



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MÁRCIA MORAIS MACHADO

Carência em Magnésio: Implicações na Saúde

REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA LÊLITA CONCEIÇÃO SANTOS

COORIENTADORA: DOUTORA BENILDE TERESA RODRIGUES BARBOSA

ABRIL/2024

Acrónimos:

Mg²⁺ (Magnésio)

Ca²⁺ (Cálcio)

K⁺ (Potássio)

Na⁺ (Sódio)

ATP (Adenosina Trifosfato)

ADN (Ácido desoxirribonucleico)

ARN (Ácido ribonucleico)

SBH (Hungry bone syndrome)

IBP (Inibidor da Bomba de Protões)

DRC (Doença Renal Crónica)

DCV (Doença Cardiovascular)

CV (Cardiovascular)

HTA (Hipertensão Arterial)

DCI (Doença Cardíaca Isquémica)

IC (Insuficiência Cardíaca)

TFG (Taxa de Filtração Glomerular)

TFGe (Taxa de Filtração Glomerular Estimada)

LCR (Líquido Cefalorraquidiano)

SNC (Sistema Nervoso Central)

TCP (Tubo Contornado Proximal)

TCD (Tubo Contornado Distal)

TdP (Torsade de Pointes)

ECG (Eletrocardiograma)

Resumo:

O magnésio é um catião que desempenha múltiplas funções fundamentais no organismo do ser humano.

A carência em magnésio, ou hipomagnesemia, é uma condição clínica que precisa de ser reconhecida como uma preocupação de saúde global.

Esta revisão narrativa, procura explorar os efeitos do défice em magnésio no Homem, abordando as suas causas, manifestações clínicas, impactos fisiológicos e a sua relação com as seguintes patologias: doença cardiovascular, doença renal crónica e deterioração cognitiva.

Atribui também destaque à associação deste défice e o envelhecimento, devido à elevada prevalência de carência em magnésio na população idosa e, ao facto de, a manutenção concentrações adequadas de Mg^{2+} ao longo da vida, poderem contribuir para um envelhecimento saudável, reduzindo a inflamação crónica.

Além disso, aborda estratégias quer do seu tratamento como da sua prevenção, destacando a importância e o impacto de uma nutrição adequada e equilibrada.

Baseou-se em literatura científica, que, de forma geral, transmite a importância deste ião, na fisiologia e patologia do organismo humano.

Em modo de conclusão, é de referir que, atualmente, a carência em magnésio ainda representa um desafio clínico, sendo necessário uma abordagem interdisciplinar e individualizada dos pacientes, uma vez que, é de elevado interesse a identificação precoce e o tratamento eficaz, com o objetivo de reduzir os impactos negativos desta condição clínica e promover a saúde.

Palavras-chave: Magnésio, carência em magnésio, hipomagnesemia, doença cardiovascular, doença renal crónica, deterioração cognitiva, envelhecimento.

Abstract:

Magnesium is a cation that performs multiple fundamental functions in the human body.

Magnesium deficiency, or hypomagnesemia, is a clinical condition that needs to be recognized as a global health concern.

This narrative review seeks to explore the effects of magnesium deficiency in humans, addressing its causes, clinical manifestations, physiological impacts and its relationship with the following pathologies: cardiovascular disease, chronic kidney disease and cognitive deterioration.

It also highlights the association of this deficit and aging, due to the high prevalence of magnesium deficiency in the elderly population and the fact that adequate concentrations of Mg^{2+} throughout life can contribute to healthy aging, reducing chronic inflammation.

Furthermore, it addresses treatment and prevention strategies, highlighting the importance and impact of adequate and balanced nutrition.

It was based on scientific literature, which, in general, conveys the importance of this ion in the physiology and pathology of the human body.

In conclusion, it should be noted that, currently, magnesium deficiency still represents a clinical challenge, requiring an interdisciplinary and individualized approach to patients, since early identification and effective treatment are of great interest, with the objective of reduce the negative impacts of this clinical condition and promoting health.

Keywords: Magnesium, magnesium deficiency, hypomagnesemia, cardiovascular disease, chronic kidney disease, cognitive deterioration, aging.

Índice:

1. INTRODUÇÃO:.....	7
2. IMPORTÂNCIA DO MAGNÉSIO E O SEU METABOLISMO:	8
3. HIPOMAGNESEMIA:.....	10
4. FATORES ETIOLÓGICOS QUE CONTRIBUEM PARA A CARÊNCIA EM MAGNÉSIO:	12
5. EPIDEMIOLOGIA:	13
6. SINTOMAS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADOS À CARÊNCIA EM MAGNÉSIO:	13
7. IMPACTOS CLÍNICOS DA CARÊNCIA EM MAGNÉSIO E A SUA RELAÇÃO COM OUTRAS CONDIÇÕES MÉDICAS:.....	14
7.1. CARÊNCIA EM MAGNÉSIO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES:.....	14
7.2. CARÊNCIA EM MAGNÉSIO E DOENÇA RENAL CRÓNICA:	16
7.3. CARÊNCIA EM MAGNÉSIO E DETERIORAÇÃO COGNITIVA:.....	17
8. ENVELHECIMENTO:	18
9. SUPLEMENTAÇÃO NA CARÊNCIA EM MAGNÉSIO:	20
10. MAGNÉSIO E NUTRIÇÃO:	21
11. CONCLUSÃO:	22
12. REFERÊNCIAS:	23

1. Introdução:

No organismo humano, o magnésio (Mg^{2+}) participa em múltiplos processos fisiológicos. Este catião exerce funções essenciais em diversos mecanismos, dos quais se incluem a função celular, a condução nervosa e a regulação cardiovascular, que se revelam fundamentais para o bem-estar e saúde do ser humano.

Os minerais são nutrientes essenciais que não são produzidos pelo organismo, e o magnésio não é exceção. Por este motivo, existe a necessidade de este nos ser fornecido através de uma alimentação saudável e equilibrada ou com recurso a suplementação, numa dose diária que varia consoante a idade e o sexo.

A hipomagnesemia, que se define por uma concentração sérica de magnésio inferior a 1,8mg/dl (0,70mmol/l), pode surgir como resultado de uma ingestão alimentar inadequada durante longos períodos (malnutrição), de perdas elevadas (através das fezes ou pela urina), de uma má absorção a nível intestinal ou, pode ainda, ser um efeito secundário a diversas terapêuticas farmacológicas (1).

Apesar de, atualmente, existir uma grande quantidade de estudos que demonstram a importância do magnésio e o impacto do seu défice no ser humano, a carência deste ião é, ainda, uma condição clínica subdiagnosticada e subtratada, com implicações significativas na saúde. Provoca alterações em vias bioquímicas, que podem aumentar o risco de múltiplas doenças e tem uma elevada prevalência em idosos, sobretudo nos que estão hospitalizados, dado o contexto de doença aguda com necessidades aumentadas, comorbilidades associadas e a polifarmacoterapia a que são submetidos.

