

Suvi Erkkilä, Katja Räisänen & Paula Ylikulju

MAGNESIUMIN IMEYTYMINEN VOITEESTA

MAGNESIUMIN IMEYTYMINEN VOITEESTA

Suvi Erkkilä
Katja Räisänen
Paula Ylikulju
Opinnäytetyö
Syksy 2014
Bioanalytiikan koulutusohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan koulutusohjelma

Tekijät: Suvi Erkkilä, Katja Räisänen ja Paula Ylikulju
Opinnäytetyön nimi: Magnesiumin imeytyminen voiteesta
Työn ohjaajat: Paula Reponen ja Outi Mäkitalo
Työn valmistumislukukausi ja -vuosi: Syksy 2014

Sivumäärä: 49 + 7 liitesivua

Magnesium on elimistölle välttämätön kivennäisaine, joka on mukana yli kolmessasadassa elimistön aineenvaihduntareaktiossa. Magnesium on tärkeä hermojen, lihasten ja sydämen toiminnalle. Magnesiumin tarvetta voivat lisätä esimerkiksi epäterveellinen ja niukkaravintainen ruokavalio, voimakas fyysinen rasitus tai stressi. Magnesiumlisiä on totuttu nauttimaan suun kautta eli oraalisesti. Ne voivat kuitenkin aiheuttaa sivuvaikutuksina esimerkiksi vatsavaivoja. Nämä vaivat voitaisiin välttää käyttämällä magnesiumvalmisteita, joita annostellaan iholle. Imeytymistä ihon kautta systeemiin verenkiertoon kutsutaan transdermaalisesti imeytymiseksi.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tutkia imeytyykö magnesium transdermaalisesti Magnesium In Strong -voiteesta. Lisäksi tavoitteena oli selvittää miten plasman magnesiumpitoisuus muuttuu voidetta käytettäessä. Tutkimuksen tilaaja oli West Coast Pharma Finland Oy. Opinnäytetyön toimeksiantaja oli ValiRX Finland Oy, jonka laboratorioissa tutkimus toteutettiin yhteistyössä Oulun ammattikorkeakoulun kanssa.

Tutkimus toteutettiin vapaaehtoisten koehenkilöiden avulla. Ensimmäisessä kokeessa koehenkilöt käyttivät voidetta kertaluonteisesti. Toisessa kokeessa voidetta annosteltiin viikon ajan kahdesti päivässä. Imeytymistä arvioitiin vertailutuotteena käytetyn oraalisesti annostellun magnesiumtabletin avulla. Plasman magnesiumpitoisuus määritettiin kliiniskemiallisen analysaattorin avulla.

Opinnäytetyön tulokset osoittavat, että magnesium imeytyy Magnesium In Strong -voiteesta transdermaalisesti. Pääsääntöisesti plasman magnesiumpitoisuus nousi koehenkilöillä. Imeytymisessä havaittiin kuitenkin suurta yksilöllistä vaihtelua. Työn tulokset ovat samansuuntaisia aikaisempien tutkimusten kanssa ja antavat lisää tietoa magnesiumin imeytymisestä. Lisäksi tutkimuksen tilaaja voi hyödyntää tuloksia tuotteen markkinoinnissa. Tulevissa tutkimuksissa suuremmalla koehenkilöiden määrällä saataisiin kattavampaa tietoa magnesiumin imeytymisestä transdermaalisesti. Tutkimusta voisi myös kehittää esimerkiksi mittaamalla solunsisäistä magnesiumpitoisuutta sekä seuraamalla imeytyneen magnesiumin poistumista elimistöstä virtsan mukana.

Asiasanat: magnesium, kivennäisaine, imeytyminen, absorptio, transdermaalinen, voide

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

Authors: Suvi Erkkilä, Katja Räisänen and Paula Ylikulju
Title of thesis: Absorption of Magnesium from a Lotion
Supervisors: Paula Reponen ja Outi Mäkitalo
Term and year when the thesis was submitted: Autumn 2014
Number of pages: 49 + 7 appendix pages

Magnesium is a mineral that is essential to bodily functions. It is known to be involved in over 300 metabolic reactions. Magnesium is important for proper function of nerves, muscles and heart. Unhealthy diet that is low in nutrients and intense physical or mental stress may increase the need for magnesium. Magnesium supplementation is usually taken orally. However, oral supplementation might cause side effects such as upset stomach. These side effects could be avoided by using magnesium products that are dosed onto the skin. Absorption through skin into systemic circulation is called transdermal absorption.

The aim of the bachelor's thesis was to study if magnesium absorbs transdermally from Magnesium In Strong lotion. Additional aim of the thesis was to determine how the magnesium concentration of plasma changes when the lotion is used. West Coast Pharma Finland Oy ordered the study from ValiRX Finland Oy, which was the commissioner of the bachelor's thesis. The thesis was executed at ValiRX laboratory in co-operation with Oulu University of Applied Sciences.

The bachelor's thesis was carried out with voluntary subjects. In the first part of the thesis the subjects used the lotion once and in the second part twice a day for one week. The absorption was assessed with the help of a reference product which was a masticatory tablet. The magnesium concentration of the plasma was determined with a chemical analyzer.

The results indicate that magnesium absorbs transdermally from Magnesium In Strong lotion. Generally magnesium concentrations in the plasma of the subjects increased. However, great individual variation was discovered in the absorption. The results of the thesis are similar with those published before and add to information about the transdermal absorption of magnesium. The orderer of the study can use this information in the marketing of this product. Future research would benefit from greater number of subjects. This would give more comprehensive information about transdermal absorption of magnesium. Measuring the intracellular magnesium concentration and monitoring the excretion of magnesium out of the body would also prove beneficial.

Keywords: magnesium, mineral, absorption, transdermal, lotion

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	6
2	MAGNESIUM.....	8
2.1	Elimistön magnesium.....	8
2.2	Lähteet ravinnossa	8
2.3	Magnesiumin aineenvaihdunta	9
2.4	Tehtävät elimistössä	10
2.5	Hypomagnesemia.....	14
2.6	Hypermagnesemia	18
2.7	Magnesiumin lääkkeellinen käyttö	18
2.8	Magnesiumin käyttö ravintolisinä.....	19
3	TRANSDERMAALINEN JA ORAALINEN IMEYTYMINEN	20
3.1	Ihon rakenne.....	20
3.2	Transdermaalisen imeytymisen vaiheet.....	21
3.3	Oraalinen imeytyminen	22
3.4	Transdermaalisen annostelun hyödyt.....	23
3.5	Aiemmat tutkimukset magnesiumvalmisteiden imeytymisestä ihon kautta	23
4	VAATIMUKSET KOSMEETTISILLE VALMISTEILLE	25
5	TUTKIMUKSEN TOTEUTUS.....	26
5.1	Tutkimuksen tavoite ja tutkimustehtävät.....	26
5.2	Tutkimusorganisaatio	26
5.3	Koehenkilöt.....	27
5.4	Tutkittavat tuotteet	27
5.5	Tutkimuksen suoritus.....	28
5.6	Mittausmenetelmä	29
6	TULOKSET.....	31
7	JOHTOPÄÄTÖKSET	37
8	POHDINTA.....	38
	LÄHTEET.....	42
	LIITTEET	49

1 JOHDANTO

Magnesium on elektrolyytti, josta useat soluissa tapahtuvat toiminnot ovat eri tavoin riippuvaisia. Erityisesti magnesium osallistuu energia-aineenvaihduntaan, erilaisiin solutoimintoihin ja entsyymaattisiin reaktioihin. (Freese & Voutilainen 2012, 139–140.) Hyvinvointimme kannalta on tärkeää, että elimistössämme on riittävästi magnesiumia (Mervaala 1997, 97).

Hyviä magnesiumin lähteitä ravinnossa ovat vihreät kasvikset, sillä lehtivihreä eli klorofylli sisältää magnesiumia. Magnesiumia on runsaasti myös siemenissä, pähkinöissä ja täysjyväviljassa. (Lindholm 2010, 112.) Magnesiumin saanti on kuitenkin alentunut (Fawcett, Hawby & Male 1999, 302). Ruoan jalostus ja käsittely vähentävät magnesiumin määrää ruoassa. Magnesiumin imeytymistä elimistön käyttöön taas vähentävät rasvainen, sokerinen ja kalsiumpitoinen ruoka. (Lindholm 2010, 111–112.) Magnesiumin puutoksen voivat aiheuttaa myös stressi, raskaus, imetys sekä voimakas fyysinen rasitus. Lievä magnesiumin puute voi olla yleistä. (Nurminen 1997, 145–146; Kalliovalkama 2002, 412.)

Magnesiumilla on keskeinen osa hermoimpulssin säätelyssä. Sitä tarvitaan hermojen ja lihasten toimintaan. Magnesiumin tasapaino on tärkeää sydämen toiminnalle sekä verenpaineen säätelylle. Magnesiumin puute aiheuttaa lihasten heikkoutta ja kouristuksia, verenpaineen nousua sekä rytmihäiriöitä. Sitä tarvitaan myös joidenkin hormonien, esimerkiksi insuliinin ja stressihormonien, muodostamisessa. Tärkeimpänä tehtävänä magnesiumilla on osallistua moniin aineenvaihdunta-reaktioihin mm. energiantuotannossa. Puutteen seurauksena voi esiintyä henkistä ja fyysistä väsymystä sekä voimattomuutta. (Lindholm 2010, 108–111.)

Magnesiumpohjaisia yhdisteitä on käytetty vuosisatoja parantamaan ihmisen terveydentilaa. Viime vuosikymmenien aikana magnesiumionin rooli kliinisessä lääkehoidossa, ravitsemuksessa ja fysiologiassa on ollut kasvavan mielenkiinnon kohteena. (Chandrasekaran 2011, 8.) Viime aikoina markkinoille on tullut magnesiumvalmisteita, joita annostellaan ihon kautta. Nämä valmisteet ovat vaihtoehtoinen tapa lisätä magnesiumin saantia elimistöön sekä paikallisesti lihaksille. Perinteisesti magnesiumia on totuttu nauttimaan lisäravinteina oraalisesti muun muassa tablettimuodossa. Ulkomailla, esimerkiksi USA:ssa, magnesiumvoiteita on ollut käytössä pidempään.

Annosteltaessa iholle esimerkiksi lääkettä se imeytyy paikallisesti kudoksiin. Kun lääkeaine imeytyy ihon kautta myös systeemiseen verenkiertoon, kutsutaan sitä transdermaaliseksi imeytymiseksi. Transdermaalisella annostelulla voidaan välttää suun kautta otettavan valmisteiden sivuvaikutukset. (Marvola, Urtti & Mönkkönen 2004, 173, 176.) Suun kautta nautittaessa magnesium aiheuttaa yleisesti mahavaivoja (Kuitunen, Himberg & Palva 2011, 878). Suomalaisia tutkimuksia magnesiumin transdermaalisesta imeytymisestä ei juuri ole ja kansainvälisiä tutkimuksia aiheesta on myös niukasti.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tutkia Magnesium In Strong -voiteessa olevan magnesiumin imeytymistä ihon läpi. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää imeytyykö magnesium voiteesta transdermaalisesti verenkiertoon ja miten plasman magnesiumipitoisuus mahdollisesti muuttuu. West Coast Pharma Finland Oy antoi tutkimuksen suorittamisen tehtäväksi ValiRX Finland Oy:lle. Tutkimus toteutettiin ValiRX Finland Oy:n laboratoriossa, joka toimii yhteistyössä Oulun ammattikorkeakoulun kanssa.

Magnesium In Strong -voiteen sisältämän magnesiumin imeytymistä arvioitiin käyttämällä vertailutuotteena oraalisesti annettavaa magnesiumvalmistetta. Tutkimus toteutettiin vapaaehtoisten koehenkilöiden avulla. Voiteen vaikutus määritettiin mittaamalla koehenkilöiden plasman magnesiumipitoisuus kliinisen kemian analysaattorilla. Tutkimus tuotti tutkittua tietoa magnesiumin imeytymisestä voiteesta, mitä West Coast Pharma Finland Oy voi tarvittaessa hyödyntää tuotteen markkinoinnissa.

2 MAGNESIUM

Magnesium (kemiallinen merkki Mg) on maa-alkalimetalli, jota on runsaasti maankuoressa ja merivedessä (Crichton 2008, 165; Silberberg 2006, 562, 965). Magnesium on elintärkeä alkuaine elämälle maapallolla. Se on välttämätön kivennäisaine kaikille eliöille (Silberberg 2006, 61). Magnesium on myös tärkeässä osassa kasvien happea ja glukoosia tuottavassa yhteyttämisreaktiossa, sillä kasvien lehtivihreä eli klorofylli sisältää magnesiumia (Lindholm 2010, 112).

2.1 Elimistön magnesium

Aikuisen ihmisen elimistössä magnesiumia on noin 25 grammaa. Yli puolet magnesiumista on sitoutunut luustoon ja loppuosa on sitoutuneena sydänlihaksessa, lihaksistossa sekä muissa pehmytkudoksissa. Luuston magnesiumin oletetaan olevan varasto, josta puolet on nopeasti vaihtuvassa muodossa. Tämä mahdollistaa magnesiumin nopean saannin elimistön elintärkeisiin tehtäviin. (Freese & Voutilainen 2012, 140.) Solunsisäisestä magnesiumista pääosa on sitoutuneena orgaanisiin yhdisteisiin, kuten ATP:in, fosfolipideihin solukalvoissa sekä nukleotideihin (Mutanen & Voutilainen 2005, 194).

Solujen sisällä magnesiumia on runsaasti. Se on solunsisäisistä positiivisesti varautuneista ioneista eli kationeista toiseksi yleisin kaliumin jälkeen. (Freese & Voutilainen 2012, 139–142.) Magnesiumpitoisuus eri solujen sisällä vaihtelee 6 – 10 mmol/l välillä riippuen kudoksen aineenvaihdunnan aktiivisuudesta. Esimerkiksi vilkkaasti toimivissa maksasoluissa magnesiumia on paljon, kun taas punasoluissa magnesiumia on 1,7 – 2,7 mmol/l. (Mutanen & Voutilainen 2005, 194.) Veressä ja solun ulkoisissa kudostesteissä magnesiumia on pieni määrä. Ekstrasellulaarisesti eli solujen ulkopuolella magnesiumia on vain 1 prosentti koko elimistön magnesiumista. (Välimäki & Mäkitie 2009, 272.) Magnesiumin plasman viiteväli on 0,71 – 0,94 mmol/l (Rustad 2003, 12–13). Seerumin tai plasman magnesiumipitoisuus on naisilla suurempi kuukautisten aikaan (Liite 1).

2.2 Lähteet ravinnossa

Magnesiumin lähteitä ravinnossa ovat vihreät kasvikset, täysjyvävilja, pähkinät ja tumma suklaa (Freese & Voutilainen 2012, 139). Viljassa magnesiumia on jyvien alkioissa ja kuoriosissa eli leseissä. Kuorimattomat seesaminsienet ja auringonkukansiemenet ovat hyviä magnesiumin

lähteitä. Magnesiumia on myös manteleissa, kahvissa, pikkukaloissa, juustossa sekä vähäinen määrä lihassa. Hyviä ravinnon lähteitä suhteessa nautittuun määrään ovat esimerkiksi silakkalaatikko, hernekeitto sekä pinaatti- ja veriletut. Magnesiumin määrä juomavedessä vaihtelee maantieteellisesti. (Lindholm 2010, 112,109, 169.) Suomessa vedessä on vain vähän magnesiumisuoloja (Ahonen, Kaunisto, Mäkinen, Hatakka, Vesterbacka, Zacheus & Keinänen-Toivola 2008, 105).

Magnesiumpitoisuus voi vähentyä huomattavasti ruoan jalostuksessa ja käsittelyssä. Magnesium voi myös liueta keitinveteen tai muuttua ruoanvalmistuksessa imeytymättömään muotoon. Runsaasti kalsiumia, tyydyttyntä rasvaa ja sokeria sisältävä ruoka heikentää magnesiumin imeytymistä ravinnosta. (Lindholm 2010, 111–112.) Lisäksi viljan ja palkokasvien fytaatit sekä vähäproteiininen ravinto heikentävät magnesiumin imeytymistä (Freese & Voutilainen 2012, 139).

Magnesiumin imeytymistä edistävät D-vitamiini, B6-vitamiini ja monityydyttymättömät rasvahapot. Laktoosi ja sen pilkkoutuessa vapautuva galaktoosi ovat myös imeytymistä edistäviä tekijöitä. (Lindholm 2010, 112.) Suomalaisen ravitsemussuosituksen mukaan naisten tulisi saada magnesiumia 280 mg ja miesten 350 mg vuorokaudessa (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014, haku-päivä 16.9.2014).

1900-luvulla magnesiumin saanti on alentunut. Arvioiden mukaan se olisi vähentynyt yli puoleen viime vuosisadan aikana. (Fawcett ym. 1999, 302.) Suurimpia syitä magnesiumin saannin alentumiseen ovat valkoisista vehnäjauhoista valmistettujen tuotteiden lisääntynyt kulutus sekä täysjyväviljatuotteiden käytön väheneminen (Nurminen 1997, 145). Magnesiumin suurin hyväksytty päivittäisannos ravintolisistä on 250 mg (Freese & Voutilainen 2012, 141).

2.3 Magnesiumin aineenvaihdunta

Elimistön magnesiumtasapainoa säädellään imeytymisen ja erityksen avulla. Magnesium imeytyy sykkyräsuolella, tyhjäsuolessa ja paksusuolella. Siihen kuinka tehokkaasti imeytyminen tapahtuu vaikuttavat sekä magnesiumpitoisuus ravinnossa että yksilön magnesiumtila. Ruuasta magnesium imeytyy pääosin passiivisen diffuusion sekä lisäksi aktiivisen kuljetusmekanismin avulla noin 35 – 70 prosenttisesti. (Mutanen & Voutilainen 2005, 194.) Magnesiumin aktiivinen kuljetus suolen limakalvon soluihin (enterosyytteihin) tapahtuu TRPM6-kanavan (transient receptor potential me-

lastatin 6) kautta. Magnesiumin saannin ollessa vähäistä (7 – 36 mg) imeytyminen tehostuu aktiivisen kuljetusmekanismin avulla 65 – 70 prosenttiin. Suurten annosten (960 – 1000 mg) imeytyminen taas vähenee 10 – 15 prosenttiin. (Freese & Voutilainen 2012, 139.)

Suoliston enterosyyteistä magnesium pääsee verenkiertoon natriumista riippuvaisten mekanismien (Mg^{2+} - Na^+ -vaihtaja ja Na^+ - K^+ -pumppu) avulla (Freese & Voutilainen 2012, 139). Verenkierrossa magnesium kulkeutuu 30 % proteiineihin ja 15 % anioneihin sitoutuneena sekä 65 % vapaina Mg^{2+} -ioneina (Metsävainio 2010, 27). Kohdesoluun magnesium siirtyy esimerkiksi aktiivisen kuljetusmekanismin (kanavan TRPM7) kautta. Magnesiumin siirtyminen soluun ja solusta ulos on tarkoin säädeltyä. Näin solun sisäinen magnesiumpitoisuus pidetään tarkoissa rajoissa. (Freese & Voutilainen 2012, 140.)

Munuaiset säätelevät plasman magnesiumpitoisuutta suodattamalla veren vapaan magnesiumin primaarivirtsaan, josta magnesium tavallisesti reabsorboituu eli imeytyy takaisin 95-prosenttisesti (Freese & Voutilainen 2012, 140). Suurin osa magnesiumin reabsorptiosta tapahtuu Henlen lingon nousevassa osassa passiivisella diffuusiolla, mikä on yhteydessä natriumin ja kloridin takaisinimeytymiseen. Distaalisessa munuaistiehyessä magnesiumin reabsorptio tapahtuu aktiivisesti, millä säädellään magnesiumin lopullista erittymistä virtsaan. (Metsävainio 2010, 27–28.) Magnesiumin vuorokautinen erityys virtsaan on 5,0 mmol (Tallgren 2010, 101).

