

Μαν

(ισοζύγιο, διαταραχές και διαταραχών)

Μαγνήσιο: «το ξεχασμένο κατιόν»

Μυρτώ Γιαννοπούλου
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α'
Νεφρολογικό Τμήμα «Αντώνιος Γ. Μπίλλης»
Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

Nehemiah Grew



ΜΑΓΝΗΣΙΟ - ΧΗΜΙΚΗ ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ

ΑΤΟΜΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ: 12

ΣΘΕΝΟΣ: 2

ΑΤΟΜΙΚΟ ΒΑΡΟΣ: 24,3

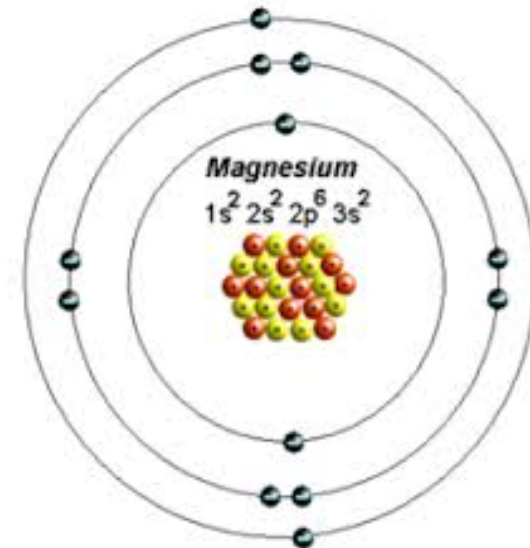
$1 \text{ mmol} = 2 \text{ mEq} = 24,3 \text{ mg}$

Φυσιολογικά επίπεδα ορού:

0,65-0.90 mmol/L ή

1,30-1,80 mEq/L ή

1,55-2,15 mg/dl



Willey Glover Denis (1920)

Μαγνήσιο

- 8^ο κατά σειρά ποσότητας στοιχείο στη γη
- 4^ο κατιόν στον οργανισμό (Na, K, Ca)
- 2^ο κατιόν στον ενδοκυττάριο χώρο (K)
- **Ρόλος:**
 - σταθερότητα κυτταρικών μεμβρανών
 - ενεργειακό μεταβολισμό των κυττάρων
 - νευρομυική αγωγιμότητα
 - δραστικότητα των διαύλων ασβεστίου
- Συνένζυμο σε > 600 κυτταρικών αντιδράσεων
- <http://www.metacyc.org>

Κυτταρικοί μεταφορείς μαγνησίου

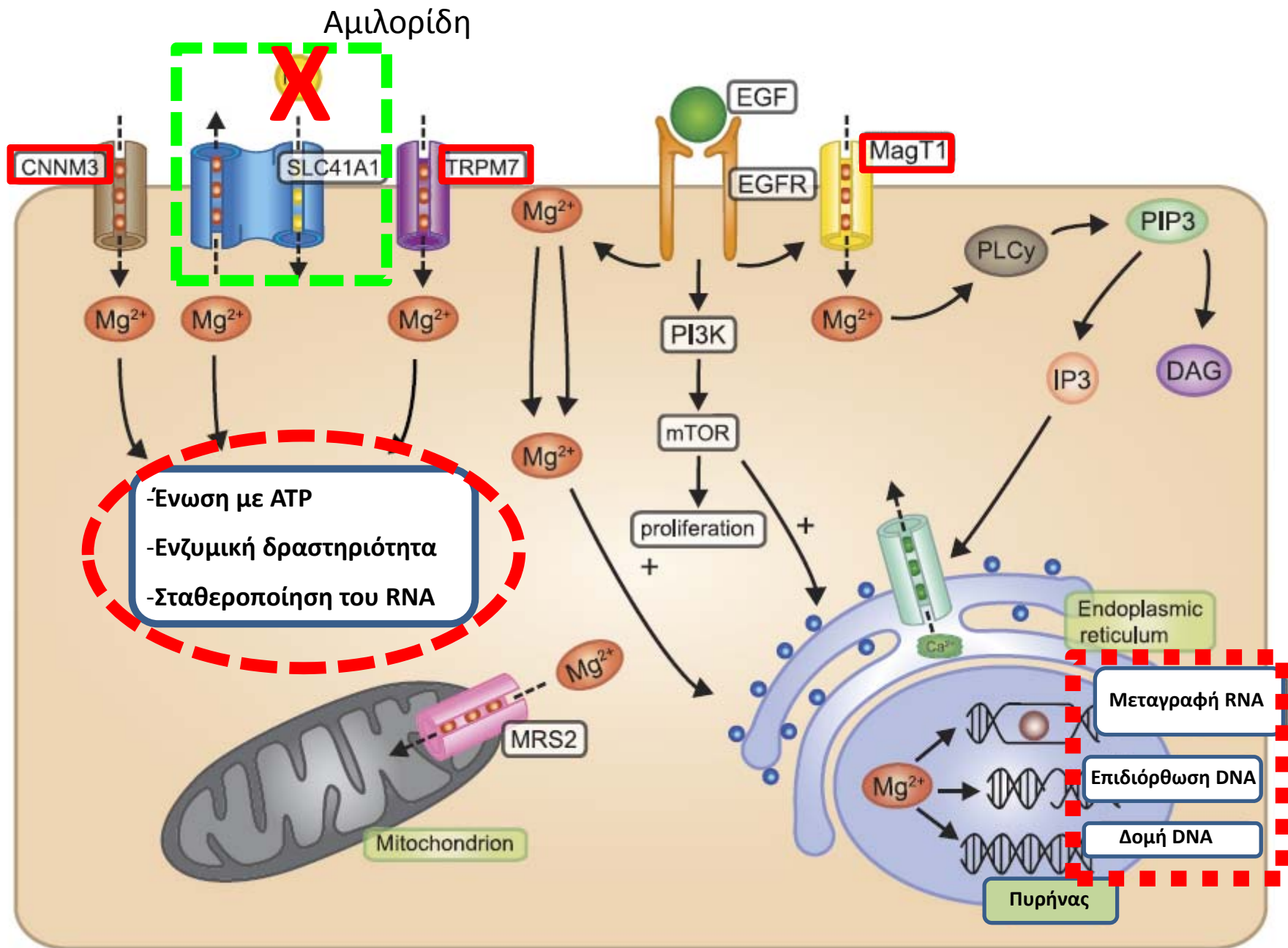
Name	Membrane	Expression	Permeability	Mechanism	Disease
<i>General Mg²⁺ transporters</i>					
TRPM7	Plasma membrane	Ubiquitous	Ba>Ni>Mg>Ca	Channel	
MagT1	Plasma membrane	Ubiquitous	Mg>Ba>Fe=Cu	Channel	X-MEN syndrome
SLC41A1	Plasma membrane	Ubiquitous	Mg>Sr>Fe>Ba>Cu	Exchanger	Nephronophthisis-like
SLC41A2	Golgi membrane	Ubiquitous	Mg>Ba>Ni>Ca	Exchanger	
CNNM3	Plasma membrane	Ubiquitous	Mg>Fe>Cu>Co	Transporter?	
MRS2	Mitochondrial membrane	Ubiquitous	Mg>Ni	Channel	
<i>Tissue-specific Mg²⁺ transporters</i>					
TRPM6	Apical plasma membrane	Kidney, intestine	Ba>Ni>Mg>Ca	Channel	Hypomagnesemia secondary hypocalcemia
CNNM1	?	Brain	Cu>Mg?	?	
CNNM2	Basolateral plasma membrane	Kidney	Mg>Sr>Zn>Cd	Transporter? Sensor?	Hypomagnesemia with seizures and mental retardation
CNNM4	Basolateral plasma membrane	Intestine	Mg	Exchanger?	Jallili syndrome