A avaliação da concentração de magnésio no organismo é, conseqüentemente, de elevada importância, no entanto, a sua determinação pode ser difícil. Consoante alguns parâmetros, como o pH e a temperatura corporal, este magnésio pode encontrar-se sob diferentes formas, ou seja, pode estar ionizado (forma ativa do magnésio), ligado a proteínas ou em complexos com aniões.

A medição da concentração sérica de magnésio, que se designa de magnesemia, é o método utilizado com mais frequência, na maioria dos laboratórios, no entanto, estes valores não apresentam uma correlação fiável com a concentração corporal total de magnésio (2).

Esta revisão narrativa, tem como objetivo fornecer uma visão geral e abrangente de amplos estudos e investigações sobre o magnésio, com base em diversas perspetivas, a fim de elucidar sobre as diferentes causas, as manifestações clínicas e os potenciais riscos associados à carência deste ião.

2. Importância do Magnésio e o seu Metabolismo:

O segundo catião mais abundante a nível do compartimento intracelular (a seguir ao potássio) é o magnésio, que foi também identificado como o quarto mais presente em todo o organismo humano ($\text{Ca}^{2+} > \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Mg}^{2+}$) (1).

Em mais de 300 reações metabólicas, o Mg^{2+} , é um cofator essencial, que se encontra envolvido em diversos processos fundamentais (3). Estes incluem a síntese de proteínas, a síntese de ADN (ácido desoxirribonucleico) e ARN (ácido ribonucleico), a estabilização das membranas mitocondriais e a produção e armazenamento de energia celular (envolvido no metabolismo da adenosina trifosfato [ATP] e na glicólise).

O magnésio revela-se também indispensável a nível da condução neuromuscular, do tónus vasomotor, do desenvolvimento do osso e do metabolismo da insulina e da glicose. É também crucial para a manutenção de diversas funções: oxidativa, imunológica, neuronal e muscular. Todas estas funções e mecanismos são essenciais para o correto funcionamento e homeostasia do organismo (4).

Posto isto, é de clara compreensão que o seu défice se relacione intimamente com múltiplas doenças, de diferentes áreas da patologia médica.

Através de uma dieta saudável e equilibrada, rica em nutrientes, facilmente se obtém a dose diária de magnésio que é recomendada.

Nos primeiros anos de vida, a dose diária que se recomenda é de 30mg de Mg^{2+} , dose essa que carece de um aumento significativo no início da puberdade, podendo alcançar valores de 240mg por dia.

Durante a adolescência as necessidades de magnésio continuam a aumentar e no final desta fase, a dose diária indicada é aproximadamente 410mg para o sexo masculino e 360mg para o sexo feminino.

Na idade adulta, a manutenção da normal homeostasia de Mg^{2+} passa pela ingestão diária de 420mg nos homens e 320mg nas mulheres, segundo o recomendado pela US Food and Nutrition Board (5).

O osso, o rim (mais especificamente o túbulo contornado proximal, a ansa de Henle ascendente espessa e o tubo contornado distal) e o intestino (sobretudo o intestino delgado) são os principais responsáveis pela manutenção da homeostasia do magnésio (1).

A nível do espaço intracelular, com a grande maioria armazenado a nível ósseo (aproximadamente 50-70%), é onde se encontra localizado 99% da quantidade total de magnésio corporal. No osso, o Mg^{2+} contribui para a formação do esqueleto, visto que, está presente na composição da hidroxiapatite (6), mineral este que é formado sobretudo por cálcio e fósforo, além do magnésio.

Ainda no que diz respeito ao espaço intracelular, o magnésio está também presente no músculo esquelético (aproximadamente 25-30%), nos órgãos e nos tecidos moles (aproximadamente 20-25%).

A quantidade restante de Mg^{2+} corporal, que corresponde a uma percentagem inferior a 1 %, encontra-se presente a nível extracelular, distribuído entre o plasma e os eritrócitos (7).

Deste modo, é possível concluir que, como os níveis séricos deste ião representam uma percentagem insignificante da quantidade corporal total de Mg^{2+} , não são considerados fiáveis como biomarcadores da concentração total de magnésio (28).

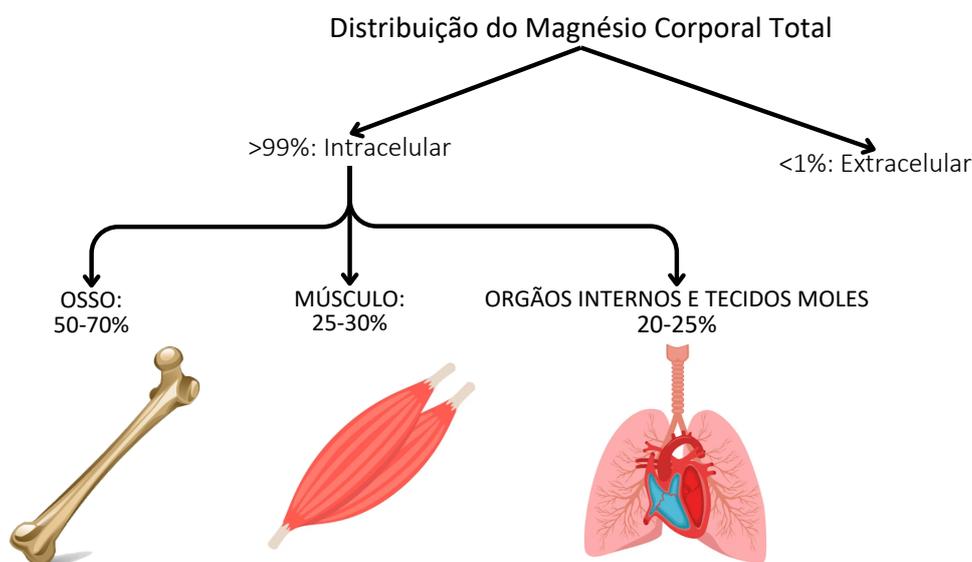


Figura I. Distribuição do Magnésio Corporal Total.

O osso é um grande reservatório de magnésio, no entanto, um aspeto necessário referir é que, com o avançar da idade, a concentração de magnésio a nível ósseo tende fisiologicamente a diminuir. O osso tem o potencial de equilibrar alterações que possam existir na concentração deste ião no sangue, de forma a permitir a manutenção dos seus valores dentro do normal. Apesar destas trocas serem possíveis, o magnésio localizado

a nível ósseo não se encontra todo completamente disponível em situações de hipomagnesemia.

