Dietary magnesium intake influences circulating pro-inflammatory neuropeptide levels and loss of myocardial tolerance to postischemic stress. *Exp Biol Med (Maywood)* 228:665-673, 2003.
8. Gao S, Chen Z, Xu Y: Plasma endothelin and atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 109:823-826, 1996.
9. Lacapere JJ, Bennett N, Dupont Y, Guillain F: pH and magnesium dependence of ATP binding to sarcoplasmic reticulum ATPase. Evidence that the catalytic ATP-binding site consists of two domains. *J Biol Chem* 265:348-353, 1990.
10. Patchornik G, Goldshleger R, Karlish SJ: The complex ATP- Fc(2+) serves as a specific affinity cleavage reagent in ATP- Mg(2+) sites of Na,K-ATPase: altered ligation of Fe(2+) (Mg(2+)) ions accompanies the E(1)→E(2) conformational change. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:1954-1959, 2000.
11. Lechi C, Corradini P, Polignano R, et al: Measurement by bioluminescence technique of erythrocyte membrane Na⁺, K⁺ - ATPase activity in hypertensive patients. *Clin Chim Acta* 163: 329-337, 1987.
12. Mattiasson I, Bemlorp K, Lindgarde F: Insulin resistance and Na⁺/K⁽⁺⁾-ATPase in hypertensive women: a difference in mechanism depending on the level of glucose tolerance. *Clin Sci (Lond)* 82:105-111, 1992.
13. Martinez FJ, Sancho-Rof JM: Epidemiology of high blood pressure and obesity. *Drugs* 46:160-164, 1993.
14. Rabin RA, Petruzzi H, Staffolani R, et al: Diabetes mellitus and subjects' ageing: a study on the ATP content and ATP-related enzyme activities in human erythrocytes. *Eur J Clin Invest* 27:327- 332, 1997.
15. Okcgbilic EO, Odtisan O, Adeola O: Erythrocyte membrane digoxin-insensitive (Na⁺)-K⁽⁺⁾-ATPase of non-insulin dependent diabetic humans. *Biosci Rep* 17:499-506, 1997.
16. Scarpini E, Bianchi R, Moggio M, et al: Decrease of nerve Na⁺, K⁽⁺⁾ -ATPase activity in the pathogenesis of human diabetic neuropathy. *J Neurol Sci* 120:159-167, 1993.
17. Mimura M, Makino H, Kanatsuka A, et al: Reduction of erythrocyte (Na⁺)-K⁽⁺⁾ ATPase activity in type 2 (non-insulin- dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Horm Metab Res* 26:33-38, 1994.
18. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador M, et al: Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am J Cardio* 84:152-156, 1999.
19. Shechter M: The role of magnesium as antithrombotic therapy. *Wien Med Wochenschr* 150:343-347, 2000.
20. Nigain S, Averdunk R, Guenther T: Alteration of prostanoid metabolism in rats with magnesium deficiency. *Prostaglandins Leukot Med* 23:1-10, 1986.
21. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A. et al: Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 188:986-992, 2003.
22. Hishinuma T, Tsukamoto H, Suzuki K, Mizugaki M: Relationship between thromboxane/prostacyclin ratio and diabetic vascular complications. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 65:191- 196, 2001.
23. Saito M, Lshimitsu T, Minami J, Ono H, Ohru M, Matsuoka H: Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 167:73-79, 2003.
24. Sattar N, Gaw A, Scheibakova O, et al: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108:414-419,2003.
25. Cao JJ, Thach C, Manolio TA. et al: C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 108:166- 170, 2003.
26. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW: The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* 52: 2346-2352, 2003.
27. Tjoa ML, Van Vugt JM, Go AT, et al: Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 59:29-37, 2003.
28. Mak IT, Stafford R, Weglicki WB: Loss of red blood cell glutathione during Mg deficiency: prevention by vitamin E, D- propranolol, and chlonxjuine. *Am J Physiol* 267(5Pt1):C1366- C1370, 1994.
29. Nohria A, Garrett L, Johnson W. et al: Endothelin-1 and vascular tone in subjects with atherogenic risk factors. *Hypertension* 42:43- 48, 2003.
30. Minami S, Yamano S, Yamamoto Y, et al: Associations of plasma endothelin concentration with carotid atherosclerosis and asymptomatic cerebrovascular lesions in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 24:663-670, 2001.
31. Nakamura T, Suzuki S, Ushiyama C. et al: Effect of phosphodiesterase III inhibitor on plasma concentrations of endothelin-1 and tumour necrosis factor in patients with acute heart failure. *Acta Cardiol* 57:19-21, 2002.
32. Schneider JG, Tilly N, Hierl T, et al: Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 15:967-972, 2002.
33. Fern C, Bellini C, Desideri G, et al: Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 103:38-40, 1997.
34. Slowinski T, Neumayer HH, Stolze T. et al: Endothelin system in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 103:446S- 449S,