TRPM7: Transient receptor potential melastatin type 7

MagT1: Magnesium transporter 1

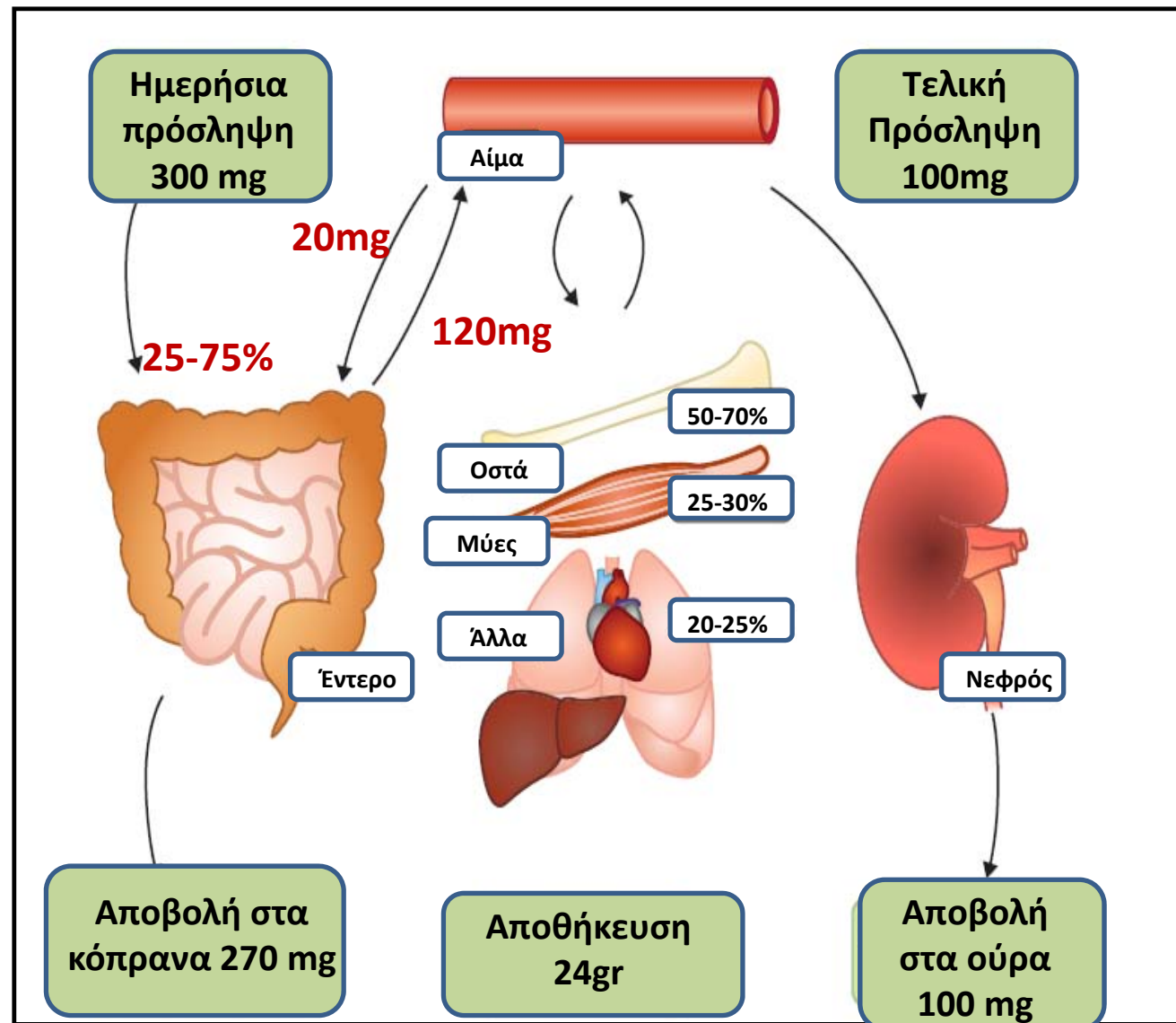
SLC41A1: Solute carrier 41 Type 1

CNNM2: cyclin M2



Μαγνήσιο: ομοιόσταση

Φρέσκα λαχανικά
Ξηροί καρποί
Όσπρια
Μη επεξεργασμένα
δημητριακά
Κόκκινο κρέας



Αρνητικό ισοζύγιο επί λήψεως <100 mg ημερησίως (ΗΠΑ)

Physiol Rev 95: 1-46, 2015

Κατανομή Μαγνησίου

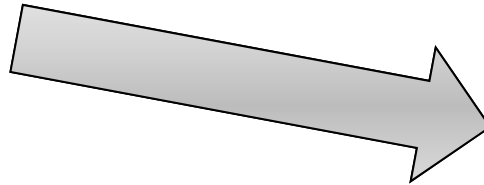
1% εξωκυτταριο

99%
Ενδοκυτταρια

67%
Οστά
(Υδροξυαπατίτης)