Tärkein säätelyyn vaikuttava tekijä on distaalisen munuaistiehyen magnesiumpitoisuus: Mitä suurempi alkuvirtsan pitoisuus on, sitä enemmän magnesiumia imeytyy takaisin verenkiertoon. Magnesiumin reabsorptiota lisäävät myös parathormoni, kalsitoniini, glukagoni, aldosteroni, insuliini, ADH ja D-vitamiini. (Metsävainio 2010, 27–28.) Niukan magnesiumin saannin aikana munuaisten magnesiumin erityys vähenee 5–7 päivän sisällä (Freese & Voutilainen 2012, 140). Magnesiumin puutteessa virtsaan erittyä magnesiumia 0,5 mmol/vrk (Tallgren 2010, 101).

2.4 Tehtävät elimistössä

Magnesium on elimistölle välttämätön kivennäisaine, joka osallistuu moniin aineenvaihduntareaktioihin ja entsyymitoimintoihin. Magnesium on tietävästi mukana yli kolmessa sadassa aineenvaihduntareaktiossa. Elimistössä magnesium on elektrolyytti, joka esiintyy kahdenarvoisina kationeina (Mg^{2+}). Magnesiumin toiminta perustuu suureksi osaksi anionien negatiivisten varausten neutralointiin. (Freese & Voutilainen 2012, 139–140.) Neutraloituminen voi vähentää aktivaatioenergiaa

ja siten edistää kemiallista reaktiota. Se voi myös mahdollistaa anionien sitoutumisen yhteen tai suojata anionia pilkkoutumiselta eli hydrolyysiltä. (Fraústo da Silva & Williams 1991, 266–267; Kaim & Schwederski 1994, 288.)

Magnesiumia on soluissa sekä vapaina kationeina että sitoutuneessa muodossa. Suurin osa solunsisäisestä magnesiumista on sitoutuneena proteiineihin ja suurienergiisiin fosfaattiyhdisteisiin kuten pyrofosfaatteihin ja nukleotideihin. (Fraústo da Silva & Williams 1991, 250; Freese & Voutilainen 2012, 140.) Nukleotidit ovat nukleiinihappojen (DNA:n ja RNA:n) rakenneosasia ja toimivat solujen energiavarastoina. Adenosiinitrifosfaatti eli ATP on solujen tärkein energianlähde (Beattie 2006, 531; Cory 2006, 791.) ATP esiintyy enimmäkseen magnesiumkomplekseina (Mg^{2+} -ATP) (Freese & Voutilainen 2012, 139). Magnesium suojaa vapaata ATP:a hydrolyysiltä kun taas sitoutuneessa ATP:ssa se helpottaa fosfaattiryhmän irrottamista (Fraústo da Silva & Williams 1991, 251; Weiner 2006, 382).

Magnesiumin rooli entsyymeissä

Entsyymit ovat proteiineja, jotka katalysoivat eli nopeuttavat elimistön kemiallisia reaktioita pienentämällä aktivaatioenergiaa. Ainetta, jota entsyymien toiminta muuttaa, kutsutaan substraatiksi. (Weiner 2006, 366.) Useat elimistön entsyymit tarvitsevat magnesiumia. Magnesium on tärkeä erityisesti hydrolysoiville ja fosfaattia siirtäville entsyymeille. (Kaim & Schwederski 1994, 56.) Entsyymeissä magnesiumin tehtävänä on muuttaa ne aktiivisiksi eli toimia entsyymien kofaktorina (Välimäki & Mäkitie 2009, 272). Kofaktorina toimiva magnesium voi vakauttaa eli stabiloida entsyymien rakennetta, toimia katalyyttinä tai olla kompleksimuodossa, erityisesti Mg^{2+} -ATP:na, entsyymien substraattina (Crichton 2008, 167).

Elimistössä magnesium osallistuu fosfaattimetaboliaan (Fraústo da Silva & Williams 1991, 244). Fosfaattiryhmien siirtoon tarvitaan kinaaseja ja fosfataaseja. Kinaasit siirtävät fosfaatin Mg^{2+} -ATP:lta substraateille eli fosforyloivat substraatteja ja fosfataasit taas poistavat fosfaattiryhmän substraateilta eli defosforyloivat substraatteja. Molemmat entsyymiryhmät ovat riippuvaisia magnesiumista. (Crichton 2008, 167–168, 170.) Magnesium toimii kofaktorina kaikissa kinaaseissa ja myös esimerkiksi alkalisissa fosfataasissa (Fraústo da Silva & Williams 1991, 254; Holum 1997).

Myös solukalvon ionikanavat kuten natrium-kalium-pumppu eli Na^+/K^+ -ATPaasi ovat riippuvaisia magnesiumista (Freese & Voutilainen 2012, 140). Ionipumput käyttävät energiaa Mg^{2+} -ATP:n muodossa. Mg^{2+} -ATP toimii siis pumppuentsyymien substraattina. Na^+/K^+ -ATPaasiin sitoutunut magnesium katalysoi ATP:n hydrolysoitumista. (Fraústo da Silva & Williams 1991, 254; Wilkins & Wilkins 1997, 32.) Na^+/K^+ -ATPaasi pitää yllä elintärkeää jännitettä solukalvon sisä- ja ulkopuolen välillä (Nienstedt, Hänninen, Arstila & Björkqvist 2004, 68–69). Myös kalsiumkanavat sekä magnesiumherkät kaliumkanavat tarvitsevat toimiakseen magnesiumia (Freese & Voutilainen 2012, 140–141).

Metabolia ja energia-aineenvaihdunta

Metabolia eli aineenvaihdunta käsittää katabolian ja anabolian. Kataboliassa ravinto muunnetaan energiaksi ja anaboliasa energiaa käytetään elimistön tarvitsemien aineiden muodostamiseen. (Beattie 2006, 530.) Magnesiumin tehtävä elimistössä liittyy keskeisesti energian tuottoon ja sen siirtoon. Magnesium on mukana solujen energiantuotannossa kun energiaa vapautetaan rasvoista, proteiineista ja hiilihydraateista. (Freese & Voutilainen 2012, 140.) Sytoplasman magnesium on mukana miltei kaikissa metaboliareiteissä (Fraústo da Silva & Williams 1991, 253). Kataboliassa magnesium on mukana glykolyysissä ja mitokondrioissa sekä sitruunahappokierrossa että oksidatiivisessa fosforylaatiossa (Freese & Voutilainen 2012, 140). Glykolyysissä magnesiumia tarvitaan viiden entsyymin, esimerkiksi enolaasin, aktivoimiseen ja oksidatiivisessa fosforylaatiossa ATP-syntaasin toimintaan (Fraústo da Silva & Williams 1991, 251, 254; Freese & Voutilainen 2012, 140).

Kataboliassa syntynyt energia varastoidaan nukleotidien, erityisesti ATP:n, muodossa. Energiaa saadaan käyttöön pilkkomalla nukleotideista fosfaattiryhmiä irti. (Beattie 2006, 530–531.) Magnesium osallistuu nukleotidien fosfaattiryhmien siirtämiseen ja samalla siis energian siirtoon ja vapauttamiseen (Fraústo da Silva & Williams 1991, 251).

Magnesiumia tarvitaan myös orgaanisten yhdisteiden muodostamisessa (Kaim & Schwederski 1994, 16). Magnesium on mukana glukoosin synteesissä (glukoneogeenisissä) sekä proteiini- ja lipidisynteesissä (Fraústo da Silva & Williams 1991, 250, 253, 261). Lipideistä magnesium osallistuu kolesterolin ja lesitiinien valmistamiseen. Proteiinien synteesissä magnesiumia tarvitaan jokaisessa vaiheessa. Magnesiumin kiinnittyminen joihinkin proteiineihin saa aikaan niiden aktivoitumisen. (Freese & Voutilainen 2012, 140.) Proteiinisynteesiin osallistuvia magnesiumiyhdisteitä nukleosiditriposfaattien lisäksi ovat glutamiinisyntetaasi sekä magnesiumuridiinidifosfaatti, jota tarvitaan glykosylaatioreaktioissa (Fraústo da Silva & Williams 1991, 247, 250, 261).

Myös jotkin hormonit ovat riippuvaisia magnesiumista. Magnesiumia tarvitaan erityisesti stressihormonien, adrenaliinin ja noradrenaliinin, muodostamisessa ja toiminnassa. Insuliinin muodostuminen ja toiminta edellyttävät myös magnesiumia. (Lindholm 2010, 108, 110.)

Magnesium ja nukleiinihapot

Magnesiumin merkitys elimistölle on tiukasti sidoksissa nukleiinihappoihin. Magnesium on välttämättömän kationi nukleiinihappojen muodostumisessa ja toiminnassa suureksi osaksi siksi, että nukleotidit esiintyvät yleensä magnesiumkomplekseina. (Crichton 2008, 167.) Lisäksi lähes kaikki DNA:n kahdentumisessa eli replikaatiossa, RNA:n muodostumisessa eli transkriptiossa ja polypeptidiketjun muodostumisessa eli translaatiossa tarvittavat entsyymit edellyttävät magnesiumia toimiakskeen kunnolla (Freese & Voutilainen 2012, 140). Replikaatiossa näitä entsyymeitä ovat esimerkiksi DNA-polymeraasit sekä topoisomeraasit ja transkriptiossa taas RNA-polymeraasit sekä elongaatiotekijät (Fraústo da Silva & Williams 1991, 256; Kaim & Schwederski 1994, 291; Wilkins & Wilkins 1997, 33). Magnesiumia tarvitaan lisäksi nukleiinihappojen pilkkoutumisreaktioissa nukleaasientsyymien muodossa (Crichton 2008,178).

Magnesiumia tarvitaan myös pitämään yllä nukleiinihappojen rakennetta (Freese & Voutilainen 2012, 140). Magnesium stabiloi DNA:n kaksoiskierrettä ja RNA:n laskostumista sitoutumalla nukleotidien anioniin fosfaattiryhmiin ja vähentämällä näin sähköstaattista hylkimisvoimaa (Wilkins & Wilkins 1997, 24). Magnesium stabiloi myös ribosomien rakennetta (Välimäki & Mäkitie 2009, 272). Rakenteen stabilointi auttaa pitämään nukleiinihapot toimintakykyisinä. Osittain tästä syystä johtuen magnesiumilla on myös rooli solunjakautumisen säätelyssä. Lisäksi magnesium vaikuttaa solunjakautumiseen osallistumalla solun sisäisten tukirakenteiden (tubuliinin) muodostumiseen. (Fraústo da Silva & Williams 1991, 256, 261.)

Lihasten ja hermojen toiminta

Magnesiumia tarvitaan luurankolihas- ja sileän lihaksen supistumiseen sekä sydänlihaksen sähköiseen toimintaan, sillä se säätelee solujen kalsiumin ja kaliumin määrää ionikanavien toiminnan kautta (Freese & Voutilainen 2012, 141). Lihassupistuksen synnyssä myosiinin ATPaasi hydrolysoi Mg^{2+} -ATP:a, mikä aiheuttaa muutoksia myosiinin pään avaruusrakenteessa. Vapautunut energia saa aikaan myosiini- ja aktiinisäikeiden liukumisen lomittain ja lihaksen lyhenemisen. Lihaksen ren-

toutuessa supistuksen laukaissut kalsium pumpataan ulos soluista. Kalsiumpumppu käyttää energianlähteenään Mg^{2+} -ATP:a. Lihasjännityksen purkamisessa magnesium on mukana myös parvalbumiiniin sitoutuneena. (Fraústo da Silva & Williams 1991, 255–256.) Lisäksi magnesium auttaa osaltaan säätämään verenpainetta (Lindholm 2010, 108).

Solunulkoista magnesiumia tarvitaan säätämään hermoimpulssien kulkua (Välimäki & Mäkitie 2009, 272). Ärsykkeet hermostossa ja hermoista lihaksiin kulkevat hermoimpulsseina. Sopiva magnesiumitasapaino on tärkeää sähköimpulssien muodostumisessa. (Lindholm 2010, 83–84, 108.) Magnesium osallistuu lisäksi solunsisäiseen tiedonsiirtoon, sillä sitä tarvitaan joko toisiohjeiden muodostamisessa tai niiden toiminnassa (Freese & Voutilainen 2012, 140).

Rakenteelliset tehtävät

Magnesiumilla on myös kehon rakenteita ylläpitäviä tehtäviä. Solukalvoissa on paljon magnesiumia. Siellä sen tehtävänä on yhdessä kalsiumin kanssa stabiloida solukalvon rakennetta silloittamalla anionisia orgaanisia polymeerejä. (Fraústo da Silva & Williams 1991, 250; Kaim & Schwederski 1994, 15.) Lisäksi magnesiumia on paljon luustossa. Siellä se on yhtenä rakennusaineena yhdessä kalsiumin ja fosfaatin kanssa. Luiden kova aines muodostuu lähinnä hydroksiapatiitista ($Ca_{10}(OH)_2(PO_4)_6$). Magnesiumkertymät ovat oletettavasti olennainen osa hydroksiapatiittikiteiden rakennetta. Osa luuston magnesiumista sijaitsee hydroksiapatiitin pinnalla, josta se on otettavissa helposti käyttöön. (Castiglioni, Cazzaniga, Albisetti & Maier 2013, hakupäivä 11.10.2014.)

2.5 Hypomagnesemia

Lievää magnesiumin puutetta eli hypomagnesemiaa saattaa esiintyä aika yleisesti, mutta vaikea puutos on harvinaista (Nurminen 1997, 145–146). Terveille henkilöille ei yleensä kehity magnesiumin puutosta, sillä magnesiumitasapainoa säätää munuaisissa tapahtuva reabsorptio. Magnesiumin puutos johtuu yleensä munuaisten toiminnan häiriöstä tai siitä, että ravintoaineet eivät imeydy riittävästi. (Freese & Voutilainen 2012, 141.) Magnesiumin puutetta voi esiintyä myös ravitsemussyistä (Lindholm 2010, 111). Plasman magnesiumipitoisuus edustaa hyvin pientä osaa elimistön magnesiumipitoisuudesta. Tämän takia magnesiumin puutosta ei voida sulkea pois, vaikka plasman magnesiumipitoisuus olisi normaali. (Tallgren 2010, 100.)

Monissa tutkimuksissa on havaittu lievän hypomagnesemian olevan länsimaissa yleistä (Chaney 2006, 1112). Yhdysvalloissa toteutetuissa seurantatutkimuksissa 23 prosentilla aikuisista oli lievä hypomagnesemia jo vuosina 1971–1974. Magnesiumin saanti ravinnosta on jatkuvasti vähentynyt. Vuosina 1999–2000 miehet saivat ravinnosta magnesiumia keskimäärin vain 237 – 326 milligrammaa ja naiset 177 – 237 milligrammaa päivässä. Vuosina 2005–2006 jo miltei puolet Yhdysvaltojen väestöstä sai ravinnosta liian vähän magnesiumia suositeltuun määrään nähden. (Ford & Mokdad 2003, hakupäivä 13.3.2014; Rosanoff, Weaver & Rude 2012, hakupäivä 15.10.2014.)

Magnesiumin lisääntynyt menetys voi johtua myös munuaissairauksista, lääkkeiden käytöstä tai endokriinisista ja metabolisista häiriöistä (Välimäki & Mäkitie 2009, 313). Magnesiumin erityis virtsaan lisääntyy munuaisissa etanolin vaikutuksesta. Alkoholisteilla tavataankin merkittävää magnesiumipuutosta. (Mutanen & Voutilainen 2012, 74.) Magnesiumin takaisinimeytymistä munuaisista voi estää virtsaan erittynyt sokeri tasapainottomassa diabeteksessa. Elimistön magnesiumin määrää voivat myös vähentää pitkään käytetyt nesteenoistolääkkeet. (Lindholm 2010, 111.)

Imeytymishäiriöihin ja magnesiumin puutteeseen voi johtaa pitkittynyt ripuli ja oksentelu, hoitamaton keliakia ja suolistosairaudet. Yleensä magnesiumin puute johtuu siitä, että elimistö saa liian vähän ravintoaineita tai nautittu ruoka on epäterveellistä. Ravinnon liiallisen sokerin ja tyydyttyneen rasvan määrä voi estää magnesiumin imeytymistä. Kasvisten tanniinit, fytaatit ja oksaalihappo voivat olla myös imeytymisen esteenä. (Lindholm 2010, 111.)

Pitkäkestoinen stressi, raskaus ja pitkään jatkunut imetus voivat myös olla syynä magnesiumin puutokseen. Voimakkaan rasituksen yhteydessä elimistön magnesiumitaso laskee. (Nurminen 1997, 145–146.) Magnesiumia voi menettää hien mukana vaikkapa urheillessa tai työskennellessä kuumissa olosuhteissa (Lindholm 2010, 112). Magnesiumin siirtyminen solun sisälle tai luustoon erilaisissa elimistön häiriötiloissa tai hoidoissa voivat myös aiheuttaa hypomagnesemiaa (Välimäki & Mäkitie 2009, 312). Taulukkoon 1 on koottu hypomagnesemian syitä.

TAULUKKO 1. Hypomagnesemian syyt (Freese & Voutilainen 2012, 414; Nurminen 1997, 145–146; Välimäki & Mäkitie 2009, 313; Lindholm 2010, 111; Mutanen & Voutilainen 2012, 74)

Ravitsemussyyt

Ravinnon vähäinen magnesiumin määrä

Rasvainen ja sokeripitoinen ruoka

Kasvien imeytymistä estävät ainesosat (tanniinit, fytaatit ja oksaalihappo)

Imeytymishäiriöt

Keliakia

Suolistosairaudet

Lisääntynyt tarve

Stressi

Raskaus

Imetys

Lisääntynyt menetys

Ripuli

Oksentelu

Runsas hikoilu

Etanoli

Tietyt lääkkeet mm. nesteenpoistolääkkeet

Diabetes

Kilpirauhasen liikatoiminta

Munuaisten toiminnan häiriö

Magnesiumin synnynnäiset hukkatilat

Palovammat

Magnesiumin puutos voi aiheuttaa lihasten voimattomuutta, kouristuksia, refleksien vilkastumista, vapinaa, huimausta ja väsymystä. Keskushermostollisia oireita kuten masentuneisuutta, erilaisia persoonallisuusmuutoksia sekä muistihäiriöitä voi ilmetä. Oireina esiintyy myös verenpaineen kohoamista sekä sydämen rytmihäiriöitä. (Välimäki & Mäkitie 2009, 314; Lindholm 2010, 111.) Ruuansulatuskanavan oireet kuten oksentelu ja ruokahaluttomuus voivat liittyä magnesiumin puutteen. Lihasoireet ja sydämen sähköiset muutokset voivat osittain johtua magnesiumin puutokseen liittyvistä hypokalemiasta ja -kalsemiasta. (Freese & Voutilainen 2012, 141.) Kalsiumtasapainon järkyessä lihasten supistumisherkyys kasvaa. Magnesiumin puute näkyy henkisen ja fyysisen suorituskyvyn vähenemisenä, koska riittämätön magnesiumin saanti johtaa energian tuotannon sekä proteiinien aineenvaihdunnan heikkenemiseen. (Kaim & Schwederski 1994, 286.)