Em indivíduos adultos e saudáveis, o teor corporal de magnésio é aproximadamente 20mmol/kg e os valores considerados normais da concentração sérica deste catião variam entre 1,4 e 2,1 mEq/l (2).

Podemos encontrá-lo no sangue de três formas diferentes(2, 8):

- Livre / ionizado (o que tem maior atividade biológica):55-70%;
- Ligado às proteínas: 20-30%;
- Em complexos com aniões: 5-15%.

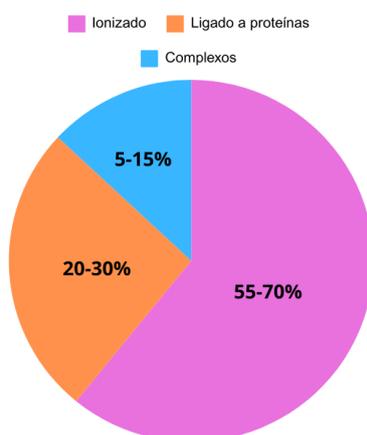


Figura II. Magnésio sérico total disponível em três formas diferentes.

3. Hipomagnesemia:

A hipomagnesemia, condição clínica que se caracteriza por um nível sérico de magnésio inferior a 1,8 mg/dl (0,75 mmol/l), apresenta diversos desafios e complicações associadas, o que exige uma ampla compreensão na sua avaliação, tratamento e possíveis consequências (1, 2).

Também uma magnesúria (magnésio na urina) inferior 80 mg/dia, pode ser indicador da presença de carência em magnésio, uma vez que, a excreção renal deste mineral diminui como mecanismo compensatório da hipomagnesemia (9).

A concentração de magnésio no organismo e a sua homeostasia são regulados, como já mencionado, por três mecanismos predominantes, sendo estes a absorção intestinal, a reabsorção/excreção a nível renal e as trocas de magnésio que se dão a

nível ósseo. Contudo, as reservas deste catião são maioritariamente reguladas por um equilíbrio mantido entre a absorção no intestino e a sua excreção, que pode ser através da urina (aproximadamente 100mg/dia) ou através das fezes (aproximadamente 270mg/dia). Quando perante um aumento significativo da concentração de magnésio a sua eliminação a nível renal aumenta, e vice-versa, ou seja, quando em hipomagnesemia, o rim diminui a sua excreção para compensar (10).

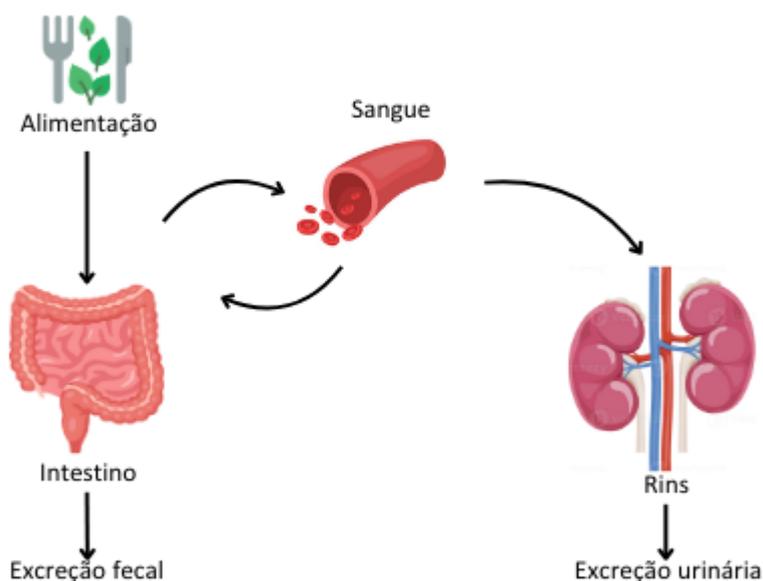


Figura III. Homeostasia do Magnésio.

Face a uma ingestão de magnésio menor do que a dose diária recomendada durante longos períodos, surge hipomagnesemia. Nesta situação, o organismo procura mecanismos compensatórios para este défice de forma a tentar atingir a concentração sérica normal e, por isso, vai buscar o magnésio dos locais onde se encontra armazenado, ou seja, nos ossos, nos músculos e nos órgãos internos.

Desde o final do século XX, que são documentados indivíduos com concentrações de magnésio insuficientes, contudo, atualmente, os seus valores não são determinados com frequência, nem monitorizados, mesmo já tendo sido cientificamente comprovadas as consequências do seu défice.

Um dos principais problemas baseia-se no facto de a magneemia que se determina pela maioria dos laboratórios, não refletir o conteúdo de total de magnésio presente e armazenado em diferentes localizações do corpo. Isto significa que

concentrações de magnésio sérico dentro dos valores normais, não excluem com certeza a carência deste catião (11).

4. Fatores etiológicos que contribuem para a Carência em Magnésio:

Investigar qual a possível etiologia deve ser sempre o passo seguinte quando é feito o diagnóstico de carência em magnésio.

De forma a poder alcançar este objetivo, é necessário, em primeiro lugar, verificar se se encontram presentes certas patologias crônicas, como doenças neoplásicas terminais, perdas gastrointestinais, perdas a nível renal (congénitas, adquiridas ou causadas por terapêutica farmacológica), alcoolismo, entre muitas outras que podem estar a contribuir para uma diminuição da concentração de magnésio.

Perturbações do foro alimentar, como anorexia ou certas situações de jejum prolongado, perpetuam também carência em magnésio, uma vez que causam malnutrição e, conseqüentemente, uma diminuição da ingestão deste ião.

Por outro lado, uma hipomagnesemia presente, também pode ser causada por certas terapêuticas farmacológicas, das quais se destacam os diuréticos da ansa e diuréticos tiazídicos, os inibidores da bomba de prótons (IBP), os antibióticos aminoglicosídeos e, ainda, o uso de laxantes em excesso. Por esta razão, é de elevada importância mencionar que, indivíduos que estejam medicados sob qualquer um dos fármacos acima referidos, de forma prolongada, devem monitorizar de forma regular os seus valores séricos de magnésio.

Uma alteração na distribuição deste importante catião entre o compartimento extracelular e o compartimento intracelular, como surge, por exemplo, durante o tratamento de uma cetoacidose diabética com insulina, numa pancreatite aguda ou até numa síndrome de abstinência de bebidas alcoólicas, podem também causar défice de magnésio (1, 2).