20-25%
Μυς

18-20%
Μαλακοι ιστοί



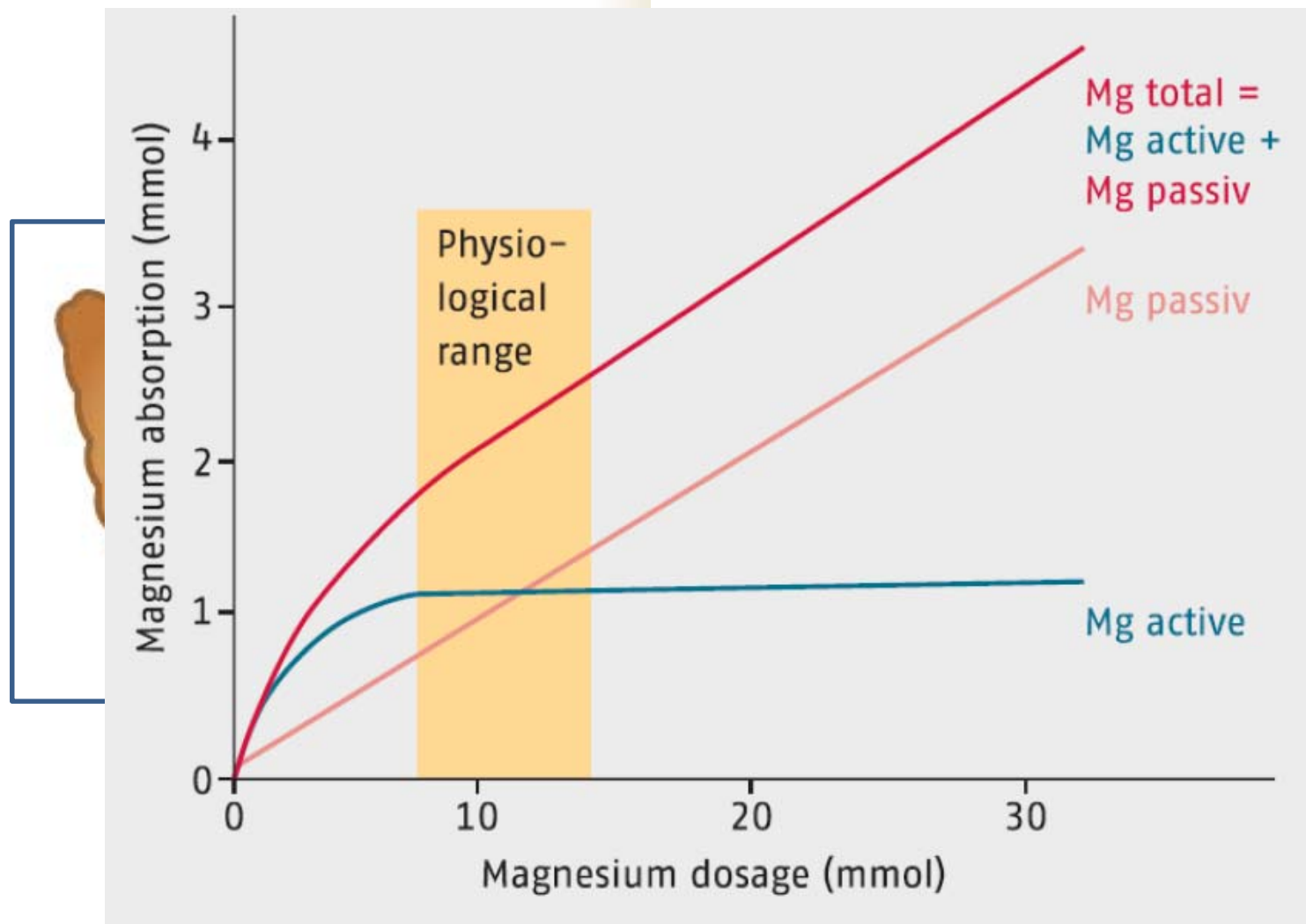
25-30 gr

60% ιονισμένο

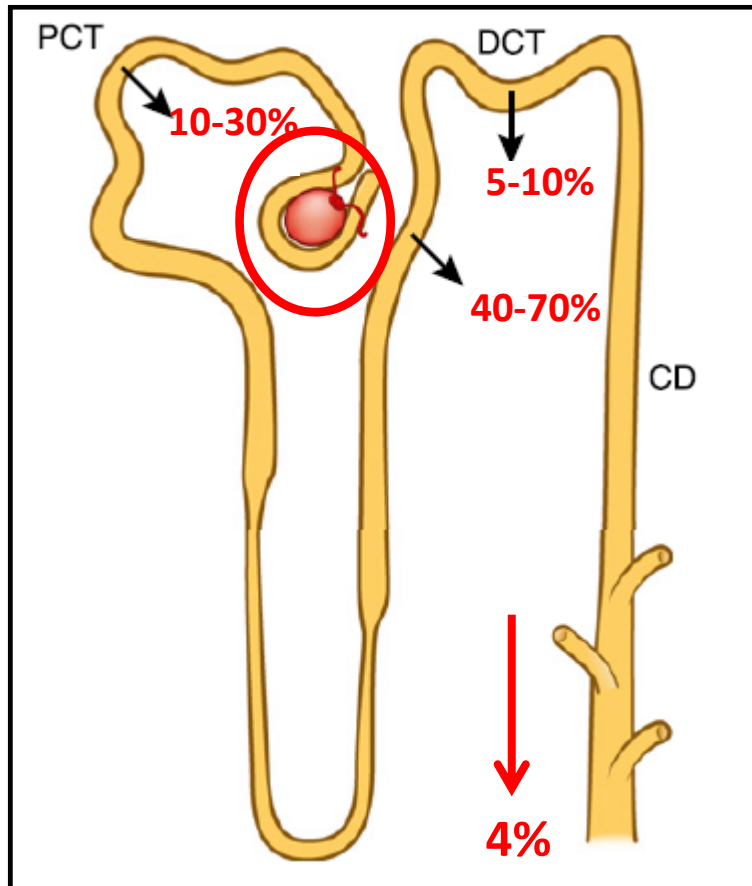
30% λευκώματα

10% με ανιόντα

Μαγνήσιο: εντερική απορρόφηση



Επαναρρόφηση μαγνησίου



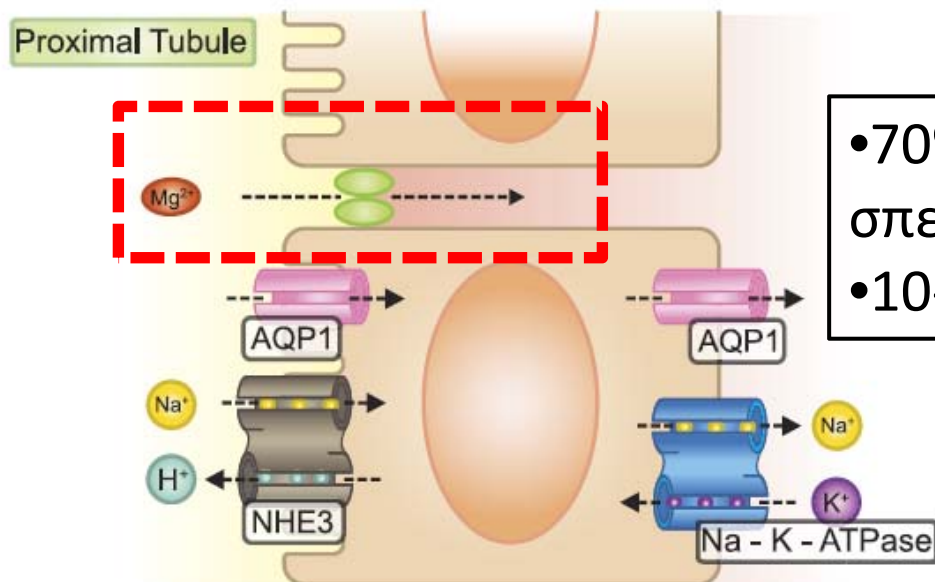
70% διηθείται στο σπείρμα, καθώς το 30% είναι συνδεδεμένο με αλβουμίνη

10-30% → εγγύς εσπειραμένο (παρακυττάρια)

40-70% → παχύ ανιόν σκέλος αγκύλης Henle

5-10% → άπω εσπειραμένο

Επαναρρόφηση μαγνησίου εγγύς εσπειραμένο

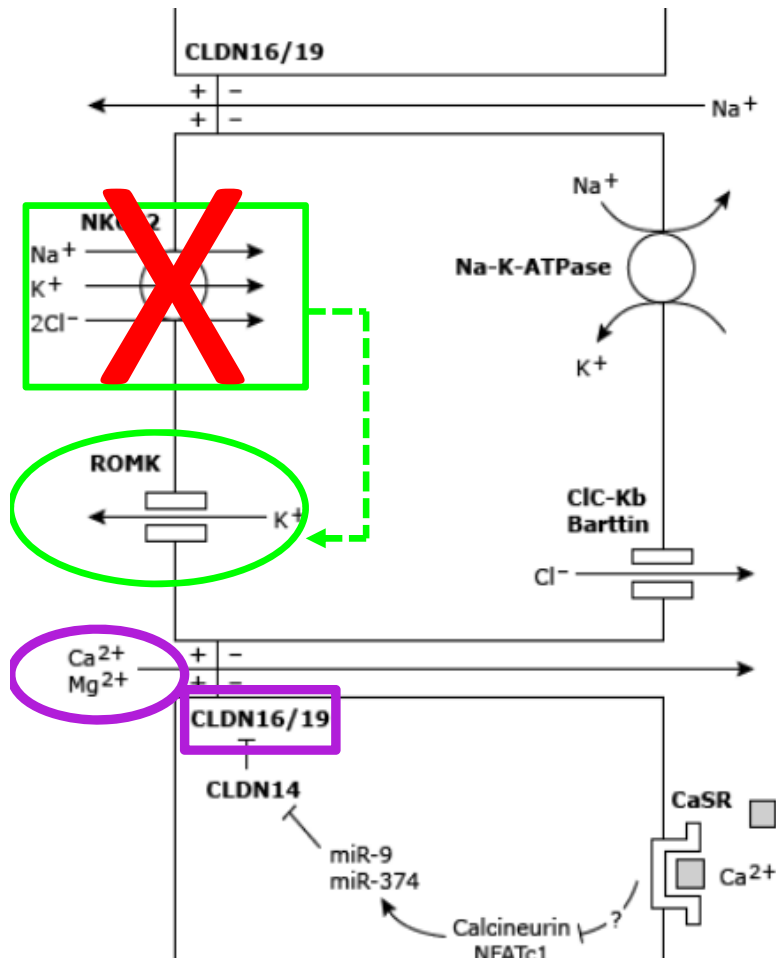


- 70% διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα
- 10-30% επαναρρόφηση Mg στο εγγύς

- επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς (AQP1) → επαναρρόφηση νερού και επομένως Mg
- Έτσι, η απορρόφηση του Mg γίνεται προς το τελευταίο τμήμα του εγγύς
- (Κλίση συγκέντρωσης Mg αυλού > Mg διάμεσου)
- Παρακυτταρική μετακίνηση Mg

Επαναρρόφηση μαγνησίου

Παχύ ανιόν σκέλος αγκύλης Henle (φλοιώδες)



70% της επαναρρόφησης Mg με παρακυττάρια με κύρια δύναμη την κλίση ηλεκτρικού δυναμικού διαμέσου του $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ και των καναλιών ROMK

→ φουροσεμίδη μειώνει την επαναρρόφηση Mg

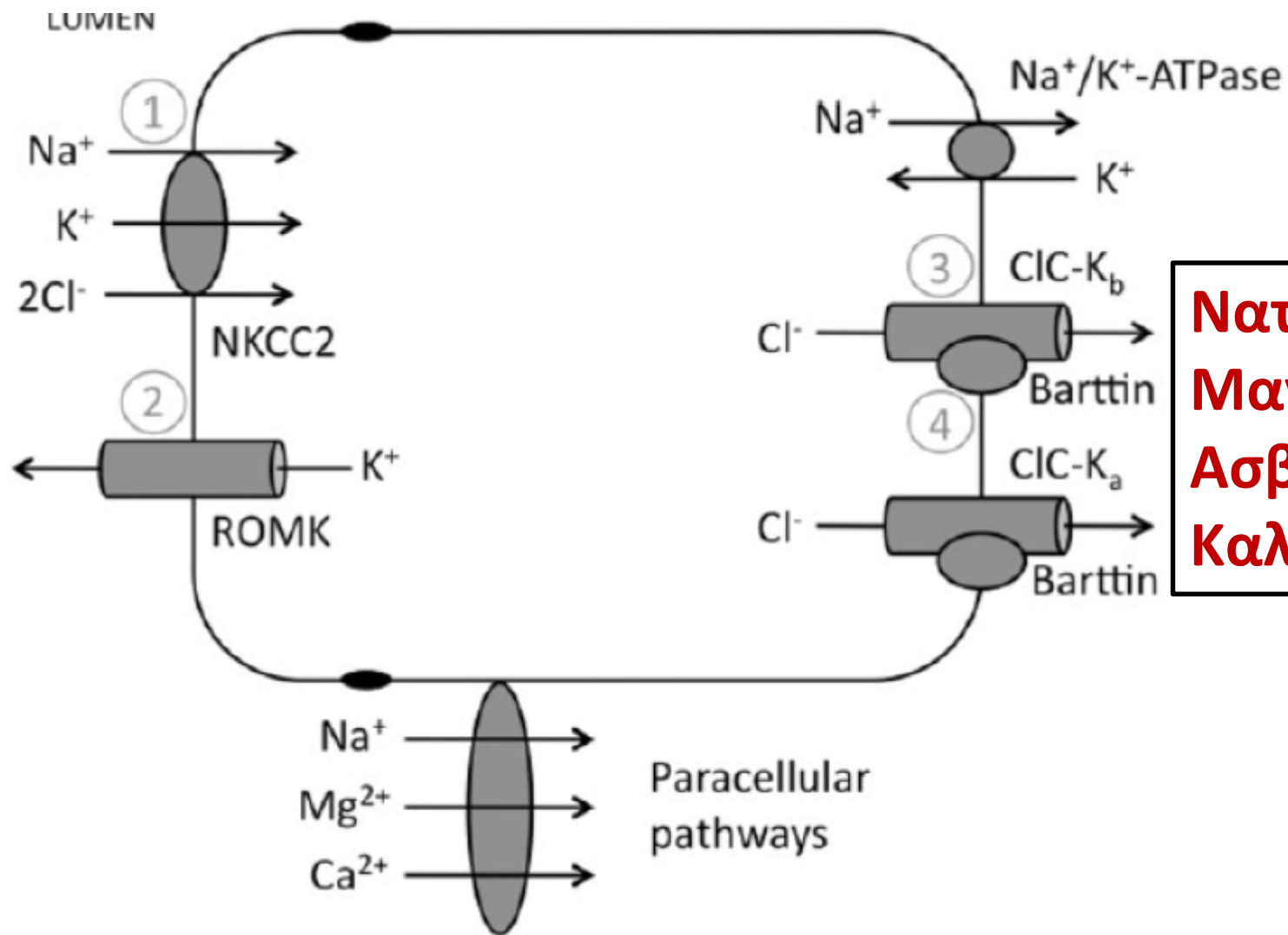
Κλαυδίνες 16,19-σύμπλεγμα που εξασφαλίζει την εκλεκτικότητα της παρακυττάριας οδού

Μεταλλάξεις των κλαουδινών 16,19



Οικογενή υπομαγνησισαιμία με υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση

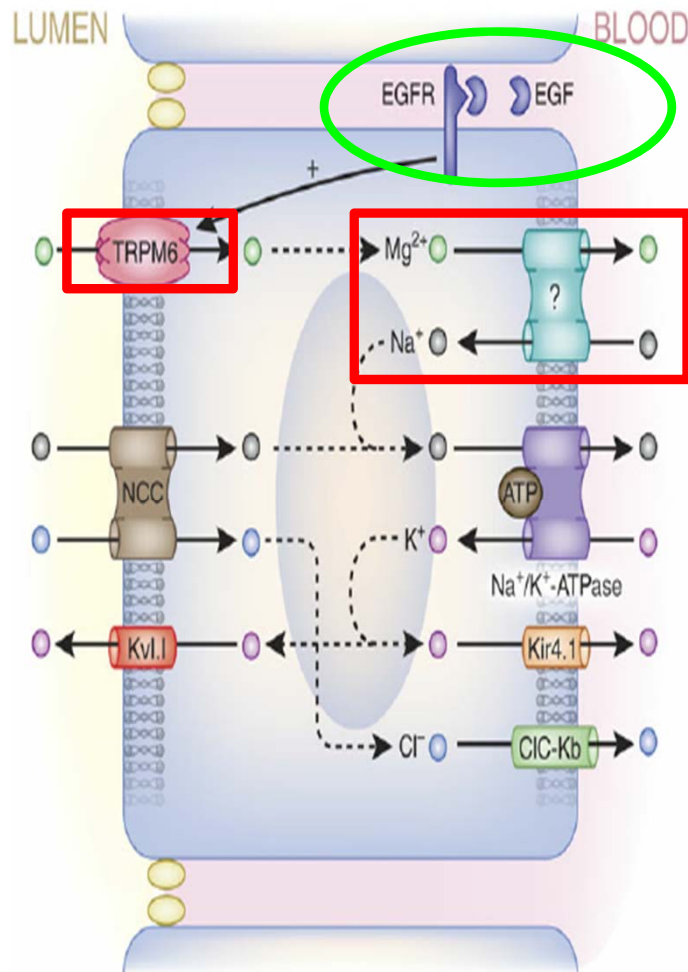
Σύνδρομο Bartter



Νατριούρηση
Μαγνησιουρία
Ασβεστιουρία
Καλιουρία

Επαναρρόφηση μαγνησίου

Άπω εσπειραμένο σωληνάριο



Έμμεση αναστολή ROMK με αλδοστερόνη
ή των ENaC με αμιλορίδη

- 5-10% επαναρρόφηση με **ενεργό διακυτταρικό μηχανισμό**
- Δίαυλοι της μελαστίνης 6 (**TRPM**-transient receptor potential channel melastatin type 6) στην κορυφή της μεμβράνης
- Η δημιουργία των καναλιών αυτών ελέγχεται από την ινσουλίνη και τον επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
- Η εξώθηση στο αιματικό διαμέρισμα γίνεται μέσω ενός αντιμεταφορέα Na-Mg το SLC41A1
- Μεταλλάξεις του SLC41A1 → **φαινότυπο όμοιο με της νεφρονόφθισης**