Lapsilla ja nuorilla pitkäaikainen magnesiumin puute hidastaa pituuskasvua (Kaim & Schwederski 1994, 286). Vakava hypomagnesemia voi aiheuttaa sekavuutta (delirium) ja johtaa äärimmillään

psykoosiin. Yleensä oireet kehittyvät, kun seerumin magnesiumtaso laskee arvon 0,5 mmol/l alapuolelle. Hoitona magnesiumin lievään puutokseen voidaan käyttää suun kautta annettavia magnesiumvalmisteita. Vaikeaa puutosta hoidetaan suonensisäisesti infuusiolla. (Välimäki & Mäkitie 2009, 314–315.)

Uutta tutkimustietoa magnesiumin puutteesta

Riittävä magnesiumin saanti ravinnosta voisi tutkimusten mukaan jopa ehkäistä aikuistyyppin diabeteksen kehittymistä. Lisäksi on mahdollista, että yhtenä sepelvaltimotaudin riskitekijänä voi olla magnesiumin puute. Joidenkin tutkimusten mukaan väestössä esiintyisi vähemmän sydänongelmia sellaisella alueella, jossa magnesiumia on runsaasti juomavedessä. Magnesium laajentaa myös keuhkoputkia, joten se voi helpottaa astman oireita. Magnesiumin riittävä saanti voi estää lisäksi munuais- ja virtsakivien muodostumista. (Lindholm 2010, 108–110.) Magnesiumlisien käytöllä voisi ehkäistä korkeaa verenpainetta. Vähäisellä magnesiumin saannilla on myös yhteys lisääntyneeseen aivohalvausriskiin. (Chaney 2006, 1112.)

Osteoporoosia eli luukatoa voidaan ehkäistä monipuolisella ravinnolla, joka sisältää luustolle tärkeitä rakennusaineita. Vähäinen magnesiumin saanti ravinnosta altistaa tutkimusten mukaan osteoporoosille. Naisilla estrogeenin tuotanto laskee vaihdevuosien jälkeen ja tämä aiheuttaa muun muassa muutoksia magnesiumin aineenvaihdunnassa. Luuston kannalta on tärkeää, että ikääntyessä lisätään magnesiumipitoisen ravinnon nauttimista. (Lindholm 2010, 82, 110.)

Alustavissa tutkimuksissa on havaittu, että hypomagnesemia voi olla myös D-vitamiinin puutteen taustalla. D-vitamiinin puute aiheuttaa lapsilla riisitautia ja aikuisilla osteomalasiaa. D-vitamiinin puute on liitetty myös tyyppin 2 diabetekseen, sydän- ja verisuonitauteihin sekä paksu- ja peräsuolen syöpiin. Magnesiumia tarvitaan D-vitamiinin synteesissä kolmen entsyymin ja D-vitamiinia sitovan proteiinin toimintaan. Magnesiumin saannin arvellaan vaikuttavan elimistön D-vitamiinitasoon joko synteesiin osallistumisen kautta tai vaikuttamalla suoraan D-vitamiinin saantiin. (Deng, Song, Manson, Signorello, Zhang, Shrubsole, Ness, Seidner, & Dai 2013, hakupäivä 15.10.2014.)

2.6 Hypermagnesemia

Hypermagnesemian syitä voivat olla liiallinen magnesiumin saanti, magnesiumin nopea vapautuminen pehmeistä kudoksista tai virtsaan erittymisen väheneminen (Välimäki & Mäkitie 2009, 311). Suurelta ravinnosta saatavat magnesiumannokset eivät johda toksisiin oireisiin, mikäli munuaiset toimivat normaalisti (Freese & Voutilainen 2012, 141). Liiallisen määrän magnesiumia voi saada esimerkiksi käytettäessä magnesiumia sisältäviä peräruiskeita ja laksatiiveja tai annettaessa magnesiumia laskimoon. Magnesiumia voi vapautua nopeasti pehmeistä kudoksista esimerkiksi trauman, sokin, sydämenpysähdyksen, sepsiksen tai palovamman yhteydessä. Virtsaan erittyminen voi vähentyä muun muassa munuaisten vajaatoiminnassa ja hyperkalsemiassa. Lisämunuaiskuorikerroksen tai kilpirauhasen vajaatoiminta sekä hypotermia voivat olla myös liiallisen magnesiumin saannin syitä. (Välimäki & Mäkitie 2009, 311.) Munuaisten vajaatoiminnassa käytetyt magnesiumipitoiset lääkkeet voivat nekin johtaa hypermagnesemiaan (Freese & Voutilainen 2012, 141).

Hypermagnesemia aiheuttaa verisuonten laajenemista sekä lihasten ja hermojen toiminnan lamaantumista. Verisuonten laajeneminen puolestaan aiheuttaa punoitusta, verenpaineen laskua ja pahoinvointia. Oireisiin kuuluvat myös sydämen harvalyöntisyys, väsymys ja syvän jännerefleksin katoaminen. Yleensä oireet ilmaantuvat vasta, kun seerumin magnesiumitaso ylittää arvon 2 mmol/l. Vaikeassa magnesiumin liikasaannissa voi ilmetä koomaa, hengitysvajausta tai neliraja-halvausta. Äärimmillään hypermagnesemia voi johtaa sydämen pysähtymiseen. Hypermagnesemia aiheuttaa myös hyperkalsiuriaa, mikä johtaa hypokalsemiaan. (Välimäki & Mäkitie 2009, 311–312.)

Hoitona voidaan käyttää nesteytystä. Peräruiskeet ja laksatiivit, jotka eivät sisällä magnesiumia, voivat vähentää suolistossa olevan magnesiumin imeytymistä. Vaikeissa tilanteissa saatetaan käyttää hoitona hemodialyysiä. Magnesiumin vastavaikuttajana voidaan käyttää suonensisäisesti annettua kalsiumia. (Välimäki & Mäkitie 2009, 312.)

2.7 Magnesiumin lääkkeellinen käyttö

Lääkeviranomaiset ovat hyväksyneet useita käyttöaiheita magnesiumille ja sen eri suoloille (Terveysportti 2014, hakupäivä 18.9.2014). Magnesiumia voidaan käyttää neutraloimaan mahan liiallista haponeritystä, jolloin happovaivoista johtuvat ylävatsaoireet ja närästys helpottuvat. Magnesiumin käyttö ummetuksen hoidossa perustuu veden kertymiseen suolistossa, jolloin suolen

sisältö pehmenee ja sen läpikulku suolistossa nopeutuu. (Nurminen 2011, 261–262, 268.) Magnesiumia voidaan antaa laskimoon sydämen rytmihäiriöiden ja sydäninfarktin alkuvaiheen hoidossa (Saano 2003, 787). Raskauden loppuvaiheessa magnesiumia voidaan käyttää raskaustoksemian hoidossa, jolloin magnesium estää kouristuksia. Lääkkeellisiä käyttötarkoituksia on magnesiumille ehdotettu muitakin, mutta niiden merkitys on vielä epäselvä. Näitä ovat mm. kohonnut verenpaine, astma ja suonenvedot. Magnesium estää kalsiumia sisältävien yhdisteiden kiteytymistä munuais- ja virtsateissä. (Mustajoki 2013, hakupäivä 3.1.2014.)

2.8 Magnesiumin käyttö ravintolisinä

Euroopan elintarviketurvallisuusviranomainen, EFSA, on hyväksynyt useita magnesiumiin liittyviä terveysväitteitä, jotka koskevat elintarvikkeita ja ravintolisiä mukaan luettuna. Vuonna 2009 julkaistussa tieteellisessä mielipiteessään EFSA hyväksyi väittämät, joiden mukaan magnesium vaikuttaa suotuisasti elektrolyytitasapainoon, hermojen toimintaan ja lihasten supistumiseen (sydänlihas mukaan luettuna). Myös väitteet magnesiumin hyödyllisestä vaikutuksesta energiaa tuottavaan aineenvaihduntaan, solunjakautumiseen, terveiden luiden ja hampaiden ylläpitoon sekä proteiinisynteesiin saivat hyväksynnän. (2009, hakupäivä 1.10.2014.)

Vuonna 2010 EFSA julkaisi uuden mielipiteensä magnesiumiin liitettyistä terveysväitteistä. Väsymys ja voimattomuus sekä masentuneisuus, ärtyneisyys ja sekavuus ovat yleisesti tunnettuja hypomagnesemian oireita, joten magnesiumtuotteita saa markkinoida väsymystä vastaan ja normaaleja psykologisia toimintoja tukevana. Vuonna 2013 EFSA tarkensi terveysväitettä, joka koski magnesiumin vaikutusta luustoon. Magnesiumvalmisteita saa markkinoida myös väitteellä ”magnesium edistää luiden normaalia kehitystä”. (2010; 2013, hakupäivä 1.10.2014.)

Sekä ihmis- että eläinkokeissa on havaittu orgaanisten magnesiummuotojen imeytyvän paremmin kuin epäorgaanisten magnesiummuotojen (esimerkiksi magnesiumoksidi ja magnesiumsulfaatti). Parhaiten imeytyvästä orgaanisesta magnesiummuodosta ei kuitenkaan olla yksimielisiä, mutta tutkimuksissa esimerkiksi magnesiumsitraatin ja magnesiumglukonaatin on havaittu imeytyvän muita muotoja paremmin. Plasman magnesiumpitoisuutta voidaan kuitenkin nostaa myös epäorgaanisten magnesiumsuolojen avulla. (Coudray, Rambeau, Feillet-Coudray, Gueux, Tressol, Mazur, & Rayssiguier, 2005, hakupäivä 15.10.2014; Walker, Marakis, Christie & Byng 2003, hakupäivä 15.10.2014.)

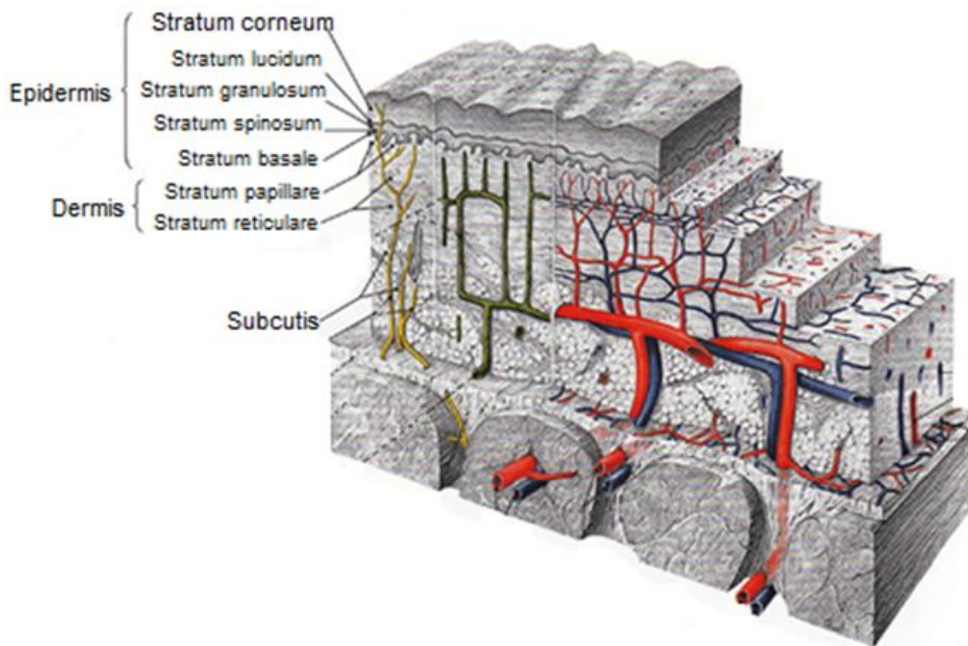
3 TRANSDERMAALINEN JA ORAALINEN IMEYTYMINEN

Iholle eli dermaalisesti annettu lääkeaine imeytyy paikallisesti ihoon ja tämän lisäksi ihon läpi systeemiseen verenkiertoon. Imeytymistä ihon kautta verenkiertoon kutsutaan transdermaaliseksi imeytymiseksi. Transdermaaliseen vaikutukseen pyritään esimerkiksi silloin, kun halutaan välttää oraalisesti otettavan lääkkeen sivuvaikutukset tai alkureitin metabolia. (Marvola ym. 2004, 173, 176.) Alkureitin metaboliassa osa lääkeaineesta eliminoituu maksassa. Suun kautta otettaessa metaboliaa tapahtuu lisäksi suolen soluissa. Tämä voi vähentää lääkkeen vaikuttavaa pitoisuutta, joka lopulta imeytyy systeemiseen verenkiertoon. (Neuvonen 2011a, 19–21; Marvola ym. 2004, 45.)

Riittävän rasvaliukoinen, pienimolekyylinen ja pienillä plasman pitoisuuksilla tehoava lääkeaine soveltuu parhaiten transdermaalisesti annosteltavaksi lääkeaineeksi. Käytetyimmät transdermaaliset lääke muodot ovat lääkelaastarit ja geelit. Lääkeaineen rakenne, lääkeformulaatio eli lääkeaineen ja apuaineiden muodostama koostumus sekä ihon rakenne vaikuttavat iholle annostellun lääkeaineen transdermaaliseen imeytymiseen. (Marvola ym. 2004, 99, 173, 177.)

3.1 Ihon rakenne

Iho on kehon suurin elin, jonka pinta-ala on noin 1.8 m². Elävän pinnan tehtävänä on suojata elimistöä, säädellä sen lämpötilaa sekä veden haihtumista. Ihon rakenne on monimutkainen. Se koostuu useista kerroksista, jotka voidaan jakaa kahteen osaan, uloimpaan epidermikseen ja sisempään dermikseen (Kuvio 1). Normaalisti (huoneenlämpötilassa) 5 – 10 % verenkierrosta kulkee ihon kautta. (Kielhorn, Melching-Kollmuß & Mangelsdorf 2006, 10, 12.)



KUVIO 1. Ihon rakenne (mukaellen Putz & Pabst 2006, 31)

Epidermis on noin viisi prosenttia ihon paksuudesta ja se voidaan jakaa solujen ominaisuuksien mukaan kuuteen kerrokseen (Kielhorn ym. 2006, 12). Eniten lääkkeen imeytymiseen vaikuttava osa on uloimpana oleva sarveiskerros (stratum corneum), joka koostuu lipidimatriksista ja kuolleista solujäänteistä, korneosyyteistä. Erilaisia rasvoja, kuten keramideja, rasvahappoja ja kolesterolisulfaatteja, sisältävän matriksin rakenne on tiivistä ja sen paksuus vaihtelee eri ihoalueilla. (Marvola ym. 2004, 174; Kielhorn ym. 2006, 12–15.) Sarveiskerros on ohut esimerkiksi korvan takana, kun taas jalkapohjissa ja kämmenissä se on huomattavasti paksumpi. Sarveiskerros lipidimatriksin tärkeimpiä tehtäviä on estää veden haihtuminen elimistöstä ja näin ylläpitää nestetasapainoa. Tämän takia vesi kulkeutuu sen läpi hyvin hitaasti. (Marvola ym. 2004, 174.)

Sarveiskerros alla on metabolisesti aktiivinen elävä epidermis. Epidermiksessä solut eivät muodosta niin tiivistä matriksia kuin sarveiskerrossa. Epidermiksen alapuolella sijaitsee fibroblasteja, kollageenia ja kapillaarisuonia sisältävä dermis eli verinahka. (Marvola ym. 2004, 174.)

3.2 Transdermaalisen imeytymisen vaiheet

Tärkein lääkeaineen imeytymisreitti iholla on transepidermaalinen. Siinä ihon sarveiskerros lipidisiin imeytynyt lääkeaine siirtyy aktiiviseen epidermikseen, siitä dermikseen ja lopulta systeemiseen verenkiertoon kapillaariverisuonten avulla. Toinen imeytymisreitti on transfollikulaarinen,

jossa lääkeaine imeytyy hiki-, talirauhasien tai karvatuppien kautta verenkiertoon. Huokosten kautta imeytyminen ei kuitenkaan ole niin merkittävää, koska rauhasten osuus ihon pinta-alasta on hyvin pieni suhteessa ehjään sarveiskerrokseen. (Marvola ym. 2004, 174–175; Kielhorn ym. 2006, 17, 23.) Sarveiskerroksen paksuuden vaihtelun takia lääkeaineen läpäisevyys ihon läpi vaihtelee eri ihoalueilla sekä myös eri henkilöiden välillä. Nuorilla sarveiskerroksen paksuus on ohuempi kuin vanhuksilla, joilla lääkeaineen imeytyminenkin on hitaampaa. Ohuemman ihon läpi lääkeaine imeytyy siis helpoimmin. (Marvola ym. 2004, 174–175.)

Transepidermaalisen imeytymisen ensimmäisessä vaiheessa lääkeaineen on vapauduttava formulaatiosta. Iholle annosteltavissa lääkeformulaatioissa käytetään apuaineita, joilla pyritään lisäämään ihon läpäisevyyttä. Apuaineet toimivat usein löysyttämällä tai nesteyttämällä sarveiskerroksen lipidimatriksia, jolloin lääkeaine imeytyy paremmin. Vain liennut tai vapaa aine pystyy jakaantumaa ja imeytymään sarveiskerrokseen. Lääkkeen rasvaliukoisuus parantaa liukenemista ihon lipideihin. (Marvola ym. 2004, 175, 177–178.)

Liukenemisen jälkeen lääkeaine siirtyy passiivisella diffuusiolla syvemmälle ihoon. Diffuusionopeuteen vaikuttaa lääkeaineen molekyylikoko. Pienemmän molekyylikoon lääkeaineet kulkeutuvat nopeammin kuin suurikokoiset. (Marvola ym. 2004, 175; Kielhorn ym. 2006, 23, 27.) Myös elävässä epidermiksessä lääkeaineet kulkeutuvat nopeammin kuin sarveiskeroksessa. Lääkeaineen päästyä dermikseen eli verinahkaan se diffundoituu nopeasti kapillaarisuoniin ja siitä systeemiseen verenkiertoon. (Marvola ym. 2004, 174, 176.)

3.3 Oraalinen imeytyminen

Suun kautta eli oraalisesti otettujen lääkeaineiden viipymiseen mahassa vaikuttaa merkittävästi lääkekuoto. Liuosmuotoiset lääkeaineet siirtyvät nopeasti suolistoon, kun kiinteämmät aineet voivat viipyä mahalaukussa useita tunteja. Oraalisten lääkeaineiden pääasiallisia imeytymispaikkoja ovat ohutsuolen alkupää ja erityisesti pohjukaissuoli. (Marvola ym. 2004, 101–102.)

Oraalisesti annetusta lääkeaineesta osa voi imeytyessään metaboloitua ohutsuolen seinämän soluissa ja osa maksassa. Tämä vaikuttaa lääkeaineen lopulliseen määrään verenkierrossa. Suun kautta otettavan lääkkeen alkureitin metabolia sisältää imeytymisvaiheen sekä ensikierron metabolian. Lääke, antotapa, metaboliareitti ja lääkeannos vaikuttavat alkureitin metaboliaan sekä sen merkitykseen. (Marvola ym. 2004, 45, 101–102.)

Oraalisen lääkityksen imeytymiseen ja tehoon vaikuttavat fysiologiset tekijät, lääkeaineen sekä lääkevalmisteen ominaisuudet. Fysiologisia tekijöitä ovat esimerkiksi ruuansulatuskanavan eri osien kyky absorboida lääkeaineita sekä se, kuinka kauan valmiste viipyy ruuansulatuskanavassa, erityisesti mahalaukussa. Näiden lisäksi lääkkeen imeytymiseen vaikuttavat suoliston liikkuvuus ja verenvirtaus alueella sekä ruuansulatuskanavan toimintaan vaikuttavat suolistosairaudet. Ruuan ja juoman määrä sekä niiden aiheuttamat mahdolliset yhteisvaikutukset vaikuttavat myös lääkeaineen imeytymiseen ja tehoon. Muut lääkkeet voivat lisäksi aiheuttaa yhteisvaikutuksia lääkeaineen kanssa. (Marvola ym. 2004, 99.)

