

هیپومنیزیمی

موارد خاص

۲۸ خرداد ۱۴۰۳

هیپومنیزیمی علل متعددی دارد. در جدول زیر فهرست تقریبا کاملی از آن علل ذکر شده است:

Causes of Hypomagnesemia

I. Impaired intestinal absorption

- A. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia (TRPM6 mutations)
- B. Malabsorption syndromes
- C. Vitamin D deficiency
- D. Proton pump inhibitors

II. Increased intestinal losses

- A. Protracted vomiting/diarrhea
- B. Intestinal drainage, fistulas

III. Impaired renal tubular reabsorption

- A. Genetic magnesium-wasting syndromes
 - ۱. Gitelman's syndrome
 - ۲. Bartter's syndrome
 - ۳. Claudin ۱۶ or ۱۹ mutations
 - ۴. Potassium channel mutations (Kv۱.۱, Kir۴.۱)
 - ۵. Na⁺,K⁺-ATPase γ -subunit mutations (FXDY۲)
- B. Acquired renal disease
 - ۱. Tubulointerstitial disease

ϳ. Postobstruction, ATN (diuretic phase)

ϳ. Renal transplantation

C. Drugs and toxins

ϱ. Ethanol

ϳ. Diuretics (loop, thiazide, osmotic)

ϳ. Cisplatin

Ͽ. Pentamidine, foscarnet

␣. Cyclosporine

Ͽ. Aminoglycosides, amphotericin B

␣. Cetuximab

D. Other

ϱ. Extracellular fluid volume expansion

ϳ. Hyperaldosteronism

ϳ. SIADH

Ͽ. Diabetes mellitus

␣. Hypercalcemia

Ͽ. Phosphate depletion

␣. Metabolic acidosis

␣. Hyperthyroidism

IV. Rapid shifts from extracellular fluid

A. Intracellular redistribution

ϱ. Recovery from diabetic ketoacidosis

ϳ. Refeeding syndrome

ϳ. Correction of respiratory acidosis

Ͽ. Catecholamines

B. Accelerated bone formation

ϱ. Post-parathyroidectomy

۲. Treatment of vitamin D deficiency

۳. Osteoblastic metastases

C. Other

۱. Pancreatitis, burns, excessive sweating

۲. Pregnancy (third trimester) and lactation

Abbreviations: ATN, acute tubular necrosis; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone.

از کتاب هاریسون ۲۱ صفحه ۳۱۶۵

هیپوکالمی، هیپوکالمی، و هیپومنیزیمی

هیپوکالمی در مبتلایان به هیپومنیزیمی شایع است. هرگاه در اصلاح هیپوکالمی ناموفق بودید، یادتان باشد که در غالب چنین مواردی کمبود منیزیم هم وجود دارد، و بدون اصلاح کمبود منیزیم، نمی‌توان هیپوکالمی این بیماران را اصلاح کرد. با کمبود منیزیم، ترشح پتاسیم از لوله جمع‌کننده نفرون افزایش می‌یابد. کاهش سطح منیزیم در درون یاخته، از فعالیت پمپ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ جلوگیری می‌کند، و کانال‌های ROMK (کانال پتاسیم مدولاری خارجی کلیه) را باز نگه می‌دارد، و نتیجه آن، ازدست رفتن پتاسیم از کلیه است.

منیزیم و پتاسیم ارتباط دیگری هم با یکدیگر دارند: ناقل مشترک $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (NCC) را به فعالیت در می‌آورند، که منجر به افزایش بازجذب سدیم می‌شود. مکانیسم آن کمی

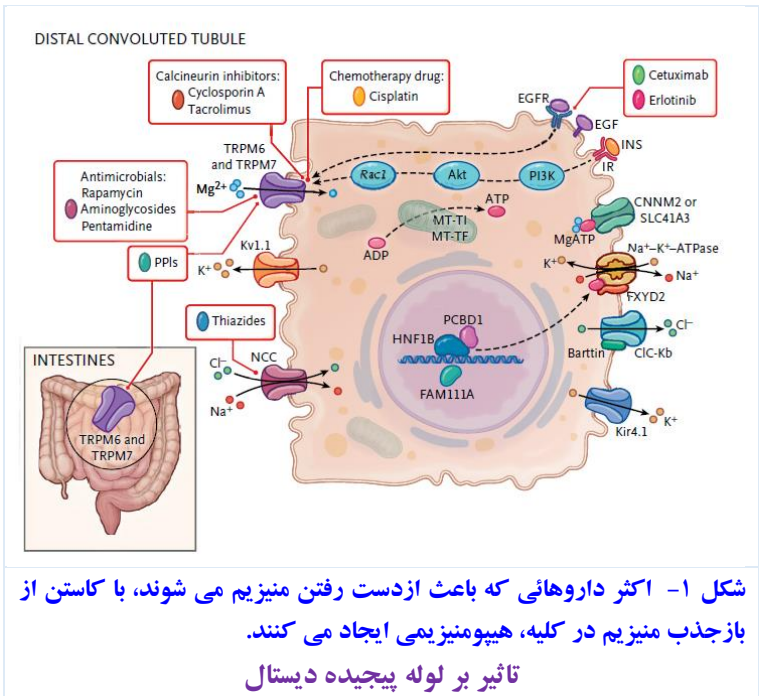
پیچیده است. کمبود منیزیم ، مقدار NCC را کم می‌کند؛ این کار را توسط لیگاز پروتئین E3 همه جا حاضر انجام می‌دهد این لیگاز را NEDD4-2 می‌نامند. بدین‌طریق است که از فعال شدن NCC توسط هیپوکالمی جلوگیری می‌شود. کمبود طولانی NCC باعث می‌شود در دورانی که هیپومنیزیمی وجود دارد، یون سدیم افزونتری به دیستال لوله برسد، دفع پتاسیم را افزایش بدهد و موجب هیپوکالمی شود.