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ

↑ Επαναρρόφησης

- Υπομαγνησισαιμία
 - PTH
 - Ινσουλίνη
 - Γλυκαγόνο
 - ADH
 - Θυροξίνη
 - Αλδοστερόνη
 - Αμιλορίδη
 - Μεταβολική αλκάλωση (?)
 - EGF (επιδερμικός αυξητικός παράγοντας)
- energoποιούν
τη Na-K- 2Cl

↓ Επαναρρόφησης

- Υπερμαγνησισαιμία
- Υπερασβεστιαμία
- Υποφωσφαταιμία
- Υποκαλιαιμία
- Μεταβολική οξέωση
- Διουρητικά (αγκύλης, θειαζιδικά)
- Ανιονικά αντιμικροβιακά (αμινογλυκοζίδες, αμφοτερικίνη)
- Σισπλατίνη
- Αναστολείς της καλσινευρίνης
- Αλδοστερόνη

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

Υπομαγνησισαιμία

- Όταν Mg ορού < 1,7 mg/dl (ολικό μαγνήσιο)
- Κλινικές εκδηλώσεις όταν < 1,2 mg/dl
- 12-15% των νοσηλευομένων
- 50% ασθενών ΜΕΘ
- Υποεκτιμάται: τα επίπεδα του ορού δεν αντικατοπτρίζουν το ισοζύγιο Mg
- Η ενδοκυττάρια υπομαγνησισαιμία προκαλεί τις διαταραχές και άλλων ιόντων (K^+ , Ca^{2+})
- Η διακυττάρια συγκέντρωσή του καθώς μεταξύ των ιστών μετακίνηση του Mg είναι μη γραμμική και εξαιρετικά πολύπλοκη
- Συνυπάρχει συνήθως με υποκαλιαιμία, υπασβεστιαϊμία ή μεταβολική αλκάλωση

Υπομαγνησισαιμία

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

**Στο 80% των ασθενών υπήρχαν περισσότεροι
του ενός παράγοντες για την εμφάνιση της
υπομαγνησισαιμίας**

$$\text{FEMg} = 100 * (\text{UrineMg} * \text{PlasmaCr}) / (0.7 * \text{PlasmaMg} * \text{UrineCr})$$

Input:

Urine Mg		mg/dL	▼
Plasma Mg		mg/dL	▼
Urine Cr		mg/dL	▼
Plasma Cr		mg/dL	▼

Result:

FE Mg		%	▼
Decimal Precision:	0	▼	

Reset form

Κλασματική απέκκριση mg **>5%**, νεφρική απώλεια μαγνησίου

Κλασματική απέκκριση mg **<2%**, εξωνεφρικά αίτια υπομαγνησισμίας

Elisaf et al Mag Res 1997

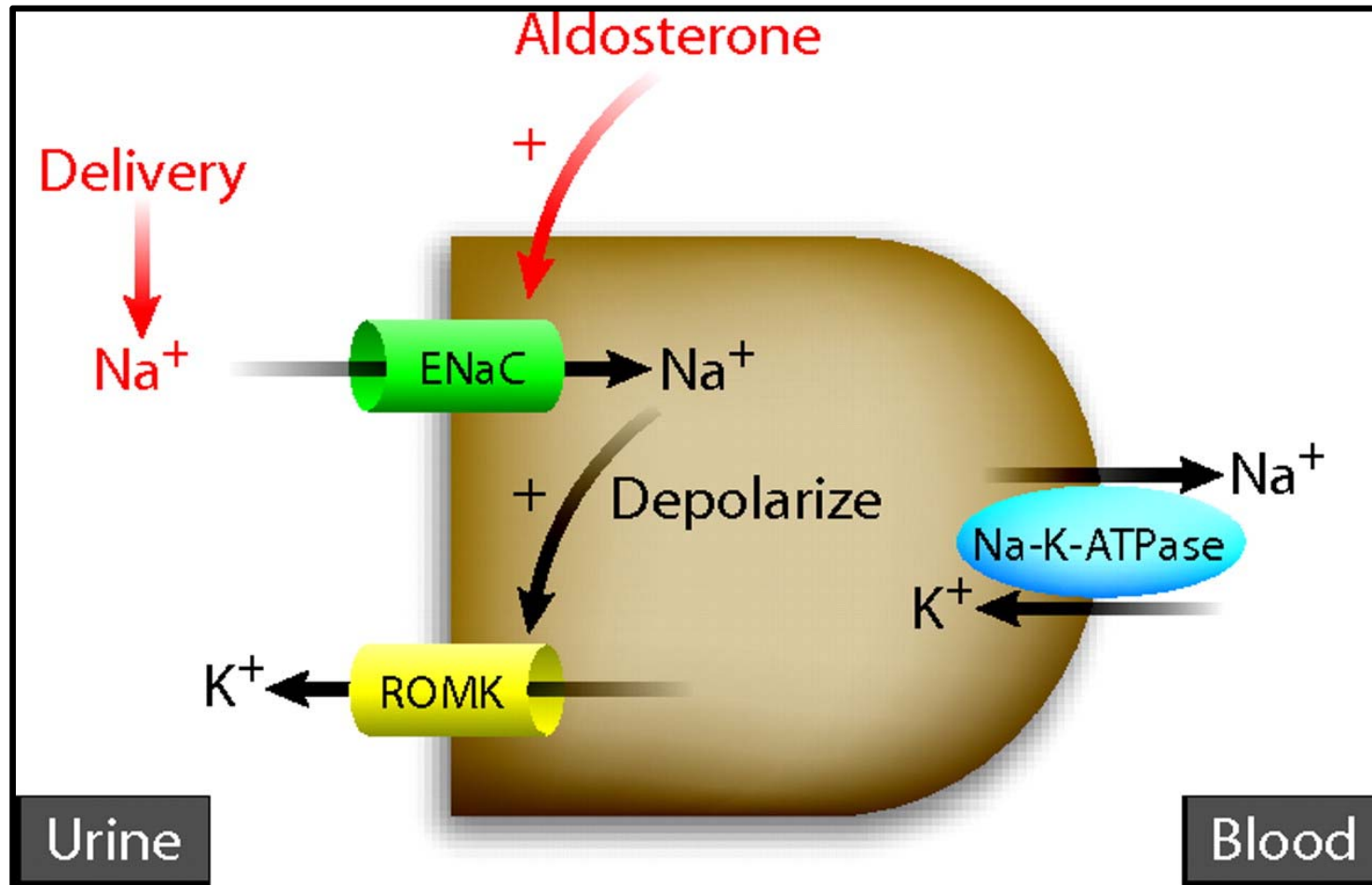
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΥΠΟΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑΣ

Νευρομυικό	Καρδιαγγειακό	ΚΝΣ	Μεταβολικές
• Αδυναμία • Τρόμος • Μυικοί ινιτισμοί • Τετανία • Θετικό Chvostek • Θετικό Trousseau • Δυσφαγία	• Αρρυθμία • Τοξικός δακτυλιτισμός • Torsades de pointe • Επέκταση OEM • διεύρυνση QRS - παράταση PR - αναστροφή T - κύμα U	• Κατάθλιψη • Διέγερση • Ψύχωση • Νυσταγμός • Σπασμοί	• Υποκαλιαιμία • καλιουρία • Υπασβεσταιμία • αντίσταση PTH • ↓ έκκριση PTH

Υποκαλιμία και Υπομαγνησισαιμία

- > 50% της κλινικά σημαντικής υποκαλιμίας υπάρχει ταυτόχρονα και υπομαγνησισαιμία
- Η υποκαλιμία που συνυπάρχει με υπομαγνησισαιμία είναι ανθεκτική στη θεραπεία μόνο με χορήγηση K^+
- Κλινικά πιο συχνά εμφανίζεται σε άτομα που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά

Μηχανισμός Πρόκλησης Υποκαλιαιμίας απο Υπομαγνησισαιμία



Κάλιο και Μαγνήσιο

ενδοκυττάριο Mg^{2+}

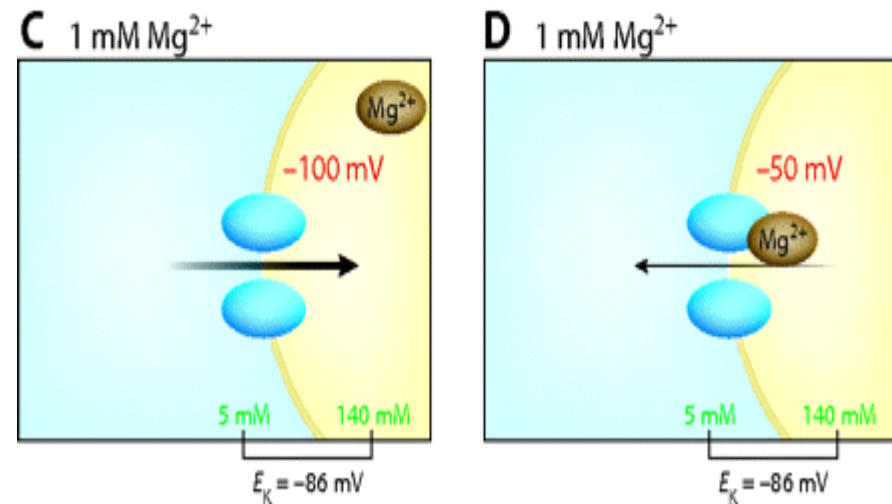
→ μπλοκάρει το κανάλι ROMK

→ δεν επιτρέπεται η έξοδος του K^{+}

Χαμηλό ενδοκυττάριο Mg^{2+}

→ αυξημένη δραστηριότητα του ROMK

→ εκροή K^{+} προς τον εξωκυττάριο χώρο



Μηχανισμός Πρόκλησης Υποκαλιαιμίας απο Υπομαγνησισαιμία

$$\text{Outward ROMK conductance} \times \text{Driving force} = \text{Potassium secretion}$$

Magnesium replete	+	++	++
-------------------	---	----	----

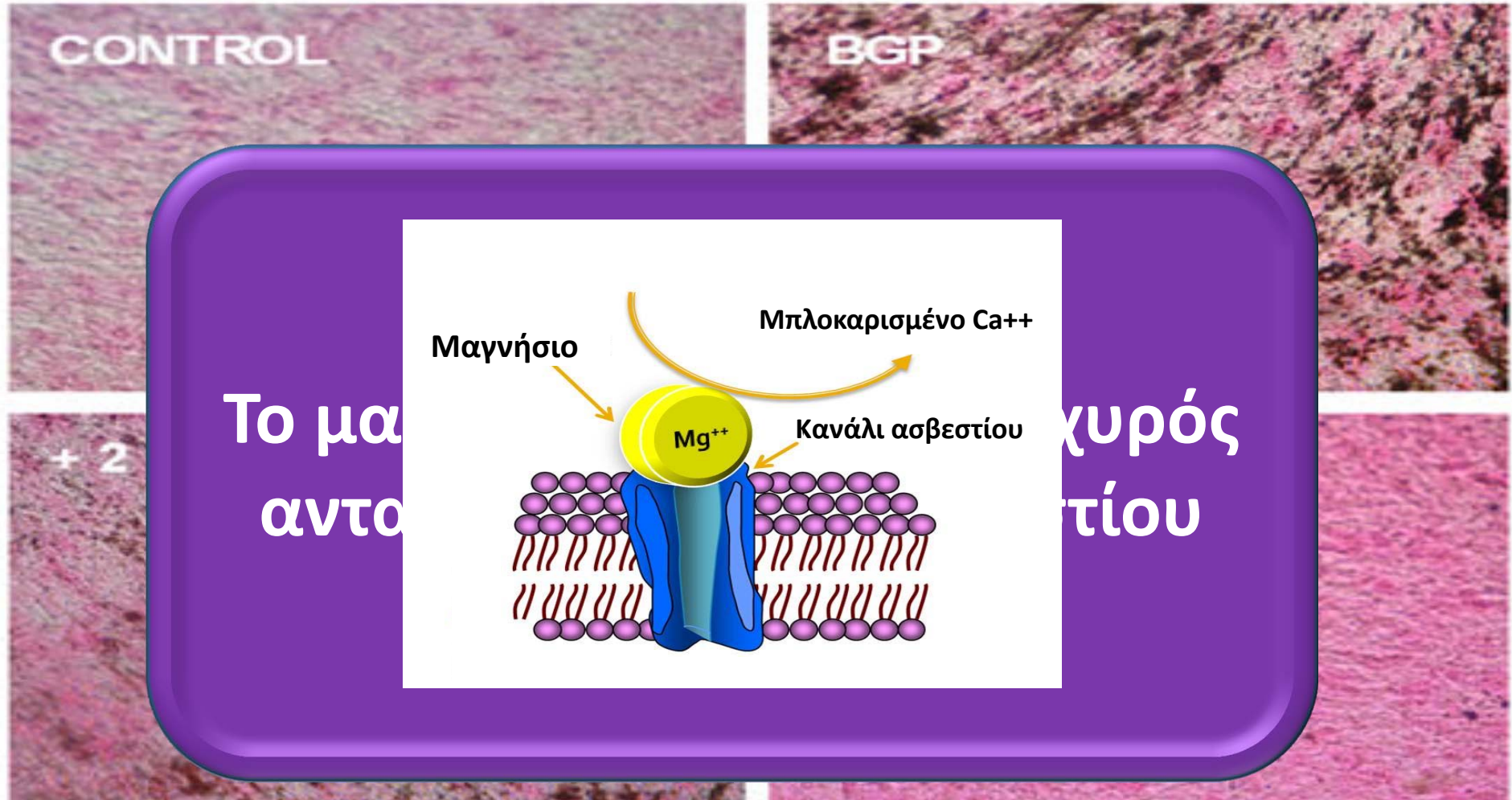
Magnesium deficient			
Alone	++	+	++
+ Sodium delivery	++	++	++++
+ Aldosterone	++	++	++++