3.4 Transdermaalisen annostelun hyödyt

Ruuansulatuskanavan sairaudet voivat vaikuttaa mahan tyhjenemisnopeuteen, lääkkeen kulkunopeuteen suolistossa sekä limakalvojen kuntoon. Näillä voi olla vaikutusta lääkeaineen imeytymiseen, hidastamalla tai vähentämällä, toisaalta nopeuttamalla tai lisäämällä sitä. Limakalvojen kuntoon vaikuttavia sairauksia ovat muun muassa keliakia ja Crohnin tauti. Esimerkiksi ripuli voi nopeuttaa lääkkeen kulkeutumista suolistossa, jolloin imeytyminen voi jäädä vähäiseksi. (Marvola ym. 2004, 207–208.) Yleisin haittavaikutus magnesiumia sisältävien suun kautta otettavien lääkkeiden käytössä on sen aiheuttama ripuli ja vatsakrampit. Tämä johtuu magnesiumin stimuloivasta vaikutuksesta suoliston autonomiseen hermostoon. (Kuitunen, Himberg & Palva 2011, 878; Kalliovalkama 2002, 414.)

Eri lääkkeiden yhteisvaikutusten seurauksena lääkkeen teho, imeytyminen ja huippupitoisuus voivat lisääntyä tai vastaavasti lääke voi menettää tehonsa. Tällöin lääkkeen vaikuttava pitoisuus pienentyy. (Neuvonen 2011b, 49.) Magnesiumin tiedetään aiheuttavan useita kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia imeytymisvaiheessa eri lääkkeiden, esimerkiksi fluorokinoloni- ja tetrasykliiniryhmän antibioottien sekä bifosfonaattien, kanssa (Terveysportti 2014, hakupäivä 18.9.2014). Transdermaalisen lääkeannostelun etuna ovat monien yhteisvaikutusten sekä haittavaikutusten välttäminen, joita oraalisisä lääkkeenantotavassa voi ilmentyä (Marvola ym. 2004, 99,173).

3.5 Aiemmat tutkimukset magnesiumvalmisteiden imeytymisestä ihon kautta

Waringin Birminghamin yliopistossa suorittamassa tutkimuksessa tutkittiin magnesiumsulfaatin (Epson salts) imeytymistä ihon läpi. Tutkimus toteutettiin 19 perusterveellä koehenkilöllä (10M, 9N), jotka olivat iältään 24 – 64 -vuotiaita. Koehenkilöt kylpivät 12 minuuttia magnesiumsulfaattia (Epson

Salt) sisältävässä kylvyssä (50 – 55 °C) joka päivä viikon ajan. Koehenkilöiden magnesiumipitoisuus mitattiin verestä sekä virtsasta ennen ensimmäistä kylpyä, kaksi tuntia ensimmäisen kylvyn jälkeen ja lopuksi kaksi tuntia seitsemännen kylvyn jälkeen. Magnesiumipitoisuuden määrittämiseksi verestä ja virtsasta käytettiin liekkifotometristä menetelmää. (2014, hakupäivä 1.4.2014.)

Waringin tutkimusraportti osoitti magnesiumsulfaattikylpyjen nostavan veren magnesiumipitoisuutta. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että veren magnesiumipitoisuus on elimistössä tarkkaan säädeltä. 19 koehenkilöllä kolmea lukuun ottamatta näkyi magnesiumipitoisuuden nousua plasmassa. Joissakin tapauksissa nousu oli hyvin pientä. Myös virtsan magnesiumipitoisuudet nousivat kontrollitasosta. Niillä joilla veren magnesiumipitoisuus ei noussut, virtsan magnesiumipitoisuus kasvoi huomattavasti. Tutkimuksen mukaan tämä osoittaa magnesiumionien imeytyneen ihon läpi verenkiertoon ja erittyneen munuaisten kautta virtsaan. Tämän oletetaan johtuvan siitä, että veren magnesiumipitoisuus oli jo optimaalinen. (2014, hakupäivä 1.4.2014.)

Watkinsin & Joslingin tutkimuksessa määriteltiin magnesiumhoidon transdermaalista vaikutusta analysoimalla magnesiumipitoisuuden muutosta hiusnäytteistä. Tutkimus toteutettiin yhdeksällä koehenkilöllä (2M, 7N), jotka olivat iältään 22 – 69 -vuotiaita. Koehenkilöt levittivät 12 viikon ajan 20 suihkausta magnesiumkloridia sisältävää öljyä (BetterYou™ Magnesium Oil spray) vartalolle päivittäin sekä ottivat 20 minuutin magnesiumkloridia sisältävän jalkakylvyn kahdesti viikossa. Kylpyyn oli lisätty 100 ml magnesiumkylpyöljyä (BetterYou™ Magnesium Oil Original Soak). (2010, hakupäivä 1.4.2014.)

Watkinsin & Joslingin tutkimuksessa koehenkilöiden solujen magnesiumipitoisuus määriteltiin analysoimalla 150 mg hiuksia. Hiusten mineraalianalyysillä selvitettiin magnesiumin sekä muiden mineraalien pitoisuudet ennen tuotteiden käyttöä. Pitoisuuksia verrattiin tuotteiden käytön jälkeen saatuihin analyysituloksiin. Magnesiumipitoisuuden osoittamisesta tavanomaisella verinäytteellä luovuttiin lopulta, koska veren magnesiumipitoisuus ei vastaa solujen sisäistä pitoisuutta. Vain yksi prosentti kehon magnesiumista on veressä. Tutkimustulosten mukaan solujen magnesiumipitoisuutta on mahdollista nostaa transdermaalisen annostelun avulla. Kahdeksalla koehenkilöllä 12 viikon transdermaalisen annostelun jälkeen hiusnäytteiden magnesiumipitoisuus nousi 2 – 262 prosenttia pitoisuuden nousun keskiarvon ollessa 59,7 prosenttia. Yksi koehenkilö keskeytti tutkimuksen. (2010, hakupäivä 1.4.2014.)

4 VAATIMUKSET KOSMEETTISILLE VALMISTEILLE

Kosmeettisella valmisteella tarkoitetaan ainetta, jota käytetään ulkoisesti keholle esimerkiksi iholle, hiuksiin, kynsille ja hampaisiin. Kosmeettisia valmisteita ovat muun muassa ihovoiteet, saippuat, hiusten muotoilutuotteet ja hajurvedet. Kosmeettiselle valmisteelle ei tarvitse ennen markkinoille tuloa suorittaa ennakkohyväksyntämenettelyä. Kosmetiikan turvallisuudesta vastaa toiminnanharjoittaja. (Tukes 2014a, hakupäivä 18.9.2014.)

EU:n kosmetiikka-asetuksen (EY N:o 1223/2009) tarkoituksena on kosmetiikalle asetettavien vaatimusten yhdenmukaistaminen. Asetuksella pyritään varmistamaan, että tuotteet olisivat turvallisia käyttää. Turvallisuus- ja kemikaalivirasto (Tukes) valvoo markkinoilla olevia kosmeettisia valmisteita ja Suomen tulli valvoo maahantuontia ETA-alueen ulkopuolelta. Kosmeettiset valmisteet on EU:n kosmetiikka-asetuksen mukaan valmistettava hyvien tuotantotapojen mukaan. Hyvistä tuotantotavoista on ohjeet standardissa SFS-EN ISO 22716. (Tukes 2014a, hakupäivä 18.9.2014.)

Elinkeinonharjoittaja on vastuussa siitä, että hänen markkinoimansa, myymänsä ja valmistamansa tuotteet ovat turvallisia ja vaatimusten mukaisia. Vastuuhenkilöiden on pidettävä yllä tuotetietoja kymmenen vuoden ajan kosmeettisen valmisteen viimeisen markkinoille saatetun erän jälkeen. Tuotetiedoissa on oltava valmisteen kuvaus, tuotteen valmistusmenetelmä, turvallisuusselvitys, todisteet väitetyistä valmisteen vaikutuksista ja tiedot eläinkokeista. (Tukes 2014a, hakupäivä 18.9.2014.)

Kosmeettisessa valmisteessa käytetään noin 10 000 ainesosaa. Ihmisten terveyden kannalta on tärkeää varmistaa tuotteiden turvallisuus. Säännöksissä (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EY) N:o 1223/2009) on lueteltu valmisteen käytössä kielletyt aineet, joita on yli 1000. Kiellettyjä aineita kosmeettisessa valmisteessa ovat muun muassa lääkeaineet, orgaaniset liuottimet ja torjunta-aineet. Ainesosien käytölle on asetettu enimmäismäärät. (Tukes 2014b, hakupäivä 18.9.2014.)

5 TUTKIMUKSEN TOTEUTUS

Opinnäytetyössä tutkittiin Magnesium In Strong -voiteen imeytymistä. Tutkimus toteutettiin vertaamalla magnesiumin imeytymistä voiteesta referenssivalmisteen (Multivita Magnesiumsitraatti -purutabletin) imeytymiseen. Magnesiumin imeytyminen todettiin seuraamalla koehenkilöiden plasman magnesiumipitoisuutta.

5.1 Tutkimuksen tavoite ja tutkimustehtävät

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli tutkia imeytykö magnesium Magnesium In Strong -voiteesta transdermaalisesti verenkiertoon. Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään myös kuinka paljon magnesiumvoide vaikuttaa plasman magnesiumipitoisuuteen. Transdermaalista imeytymistä magnesiumvoiteesta verrattiin suun kautta otettavaan Multivita Magnesiumsitraatti -purutabletin imeytymiseen. Tutkimuskysymykset olivat seuraavat:

1. Imeytykö magnesium voiteesta transdermaalisesti?
2. Miten magnesiumvoide muuttaa plasman magnesiumipitoisuutta?

5.2 Tutkimusorganisaatio

Tutkimuksen tilaaja oli West Coast Pharma Finland Oy. Yritys on suomalainen ja keskittynyt kehittämään, maahantuomaan ja markkinoimaan tuotteita, jotka edistävät ja ylläpitävät terveyttä (West Coast Pharma Finland Oy 2014a, hakupäivä 14.4.2014). Opinnäytetyön toimeksiantajana oli ValiRX Finland Oy, jonka laboratorio toimii yhteistyössä Oulun ammattikorkeakoulun kanssa (Liite 2). Tutkimuksen koesuunnitelman oli laatinut West Coast Pharma Finland Oy. Opinnäytetyön tekijöiden osuus koostui tutkimuksen käytännön toteutuksesta, johon sisältyi verinäytteiden ottoa koehenkilöiltä, näytteiden käsittelyä ja analysointia. Opinnäytetyön ohjaajia olivat Paula Reponen ja Outi Mäkitalo. Lisäksi ohjausta antoivat ValiRX:n sairaalakemistit Leena Wahlberg ja Simo Rasi.

5.3 Koehenkilöt

Tutkimukseen haettiin ilmoitusten perusteella kymmentä vapaaehtoista henkilöä. Koehenkilön valinnat toteutti ValiRX Finland Oy. Osallistujia kadon varalle oli varattu kolme varahenkilöä. Koehenkilöt antoivat kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta (Liite 3). Kohderyhmänä käytettiin Oulun ammattikorkeakoulun opiskelijoita sosiaali- ja terveysalan yksiköstä. Tutkimus toteutettiin kymmenellä (n = 10) vapaaehtoisella perusterveellä koehenkilöllä. Tutkittavat olivat iältään 21–33 -vuotiaita, joista naisia oli kahdeksan ja miehiä kaksi. Yksi miehistä keskeytti tutkimuksen.

5.4 Tutkittavat tuotteet

Opinnäytetyössä tutkittiin Magnesium In Strong -voidetta, jonka valmistaja on Fysioline Pharma Oy (Kuvio 2). Magnesium on voiteessa sulfaattimuodossa. Yksi pumpaus eli noin yksi gramma voidetta sisältää noin 10 mg magnesiumsulfaattia (Liite 2). Tuote koostuu seuraavista ainesosista: vesi, magnesiumsulfaatti, glyseryylistearaatti, setyylialkoholi, isopropyylimyristaatti, peg-100 -stearaatti, glyseriini, setearyyli-isononanoaatti, arabikumiuute, ksantaanikumi, mentoli, fenoksietanoli, etyyliheksyylyglyseriini (West Coast Pharma Finland Oy 2014b, hakupäivä 4.9.2014). Vertailutuotteena käytettiin Multivita Magnesiumsitraatti -purutablettia. Yksi tabletti sisältää 150 mg magnesiumsitraattia. Tabletin valmistaja on Orion Pharma. (Multivita 2014, hakupäivä 24.9.2014.)



KUVIO 2. Magnesium In Strong –voide (West Coast Pharma Finland Oy, 2014b, hakupäivä 14.4.2014)

5.5 Tutkimuksen suoritus

Koehenkilöt ohjeistettiin olemaan käyttämättä viikkoa ennen sekä tutkimuksen aikana muita magnesium- tai monivitamiinivalmisteita. Tutkimuspäiviin koehenkilöt valmistautuivat syömällä normaalin aamiaisen. Lounas nautittiin näytteenottopäivinä neljä tuntia magnesiumvalmisteiden annosteluiden jälkeen. Lisäksi koehenkilöt saivat nauttia välipalan kuusi tuntia annostelusta. Raskas fyysinen rasitus ja hikoilu kiellettiin koepäivien ajaksi. Liitteessä 2 on ohje koehenkilöille.

Tutkimus jaettiin kolmeen vaiheeseen. Ensimmäisessä vaiheessa koehenkilöt käyttivät magnesiumvoidetta kerta-annoksena. Magnesium In Strong -voidetta annosteltiin yhteensä 12 pumpausta koepäivän aamuna ensimmäisen verinäytteen eli nollanäytteen oton jälkeen. Voidetta annosteltiin iholle kolme pumpausta molempiin kyynärtaipeisiin ja polvitaipeisiin. Kerta-annokseksi muodostui näin 120 mg magnesiumia. Voidetta voitiin myös levittää annostelun nopeuttamiseksi kyynärvarsien ja hauksen sekä pohkeiden ja takareisien alueelle. Verinäytteiden ottoa varten kyynärtaipeeseen jätettiin noin viiden senttimetrin alue voitelematta. Voiteen täytyi antaa imeytyä noin kymmenen minuuttia ennen käsien pesua ja pukeutumista.

Voiteen levittämisen jälkeen otettiin verinäytteet koehenkilöiden käsivarren laskimoista 30 minuutin, 1 tunnin, 2 tunnin, 3 tunnin, 4 tunnin, 6 tunnin, 8 tunnin, 12 tunnin ja 24 tunnin kuluttua annostelusta. Näytteenottoa puhdistettiin desinfiointiaineella kuten normaalissa verinäytteenotossa varmistaen, ettei voidetta ole näytteenottoalueella. Verinäytteet otettiin VACUETTE® litium-hepariini -geeliputkiin, sentrifugoitiin näytteenoton jälkeen kahden tunnin sisällä ja säilytettiin jääkaapissa 6–24 tuntia. Näytteenotto ja näytteiden käsittely vastaa NordLab:n ohjeistusta (2012, hakupäivä 3.10.2014). Näytteiden plasman magnesiumpitoisuus (P-Mg) määritettiin Konelab 20i -analysaattorilla.

Tutkimuksen toinen vaihe toteutettiin kahden viikon kuluttua ensimmäisen vaiheen jälkeen. Koehenkilöt nauttivat suun kautta otettavan Multivita Magnesiumsitraatti -purutabletin ensimmäisen verinäytteenoton jälkeen. Tabletin nauttimisen yhteydessä sai juoda lasillisen vettä. Verinäytteet otettiin samanlaisella aikataululla kuten ensimmäisessä vaiheessa. Näytteiden esikäsittely, säilytys ja analysointi suoritettiin samalla tavalla kuin tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa.

Tutkimuksen kolmas vaihe toteutettiin vajaan kahden viikon kuluttua toisen vaiheen jälkeen. Koehenkilöt käyttivät magnesiumvoidetta viikon ajan. Magnesiumvoidetta levitettiin kaksi painallusta

kyynär- ja polvitaiveisiin kahdesti päivässä. Voidetta annosteltiin vuorokauden aikana yhteensä 16 painallusta. Magnesiumin päivittäinen annos oli siis 160 mg. Voiteen viikon päivittäisen käytön jälkeen koehenkilöistä otettiin verinäytteet. Näytteiden tuloksia verrattiin ensimmäisessä vaiheessa otettujen nollanäytteiden tuloksiin.

Tutkimuksen koejärjestelyissä on monia yhteisiä piirteitä kliinisen lääketutkimuksen kanssa, vaikka tutkittava tuote on kosmeettinen valmiste eikä lääke. Lääkkeitä testataan aluksi pienellä otoksella vapaaehtoisia, terveitä koehenkilöitä (Huupponen, Scheinin & Tuominen 2011, 987). Imeytymisen seuraamisen yleisin tapa on mitata lääkeaineen pitoisuus plasmasta, seerumista tai kokoverestä. Tutkimuksissa käytetään tavallisesti referenssivalmistetta, johon lääkettä verrataan. (Marvola ym. 2004, 91, 94).

5.6 Mittausmenetelmä

Näytteiden magnesiumpitoisuus analysoitiin Konelab 20i -analysaattorilla. Näytteinä menetelmässä voidaan käyttää hepariiniplasman lisäksi seerumia. Verinäytteet tulee erotella mahdollisimman pian näytteenoton jälkeen. Näyte ei saa olla hemolysoitunut. Näyteputkia, joissa antikoagulanttina on oksalaattia, fluoridia tai sitraattia, ei saa käyttää, sillä ne muodostavat kompleksin magnesiumin kanssa. (Liite 1.)

Mittausmenetelmä perustuu värinmuodostukseen eli kolorimetriaan. Plasman magnesium reagoi ksylydyylisininen I:n natriumsuolan (4-hydroksi-3-[2-hydroksi-3-(2,4-dimetyylifenyyliminokarbo-nyyli)-1-naftyyliatso]bentseenisulfonihappo) kanssa emäksisessä liuoksessa muodostaen punaisen kompleksin. Punaisen kompleksin absorbanssi aallonpituudella 510 nm on suoraan verrannollinen näytteen magnesiumpitoisuuteen. Kalsiumin aiheuttama häiriö mittauksessa estetään reagenssin sisältämän EGTA:n (etyleeniglykolitetraetikkahapon) avulla. Menetelmässä käytettiin Thermo Fisher Scientific Oy:n valmistamaa reagenssia (liite 1), joka sisältää kaikki tarvittavat aineet.

Konelab 20i -analysaattori laski tulokset automaattisesti käyttäen kalibroitikuvaajaa. Menetelmän kalibroiintiin käytettiin multikalibraattori sCal:ia. Laadun varmistamiseksi reagenssin valmistaja suosittelee kontrollien mittaamista vähintään kerran päivässä ja jokaisen kalibroinnin jälkeen sekä aina kun uusi reagenssipullo otetaan käyttöön. Kontrolleina on suositeltavaa käyttää vähintään kahden tason kontrolleja (matala ja korkea arvo). Kontrolleina käytettiin Nortrol:ia ja Abtrol:ia. (Liite 1.)

Menetelmän mittausalue on 0,05 – 1,5 mmol/l laimentamattomalle näytteelle. Toteamisraja (limit of detection, LOD) menetelmälle on 0,03 mmol/l ja määrittäysraja (limit of quantification, LOQ) 0,05 mmol/l. Menetelmän täsmällisyys on vähintään 95 prosenttia. Menetelmää häiritsevät bilirubiini, vapaa hemoglobiini ja näytteen lipeemisyys. Myös kaikki ne aineet, jotka kelatoivat magnesiumia tai sisältävät magnesiumia, häiritsevät menetelmää. (Liite 1.)