Existem outras situações que merecem especial atenção quando hipomagnesemia presente (1, 2). As perdas que se dão a nível gastrointestinal, causadas por diarreia aguda ou crónica, por exemplo, em doenças como a colite ulcerosa ou a doença de Crohn, ou após cirurgias gástricas, vão, claramente, afetar a absorção intestinal de magnésio. Também as perdas renais, por distúrbios genéticos ou até uma disfunção tubular após um transplante renal, podem estar na base do seu défice.

Dos vastos contextos clínicos que podem ter como consequência hipomagnesemia, é do mesmo modo pertinente referir o exercício físico intenso e prolongado, a exposição solar e ao calor excessiva e queimaduras graves. Por fim, também uma doença, denominada de síndrome do osso faminto (SBH - Hungry Bone Syndrome), caracteriza-se por um aumento da concentração sérica de magnésio conseguido através da renovação óssea e que causa hipocalcemia profunda associada. Esta doença surge, com frequência, no pós-operatório de tireoidectomia ou paratireoidectomia e provoca uma diminuição da magneemia (12).

5. Epidemiologia:

Na população em geral, a prevalência de carência em magnésio aproxima-se de valores entre os 2,5% e os 15%. No entanto, esta percentagem aumenta ligeiramente para valores que variam entre os 12% e os 20%, em pacientes hospitalizados (13,14).

Em doentes com idade mais avançada, devido à menor ingestão, ao recurso de polimedicação e, devido à presença de múltiplas comorbilidades e patologias associadas, estima-se uma maior incidência de hipomagnesemia (1).

6. Sintomas e manifestações clínicas associados à Carência em Magnésio:

Um ligeiro défice em magnésio é uma condição clínica que, geralmente, surge sem qualquer sintoma associado, o que leva a que seja pouco diagnosticada e, por conseguinte, não tratada. Igualmente, em situações de défice moderado, os sinais e sintomas que se verificam são, normalmente, inespecíficos.

As manifestações menos específicas, como são comuns em pacientes com idade mais avançada, podem, frequentemente, ser confundidas com sinais e sintomas associados ao envelhecimento. Nestas estão compreendidas a ansiedade, insónias, fadiga, fraqueza muscular, mialgias, tonturas, cefaleias e sintomas depressivos. Além destes sintomas, existem muitos outros que se podem associar a esta condição clínica, embora menos frequentes que são a perda de apetite, náuseas e vômitos, dor torácica, dispneia, precordialgia, palpitações e arritmias cardíacas (15).

Posteriormente, quando se faz referência a um défice grave de magnésio já não é frequente os indivíduos se encontrarem assintomáticos. Os sinais e sintomas

característicos que surgem incluem tremor e fasciculações musculares, formigamentos, espasmos coronários, disfagia, sinal de Chvostek (caracteriza-se pelo surgimento de contrações dos músculos faciais após estimulação mecânica do nervo facial ipsilateral) (35), sinal de Trousseau (caracteriza-se pelo surgimento de espasmo dos músculos da mão e do antebraço, com flexão do punho, polegar e articulações metacarpofalângicas, com hiperextensão dos dedos, e que é induzido por isquemia secundária após a aplicação e insuflação da manga do esfigmomanómetro, porque temporariamente faz oclusão da artéria braquial) (36), hipotensão ortostática e, ainda, convulsões (15). Todas estas manifestações clínicas se tornam mais aparentes quando estamos perante valores séricos de magnésio inferiores a 0,5mmol/l. Défices mais extremos de magnésio, podem resultar em hipocalcemia ou hipocaliemia, uma vez que, a homeostase óssea, nesta fase, já é perturbada (16).

7. Impactos clínicos da Carência em Magnésio e a sua relação com outras Condições Médicas:

Nas últimas décadas, tem vindo a ser reconhecida e demonstrada a importância do magnésio, fisiológica e clinicamente, assim como as consequências associadas à diminuição dos seus valores normais em múltiplos órgãos, o que condiciona o aumento do risco de diversas doenças, nas quais se incluem a doença cardiovascular (DCV), a doença renal crónica (DRC) e a deterioração cognitiva (16).

7.1. Carência em Magnésio e Doenças Cardiovasculares:

Uma alimentação que seja rica em magnésio pode proporcionar à população em geral uma proteção na incidência de diversas doenças, como é o caso da doença cardiovascular, uma vez que, se associa a uma diminuição da inflamação crónica, da disfunção endotelial, do stress oxidativo e da agregação plaquetária.

No tónus do músculo liso vascular, o magnésio atua como antagonista ligeiro do cálcio e encontra-se profundamente envolvido em processos, nos quais se inclui o metabolismo energético, a síntese de ácidos gordos, a libertação de neurotransmissores e a utilização da glicose (2).

De múltiplos estudos analisados, destacam-se três. O primeiro, uma revisão sistemática e meta-análise, que sugere que a concentração sérica de Mg^{2+} se relaciona, inversamente e de forma significativa, com o aumento do risco de doença cardiovascular

(DCV), ou seja, o seu défice associa-se a um aumento significativo do risco cardiovascular (CV). Deste modo, podemos concluir que, o magnésio sérico pode ser um potencial biomarcador deste risco (17).

Em segundo, uma outra meta análise, em que se comparou a ingestão de magnésio através da dieta, os seus valores séricos e o risco total de eventos CV, sugere, novamente, o seu possível efeito protetor a nível CV (18).

Em terceiro e último, um estudo clínico do Framingham Heart Study (2014) revelou-se bastante interessante, visto que concluiu que em prevenção primária, quer uma dieta rica em magnésio, quer a suplementação deste ião, se associam de forma inversa com a calcificação que ocorre nas células do músculo liso vascular. Por outras palavras, isto significa que a hipomagnesemia promove a calcificação das artérias, um adicional fator que condiciona o aumento do risco CV.

Um outro ponto, em que a carência em Mg^{2+} revela ter um impacto importante, é na doença coronária. Esta situação clínica surge, com bastante frequência, em doentes hospitalizados, sobretudo nos que têm diagnóstico de doença cardíaca isquémica (DCI) e/ou de insuficiência cardíaca (IC).

Esta associação é explicada pelo facto da hipomagnesemia favorecer a vasoconstrição das artérias coronárias, a agregação das plaquetas e o aumento da pressão arterial, o que pode conduzir a lesões vasculares graves e a um aumento da suscetibilidade para arritmias cardíacas.

Outros mecanismos que foram encontrados na base da associação entre a hipomagnesemia e o aumento da mortalidade CV, são a hipertensão arterial (HTA), as arritmias cardíacas (19) e a diabetes tipo 2 (20).

Na HTA, apesar de ainda ser um pouco ambíguo, alguns trabalhos insinuam a sua possível relação com a hipomagnesemia, sugerindo até que em pacientes com défice em magnésio que não alteram a sua alimentação e que não tomam qualquer suplementação, são necessárias doses superiores de antihipertensores para que seja conseguido um controlo tensional adequado (2, 21).