ΧΡΟΝΙΑ ΕΛΛΕΙΨΗ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

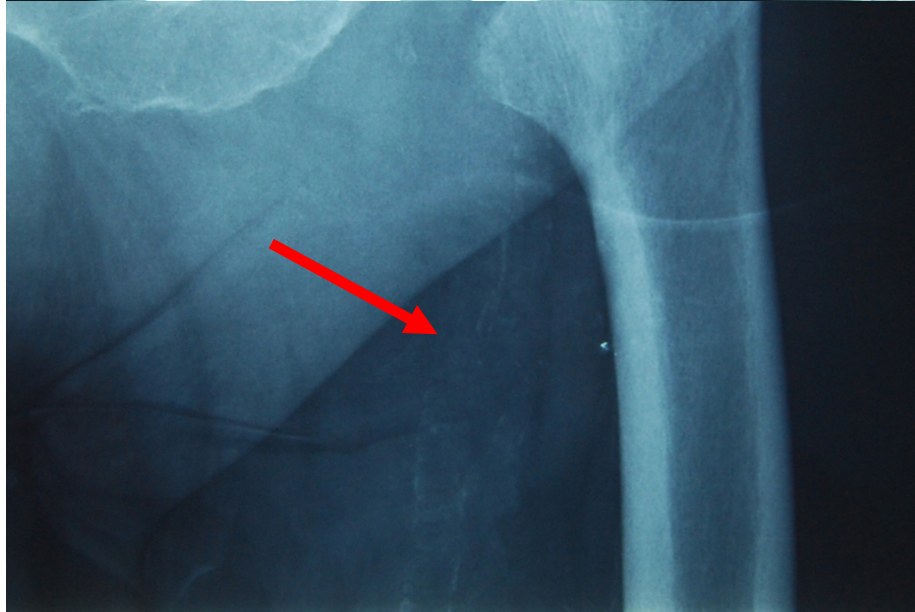
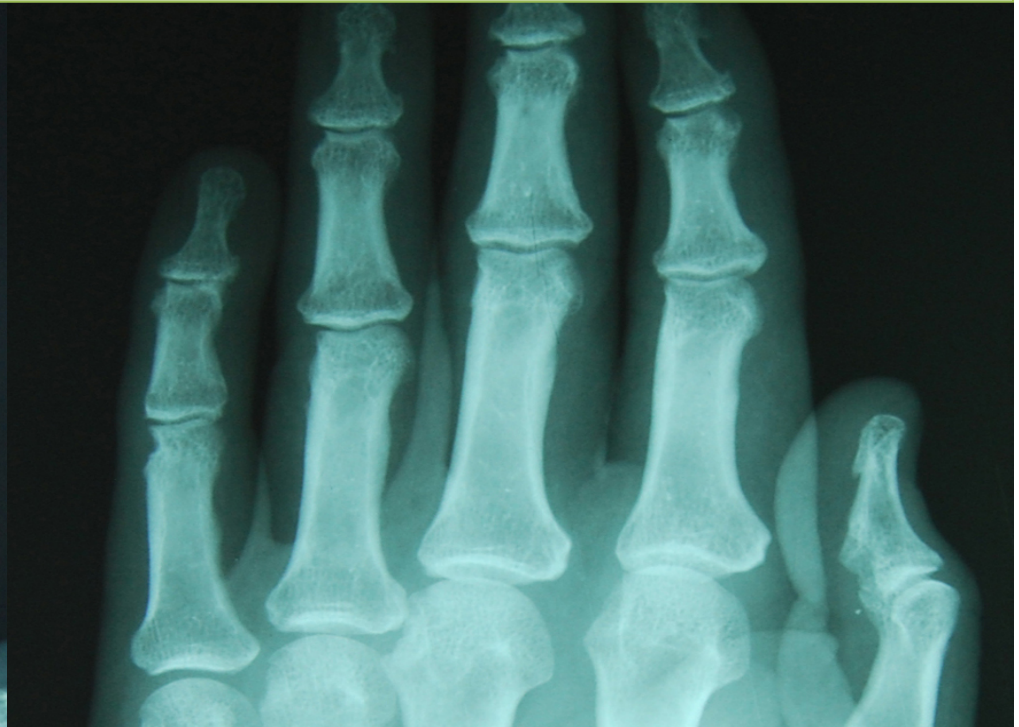
Χρόνια έλλειψη μαγνησίου:

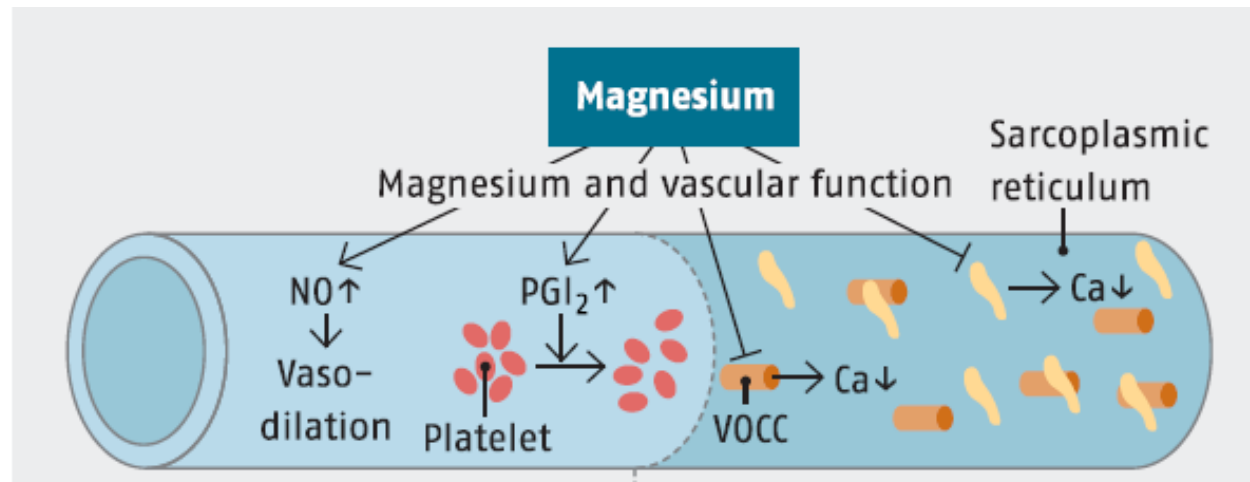
- υπέρταση, επασβεστώσεις αγγείων, αθηρωματική νόσος
- σακχαρώδης διαβήτης 2, μεταβολικό σύνδρομο
- οξειδωτικό στρες
- λιθίαση ουροποιητικού
- ημικρανίες, κρίσεις βρογχικού άσθματος
- διαταραχές της ανοσίας κ.ά

ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΕΩΝ ΜΕ ΦΩΣΦΟΡΟ ΚΑΙ ΕΝ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΕΞΑΦΑΝΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ



ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ





Δράση στο ενδοθήλιο

- ↑ Αγγειοδιαστολή
- ↓ Συσσώρευση αιμοπεταλίων

Δράση στα λεία μυικά κύτταρα

- Χάλαση
- Αγγειοδιαστολή
- Μείωση αγγειακών αντιστάσεων

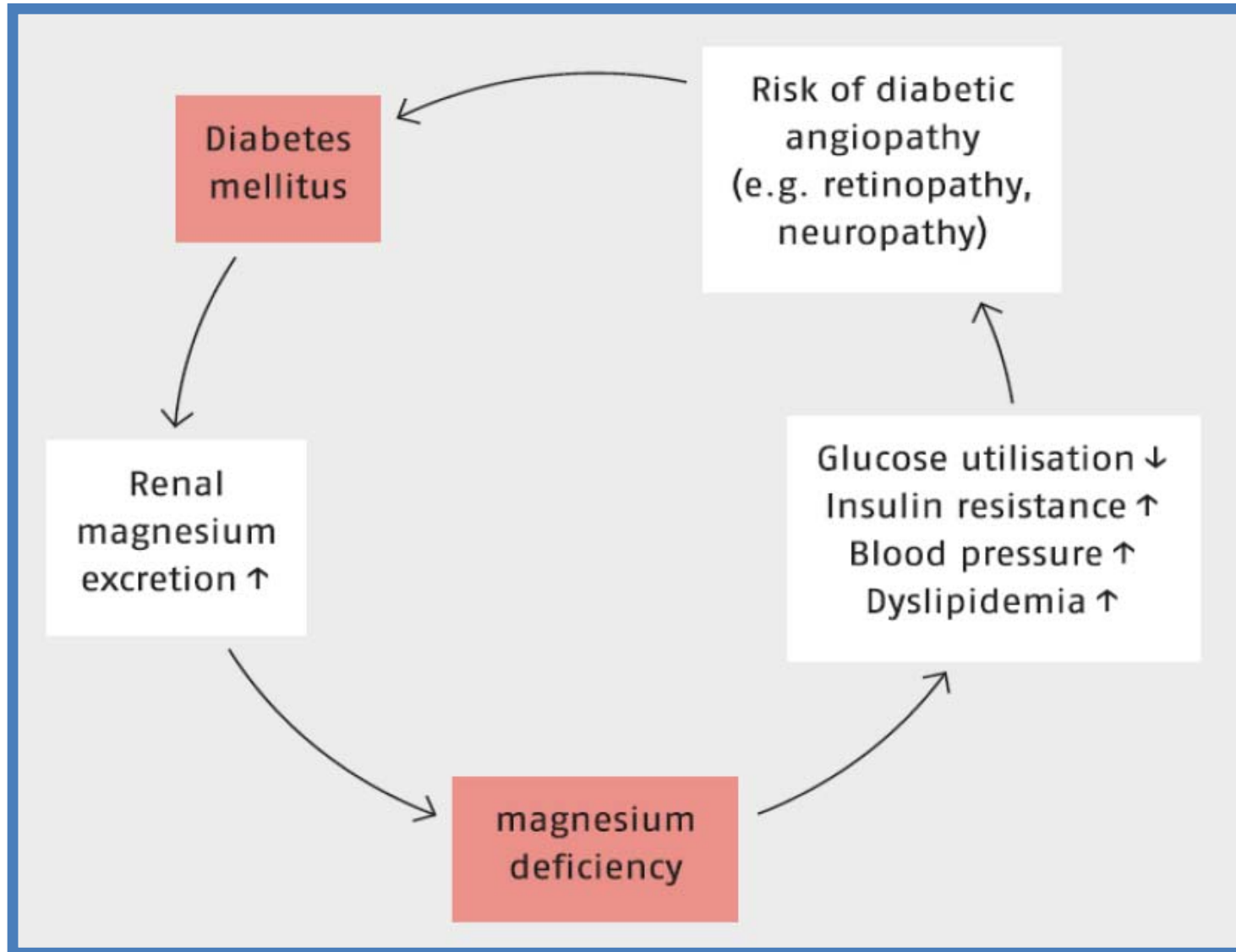
Πιθανοί μηχανισμοί

- Ενεργοποίηση της NO συνθετάσης
- Μείωση φλεγμονής
- ↑ $PG I_2$

Πιθανοί μηχανισμοί

- Μείωση δραστικών καναλιών ασβεστίου
- Μείωση ελευθέρωσης ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο

ΣΔ και υπομαγνησισαιμία



Θεραπεία υπομαγνησισαίμιας

Θεραπεία υπομαγνησισμίας

- Αναζήτηση αιτίου (ιστορικό, κλασματική απέκκριση Mg)
- Εκτίμηση και θεραπεία τυχόν συνοδών ελλειμμάτων K^+ , Ca^{2+}
- Ειδική θεραπεία

Κλασματική απέκκριση mg **>5%**, νεφρική απώλεια μαγνησίου

Κλασματική απέκκριση mg **<2%**, εξωνεφρικά αίτια υπομαγνησισμίας

Θεραπεία ήπιας υπομαγνησισαιμίας (0,5-0,75mmol/L)

- Τροφές πλούσιες σε μαγνήσιο
- Χορήγηση στοιχειακού Mg^{++} από το στόμα 6-10 mmol (150-250mg/day)
- Ασπαρτικό Mg^{++} (Trofocard) 5 mmol Mg^{++} σε δόση 1 X 3 /ημ
- Πόσιμο πιντολικό Mg^{++} (Mag2) 4.15 mmol Mg^{++} /10 ml σε δόση 1 X 3 ημερησίως
- **Παρενέργεια των σκευασμάτων Mg^{++} → διάρροια**

➤ επί νεφρικών απωλειών: καλιοσυντηρητικά διουρητικά + Βιτ. D

➤ μεταμοσχευμένοι: 100 – 200 mg ημερησίως

Θεραπεία σοβαρής υπομαγνησιαιμίας (<0,5mmol/l)

- Χορήγηση Mg^{++} IV για 3-7 μέρες
- 10 mmol Mg^{++} σε 1 lt ορού σε 12 h
- Amp ασπαρτικού Mg^{++} (Trofocard) περιέχουν 2.5mmol Mg^{++} /5 ml
- Amp πιντολικού Mg^{++} (Mag2) περιέχουν 2.8 mmol Mg^{++} /10 ml
- Amp Magnesium sulfate περιέχουν 10.2 mmol Mg^{++} /10 ml

Ασθενείς ΜΕΘ - μη δυνάμενοι να σιτισθούν – παρεντερική διατροφή - συρίγγια

➤ 8-10 mmol ημερησίως

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (αμιλορίδη, α-ALDO)

➤ υποMg οφειλόμενη σε διουρητικά

➤ σ. Bartter, σ. Gitelman

Θεραπεία σοβαρής υπομαγνησισαιμίας (2)

- Κατά τη διάρκεια της χορήγησης πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του Mg^{++} στον ορό τα οποία δεν πρέπει να υπερβούν τα 2.5 meq/L (1.25 mmol/L)
- Πρέπει να ελέγχονται τα τενόντια αντανακλαστικά κατά τακτικά χρονικά διαστήματα (η μείωσή τους είναι μια πρώιμη ένδειξη βαριάς υπερμαγνησισαιμίας)

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΦΟΡΤΙΣΗΣ

Χορηγείται διάλυμα που περιέχει 30 mmol (720 mg) μαγνησίου ενδοφλεβίως εντός 8 ωρών και προσδιορίζεται η ποσότητα του αποβαλλόμενου με τα ούρα μαγνησίου τις επόμενες 24 ώρες

- αποβαλλόμενη ποσότητα είναι **<70-80% (20-25 mmol)**: μειωμένη ποσότητα μαγνησίου στον οργανισμό
- αποβαλλόμενη ποσότητα είναι **>90% (27 mmol)**: αποθήκες του οργανισμού είναι πλήρεις

Υπερμαγνησισαιμία

Είναι σπάνια και συνήθως ιατρογενής διαταραχή

Αίτια υπερμαγνησιαιμίας

- Νεφρική ανεπάρκεια → 10-15% των νοσηλευομένων με ΧΝΝ
- Παρεντερική χορήγηση μαγνησίου (πχ χορήγηση σε προεκλαμψία)
- Per os χορήγηση Mg ιδίως σε ΧΝΝ
- Καθαρτικά, κλύσματα μαγνησίου
- Άλλα αίτια:
 - 1παθής υπερπαραθυρεοειδισμός
 - διαβητική κετοξέωση
 - υπερκαταβολικές καταστάσεις
 - λίθιο

Όταν χορηγούνται συμπληρώματα Mg (PO, IV, κλύσμα) ή σε ΧΝΑ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΥΠΕΡΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑΣ

Ήπια	<3.6mg/dl	Ασυμπτωματική
Μέτρια	4.8-7.2 mg/dl	Υπνηλία Λήθαργος Ναυτία έμετοι Μειωμένα αντανακλαστικά Πονοκέφαλος
Σοβαρή	7.2-12mg/dl	Υπασβεσταιμία Απουσία αντανακλαστικών Υπόταση Βραδυκαρδία
Πολύ σοβαρή	>12mg/dl	Τετραπληγία Άπνοια κολποκοιλιακός αποκλεισμός Καρδιακή ανακοπή Αναπνευστική ανεπάρκεια

Θεραπεία υπερμαγνησισαιμίας

Φυσιολογική νεφρική λειτουργία

- Διακοπή σκευασμάτων μαγνησίου
- Χρήση διουρητικών (αγκύλης ή θειαζίδες)

eGFR 15-45 ml/min/ 1.73 m²

- Διακοπή σκευασμάτων μαγνησίου
- IV N/S 0.9% και χρήση διουρητικών (αγκύλης ή θειαζίδες σε μεγαλύτερες δόσεις)

eGFR <15 ml/min/ 1.73 m²

- Αιμοκάθαρση (ιδίως σε βαριά συμπτωματική υπερμαγνησισαιμία)
- IV ασβέστιο 100-200 mg σε 5-10 λεπτά (ανταγωνιστής μαγνησίου)

<<Κάλλιον το Προλαμβάνειν ή το Θεραπεύειν>>

Ιπποκράτης 460-377π.Χ, Πατέρας της Ιατρικής