6 TULOKSET

Magnesiumin imeytymistä tarkasteltiin vertaamalla voiteella ja tabletilla saavutettua plasman magnesiumipitoisuuden suurinta muutosta. Lisäksi imeytymistä analysoitiin määrittämällä plasman magnesiumin huippupitoisuuden ajankohta annostelun jälkeen. Tuloksissa käsiteltiin myös yksilöiden välistä vaihtelua magnesiumvoiteen ja -tabletin imeytymisessä. Tulokset pohjautuivat yhdeksältä koehenkilöltä saatuihin plasman magnesiumipitoisuuksiin, koska yksi koehenkilöistä keskeytti tutkimuksen.

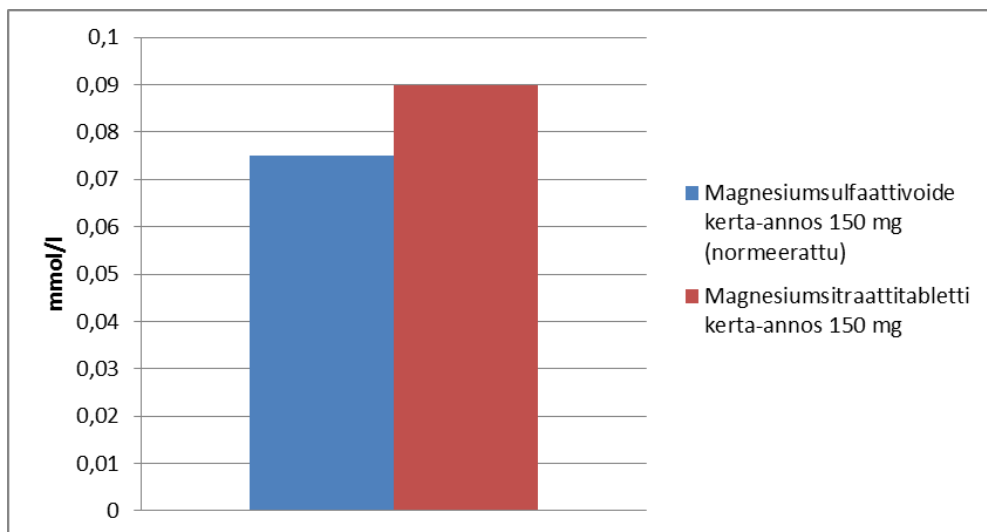
Kerta-annos eli yksi tabletti sisälsi 150 mg magnesiumia, kun taas voidetta annosteltiin siten, että kerta-annos magnesiumia oli 120 mg. Voiteen käytöllä saavutetun plasman magnesiumin keskimääräiselle huippupitoisuudelle laskettiin normeerattu arvo, jotta voiteen ja tabletin imeytymistä voitiin verrata keskenään. Normeerattu arvo vastaa sitä muutosta, joka olisi saavutettu, jos voidetta olisi annosteltu siten, että magnesiumin kerta-annos olisi ollut 150 mg.

Imeytymistä ja sen tilastollista merkitsevyyttä analysoitiin käyttäen yksisuuntaista verrannollisten parien Student t-testiä. Tätä testiä käytetään tilastollisessa päätöksenteossa, kun otoskoko on pieni ($n < 30$) ja havaintoarvot ovat toisistaan riippuvia (Holopainen & Pulkkinen 2008, 155, 190). Testissä vertailtiin nollanäytteiden magnesiumipitoisuuksia ja huippupitoisuuksia keskenään. Nollahypoteesiksi H_0 asetettiin, että magnesiumvalmiste ei nosta plasman magnesiumipitoisuutta eli magnesium ei imeydy valmisteesta. Vaihtoehtoiseksi hypoteesiksi H_1 taas asetettiin, että magnesiumvalmiste nostaa plasman magnesiumipitoisuutta eli magnesium imeytyy valmisteesta. T-testi laskettiin Excel-taulukkolaskentaohjelmalla, joka antoi tulokset p-arvoina. P-arvo kertoo todennäköisyyden sille, että vaihtoehtoinen hypoteesi on väärä. Magnesiumvalmisteen voitiin sanoa muuttavan plasman magnesiumipitoisuutta, jos p-arvo oli korkeintaan 0,025. Tulos oli tilastollisesti melkein merkitsevä (suuntaa-antava), kun $0,005 < p \leq 0,025$; tilastollisesti merkitsevä, kun $0,0005 < p \leq 0,005$ ja tilastollisesti erittäin merkitsevä, kun $p \leq 0,0005$ (Holopainen & Pulkkinen 2008, 117).

Annosteltaessa magnesiumia iholle kerta-annoksena 120 milligrammaa olisi plasman magnesiumipitoisuus voinut teoreettisesti nousta 70 kilogrammaa painavalla henkilöllä enimmillään noin 0,13 mmol/l. Laskelmissa oletetaan, että voiteen sisältämä magnesium on imeytynyt kokonaisuudessaan verenkiertoon ja jakautunut tasaisesti elimistön kokonaisvesimäärään. Normaalikokoisen ai-

kuisen painosta on noin 55 prosenttia vettä (Metsävainio 2014, hakupäivä 11.10.2014). 70-kiloisella henkilöllä vettä on siis noin 38,5 litraa. Laskelmassa ei ole huomioitu magnesiumin erittymistä tai siirtymistä solujen sisälle. Vastaavasti yksi nautittu 150 milligramman magnesiumitabletti olisi voinut nostaa plasman magnesiumipitoisuutta noin 0,16 mmol/l.

Kuviosta 3 nähdään magnesiumvoiteen ja magnesiumtabletin aikaansaama muutos plasman magnesiumipitoisuuteen. Kerta-annos tutkittavaa magnesiumvoidetta (120 mg magnesiumia) nosti plasman magnesiumipitoisuutta keskimäärin 0,06 mmol/l. Pitoisuuden muutos muutettiin vastaamaan 150 milligramman annosta, jotta voidetta ja tablettia voitaisiin verrata keskenään. Normeeratuksi arvoksi saatiin 0,075 mmol/l. Keskimääräinen magnesiumipitoisuuden nousu oli laskennallisesta arvosta (0,13 mmol/l) 46 prosenttia. Yhdeksästä koehenkilöstä yhdellä (Mg01; liite 4) plasman magnesiumipitoisuus ei noussut. Muiden kahdeksan koehenkilön kesken muutos vaihteli välillä 0,02 – 0,12 mmol/l. Tulokset viittaavat siihen, että magnesium imeytyy voiteesta systeemiseen verenkiertoon eli transdermaalisesti.

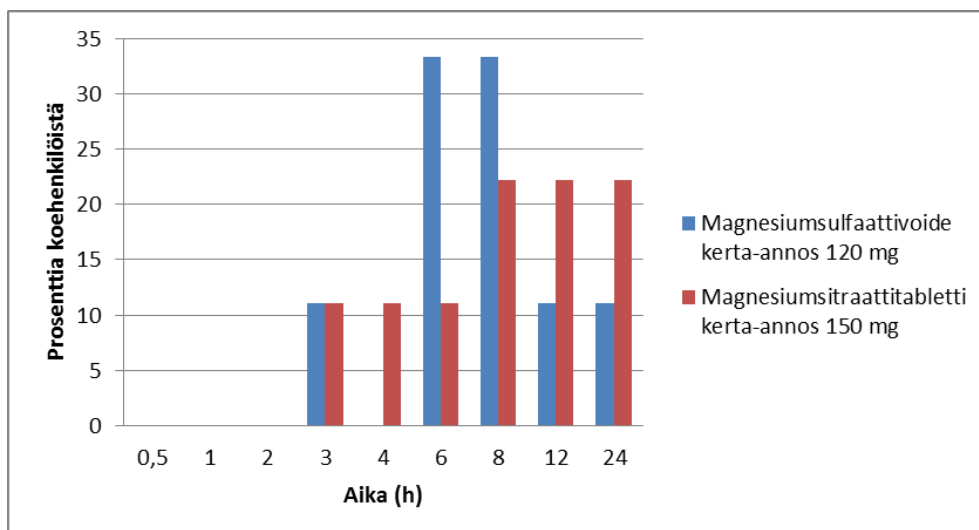


KUVIO 3. Plasman magnesiumipitoisuuden keskimääräinen maksimimuutos

Magnesiumvoiteen 120 milligramman kerta-annostelusta saatujen pitoisuusmuutosten tilastollista merkitsevyyttä tutkittiin yksisuuntaisen Student t-testin avulla. Testissä p-arvoksi saatiin 0,00051. Tämä tarkoittaa, että magnesiumin voidaan sanoa imeytyvän voiteesta 99,95 prosentin todennäköisyydellä. Tulokset magnesium imeytymisestä voiteesta ovat siis tilastollisesti merkitseviä.

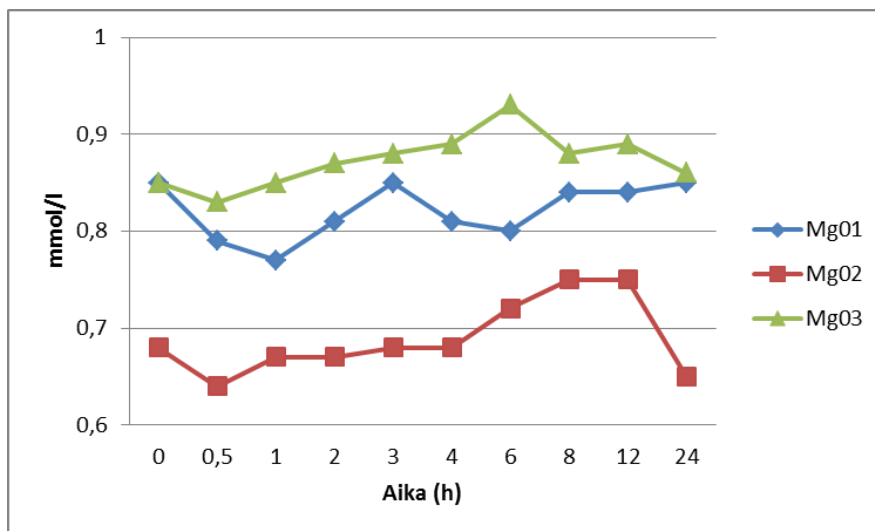
Referenssinä käytetty magnesiumtabletti nosti plasman magnesiumpitoisuutta keskimäärin 0,090 mmol/l (Kuvio 3). Keskimääräinen magnesiumpitoisuuden nousu oli laskennallisesta arvosta (0,16 mmol/l) 56 prosenttia. Yhdellä koehenkilöllä (Mg05) plasman magnesiumpitoisuus ei noussut. Muilla koehenkilöillä plasman magnesiumpitoisuus nousi muutoksen vaihdellessa välillä 0,05 – 0,15 mmol/l. 150 milligramman magnesiumtabletilta saavutettujen plasman magnesiumpitoisuuksien muutoksien p-arvoksi laskettiin t-testillä 0,00022. Magnesiumin imeytymisestä tabletista saatiin siis tilastollisesti erittäin merkitsevä tulos. Magnesium imeytyy tabletista 99,98 prosentin todennäköisyydellä. Magnesiumpurutabletti nosti plasman magnesiumpitoisuutta hieman enemmän kuin magnesiumvoide.

Kuvio 4 esittää magnesiumvoiteen ja -tabletin annostelujen jälkeen koehenkilöiltä mitattujen plasman korkeimpien magnesiumpitoisuuksien ajankohtaa. Magnesiumvoiteen annostelun jälkeen yli 60 prosentilla koehenkilöistä plasman magnesiumin huippupitoisuus saavutettiin kuuden – kahdeksan tunnin kuluessa. Vastaavasti magnesiumtabletti nosti plasman magnesiumin huippupitoisuuden yli 60 prosentilla koehenkilöistä 8 – 24 tunnin kuluttua annoksen nauttimisen jälkeen. Tutkimustulosten perusteella voidaan todeta, että suurimmalla osalla koehenkilöistä magnesiumin imeytyminen voiteesta oli nopeampaa kuin tabletista. Magnesiumtabletin hitaampaan imeytymiseen vaikuttava tekijä oli muun muassa aika, joka vaaditaan tabletin kulkeutumiseen ruansulatuskanavassa imeytymispaikalleen. Ihon kautta annosteltuna magnesium imeytyy ihon kerrosten läpi suoraan systeemiseen verenkiertoon.

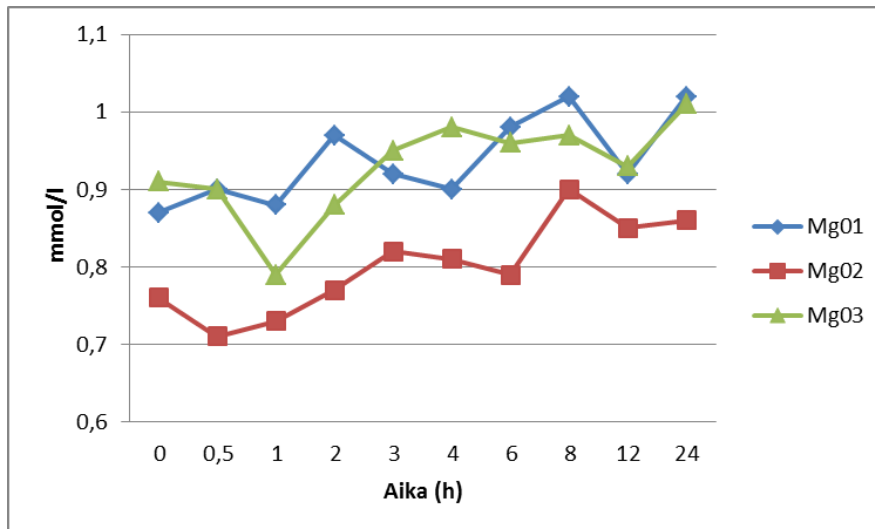


KUVIO 4. Plasman magnesiumin maksimipitoisuuden ajankohta koehenkilöillä

Yksittäisten koehenkilöiden plasman magnesiumpitoisuuden vaihtelua vuorokauden aikana tarkastellaan kuvioissa 5 ja 6. Kuviossa 5 nähdään plasman magnesiumpitoisuuden vaihtelu kolmen koehenkilön osalta voiteen annostelun jälkeen ja kuviossa 6 purutabletin nauttimisen jälkeen. Kuvioista voidaan päätellä, että magnesiumvoiteen imeytymisessä oli yksilöiden välistä vaihtelua. Plasman magnesiumpitoisuuden lähtötasot olivat eri henkilöillä erilaiset. Magnesiumvoide ja -tabletti nostivat plasman magnesiumpitoisuutta toisilla koehenkilöillä enemmän kuin toisilla. Myös imeytymisnopeus vaihteli henkilöiden välillä. Plasman magnesiumpitoisuuden vaihtelu ajan kuluessa voidaan selittää magnesiumin siirtymisellä solujen käyttöön sekä sen erittymisellä virtsaan. Imeytyminen ja erittyminen riippuvat henkilön magnesiumin tarpeesta. Ylimäärä magnesiumia eritetään pois virtsan mukana. Magnesiumvoiteen imeytymiseen sekä sen nopeuteen vaikuttaa myös ihon paksuus, joka vaihtelee yksilöllisesti. Magnesiumtabletin imeytymiseen taas vaikuttavat yksilöiden erilainen ruoansulatus sekä suoliston sisältö ja kunto.

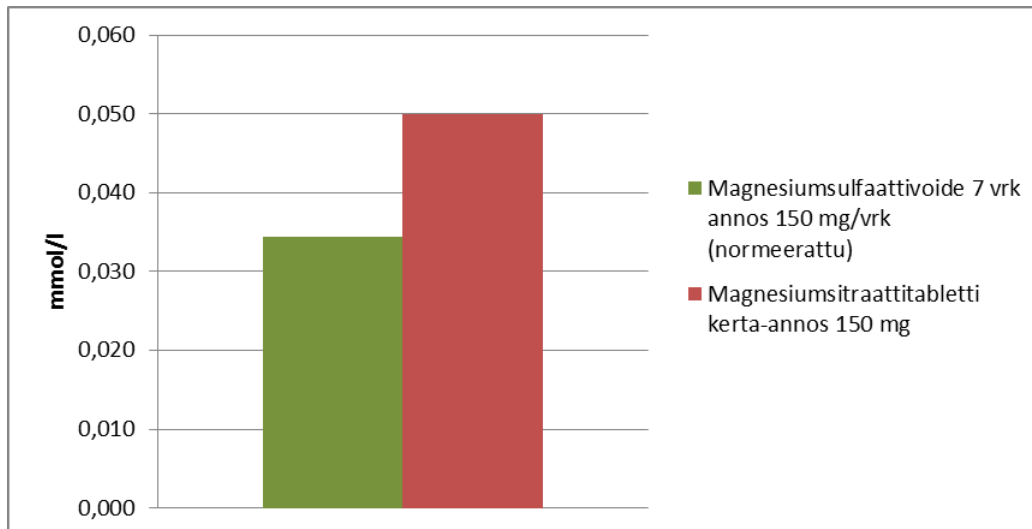


KUVIO 5. Plasman magnesiumpitoisuuden vaihtelu magnesiumsulfaattivoiteen kerta-annostelun jälkeen eri koehenkilöillä



KUVIO 6. Plasman magnesiumipitoisuuden vaihtelu magnesiumsitraattitabletin kerta-annoksen jälkeen eri koehenkilöillä

Kuviossa 7 verrataan plasman magnesiumipitoisuuden muutosta seitsemän vuorokauden magnesiumvoiteen käytön jälkeen magnesiumtabletin aiheuttamaan muutokseen vuorokausi tabletin nauttimisesta. Plasman magnesiumipitoisuutta viikon käytön jälkeen ei mitattu huippukohdassa, vaan pitoisuuden todennäköisesti jo alkaessa laskea. Koesuunnitelmaan ei sisällynyt vastaavaa viikon koetta magnesiumtabletin käyttämisestä. Tämän vuoksi viikon voiteen käytön ja tabletin kerta-annoksen 24 tunnin tulokset eivät ole täysin vertailukelpoisia keskenään.



KUVIO 7. Plasman magnesiumipitoisuuden keskimääräinen muutos 24 tunnin jälkeen tabletin nauttimisesta ja voiteen seitsemän vuorokauden annostelun jälkeen

Keskimääräisesti viikon annostelu magnesiumvoidetta nosti plasman magnesiumipitoisuutta 0,035 mmol/l. Magnesiumsitraattitabletilla saavutettu pitoisuuden muutos vuorokauden jälkeen oli keskimäärin 0,05 mmol/l. Student t-testillä viikon voiteen käytöllä saavutettujen plasman magnesiumipitoisuuksien muutoksille saatiin p-arvoksi 0,01212. Tulos on tilastollisesti melkein merkitsevä. Viikon annostelu voidetta nosti plasman magnesiumipitoisuutta 98,79 prosentin todennäköisyydellä.

Viikon magnesiumvoiteen käytön vaikutusta plasman magnesiumipitoisuuteen on kuitenkin mahdotonta arvioida luotettavasti koejärjestelyiden puutteiden vuoksi. Voiteen käyttö oli kuitenkin vaikuttanut positiivisesti plasman magnesiumipitoisuuteen. Viikon magnesiumvoiteen käytön tulokset eivät ole verrattavissa voiteen kerta-annostelun tuloksiin. Kerta-annostelun tulokset perustuvat plasman huippupitoisuuksiin toisin kuin viikon voiteen käytöstä saadut tulokset.