Nas arritmias cardíacas, o défice de Mg^{2+} associa-se, a nível intracelular, a um défice de potássio e a um défice de sódio, hipocaliemia e hiponatremia respetivamente, e a uma maior excitabilidade das células. Deste modo, torna-se facilmente perceptível as propriedades antiarrítmicas do Mg^{2+} . Estas incluem a modulação da atividade dos canais do cálcio e do sódio, o bloqueio do influxo do cálcio, a redução da despolarização do nódulo sinusal e o prolongamento da condução com aumento do período refratário do nódulo auriculoventricular (2, 21).

Por fim, na diabetes tipo 2, níveis séricos diminuídos de magnésio estão relacionados com um prognóstico evolutivo desfavorável e uma maior mortalidade associada, visto que a hipomagnesemia contribui para o desenvolvimento de resistência à insulina (2, 21, 22).

Quando hipomagnesemia presente, a suplementação de Mg^{2+} pode ser relevante para melhorar o metabolismo do miocárdico, para contrariar, de certa forma, a acumulação e, conseqüente, citotoxicidade do cálcio, para diminuir a morte celular programada das células miocárdicas e para diminuir o risco de arritmias e eventos cardíacos (2).

Em forma de síntese, alguns dos principais benefícios que o magnésio pode ter no que diz respeito à doença cardiovascular são o seu efeito antiagregante plaquetário, a vasodilatação coronária com conseqüente diminuição da resistência vascular e a inibição do influxo de cálcio e da vulnerabilidade aos radicais livres de oxigênio (23).

Assim, torna-se de fácil percepção o seu impacto vantajoso, na medida em que favorece uma melhoria da função endotelial, do perfil lipídico e da própria angiogênese, melhorando o desempenho cardíaco no geral, com efeitos favoráveis na esperança e qualidade de vida (23).

7.2. Carência em Magnésio e Doença Renal Crônica:

No organismo humano, a excreção renal de magnésio é um dos mecanismos que permite manter a homeostasia do magnésio (40). Deste modo, é possível deduzir que uma diminuição dos seus valores, pode surgir como conseqüência de um aumento de perdas a nível renal.

Nos rins, a homeostasia do magnésio acontece, sobretudo, nos túbulos renais. Mais especificamente, 50% do magnésio é absorvido na porção ascendente da ansa de Henle, 40% é absorvido, juntamente com o sódio, no túbulo contornado proximal (TCP) e os restantes 5% são absorvidos, por transporte ativo (com gasto de energia), a nível do túbulo contornado distal (TCD).

No caso de um indivíduo com idade mais avançada, uma das causas prováveis de hipomagnesemia é o aumento da excreção de magnésio na urina (magnesúria). Esta alteração relaciona-se com a diminuição da função renal e diminuição da reabsorção tubular de Mg^{2+} fisiológicas (2).

Em outras situações, por exemplo, quando está presente uma hipomagnesemia de base, a reabsorção de magnésio que se dá a nível dos túbulos renais vai aumentar, como mecanismo compensatório (2).

A carência em magnésio na doença renal crônica (DRC) surge, na maioria das vezes, como resultado da utilização de certos fármacos, dos quais são exemplos, os diuréticos e os inibidores da bomba de prótons (IBP). No entanto, uma diminuição de magnésio pode estar presente devido também a outras condições clínicas ou comorbidades, como é o caso da diabetes (24).

Múltiplas investigações realizadas em diferentes pacientes, um sem DRC e os outros com diagnóstico DRC, permitiram concluir que a hipomagnesemia se encontra associada a um aumento da morbidade e mortalidade destes indivíduos (25, 26, 27.)

Porém, num estudo realizado no ano de 2020, constatou-se que, em pacientes com DRC em estágio 3 (TFG: 44-59 ml/min/1.73m²) ou 4 (TFG: 15-29ml/min/1.73m²), apesar da carência em magnésio estar associada a um aumento da mortalidade, este déficit não condiciona um risco aumentado de progressão da doença (24).

Ao longo dos últimos anos, estudos quer clínicos como epidemiológicos têm vindo a demonstrar que uma magnesemia diminuída, além de tudo o que já foi mencionado anteriormente, se relaciona com calcificações a nível vascular. Estas calcificações têm um enorme impacto no que diz respeito à patogénese da doença cardiovascular sendo, por isso, um forte fator de risco para o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC (29, 30, 31, 32, 33).

Atualmente, é ainda pouco claro, porém a carência deste importante catião tem também sido associada a uma deterioração da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) (26, 34, 36). De forma a explicar este declínio, múltiplos mecanismos foram propostos e incluem um conjunto de situações que podem causar um maior número de lesões renais, como a hipertensão arterial (HTA), a disfunção do endotélio e o stress oxidativo (20).

7.3. Carência em Magnésio e Deterioração Cognitiva:

O magnésio, presente no líquido cefalorraquidiano (LCR), no sistema nervoso central (SNC), como já dito anteriormente, revela-se um catião fundamental para que uma normal maturação neuronal ocorra. A sua concentração a nível cerebral afeta diversos processos bioquímicos envolvidos nas funções cognitivas, incluindo a

estabilidade e integridade da membrana celular e a normal resposta do recetor do glutamato, o NMDA (N-metil-D-aspartato) a estímulos excitatórios (37).

Adicionalmente, o Mg^{2+} é conhecido por assumir uma importante responsabilidade no sistema imune, visto estar envolvido na diferenciação, proliferação, funcionamento e movimento das células, para que se verifique uma, conseqüente, resposta imunológica equilibrada. Este ião atravessa a barreira hematoencefálica e é ativamente transportado pelas células epiteliais do plexo coróide (estrutura nos ventrículos que funciona como uma barreira entre o sangue e o LCR) para o LCR (38).

Uma revisão sistemática publicada no ano de 2020 concluiu que, a suplementação com magnésio pode ser benéfica na deterioração cognitiva, uma vez que, em 12 dos 32 artigos que foram analisados, foi demonstrada que a ingestão deste catião teve como efeito a melhoria dos sintomas depressivos (39).

Atualmente, são relatadas muitas evidências científicas que indicam que uma insuficiência relativa dos níveis magnésio a nível cerebral se pode associar a demência. Insuficiência esta que pode surgir devido a situações como a baixa ingestão ou retenção de Mg^{2+} , como conseqüência de um elevado consumo de metais neurotóxicos (por exemplo o alumínio), ou por alterações no transporte de magnésio para o LCR.

Outros estudos referem que o magnésio permite eliminar toxinas mais rapidamente e que ajuda a diminuir a neuroinflamação que possa estar presente, contudo, estes mecanismos ainda não estão bem esclarecidos (40).

Verifica-se ainda que, em investigações com modelos murinos, existe um impacto positivo do magnésio na redução da neuroinflamação (41, 42, 43).

Todavia, no ser humano existem apenas alguns ensaios clínicos que se focam em investigar o papel e impacto do magnésio na saúde mental e no declínio cognitivo. No futuro, são necessários ensaios clínicos randomizados de longo prazo, sobre a suplementação de Mg^{2+} , para confirmar se efetivamente uma dieta rica neste ião pode ter um impacto importante e ajudar a prevenir a demência e/ou o comprometimento cognitivo (16).

8. Envelhecimento:

O envelhecimento da população é um fenómeno que, além de complexo, tem marcado as últimas décadas, como conseqüência da diminuição da natalidade e do aumento da esperança média de vida (84,75 em Portugal no ano de 2023, segundo o

Instituto Nacional de Estatística). O principal problema é que, apesar das pessoas viverem mais anos, a grande maioria vive acompanhada de uma progressiva perda da integridade física e mental, tornando o indivíduo mais suscetível a patologias e comorbilidades (44).

Contudo, é importante referir que o processo de envelhecimento é de certa forma moldável pelo estilo de vida.

Com o avançar da idade, a quantidade total de magnésio presente no organismo humano tende fisiologicamente a diminuir, sendo esta uma das razões principais pela qual a carência em magnésio ser muito prevalente nos mais idosos.

Concomitantemente, de forma fisiológica, há uma menor absorção a nível intestinal, um aumento das perdas renais e uma diminuição das reservas presentes no osso (48).

Deste modo, é importante destacar a necessidade da recomendação de uma dieta com alimentos ricos em magnésio, de forma a tentar diminuir o seu défice e consequências clínicas a ele associadas (44).

A hipomagnesemia, que surge nos idosos, pode ter uma etiologia primária ou secundária. Quando este défice é causado por uma ingestão inadequada de Mg^{2+} , diminuição da eficiência da sua absorção a nível intestinal (possivelmente associado a um défice de vitamina D) ou por um aumento da sua excreção através da urina (causado pela diminuição da função renal), então estamos perante uma carência de magnésio primária.

Uma hipomagnesemia secundária, também bastante frequente em idosos, tem por base comorbilidades, doenças crónicas e a iatrogenia farmacológica, sobretudo devido a polifarmacoterapia (45).

Como já mencionado anteriormente, a carência crónica em Mg^{2+} associa-se a um risco aumentado de várias patologias do foro cardíaco. Esta situação clínica juntamente com o envelhecimento, levam a uma produção descontrolada de radicais livres de oxigénio e, conseqüentemente, ao surgimento de estados inflamatórios.

Também a nível celular, o magnésio surge como um ião fundamental, com a capacidade de preservar a estabilidade dos genes, devido aos seus efeitos estabilizadores e capacidade de reparar os danos que surgem no ADN, que são causados, tanto por processos endógenos (de que é exemplo a replicação do ADN), com exógenos (46, 47).

A hipomagnesemia pode também originar alterações no desempenho do sistema imunitário, uma vez que torna a célula mais vulnerável à oxidação. Além disso, as próprias células ficam mais suscetíveis a alterações mitocondriais, porque a insuficiência deste íon pode desencadear alterações na integridade e funcionalidade das suas membranas (37).

Torna-se assim possível considerar que níveis diminuídos de Mg^{2+} podem culminar num envelhecimento celular mais acelerado do que o que seria espectável, dado que podem contribuir para erros na reparação do ADN, para a instabilidade genómica e diminuição da função mitocondrial (46, 49).

No futuro, sem dúvida de que a concentração de total de magnésio corporal, pode vir a ser um possível biomarcador, sobretudo na população mais idosa, merecedor de maior atenção clínica pelos especialistas (17).

9. Suplementação na Carência em Magnésio:

Em pacientes com hipomagnesemia assintomática, o tratamento de eleição é a suplementação de magnésio por via oral. Já em pacientes que têm sinais e sintomas associados, o tratamento com magnésio por via endovenosa é a escolha acertada. A formulação mais utilizada é o sulfato de magnésio, que se encontra disponível em diferentes preparações. Além da via oral e intravenosa, a administração da suplementação de magnésio pode também ser realizada por via intramuscular, no entanto, é apenas utilizada em última linha, visto ser mais dolorosa.

O objetivo desta terapêutica é alcançar valores séricos de Mg^{2+} superiores a 1,8 mg/dl. É importante realçar que, em idosos a receber doses elevadas, recomenda-se a monitorização por eletrocardiograma (ECG), devido às complicações CV que podem surgir (50).

Atualmente, o magnésio tem apenas duas indicações como agente terapêutico, a eclampsia/pré-eclampsia e a Torsade de Pointes (TdP), em doentes com síndrome do QT longo ou associado a intoxicação por digitálicos.

Resumidamente e na sequência do já mencionado anteriormente, a carência em magnésio relaciona-se com um aumento do risco de diversas doenças de diferentes áreas da Medicina, razão pela qual a sua suplementação tem um impacto tão importante para uma melhor qualidade de vida, juntamente com outras medidas higieno-dietéticas. Assim, quando perante uma ingestão reduzida de magnésio na dieta ou quando perante

uma outra causa de hipomagnesemia, esta suplementação não deve ser esquecida (2, 21).

Para terminar, é ainda fundamental referir algumas das potenciais interações que podem surgir quando optamos pela suplementação de Mg^{2+} . Indivíduos com diagnóstico de insuficiência renal, vão merecer especial atenção ao uso de sais de magnésio, concomitantemente, com outros produtos com Mg^{2+} na sua composição, por possível toxicidade. Os sais de magnésio, como é o caso sulfato de magnésio, estão associados a efeitos depressores centrais, por este motivo, estes podem potenciar a ação de múltiplos fármacos quando prescritos em simultâneo, sendo exemplo, os barbitúricos e as benzodiazepinas. A administração concomitante de suplementos de magnésio com antibióticos, como exemplo, as tetraciclina e as quinolonas, pode diminuir a absorção destes últimos, razão pela qual se deve aguardar entre uma a três horas em doentes sob antibioterapia para poder suplementar com sais de magnésio por via oral. Por último, em doentes que estejam sob terapêutica com digoxina é aceitável utilizar sais de magnésio em situações de hipomagnesemia, no entanto, é necessária especial atenção porque podem antagonizar os efeitos eletrofisiológicos deste digitalico.

10. Magnésio e Nutrição:

Relembrando, a ingestão diária de 300–400 mg/dia magnésio é a dose recomendada para um adulto saudável. A melhor forma de prevenir hipomagnesemia e todas as patologias a ela associadas é através de uma alimentação correta.