7 JOHTOPÄÄTÖKSET

Opinnäytetyön tulokset viittaavat siihen, että magnesium imeytyy Magnesium In Strong -voiteesta transdermaalisesti. Plasmasta mitatuista magnesiumpitoisuuksista voidaan olettaa, että noin 46 prosenttia voiteen magnesiumista imeytyi systeemiseen verenkiertoon. Loput voideannoksen magnesiumista saattoi jäädä imeytymättä, siirtyä solujen sisään tai erittyä virtsaan. Magnesiumvoiteen imeytymisestä saadut tulokset ovat tilastollisesti merkitseviä.

Magnesiumpurutabletti nosti plasman magnesiumpitoisuutta hieman enemmän kuin magnesiumvoide. Magnesiumsitraattitabletista imeytyi oletettavasti noin 56 prosenttia sen sisältämästä magnesiumista. Ero magnesiumvoiteen imeytymiseen ei ole kuin kymmenen prosenttia. Tabletin imeytymisestä saadut tulokset ovat tilastollisesti erittäin merkitseviä.

Suurimmalla osasta koehenkilöistä magnesiumvoide ja -tabletti nostivat plasman magnesiumpitoisuutta. Plasmasta mitatuista magnesiumpitoisuuksista ei kuitenkaan voi päätellä, miten iso osa muutoksesta johtui magnesiumvalmisteista, sillä koehenkilöt nauttivat lounaan neljän tunnin ja kahvin kuuden tunnin kuluttua annostelusta. Ruokailun vaikutusta plasman magnesiumpitoisuuteen ei voi siis sulkea pois.

Sekä voiteen että tabletin imeytymisessä oli suurta yksilöiden välistä vaihtelua. Osalla voide kohotti reilusti plasman magnesiumpitoisuutta. Osalla magnesiumia ei vaikuttanut imeytyvän lainkaan. Tällöin magnesium saattoi siirtyä erityisesti annostelukohtien solujen sisälle tai erittyä kokonaan virtsaan tarpeettomana elimistön magnesiumtasapainon ollessa kohdallaan. Magnesiumtabletin kohdalla tapahtui samoin. Voiteesta magnesium vaikutti imeytyvän nopeammin systeemiseen verenkiertoon kuin tabletista.

Opinnäytetyön tulokset tukevat aikaisempien tutkimusten (Waring 2014 sekä Watkins & Josling 2009) tuloksia magnesiumin imeytymisestä ihon kautta. Johtopäätöksenä voidaan siis sanoa, että magnesium imeytyy voiteesta ihon kautta systeemiseen verenkiertoon. Absoluuttista imeytynyttä määrää ei voitu selvittää. Suurin osa muutoksesta johtunee kuitenkin magnesiumvoiteesta.

8 POHDINTA

Opinnäytetyön tavoitteena oli selvittää imeytyykö magnesium transdermaalisesti Magnesium In Strong -voiteesta. Lisäksi tarkoituksena oli tutkia, miten voiteen käyttö vaikuttaa plasman magnesiumipitoisuuteen. Tutkimus toteutettiin joukolla koehenkilöitä, jotka käyttivät magnesiumvoidetta sekä referenssivalmisteena magnesiumipurutablettia. Koehenkilöiltä otetut verinäytteet analysoitiin kemian analysaattorilla plasman magnesiumipitoisuuden määrittämiseksi. Tuloksista näkyi, että suurimmalla osalla tutkimusjoukosta plasman magnesiumipitoisuus nousi, mikä tarkoittaa, että magnesium imeytyy voiteesta. Imeytymisessä oli kuitenkin huomattavasti yksilöllistä vaihtelua.

Opinnäytetyössä noudatettiin hyviä tutkimustapoja. Koehenkilöiden itsemääräämisoikeus toteutui siten, että tutkimukseen osallistuminen oli vapaaehtoista ja tutkimuksen pystyi keskeyttämään halutessaan. Tutkimustyössä ja tulosten käsittelyssä noudatettiin huolellisuutta, tarkkuutta sekä salsapitovelvollisuutta.

Tutkimuksen luotettavuutta arvioidaan yleisesti reabiliteetin ja validiteetin avulla. Näissä tarkastellaan mittaukseen liittyviä asioita ja tarkkuutta tutkimuksen toteutuksessa. Reliabiliteettia arvioiessa otetaan huomioon muun muassa otoksen koko ja edustavuus, kerätyn tiedon huolellinen dokumentointi sekä mahdolliset mittausvirheet. Tutkimus on validi, kun sillä kyetään mittaamaan tutkittua asiaa. (Vilka 2007, 149–150.) Validiteettia arvioitaessa otetaan huomioon, olisiko jokin muu tekijä voinut saada aikaan kyseisen vaikutuksen (Metsämuuronen 2009, 1198). Tutkimuksen luotettavuuteen vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi tutkimusjoukon koko, otoksen laadukkuus, tutkimuksen koejärjestelyt, inhimilliset epävarmuustekijät ja tutkimusmenetelmä.

Koesuunnitelma rajasi tutkimusjoukon (n=10) kohtalaisen suppeaksi. Tutkimusjoukko ei ollut kovin heterogeeninen, koska se koostui enimmäkseen nuorista naisista. Pieni otos vähentää myös tilastollisten testien luotettavuutta. Tutkimustulokset olisivat olleet luotettavampia, jos tutkittavia olisi ollut suurempi joukko. Tulevia tutkimuksia ajatellen tutkimusjoukon tulisi koostua suuremmasta otoksesta eri-ikäisiä henkilöitä ja olla heterogeeninen sukupuolen suhteen. Ihon paksuus vaihtelee sekä sukupuolen että iän mukaan. Esimerkiksi vanhemmilla ihmisillä ihon läpäisevyys muuttuu ja voide imeytyy eri tavalla kuin nuoremmilla henkilöillä.

Viikon magnesiumvoiteen käyttökokeeseen osallistuneet henkilöt laittoivat voidetta taipisiin kotioissa ohjeiden mukaan. Tämän vuoksi ei ole varmaa, että henkilöt olivat käyttäneet voidetta annettujen ohjeiden mukaan. Osa suuresta voidemäärästä on voinut imeytyä esimerkiksi vaatteisiin, jolloin magnesiumpitoisuuden nousu on voinut jäädä vähäisemmäksi. Voidetta on voitu käyttää myös joinakin päivinä vähemmän tai enemmän kuin ohjeissa on kerrottu. Annostelun tarkkuuteen olisi voinut kiinnittää enemmän huomiota muun muassa kontrolloimalla voiteen annostelua ja levitystä iholle.

Magnesium In Strong -voidetta käytettiin runsas määrä pienelle ihoalueelle taipisiin, koska iho on niissä kohtaa ohuempaa. Koeolosuhteissa voiteen havaittiin jäävän osittain ihon pinnalle valkoiseksi kerrokseksi. Voidepohjalla ei kuitenkaan oletettavasti ollut imeytymistä heikentävää vaikutusta. Näytteet otettiin kynärtaipeesta, jonne voide oli myös levitetty. Kynärtaive kuitenkin puhdistettiin huolellisesti ennen näytteenottoa, jotta magnesiumvoidetta ei tulisi näytteeseen. Jatkotutkimuksissa voitaisiin testata imeytyykö voide yhtä hyvin muualta iholta.

Terveen ihmisen plasman magnesiumin viiteväliksi on määritetty 0,71 – 0,94 mmol/l. Normaali vaihteluväli on siis vain 0,23 mmol/l. 120 milligramman magnesiumvoideannos olisi voinut enimmillään nostaa plasman magnesiumpitoisuutta 0,13 mmol/l. Tutkimuksessa mitattiin siis pieniä pitoisuuden muutoksia. Menetelmän herkkyys tarkoittaa laitteen vasteen muutoksen suhdetta pitoisuuden muutokseen (Jaarinen & Niiranen 2000, 17). Menetelmä on herkkä, kun pieni muutos pitoisuudessa aiheuttaa suuren muutoksen laitteen vasteessa. Herkkyys laskettiin kalibrintikäyrän kulmakertoimen avulla. Teoriassa menetelmällä olisi voinut havaita 0,005 mmol/l suuruisen eron pitoisuudessa. Käytännössä laite kuitenkin ilmoitti tulokset 0,01 mmol/l tarkkuudella. 0,01 mmol/l suuruisen pitoisuuden muutos aiheutti käytetyllä laitteella vain 0,002 absorbanssiyksikön muutoksen. Menetelmä ei siis ollut erityisen herkkä. Herkemmällä menetelmällä pienet pitoisuuden muutokset olisi voinut havaita tarkemmin. Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamiseen olisi voinut käyttää esimerkiksi liekkiatomiabsorptiospektrofotometriaa, jolla magnesiumin toteamisraja on noin 6 nmol/l (Jaarinen & Niiranen 2000, 68).

Tutkittavat näytteet mitattiin yhteen kertaan. Näytteistä olisi ollut hyvä tehdä rinnakkaismittaukset. Kaksi eri mittaustulosta olisi voinut vähentää mittausepävarmuutta. Menetelmän toistettavuus kertoo sen kyvystä antaa samasta näytteestä samoja tuloksia samoissa mittausolosuhteissa (Jaarinen & Niiranen 2000, 17). Tutkimuksessa käytetylle menetelmälle oli tehty toistettavuuskoe, josta mit-

tausten keskihajonnaksi oli saatu 0,011 ja variaatiokertoimeksi 1,2 %. Hajontaluvut olivat jopa pienemmät kuin mitä reagenssin pakkausselosteessa oli ilmoitettu (SD 0,012 ja CV 1,5 %). Kokeen perusteella mittausmenetelmän voidaan sanoa olleen toistettava.

Tutkimus toteutettiin vertaamalla vain eri magnesiumvalmisteiden imeytymistä. Tutkimuksen olisi voinut toteuttaa kaksoissokkotutkimuksena, jossa yhdelle vertailuryhmälle ei olisi annettu mitään magnesiumvalmistetta. Vertailuryhmän avulla olisi voinut selvittää esimerkiksi aterioiden vaikutuksen plasman magnesiumpitoisuuteen. Eliminoimalla aterioiden vaikutuksen olisi magnesiumvoiteen imeytymisen määrästä voinut saada oikeamman tuloksen. Magnesiumvoiteen aiheuttaman plasman magnesiumpitoisuuden muutoksen täsmällistä suuruutta ei siis voitu määrittää.

Tutkimuksessa magnesium mitattiin plasmasta. Suurin osa elimistön magnesiumista sijaitsee solujen sisällä ja vain yksi prosentti magnesiumista on plasmassa. Tämän vuoksi plasman magnesiumpitoisuuden mittaaminen ei anna kokonaiskuvaa elimistön magnesiumin määrästä. Elimistön magnesiumtasapainon määrittämiseksi näyttemateriaalina voisi käyttää esimerkiksi punasoluja.

Tutkimuksessa ei myöskään seurattu magnesiumin erittymistä virtsaan. Ylimääräinen magnesium poistuu virtsan mukana elimistöstä. Virtsanäytteen analysoinnin perusteella olisi voitu todentaa magnesiumin imeytymistä elimistöön ja ylimääräisen magnesiumin poistumista munuaisten kautta. Tutkimusta voisi kehittää analysoimalla myös koehenkilöiden virtsanäytteiden magnesiumpitoisuudet.

Magnesiumvoiteen viikon käyttökokeesta saatuja mittaustuloksia verrattiin magnesiumpurutabletin kerta-annoksen tuloksiin, jotka määritettiin 24 tunnin jälkeen tabletin nauttimisesta. Magnesiumpitoisuuden muutos saatiin vertaamalla viikon käytön jälkeisiä tuloksia tutkimuksen alussa otettuihin ensimmäisiin nollanäytteisiin, jotka otettiin ennen kummankaan valmisteen käyttöä. Näistä syistä johtuen viikon voiteen koejärjestelyissä oli puutteita. Ennen voiteen käytön aloitusta olisi pitänyt ottaa uusi nollanäyte todellisen lähtötason määrittämiseksi. Lisäksi olisi kannattanut toteuttaa viikon oraalinen magnesiumpurutabletin annostelu, jotta tuloksia olisi voinut verrata luotettavasti toisiinsa. Voiteen kerta-annostelun ja viikon käytön tulokset eivät ole myöskään verrattavissa keskenään. Kerta-annostelun tuloksia tarkasteltiin plasman magnesiumin huippupitoisuuksien avulla, kun taas viikon voiteen koekäytön vaikutus määritettiin kertamittauksella annosteluiden jälkeen.

Henkilöllä voi olla magnesiumin puute, vaikka plasman magnesiumpitoisuus olisi normaali. Magnesiumin tarvetta voivat lisätä esimerkiksi stressi ja liikunta. Myös raskauden ja imetyksen aikana tarve on suurempi. Suurienerginen (rasvainen, sokerinen) ruokavalio voi estää magnesiumin imeytymistä. Tällainen ruoka on lisäksi vähäravinteista, jolloin magnesiumia ei saada ravinnosta riittävästi. Magnesiumin puutteen taustalla voi olla myös suoliston limakalvojen heikko kunto. Suun kautta otettavan magnesiumilisän heikkoutena saattaa olla sen vähäinen imeytyvyys suolistosta. Tietyissä muodoissa oleva magnesium (esimerkiksi magnesiumoksidi) voi aiheuttaa vatsavaivoja kuten ripulia. Voidemuodossa annosteltavan magnesiumin etuna on, että se imeytyy suoraan ihon läpi verenkiertoon. Tällöin sen imeytymiseen ei vaikuta suoliston terveys eikä se aiheuta vatsavaivoja. Magnesium In Strong -voidetta voi käyttää magnesiumin lisääntyneeseen tarpeeseen terveellisen ruokavalion ja ravintolisien tukena. Erityisesti Magnesium In Strong -voide voi auttaa rasittuneita lihaksia paikallisesti.

Opinnäytetyössä onnistuttiin vastaamaan tutkimuskysymyksiin ja opinnäytetyöprosessi edistyi suunnitellussa aikataulussa ja kustannustehokkaasti. Tutkimusprosessi toteutettiin suunnitelmallisesti ja huolellisesti. Saadut tutkimustulokset ovat samansuuntaisia kansainvälisten tutkimustulosten kanssa. Tulokset vahvistavat siis käsitystä siitä, että magnesium imeytyy transdermaalisesti. Tutkimuksen tilaaja pystyy hyödyntämään opinnäytetyössä tuotettua tietoa valmistamansa tuotteen markkinoinnissa. Tuotteen markkinoinnin kautta tietoa voidemaisten tuotteiden sekä magnesiumin imeytymisestä välittyy myös kuluttajille.

Opinnäytetyöprosessi syvensi ammatillista osaamistamme tutkimustyön saralla ja lisäsi tietämystämme aiheesta. Opinnäytetyö auttoi hahmottamaan tutkimusprosessia kokonaisvaltaisesti, koska osallistuimme tutkimusprojektin eri vaiheisiin. Opinnäytetyö toteutettiin yhteistyössä työelämän edustajien kanssa. Työn kautta saimme kokemusta moniammatillisessa projektiryhmässä toimimisesta. Kokonaisuutena opinnäytetyöprosessi kehitti tekijöiden yhteistoiminnallista oppimista sekä vuorovaikutustaitoja, joita tarvitsemme toimiessamme tulevien työyhteisöjen jäseninä.

LÄHTEET

Ahonen, M. H., Kaunisto, T., Mäkinen, R., Hatakka, T., Vesterbacka, P., Zacheus, O., Keinänen-Toivola, M. M. 2008. Suomalaisen talousveden laatu raakavedestä kuluttajan hanaan vuosina 1999–2007. Vesi-Instituutin julkaisuja 4. Hakupäivä 20.9.2014 http://www.samk.fi/download/27075_VI-julkaisu4.pdf.

Beattie, D. S. 2006. Bioenergetics and oxidative metabolism. Teoksessa T. M. Devlin (toim.) *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 6. painos. Hoboken, NJ: Wiley-Liss, cop., 529–580.

Castiglioni, S., Cazzaniga, A., Albisetti, W. & Maier, J. E. M. 2013. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients* 5 (8), 3022–3033. Hakupäivä 11.10.2014 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775240/>.

Chandrasekaran, N. 2011. Health Effects of Magnapool Minerals through Transdermal Absorption. Hakupäivä 18.9.2014 <http://www.magnapool.com/assets/health-effects-of-magnapool-minerals-through-transdermal-absorption-by-navin-chandrasekaren.pdf>.

Chaney, S. G. 2006. Principles of Nutrition II: Micronutrients. Teoksessa T. M. Devlin (toim.) *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 6. painos. Hoboken, NJ: Wiley-Liss, cop., 1091–1120.

Cory, J. G. 2006. Purine and Pyrimidine Nucleotide Metabolism. Teoksessa T. M. Devlin (toim.) *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 6. painos. Hoboken, NJ: Wiley-Liss, cop., 789–822.

Coudray, C., Rambeau, M., Feillet-Coudray, C., Gueux, E., Tressol, J. C., Mazur, A. & Rayssiguier, Y. 2005. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magnesium Research* 18 (4), 215–223. Hakupäivä 15.10.2014 http://www.jle.com/fr/revues/mrh/e-docs/study_of_magnesium_bioavailability_from_ten_organic_and_inorganic_mg_salts_in_mg_depleted_rats_using_a_stable_isotope_approach_267774/article.phtml?tab=texte.

Crichton, R. R. 2008. *Biological Inorganic Chemistry: An Introduction*. Amsterdam; Oxford, UK; Boston: Elsevier.

Deng, X., Song, Y., Manson, J. E., Signorello, L. B., Zhang, S. M., Shrubsole, M. J., Ness, R. M., Seidner, D. L. & Dai, Q. 2013. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Medicine* 11. Hakupäivä 15.10.2014 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/187>.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) 2009. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to magnesium and electrolyte balance (ID 238), energy-yielding metabolism (ID 240, 247, 248), neurotransmission and muscle contraction including heart muscle (ID 241, 242), cell division (ID 365), maintenance of bone (ID 239), maintenance of teeth (ID 239), blood coagulation (ID 357) and protein synthesis (ID 364) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 7 (9). Hakupäivä 1.10.2014 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1216.pdf>.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) 2010. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to magnesium and "hormonal health" (ID 243), reduction of tiredness and fatigue (ID 244), contribution to normal psychological functions (ID 245, 246), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 342), maintenance of normal blood pressure (ID 344, 366, 379), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 351), maintenance of the normal function of the immune system (ID 352), maintenance of normal blood pressure during pregnancy (ID 367), resistance to mental stress (ID 375, 381), reduction of gastric acid levels (ID 376), maintenance of normal fat metabolism (ID 378) and maintenance of normal muscle contraction (ID 380, ID 3083) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 8 (10). Hakupäivä 1.10.2014 <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1807.pdf>.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) 2013. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to magnesium and contribution to normal development of bone pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 11 (7). Hakupäivä 1.10.2014 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3331.pdf>.

Fawcett, W.J., Hawby, E.J., & Male, D.A. 1999. Magnesium: physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia* 83 (2), 302–320.

Ford, E. S. & Mokdad, A. H. 2003. Dietary Magnesium Intake in a National Sample of U.S. Adults. *The Journal of Nutrition* 133, 2879–2882. Hakupäivä 13.3.2014 <http://jn.nutrition.org/content/133/9/2879.long>.

Frausto da Silva, J. J. R. & Williams, R. J. P. 1991. *The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life*. Oxford: Clarendon Press.

Freese, R. & Voutilainen E. 2012. Vitamiinit ja kivennäisaineet sekä muut ravinnon yhdisteet. Teoksessa A. Aro, M. Mutanen, M. Uusitupa (toim.) *Ravitsemustiede*. 4. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 88–167.