Na nossa dieta, a clorofila é a principal fonte de magnésio. Esta molécula é um pigmento verde que está presente em grandes quantidades em alguns vegetais, como é o caso do espinafre e do brócolo. Outras fontes ricas em magnésio conhecidas são as nozes, as amêndoas, o feijão preto, as sementes (linhaça, girassol, abóbora) e os cereais integrais, que são todos produtos não processados, visto que, este processo reduz substancialmente o seu teor em Mg^{2+} .

Além destes alimentos, muitos dos alimentos que são cultivados de forma natural, contêm também elevado teor em magnésio, contudo o seu consumo tem vindo a diminuir, significativamente, nas últimas décadas, devido a mudanças nos hábitos alimentares da população (49), com uma preferência para alimentos processados e pouco nutritivos.

11. Conclusão:

Ao longo desta revisão narrativa, tendo em conta que, forneceu uma análise abrangente sobre a carência deste ião e as consequências que a ela se associam, torna-se claro que o magnésio tem elevada importância para a saúde da população. É de enorme interesse destacar o valor da monitorização das suas concentrações na prática clínica, de forma a que a hipomagnesemia não continue a ser uma condição clínica subdiagnosticada e subtratada.

O magnésio está envolvido numa grande variedade de sistemas fisiológicos. Quando a sua concentração corporal diminui, abaixo dos valores que são considerados normais, está cientificamente comprovado que se associa a múltiplas patologias clínicas, destacando a doença cardiovascular, a doença renal crónica e a deterioração cognitiva.

O défice em Mg^{2+} encontra-se presente numa percentagem superior na população idosa, sobretudo nos indivíduos hospitalizados. A sua associação com o envelhecimento é explicada, sobretudo, pela diminuição da sua absorção com o avançar da idade, pelas comorbilidades e patologias que estão, frequentemente, presentes e, ainda, pela polifarmacoterapia, também muito comum nos idosos.

A otimização da sua ingestão, através de uma dieta saudável, equilibrada, rica em nutrientes e evitando produtos processados, ou, quando necessário, uma abordagem terapêutica recorrendo a suplementação, pode desempenhar um papel essencial na prevenção, na progressão e até no tratamento de uma grande variedade de patologias de diversas áreas da Medicina.

Atualmente, a carência em magnésio representa um desafio clínico significativo, com a necessidade de que uma abordagem multidisciplinar e individualizada dos indivíduos seja implementada, assim como a necessidade da consciencialização dos profissionais de saúde sobre a sua importância.

Além disso, de modo a aprofundar o conhecimento dos mecanismos que envolvem e estão subjacentes aos efeitos do Mg^{2+} no organismo humano são necessárias mais investigações e estudos, de forma a ser possível desenvolver estratégias mais eficazes de diagnóstico e tratamento da hipomagnesemia.

Para concluir, é essencial referir o elevado interesse da identificação precoce e tratamento eficaz da hipomagnesemia e é ainda relevante acrescentar a importância da implementação de estratégias preventivas, fundamentais para atenuar os impactos negativos desta condição clínica, promovendo a saúde e o bem-estar geral da população.

12. Referências:

1. Gragossian, A., Bashir, K., Bhutta, B. S., & Friede, R. (2024). *Hypomagnesemia*. PMID: 29763179.
2. Pedro Marques da Silva, & Carlos Pina e Brito. (2018). *Conhecem o magnésio? Um Catião Fundamental na Prevenção Cardiovascular...* (Heatbrain - Consultores em Comunicação Lda, Ed.; 2nd ed., Vol. 1). Heatbrain - Consultores em Comunicação Lda.
3. Salinas, M., López-Garrigós, M., Flores, E., & Leiva-Salinas, C. (2024). Improving diagnosis and treatment of hypomagnesemia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 62(2), 234–248. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0537>
4. Volpe, S. L. (2013). Magnesium in Disease Prevention and Overall Health. *Advances in Nutrition*, 4(3), 378S-383S. <https://doi.org/10.3945/an.112.003483>
5. Washington (DC): National Academies Press (US). (1997). *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/5776>
6. de Baaij, J. H. F., Hoenderop, J. G. J., & Bindels, R. J. M. (2015). Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiological Reviews*, 95(1), 1–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>
7. Hansen, B.-A., & Bruserud, Ø. (2018). Hypomagnesemia in critically ill patients. *Journal of Intensive Care*, 6(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0291-y>
8. Jahnen-Dechent, W., & Ketteler, M. (2012). Magnesium basics. *Clinical Kidney Journal*, 5(Suppl 1), i3–i14. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr163>
9. Costello, R., Wallace, T. C., & Rosanoff, A. (2016). Magnesium. *Advances in Nutrition*, 7(1), 199–201. <https://doi.org/10.3945/an.115.008524>
10. Fiorentini, D., Cappadone, C., Farruggia, G., & Prata, C. (2021). Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*, 13(4), 1136. <https://doi.org/10.3390/nu13041136>
11. DiNicolantonio, J. J., O’Keefe, J. H., & Wilson, W. (2018). Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*, 5(1), e000668. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>
12. Cartwright, C., & Anastasopoulou, C. (2024). *Hungry Bone Syndrome*.
13. Agus, Z. S. (2016). Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 25(4), 301–307. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000238>

14. Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., & Qian, Q. (2015). Dysmagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(8), 1001–1010. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.023>
15. Flink, E. B. (1981). Magnesium Deficiency. Etiology and Clinical Spectrum. *Acta Medica Scandinavica*, 209(S647), 125–137. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1981.tb02648.x>
16. Barbagallo, M., Veronese, N., & Dominguez, L. J. (2021). Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients*, 13(2), 463. <https://doi.org/10.3390/nu13020463>
17. Del Gobbo, L. C., Imamura, F., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Chiuve, S. E., & Mozaffarian, D. (2013). Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 160–173. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.053132>
18. Qu, X., Jin, F., Hao, Y., Li, H., Tang, T., Wang, H., Yan, W., & Dai, K. (2013). Magnesium and the Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS ONE*, 8(3), e57720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057720>
19. Khan, A. M., Lubitz, S. A., Sullivan, L. M., Sun, J. X., Levy, D., Vasan, R. S., Magnani, J. W., Ellinor, P. T., Benjamin, E. J., & Wang, T. J. (2013). Low Serum Magnesium and the Development of Atrial Fibrillation in the Community. *Circulation*, 127(1), 33–38.
20. Sakaguchi, Y., Fujii, N., Shoji, T., Hayashi, T., Rakugi, H., & Isaka, Y. (2014). Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney International*, 85(1), 174–181. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.327>
21. Geiger, H., & Wanner, C. (2012). Magnesium in disease. *Clinical Kidney Journal*, 5(Suppl 1), i25–i38. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr165>
22. Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*, 7(9), 8199–8226. <https://doi.org/10.3390/nu7095388>
23. Shechter, M. (2010). Magnesium and cardiovascular system. *Magnesium Research*, 23(2), 60–72. <https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0202>
24. Azem, R., Daou, R., Bassil, E., Anvari, E. M., Taliercio, J. J., Arrigain, S., Schold, J. D., Vachharajani, T., Nally, J., & Na khou, G. N. (2020). Serum magnesium, mortality and disease progression in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, 21(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-1713-3>

25. Ferrè, S., Li, X., Adams-Huet, B., Maalouf, N. M., Sakhaee, K., Toto, R. D., Moe, O. W., & Neyra, J. A. (2018). Association of serum magnesium with all-cause mortality in patients with and without chronic kidney disease in the Dallas Heart Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(8), 1389–1396. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx275>
26. Van Laecke, S., Nagler, E. V., Verbeke, F., Van Biesen, W., & Vanholder, R. (2013). Hypomagnesemia and the Risk of Death and GFR Decline in Chronic Kidney Disease. *The American Journal of Medicine*, 126(9), 825–831. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.036>
27. Kanbay, M., Yilmaz, M. I., Apetrii, M., Saglam, M., Yaman, H., Unal, H. U., Gok, M., Caglar, K., Oguz, Y., Yenicesu, M., Cetinkaya, H., Eyileten, T., Acikel, C., Vural, A., & Covic, A. (2012). Relationship between Serum Magnesium Levels and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease Patients. *American Journal of Nephrology*, 36(3), 228–237. <https://doi.org/10.1159/000341868>
28. Rotondi, S., & Mazzaferro, S. (2023). Magnesium: extracellular, intracellular or total magnesium status? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(6), 1349–1351. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad059>
29. Kanbay, M., Goldsmith, D., Uyar, M. E., Turgut, F., & Covic, A. (2010). Magnesium in Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Blood Purification*, 29(3), 280–292. <https://doi.org/10.1159/000276665>
30. Goodman, W. G., Goldin, J., Kuizon, B. D., Yoon, C., Gales, B., Sider, D., Wang, Y., Chung, J., Emerick, A., Greaser, L., Elashoff, R. M., & Salusky, I. B. (2000). Coronary-Artery Calcification in Young Adults with End-Stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*, 342(20), 1478–1483. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422003>
31. Blacher, J., Guerin, A. P., Pannier, B., Marchais, S. J., & London, G. M. (2001). Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease. *Hypertension*, 38(4), 938–942. <https://doi.org/10.1161/hy1001.096358>
32. Turgut, F., Kanbay, M., Metin, M. R., Uz, E., Akcay, A., & Covic, A. (2008). Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *International Urology and Nephrology*, 40(4), 1075–1082. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9410-3>
33. Tzanakis, I., Virvidakis, K., Tsomi, A., Mantakas, E., Girousis, N., Karefyllakis, N., Papadaki, A., Kallivretakis, N., & Mountokalakis, T. (2004). Intra- and

- extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. *Magnesium Research*, 17(2), 102–108.
34. Pham, P.-C. T., Pham, P.-M. T., Pham, P.-A. T., Pham, S. V., Pham, H. V., Miller, J. M., Yanagawa, N., & Pham, P. T. T. (2005). Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clinical Nephrology*, 63(06), 429–436. <https://doi.org/10.5414/CNP63429>
35. Omerovic, S., & M Das, J. (2024). *Chvostek Sign*.
36. Patel, M., & Hu, E. W. (2024). *Trousseau Sign*.
37. Barbagallo, M., & Dominguez, L. (2010). Magnesium and Aging. *Current Pharmaceutical Design*, 16(7), 832–839. <https://doi.org/10.2174/138161210790883679>
38. Yamanaka, R., Shindo, Y., & Oka, K. (2019). Magnesium Is a Key Player in Neuronal Maturation and Neuropathology. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3439. <https://doi.org/10.3390/ijms20143439>
39. Noah, L., Dye, L., Bois De Fer, B., Mazur, A., Pickering, G., & Pouteau, E. (2021). Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Stress and Health : Journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 37(5), 1000–1009. <https://doi.org/10.1002/smi.3051>
40. Toffa, D. H., Magnerou, M. A., Kassab, A., Hassane Djibo, F., & Sow, A. D. (2019). Can magnesium reduce central neurodegeneration in Alzheimer's disease? Basic evidences and research needs. *Neurochemistry International*, 126, 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.03.014>
41. Muscaritoli, M. (2021). The Impact of Nutrients on Mental Health and Well-Being: Insights From the Literature. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.656290>
42. Johnson, A. C., Tremble, S. M., Chan, S.-L., Moseley, J., LaMarca, B., Nagle, K. J., & Cipolla, M. J. (2014). Magnesium Sulfate Treatment Reverses Seizure Susceptibility and Decreases Neuroinflammation in a Rat Model of Severe Preeclampsia. *PLoS ONE*, 9(11), e113670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113670>
43. Wang, P., Yu, X., Guan, P.-P., Guo, J.-W., Wang, Y., Zhang, Y., Zhao, H., & Wang, Z.-Y. (2017). Magnesium ion influx reduces neuroinflammation in A β precursor protein/Presenilin 1 transgenic mice by suppressing the expression of

- interleukin-1 β . *Cellular & Molecular Immunology*, 14(5), 451–464.
<https://doi.org/10.1038/cmi.2015.93>
44. Dominguez, L., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2024). Magnesium and the Hallmarks of Aging. *Nutrients*, 16(4), 496. <https://doi.org/10.3390/nu16040496>
 45. Gröber, U. (2019). Magnesium and Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2094. <https://doi.org/10.3390/ijms20092094>
 46. Hartwig, A. (2001). Role of magnesium in genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 475(1–2), 113–121. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00074-4](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00074-4)
 47. Rubin, H. (2005). Magnesium: The missing element in molecular views of cell proliferation control. *BioEssays*, 27(3), 311–320. <https://doi.org/10.1002/bies.20183>
 48. Barbagallo, M., Belvedere, M., & Dominguez, L. J. (2009). Magnesium homeostasis and aging. *Magnesium Research*, 22(4), 235–246. <https://doi.org/10.1684/mrh.2009.0187>
 49. Killilea, D. W., & Maier, J. A. M. (2008). A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies. *Magnesium Research*, 21(2), 77–82.
 50. Ayuk, J., & Gittoes, N. J. L. (2011). How should hypomagnesaemia be investigated and treated? *Clinical Endocrinology*, 75(6), 743–746. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04092.x>