Holopainen, M. & Pulkkinen, P. 2008. *Tilastolliset menetelmät*. 5. uudistettu painos. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit Oy.

Holum, J. R. 1997. *Fundamentals of General, Organic, and Biological Chemistry*. 6. painos. New York: John Wiley & Sons.

Huupponen, R., Scheinin, H. & Tuominen, J. 2011. Kliinisen lääketutkimuksen suorittaminen ja raportointi. Teoksessa P. Neuvonen, J. Backman, J.-J. Himberg, R. Huupponen, T. Keränen & K. Kivistö (toim.) *Kliininen farmakologia ja lääkehoito*. 2. painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy, 987–1001.

Jaarinen, S. & Niiranen, J. 2000. *Laboratorion analyysitekniikka: laatu, spektrometria, kromatografia*. 3. painos. Helsinki: Edita.

Kaim, W. & Schwederski, B. 1994. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide*. Chichester: Wiley.

Kalliovalkama, J. 2002. Magnesiumin vaikutusmekanismit ja kliininen nykykäyttö. *Finnanest* 35 (5), 411–414.

Kielhorn, J., Melching-Kollmuß S. & Mangelsdorf, I. 2006. Environmental Health Criteria 235: Dermal Absorption. Hakupäivä 4.9.2014 <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc235.pdf>.

Kuitunen, T., Himberg, J.-J. & Palva, E. 2011. Lääkkeiden haittavaikutukset. Teoksessa P. Neuvonen, J. Backman, J.-J. Himberg, R. Huupponen, T. Keränen & K. Kivistö (toim.) Kliininen farmakologia ja lääkehoito. 2. painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy, 873–885.

Lindholm, R. 2010. Vitamiinikirja: ruoka vitamiinien ja hivenaineiden lähteenä. Vantaa: Moreeni.

Marvola, M., Urtti, A. & Mönkkönen, J. 2004. Biofarmasia ja farmakokinetiikka. 2. painos. Kuopio: Farmasian opiskelijayhdistys Fortis ry.

Mervaala, E. 1997. Magnesium – huomionarvoinen elektrolyytti. Duodecim 113 (2), 97–98.

Metsävainio, K. 2010. Vesi- ja elektrolyyttiaineenvaihdunta. Teoksessa S. Alahuhta, T. Alakokko, K. Kiviluoma, J. Perttilä, E. Ruokonen & T. Silfvast (toim.) Nestehoito. 1.-2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 18–31.

Metsävainio, K. 2014. Elimistön nestetilat ja niiden koostumukset. Hakupäivä 11.10.2014 http://www.terveysportti.fi.ezp.oamk.fi:2048/dtk/aho/koti?p_artikkeli=aho01811&p_haku=elektrolyytti.

Metsämuuronen, J. 2009. Tutkimuksen tekemisen perusteet ihmistieteissä. 4.laitos. 1. painos. Helsinki: International Methelp Oy.

Multivita 2014. Multivita. Magnesiumsitraatti. Hakupäivä 24.9.2014 <http://www.multivita.fi/multivita-magnesiumsitraatti.php>

Mustajoki, P. 2013. Magnesium. Hakupäivä 3.1.2014 http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00818.

Mutanen, M. & Voutilainen, E. 2005. Vitamiinit ja kivennäisaineet. Teoksessa A. Aro, M. Mutanen & M. Uusitupa (toim.) Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 144–215.

Mutanen, M. & Voutilainen E. 2012. Energiaravintoaineet, ravintokuitu ja alkoholi. Teoksessa A. Aro, M. Mutanen & M. Uusitupa (toim.) Ravitsemustiede. 4. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 42–75.

Neuvonen, P. 2011a. Farmakokinetiikan käsitteet ja sovellutukset lääkehoitoon. Teoksessa P. Neuvonen, J. Backman, J-J. Himberg, R. Huupponen, T. Keränen & K. Kivistö (toim.) Kliininen farmakologia ja lääkehoito. 2. painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy, 19–30.

Neuvonen, P. 2011b. Lääkeaineiden haitalliset yhteisvaikutukset. Teoksessa P. Neuvonen, J. Backman, J-J. Himberg, R. Huupponen, T. Keränen & K. Kivistö (toim.) Kliininen farmakologia ja lääkehoito. 2. painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy, 49–66.

Nienstedt, W., Hänninen, O., Arstila, A. & Björkqvist, S.-E. 2004. Ihmisen fysiologia ja anatomia. 15. uudistettu painos. Helsinki: WSOY.

NordLab Oulu 2012. Magnesium, plasmasta. Hakupäivä 3.10.2014 http://oyslab.fi/cgi-bin/ohje-kirja/tt_show.exe?assay=4601&terms=p-mg.

Nurminen, M-L. 1997. Vitamiinien ja kivennäisaineiden ABC. Juva: WSOY.

Nurminen, M-L. 2011. Lääkehoito. 10. uudistettu painos. Helsinki: WSOYpro Oy.

Putz, R. & Pabst, R. 2006. Sobotta Atlas of Human Anatomy. Volume 1, Head, Neck, Upper limb. 14. uudistettu painos. München: Elsevier Urban & Fischer.

Rosanoff, A., Weaver, C. M. & Rude, R. K. 2012. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutrition Reviews* 70 (3), 153–164. Hakupäivä 15.10.2014 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364157>.

Rustad, P. 2003. Reference intervals for 25 of the most frequently used properties in clinical chemistry. Proposal by Nordic Reference Interval Project (NORIP). *Klinisk Biokemi i Norden* 15 (2), 10-17. Hakupäivä 11.9.2014 <http://pweb.furst.no/norip/>.

Saano, V. 2003. Vitamiinit, hivenaineet ja antioksidantit. Teoksessa O. Pelkonen & H. Ruskoaho (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. 3. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 769–793.

Silberberg, M.S. 2006. Chemistry: The Molecular Nature of Matter and Change. 4. kansainvälinen painos. New York: McGraw-Hill.

Tallgren, M. 2010. Magnesium ja sen häiriöt. Teoksessa S. Alahuhta, T. Ala-Kokko, K. Kiviluoma, J. Perttilä, E. Ruokonen & T. Silfvast (toim.) Nestehoito. 1.-2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 100–103.

Terveysportti 2014. Auttaako hunaja yskään ja magnesium suonenvetoihin? Hakupäivä 18.9.2014 http://www.terveyskirjasto.fi/terveysportti/uutissorvi_uusi.uutissivu?p_arkisto=5.

Tukes 2014a. Kosmetiikka. Hakupäivä 18.9.2014 <http://www.tukes.fi/fi/Toimialat/Kemikaalit-biosidit-ja-kasvinsuojeluaineet/Teollisuus--ja-kuluttajakemikaalit/Kosmetiikka/>.

Tukes 2014b. Kosmetiikka. Hakupäivä 18.9.2014 <http://www.tukes.fi/fi/Kuluttajille/Kosmetiikka-ja-kosmeettiset-palvelut/Kosmetiikka/>.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014. Terveyttä ruoasta. Suomalaiset ravitsemussuositukset 2014. Hakupäivä 16.9.2014 http://www.ravitsemusneuvottelukunta.fi/files/attachments/fi/vrn/ravitsemussuositukset_2014_fi_web.3.pdf.

Vilka, H. 2007. Tutki ja mittaa. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

Välimäki, M. & Mäkitie O. 2009. Luusto ja mineraaliaineenvaihdunta. Teoksessa M. Välimäki, T. Sane & L. Dunkel (toim.) Endokrinologia. 2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 264–350.

Walker, A. F., Marakis, G., Christie, S. & Byng M. 2003. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnesium Research* 16 (3), 183–191. Hakupäivä 15.10.2014 http://www.jle.com/fr/revues/mrh/edocs/study_of_magnesium_bioavailability_from_ten_organic_and_inorganic_mg_salts_in_mg_depleted_rats_using_a_stable_isotope_approach_267774/article.phtml.

Waring, RH. 2014. Report on absorption of magnesium sulfate (Epsom salts) across the skin. University of Birmingham. Hakupäivä 1.4.2014 http://www.epsomsaltcouncil.org/articles/report_on_absorption_of_magnesium_sulfate.pdf.

Watkins, K. & Josling, PD. 2010. A pilot study to determine the impact of transdermal magnesium treatment on serum levels and whole body CaMg ratios. Hakupäivä 1.4.2014 http://www.cnelm.com/NutritionPractitioner/Issues/Issue_11_1/Articles/7%20Transdermal%20Mg%20revised2.pdf.

Weiner, H. 2006. Enzymes: Classification, Kinetics, and Control. Teoksessa T. M. Devlin (toim.) Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 6. painos. Hoboken, NJ: Wiley-Liss, cop., 365–412.

West Coast Pharma Finland Oy. 2014a. Hakupäivä 14.4.2014 <http://www.westcoastpharma.fi/index.php>.

West Coast Pharma Finland Oy. 2014b. Magnesium In Strong. Hakupäivä 14.4.2014 http://www.westcoastpharma.fi/product_magnesium_in_strong.php.

Wilkins, P. C. & Wilkins, R. G. 1997. Inorganic Chemistry in Biology. Oxford : Oxford University Press.

LIITTEET

Liite 1. Magnesiumreagenssin pakkausseloste

Liite 2. Ohje koehenkilöille

Liite 3. Suostumuslomake

Liite 4. Mittaustulokset

EN

Magnesium

REF 981884 12 x 20 ml (Konelab, Indiko)
981885 8 x 10 ml (Konelab, Indiko)

THIS PACKAGE INSERT IS APPLICABLE FOR USE OUTSIDE THE US.

INTENDED USE

For *in vitro* diagnostic use in the quantitative determination of the magnesium concentration in human serum or plasma on Konelab and Indiko analyzers. Any reference to the Konelab systems also refers to the T Series.

SUMMARY (1)

Approximately 55% of the total body magnesium is in the skeleton and the remainder is intracellular, where it is the second most prevalent cation. Within the cell, magnesium is bound primarily to proteins and negatively charged molecules. In serum about 55% of magnesium is free, 30% is associated with proteins and 15% is complexed with phosphate, citrate and other anions. Magnesium is a cofactor for more than 300 enzymes in the body. It is required for enzyme substrate formation. In addition, magnesium is an allosteric activator in many enzyme systems. Magnesium is important in oxidative phosphorylation, glycolysis, cell replication, nucleotide metabolism and protein biosynthesis.

Extracellular magnesium provides magnesium for the maintenance of intracellular magnesium. Reducing the serum magnesium concentration results in increased neuromuscular excitability, because magnesium competitively inhibits the entry of calcium into neurons.

Magnesium deficiency is very common. Intestinal loss may be due to diarrhea or malabsorption. Urinary magnesium loss occurs in alcoholism and diabetes mellitus, with the use of drugs and with increased renal sodium and calcium excretion.

PRINCIPLE OF THE PROCEDURE

The sodium salt of Xylidyl Blue I used in this procedure is 4-hydroxy-3-[2-hydroxy-3-(2,4-dimethylphenyl amino carbonyl)-1-naphthylazo] benzene sulfonic acid. This compound forms a red complex with magnesium in alkaline solution. The absorbance at 510 nm of the red complex is proportional to the concentration of magnesium in the sample. Interference by calcium is prevented by the use of EGTA (2).

REAGENT INFORMATION

Kit code 981884 contains	Kit code 981885 contains
12 vials of 20 ml reagent	8 vials of 10 ml reagent

Concentrations

Xylidyl Blue I	0.14 mmol/l
EGTA	0.05 mmol/l
K ₂ CO ₃	77 mmol/l
Tris buffer	200 mmol/l
NaN ₃	< 0.1%
pH 10.9	

Precautions

For *in vitro* diagnostic use only. Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents. The reagent is alkaline; avoid contact with skin and mucous membranes. If contact occurs, flush the affected area with copious amounts of water. The reagents contain sodium azide as preservative. Do not swallow. Avoid contact with skin and mucous membranes.

Preparation

The reagent is ready for use. Note: Check that there are no bubbles in the bottleneck or on the surface of the reagent when you insert the reagent vials or vessels in the analyzer.

Storage and Stability

The reagent is stable as shown below.

Reagent in unopened vial is stable at 2...8 °C until the expiration date printed on the label.

Konelab

Refer to the application notes of your Konelab analyzer for the on board stability of reagent.

Indiko

Once opened the reagent is stable for 3 days if stored closed at 2...8 °C when not in use and if contamination is avoided. On board stability for this reagent is 1 day or total of 24 hours during 3 days.

Do not use turbid reagent.

Avoid contamination of the reagents. Magnesium is present in a number of products used as detergents, in tap water, etc.

SPECIMEN COLLECTION

Note: When processing samples in sample collection tubes, follow the instructions of the tube manufacturer carefully to avoid erroneous results. Pay special attention to the preanalytical variables such as mixing, standing time before centrifugation and centrifuge settings.

Sample Type

Unhemolyzed serum or heparin plasma separated as soon as possible from the cells can be used. Do not use metal complexing anticoagulants like oxalate, fluoride, and citrate.

Precautions

Human samples should be handled and disposed of as if they were potentially infectious.

Storage (3)

The sample can be stored in the following way.

Sample	7 days at 20...25 °C or at 4...8 °C, or 1 year at -20 °C
--------	--

TEST PROCEDURE

Refer to the Application Notes for an automated procedure on your analyzer. Any application which has not been validated by Thermo Fisher Scientific Oy cannot be performance guaranteed and therefore must be evaluated by the user.

Indiko instrument settings

Enter the application parameters via barcode found in the Indiko application sheet or via electronic file as appropriate.

Materials provided

Reagent as described above.

Materials required but not provided

Calibrator and controls as indicated below.

Calibration

Use sCal, code 981831, according to the instructions provided for your analyzer.

Traceability

Refer to the package insert of sCal.

Quality Control

Use quality control (QC) samples at least once a day and after each calibration and every time a new bottle of reagent is used. It is recommended to use at least two levels (low and high) of controls or sample pools. Always follow the local, state and federal regulations in performing QC.

Available controls:

Nortrol, code 981043

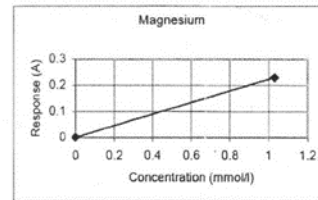
Abtrol, code 981044

The control intervals and limits must be adapted to the individual laboratory requirements. The results of the quality control samples should fall within the limits pre-set by the laboratory.

CALCULATION OF RESULTS

The results are calculated automatically by the analyzer using a calibration curve.

Calibration Curve (example)



The calibration curve is lot-dependent.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE (6)

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

Interference

For Konelab and Indiko, a study was performed using the CLSI Document EP7-A2 as a guideline.

Criterion for Konelab and Indiko: difference within ± 10% of initial values.

Konelab

Interfering Substance	Interferent Concentration	Target Mg (mmol/l)	Difference from Target (%)
Conjugated Bilirubin	200 µmol/l (11.7 mg/dl)	0.59	+4.3
		1.25	+0.8
Unconjugated Bilirubin	200 µmol/l (11.7 mg/dl)	0.70	+10.0
		1.26	+5.6
Hemoglobin in hemolysate	4.0 g/l	0.71	+10.0
		1.27	+7.0
Lipemia: Intralipid* (trademark of Fresenius Kabi AB)	0.5 g/l	0.70	+10.0
		1.23	+5.7

Indiko

Interfering Substance	Interferent Concentration	Target Mg (mmol/l)	Difference from Target (%)
Conjugated Bilirubin	458 µmol/l (27 mg/dl)	0.81	+8.6%
		1.33	+4.3%
Unconjugated Bilirubin	271 µmol/l (16 mg/dl)	0.81	+9.0%
		1.33	+9.7%
Hemoglobin in hemolysate	4.1 g/l	0.80	+9.5%
		5.0 g/l	1.34
Lipemia: Intralipid* (trademark of Fresenius Kabi AB)	0.8 g/l	0.83	+9.4%
		1.0 g/l	1.37

There is a poor correlation between turbidity and triglycerides concentration.

Any substance which either chelates magnesium or contains magnesium will interfere with the assay.

In very rare cases gammopathy in particular type IgM (Waldenström's macroglobulinemia), may cause unreliable results (5). Not tested at Thermo Fisher Scientific Oy.

For other interfering substances, please refer to the reference (4).

EXPECTED VALUES (1)

Adult: 0.66 - 1.07 mmol/l (1.6 - 2.6 mg/dl)

Higher in females during menses.

The quoted values should serve as a guide only. It is recommended that each laboratory verify this range or derives a reference interval for the population that it serves.

Conversion factor

mmol/l x 2.431 → mg/dl

MEASURING RANGE

Konelab 0.05 - 1.5 mmol/l (0.1 - 3.6 mg/dl)

Extended measuring range after secondary dilution: 0.05 - 4.5 mmol/l (0.1 - 10.9 mg/dl).

Template: D01162_4 © 2012 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.



Indiko

0.1 mmol/l - 1.5 mmol/l (0.2-3.6 mg/dl)
Extended measuring range after secondary dilution: 0.1 - 4.5 mmol/l (0.2 - 10.9 mg/dl)

PERFORMANCE CHARACTERISTICS (6)

The results obtained in individual laboratories may differ from the given performance data.

Limits of Detection

A study was performed using the CLSI Document EP17-A as a guideline.

Konelab**Limit of Blank (LoB)**

0.02 mmol/l

The Limit of Blank (LoB) represents the highest measurement result that is likely to be observed for an analyte-free sample (n=60).

Limit of Detection (LoD)

0.03 mmol/l

The Limit of Detection (LoD) represents the lowest amount of analyte in a sample that can be detected (n=60).

Limit of Quantitation (LoQ)

0.05 mmol/l

The Limit of Quantitation (LoQ) represents the lowest actual concentration in a sample that can be quantitatively determined. The LOQ is the analyte concentration at which the CV = 20% (n=72).

Indiko

LoB: 0.006 mmol/l (0.015 mg/dl)

The Limit of Blank (LoB) represents the highest measurement result that is likely to be observed for an analyte-free sample (n = 60).

LoD: 0.011 mmol/l (0.027 mg/dl)

The Limit of Detection (LoD) represents the lowest amount of analyte in sample that can be detected (n = 60).

LoQ: 0.012 mmol/l (0.029 mg/dl)

The Limit of Quantitation (LoQ) represents the lowest actual concentration in a sample that can be quantitatively determined (n = 60).

Imprecision

For Konelab and Indiko, the imprecision of the magnesium assay is $\leq 5.0\%$ Total CV.

Konelab

	Mean 0.49 mmol/l		Mean 0.80 mmol/l		Mean 1.29 mmol/l	
	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%
Repeatability (Within Run)	0.008	1.5	0.012	1.5	0.014	1.1
Within Device (Total)	0.018	3.7	0.024	3.0	0.037	2.9

A precision study was performed using the CLSI Document EP5-A2 as a guideline and Konelab 60 for 20 days, with the number of measurements being n = 80.

Indiko

	Mean 0.51 mmol/l		Mean 0.90 mmol/l		Mean 1.37 mmol/l	
	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%
Repeatability (Within run)	0.003	0.6	0.003	0.3	0.005	0.3
Within device (Total)	0.010	2.0	0.019	2.1	0.041	3.0

The precision study was performed using CLSI Document EP5-A2 as a guideline at one site with three Indiko analyzers, one operator, three reagent lots, one calibrator lot and 21 calibrations for 21 days, with the number of measurements being n = 84. Results from each analyzer were combined.

Method comparison**Konelab**

A comparison study was performed using the CLSI Document EP9-A2 as a guideline and a commercially available Xylydi Blue I method as the reference.

Linear regression (result unit mmol/l):

$$y = 0.97x + 0.02$$

$$r = 0.997$$

$$n = 155$$

The sample concentrations were between 0.14 and 1.55 mmol/l.

Indiko

A comparison study was performed using the CLSI Document EP9-A2 as a guideline and the Konelab 60i Magnesium method as reference.

Linear regression (Deming)(result unit mmol/l):

$$y = 1.00x - 0.007$$

$$r = 0.997$$

$$n = 89$$

The sample concentrations were between 0.11 and 1.47 mmol/l.

BIBLIOGRAPHY

- Burtis, CA and Ashwood, ER (ed.), Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th edition, W B Saunders Company, Philadelphia, 2001, pp. 804 - 805.
- Baginski, ES, Marie, SS, Karcher, RE and Zak, B, Magnesium in Biological Fluids (Provisional), in Selected Methods of Clinical Chemistry, Vol. 9, p. 277 - 281, Amer. Assn. for Clin. Chem., Washington, D.C., 1982.
- Guder WC, Narayanan S, Wisser H, Zavira B. List of Analytes; Preatalytical variables. Brochure in: Samples: From Patient to the Laboratory. GIT Verlag GmbH, Darmstadt, 1996.
- Young DS, Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests, Fifth Edition, AACC Press, Washington, D.C., 3-544 - 3-547, 2000.
- Bakker A.J. et al. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007; 45(9), 1240 - 1243.
- Data on file at Thermo Fisher Scientific Oy.

MANUFACTURER

Thermo Fisher Scientific Oy
Clinical Diagnostics Finland
Ratasitie 2, P.O. Box 100, FI-01621 Vantaa, Finland
Tel. +358 9 329 100, Fax +358 9 3291 0300
www.thermoscientific.com

Date of revision (yyyy-mm-dd)

2012-11-22

Changes from previous version

The line beside the text indicates changes.

CE

DE

Magnesium

REF 981884 12 x 20 ml (Konelab, Indiko)
981885 8 x 10 ml (Konelab, Indiko)

DIE VORLIEGENDE PACKUNGSBEILAGE IST FÜR DEN GEBRAUCH AUSSERHALB DER USA VORGEGEHEN.

ANWENDUNGSBEREICH

Zur *in vitro*-Diagnostik für den quantitativen Nachweis der Magnesiumkonzentration in Humanserum oder -plasma mit einem Konelab- oder Indiko-Analysengerät
Jeder Verweis auf Konelab-Systeme betrifft auch die T-Serie.

ZUSAMMENFASSUNG (1)

Ca. 55 % des insgesamt im Körper vorkommenden Magnesiums ist in den Knochenmineralien des Skeletts enthalten, der Rest liegt intrazellulär vor und stellt das zweithäufigste Kation dar. Innerhalb der Zelle ist Magnesium hauptsächlich an Proteine und negativ geladene Moleküle gebunden. Im Serum liegt 55 % des Magnesiums frei vor, 30 % ist an Proteine gebunden und 15 % bildet Komplexe mit Phosphaten, Zitraten und anderen Anionen. Magnesium ist ein Cofaktor für mehr als 300 Enzyme im Körper. Es ist zur Bildung der Enzymsubstrate erforderlich. Darüber hinaus ist Magnesium ein allosterischer Aktivator vieler Enzymsysteme. Magnesium spielt eine bedeutende Rolle bei der oxidativen Phosphorylierung, Glykolyse, Mitose, im Nukleotidstoffwechsel und bei der Proteinbiosynthese.

Das extrazelluläre Magnesium liefert Magnesium zur Aufrechterhaltung der intrazellulären Magnesiumkonzentration. Eine Abnahme der Serummagnesiumkonzentration führt zu erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit, weil das Magnesium kompetitiv den Eintritt von Calcium in die Neuronen inhibiert.

Magnesiummangel tritt sehr häufig auf. Ein intestinaler Verlust kann durch Diarrhö oder Malabsorption bedingt sein. Ein renaler Magnesiumverlust tritt bei Alkoholismus und Diabetes mellitus, bei Drogengebrauch und erhöhter Natrium- und Calciumausscheidung über die Nieren auf.

TESTPRINZIP

Das bei diesem Verfahren verwendete Natriumsalz von Xylydiylblau I ist 4-hydroxy-3-(2-hydroxy-3-(2,4-dimethylphenylaminoacetyl)-1-naphthylazo) Benzolsulfonsäure. Diese Verbindung bildet in alkalischer Lösung mit Magnesium einen roten Komplex. Die Extinktion des roten Komplexes bei 510 nm ist proportional zur Magnesiumkonzentration in der Probe.

Eine Interferenz durch Calcium wird durch den Gebrauch von EGTA verhindert (2).

REAGENZDATEN

Kit Nr. 981884 enthält	Kit Nr. 981885 enthält
12 Flaschen mit 20 ml Reagenz	8 Flaschen mit 10 ml Reagenz

Konzentrationen

Xylydiylblau I	0.14 mmol/l
EGTA	0.05 mmol/l
K ₂ CO ₃	77 mmol/l
Tris-Puffer	200 mmol/l
NaN ₃	< 0.1%
pH 10.9	

Vorsichtsmaßnahmen

Nur zur *in vitro*-Diagnostik. Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für den Umgang mit Laborreagenzien beachten.

Alkalisches Reagenz, den Kontakt mit Haut und Schleimhäuten vermeiden. Falls es zu einem Kontakt gekommen ist, den betreffenden Bereich mit reichlich Wasser abspülen. Die Reagenzien enthalten Natriumazid als Konservierungsmittel. Nicht einnehmen. Kontakt mit Haut und Schleimhäuten vermeiden.

Vorbereitung

Das Reagenz ist gebrauchsfertig.

Hinweis: Darauf achten, dass sich im Flaschenhals oder an der Reagenzoberfläche keine Luftblasen befinden, wenn die Reagenzflaschen in das Analysengerät eingesetzt werden.

Lagerung und Haltbarkeit

Stabilität des Reagenz:

In ungeöffneten Phialen ist das Reagenz bei 2...8 °C bis zum Ablauf des Verfallsdatums auf dem Etikett haltbar.

Konelab

Die Haltbarkeit der Reagenzien nach Einlegen in das Konelab-Analysengerät ist in den entsprechenden Anwendungshinweisen enthalten.

Indiko

Nach dem Öffnen sind die Reagenzien 3 Tage lang haltbar, wenn sie bei Nichtgebrauch bei 2...8 °C verschlossen gelagert und vor Kontamination geschützt werden.

Das Reagenz ist nach dem Einlegen in das Analysengerät 1 Tag lang bzw. i.g. 24 Stunden über einen Zeitraum von 3 Tagen haltbar.

Trübe Reagenzien dürfen nicht verwendet werden.

Die Reagenzien dürfen nicht kontaminiert werden. Magnesium kommt in einer Vielzahl von als Reinigungsmitteln verwendeten Produkten, in Leitungswasser usw. vor.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Hinweis: Bei der Verarbeitung von Proben in Probenröhrchen genau die Anweisungen des Röhrchenherstellers beachten, um fehlerhafte Ergebnisse zu vermeiden. Besonders auf die präanalytischen Variablen wie das Mischen, die Standzeit vor der Zentrifugation und die Zentrifugeneinstellungen achten.

OHJE MAGNESIUM TUTKIMUKSEEN OSALLISTUVALLE VAPAAEHTOISELLE KOEHENKILÖLLE

TUTKIMUKSEN VASTUUTAHOJAT JA YHTEYSHENKILÖT

Tutkimuksen toimeksiantaja on suomalainen yritys West Coast Pharma Finland Oy. Tutkimuksen käytännön suorittamisesta (koehenkilöiden rekrytointi, näytteiden otto ja analysointi) vastaa ValiRx Finland Oy.

Yhteyshenkilöt:

West Coast Pharma Finland Oy: Janne Leino

ValiRx Finland Oy: Leena Wahlberg

Tutkimuksen aikana voi ottaa yhteyttä, mikäli on tarvetta ja jos kysymykset liittyvät kokeen suorittamiseen, koepäiviin, mahdollisiin sivuvaikutuksiin tai esim. kokeen mahdolliseen keskeyttämiseen.

MAGNESIUM

Magnesium on elimistölle välttämätön mineraali, joka on noin 300 eri elimistön reaktiossa mukana. Magnesium on turvallinen ravintolisä, jonka saantisuositus on miehille 350 mg ja naisille 280 mg vuorokaudessa. EU on hyväksynyt magnesiumille useita terveysväittämiä mm. magnesium auttaa vähentämään väsymystä ja uupumusta, ja magnesium edistää hermoston ja lihasten normaalia toimintaa.

TUTKIMUKSEN KULKU JA VALMISTEIDEN ANNOSTELU

Kysymyksessä on vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritettava imeytymistutkimus, jossa jokainen koehenkilö annostelee kahta tutkittavaa valmistetta koepäivien aamuna sovittuna aikana erillisen ohjeistuksen mukaan. Imeytymistutkimuksen valmisteet eivät ole lääkkeitä. Tutkittavat valmisteet ovat polvi- ja kyynärtaipeisiin annosteltava magnesium voide (kosmeettinen valmiste, jossa magnesiumia 120 mg) ja vertailuvalmisteena toimiva suun kautta annosteltava magnesiumtabletti (ravintolisä, jossa magnesiumia 150 mg).

Magnesiumvoidetta annostellaan koepäivän aamuna 0-ajankohdan näytteenoton jälkeen välittömästi iholle seuraavasti: kolme pumppausta voidetta molempiin kyynärtaipeisiin kädellä levittäen ja kolme pumppausta voidetta molempiin polvitaipeisiin kädellä levittäen. Voide levitetään iholle kyynärtaipeeseen, sitä voidaan levittää annostelun nopeuttamiseksi myös kyynärvarteen ja hauiksen alueelle. Polvitaipeisiin annosteltava voide voidaan levittää osin myös pohkeiden ja takareiden alueelle annostelun nopeuttamiseksi. Voidetta ei saa jäädä annostelussa käytettävään käteen ja voiteen täytyy antaa imeytyä noin kymmenen minuuttia, ennen kuin kädet tai alueet saavat peittää vaatteilla. Voiteessa on hieman eteerisiä öljyjä, joka antaa viilentävän tunnun ja siksi sormia ei saa laittaa silmiin annostelun jälkeen ennen käsien pesua. Voidetta annostellaan siis yhteensä 12 pumppausta koepäivän aamuna välittömästi 0-verinäytteenoton jälkeen. Tutkimushenkilöstö

valvoo annostelun. Yksi pumppaus sisältää 10 mg magnesiumia, jolloin 12 pumppauksen määrä on 120 mg annosteluajankohtaa kohti.

Magnesiumtabletti annostellaan koepäivän aamuna välittömästi 0-verinäytteen oton jälkeen. Tabletin kanssa otetaan standardoitu lasillinen vettä (noin 2 dl).

Aamulla ennen koetta nautitaan normaali aamiainen noin klo 7.00 ja pyritään käymään aamulla wc:ssä ennen koepäivään tuloa. TÄRKEÄÄ: Viikkoa ennen sekä koepäivien aikana ja niiden välissä muiden magnesium- ja monivitamiinivalmisteiden käyttö ei ole sallittua.

Kokeen aikana otetaan 0 -ajankohdan näytteen lisäksi verinäytteet (4 ml) näytteenottajan toimesta koehenkilöiden käsivarresta seuraavasti: 30 minuutin, 60 minuutin, 2 tunnin, 3 tunnin, 4 tunnin, 6 tunnin, 8 tunnin, 12 tunnin ja 24 tunnin kuluttua annostelusta.

Koepäivänä nautitaan aamupalan lisäksi standardi lounas (maksetaan) 4 tunnin (klo 12.00) näytteenoton jälkeen. Tämän jälkeen iltapäiväkahvi tapahtuu 6 tunnin (klo 14.00) näytteenoton jälkeen. 12 tunnin näytteenoton jälkeen voi poistua kotiin, mutta raskas fyysinen liikunta ja hikoilu on kielletty koepäivien aikana. Seuraavana aamuna saavutaan paikalle ottamaan 24 tunnin näyte, jolloin paikalla oltava viimeistään klo 8.00.

MAHDOLLISET SEURATTAVAT SIVUVAIKUTUKSET

Koepäivän aikana erikseen annettavalle seurantalomakkeelle merkitään ylös kaikki terveydentilassa tai kokeesta johtuvat tai muut tuntemukset ja mahdolliset sivuvaikutukset sekä niiden kellonaika ja kesto. Näitä voivat olla, vaikka eivät varsinaisesti tutkittavista valmisteista johtuisikaan, mm. pääsärky, heikotus, huimaus, erilaiset vatsaoireet, allergiset oireet tms. Mikäli koepäivän aikana ilmaantuu sellaista huomattavaa tuntemusta, joka vaatii hoitoa, niin siitä on välittömästi kerrottava tutkimusta suorittavalle henkilöstölle, jotka tarvittaessa ohjeistaa ja ohjaa terveydenhoitajalle tai lääkärille.

Mikäli omasta tahdostaan haluaa lopettaa tutkimuksen, ei palkkiota kokeesta makseta. Mikäli keskeytyminen johtuu lääkärin, terveydenhoitajan, tutkimushenkilöstön toteamasta terveydellisestä syystä, palkkio maksetaan.

Tervetuloa mukaan!

SUOSTUMUS JA SITOUTUMINEN RAVINTOLISÄTUTKIMUKSEEN

Magnesiumin imeytyminen ravintolisävalmisteista

Minua on pyydetty osallistumaan ravintolisillä suoritettavaan magnesiumin imeytymistutkimukseen. Tutkimuksen toimeksiantaja on West Coast Pharma Finland Oy (jatkossa West Coast) ja tutkimuksen suorittamisesta (rekrytointi, näytteiden otto ja analyysit) vastaa ValiRx Finland Oy.

Olen saanut, lukenut ja ymmärtänyt tutkimuksesta kertovan ohjeistuksen. Siitä olen saanut riittävän selvityksen tutkimuksesta ja sen yhteydessä suoritettavasta tietojen keräämisestä, käsittelystä ja luovuttamisesta. Ohjeistus on annettu minulle myös suullisesti ja olen saanut riittävän vastauksen kaikkiin tutkimusta koskeviin kysymyksiini. Tiedot antoi

___ / ___ / 20 ___. Minulla on ollut riittävästi aikaa harkita osallistumistani tutkimukseen.

Kaikki minusta tutkimuksen aikana kerättävät tiedot käsitellään luottamuksellisina. Tutkimuksessa kerätyt tiedot koodataan siten, ettei henkilöllisyyden selvittäminen ole myöhemmin mahdollista ilman purkukoodia. Purkukoodi säilytetään suljettuna West Coast:n arkistossa.

Tässä tutkimuksessa kerättäviä tietoja voidaan käsitellä muualla kuin tiedot keränneen West Coast:n tiloissa ja laitteissa. Tällöin tiedot ovat koodatussa muodossa. Annan luvan siirtää tiedot tutkimuksen suorittamista varten Euroopan unionin alueella tai sen ulkopuolisiin maihin. Tutkimuksessa kerätyt tiedot voidaan tarvittaessa luovuttaa myös toisen yrityksen alkuperäistä tarkoitusta vastaavaan käyttöön esimerkiksi tilanteissa, joissa kaikki tai osa valmisteiden kehitystyöstä tehdään toisessa yrityksessä.

Tässä tutkimuksessa kerättävä tieto voi olla hyödyksi myös selvittäessä magnesium-ravintolisän uutta käyttötarkoitusta, josta tämän suostumuksen antamisen hetkellä ei ole tietoa. Hyväksyn, että minusta kerättäviä tietoja voidaan viranomaisen luvalla käyttää tällaiseen tarkoitukseen.

Ymmärrän, että osallistumiseni tähän tutkimukseen on täysin vapaaehtoista. Sitoudun olemaan mukana tutkimuksen loppuun saakka. Minulla on kuitenkin oikeus tutkimuksen aikana keskeyttää tutkimukseen osallistuminen omasta tahdostani. Siinä tapauksessa minulle ei makseta korvausta tutkimukseen osallistumisesta. Olen tietoinen siitä, että minusta keskeyttämiseeni mennessä kerätyt tiedot voidaan käyttää osana tutkimusaineistoa. Tutkimus voidaan keskeyttää myös koehenkilön terveydellisistä syistä.

Tämän tutkimuksen aineisto tutkittavine valmisteineen on luottamuksellinen ja siitä ei saa antaa tietoa muille osapuolille.

Allekirjoituksellani vahvistan osallistumiseni tähän tutkimukseen ja suostun vapaaehtoisesti tutkittavaksi.

Oulussa, 25.9.2013

Tunnistekoodi:

Tutkittavan allekirjoitus

Nimen selvennys

Syntymäaika

Osoite

Suostumus vastaanotettu

Janne Leino,
West Coast Pharma Finland Oy

Alkuperäinen allekirjoitettu tutkittavan suostumus sekä kopio tutkittavan tiedotteesta jäävät tutkimuksen järjestäjän ja suorittajan arkistoon. Tutkittavan tiedote ja kopio allekirjoitetusta suostumuksesta annetaan tutkittavalle.

Koehenkilöiden plasman magnesiumipitoisuus voiteen kerta-annosteluvaiheessa

Aikapiste	0	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
	P-Mg mmol/l									
Koehenkilö										
Mg01	0,85	0,79	0,77	0,81	0,85	0,81	0,80	0,84	0,84	0,85
Mg02	0,68	0,64	0,67	0,67	0,68	0,68	0,72	0,75	0,75	0,65
Mg03	0,85	0,83	0,85	0,87	0,88	0,89	0,93	0,88	0,89	0,86
Mg04	0,87	0,80	0,82	0,83	0,88	0,89		0,93		0,81
Mg05	0,80	0,85	0,81	0,81	0,86	0,85	0,82	0,92	0,88	0,84
Mg06	0,80	0,74	0,78	0,79	0,80	0,77	0,91	0,77	0,76	0,76
Mg07	0,83	0,78	0,80	0,78	0,81	0,80	0,85	0,84	0,83	
Mg08	0,81	0,79	0,81	0,81	0,85	0,87	0,83	0,82	0,88	0,75
Mg09	0,72	0,76	0,68	0,72	0,74	0,73	0,74	0,75	0,75	0,77

Koehenkilöiden plasman magnesiumipitoisuus tabletin kerta-annosteluvaiheessa

Aikapiste	0	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
	P-Mg mmol/l									
Koehenkilö										
Mg01	0,87	0,90	0,88	0,97	0,92	0,90	0,98	1,02	0,92	1,02
Mg02	0,76	0,71	0,73	0,77	0,82	0,81	0,79	0,90	0,85	0,86
Mg03	0,91	0,90	0,79	0,88	0,95	0,98	0,96	0,97	0,93	1,01
Mg04	0,93	0,93	0,97	0,95	0,99	0,98	0,99	0,96	0,98	0,94
Mg05	0,96	0,94	0,93	0,95	0,93	0,96	0,87	0,93	0,96	0,92
Mg06	0,87	0,90	0,88	0,92	0,99	0,92	0,95	0,90	0,92	0,93
Mg07	0,93	0,91	0,96	0,98	0,96	0,96	0,98	0,98	1,02	0,97
Mg08	0,97	0,95	0,91	0,95	0,96	1,02	0,99	0,98	0,99	0,89
Mg09	0,83	0,84	0,84	0,86	0,86	0,88	0,86	0,86	0,92	0,94

Koehenkilöiden plasman magnesiumipitoisuus viikon voiteen käytön jälkeen

Koehenkilö	Mg01	Mg02	Mg03	Mg04	Mg05	Mg06	Mg07	Mg08	Mg09
P-Mg mmol/l	0,93	0,75	0,91	0,93	0,84	0,82	0,79	0,87	0,77