در بسیاری از موارد هیپوکالمی با هیپومنیزیمی هم همراه می‌شود. کمبود منیزیم مانع رهاشدن PTH می‌شود و پاسخدهی کلیه به PTH را کم می‌کند. با کاهش سطح PTH، بازجذب کلسیم از کلیه کاهش می‌یابد، کلسیم بیشتری با ادرار دفع می‌شود، و نتیجه آن، پیدایش هیپوکالمی ثانویه است. در واقع بیمار در اثر هیپومنیزیمی دچار هیپوپارا تیروئیدی شده و کمبود کلسیم پیدا کرده است؛ بدون اصلاح غلظت منیزیم نمی‌توان این نوع هیپوکالمی را اصلاح کرد.

هیپومنیزیمی دارویی

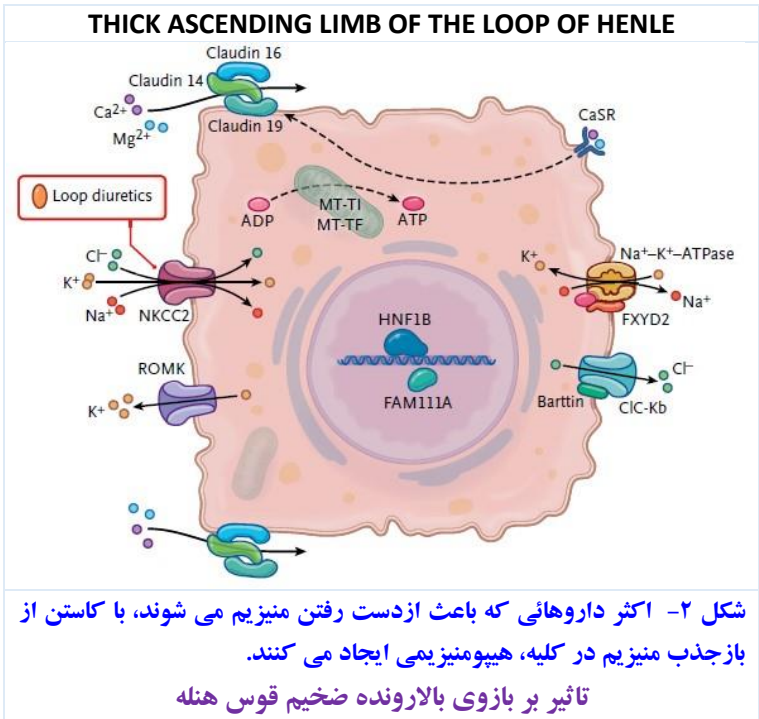
داروهای فراوانی باعث بیرون راندن منیزیم و موجب هیپومنیزیمی می‌شوند؛ این داروها شامل آنتی‌بیوتیک‌ها، دیورتیک‌ها، داروهای بیولوژیک، سرکوب‌کننده‌های ایمنی، مهارکننده‌های پمپ پروتون، و داروهای شیمی درمانی می‌شود (شکل ۱).

مصرف درازمدت مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) باعث کمبود منیزیم می‌شود؛ نزدیک به ۲۰ درصد مصرف‌کنندگان آن، هیپومنیزیمی می‌گیرند؛ این تاثیر وابسته به دوز هم هست. مهارکننده‌های پمپ پروتون، جذب منیزیم را در روده کم می‌کنند و با تغییرات pH مجرای رود و میکروبیوم آن همراه است. تنها تعدادی از مصرف‌کنندگان PPI ها دچار هیپومنیزیمی می‌شوند؛ علت آن روشن نیست، لیکن ممکن است به دوز و مدت مصرف، مقدار منیزیم غذاها، مصرف همزمان با داروهائی که باعث از دست رفتن منیزیم می‌شوند، و فلور میکروبی روده ربط داشته باشد.



شکل ۱- اکثر داروهائی که باعث از دست رفتن منیزیم می‌شوند، با کاستن از بازجذب منیزیم در کلیه، هیپومنیزیمی ایجاد می‌کنند. تاثیر بر لوله پیچیده دیستال

گفته‌اند خوردن اینولین با افزودن بر جذب منیزیم در روده، در مبتلایان به هیپومنیزیمی ناشی از PPI، سطح منیزیم را بالا می‌آورد.



در اکثر موارد هیپومنیزیمی دارویی، می‌توان گفت که علت، دفع زیاد منیزیم از کلیه است. مهارکننده‌های Calcineurin، سیس‌پلاتین، آنتاگونیست‌های گیرنده EGF (نظیر Cetuximab و Erlotinib)، و مهار کننده‌های هدف راپامایسین پستانداران، در ۲۰ الی ۴۰ کسانی که از آن‌ها

استفاده می‌کنند، موجب هیپومنیزیمی می‌شوند؛ راه تاثیر اصولا کاستن از فعالیت TRPM6 و TRPM7 در لوله پیچیده دیستال است.

هیپومنیزیمی غیر دارویی

الکلی‌ها - هیپومنیزیمی شایع ترین اختلال الکترولیتی در الکلی های مزمن (chronic alcohol use disorder) است. مکانیسم‌های مسبب آن عبارتند از کمبود منیزیم در غذا، دفع منیزیم از روده، دفع منیزیم از کلیه در اثر آسیب-هائی که الكل به لوله نفرون وارد می‌کند. الکلی‌هائی که دچار هیپومنیزیمی هستند، اغلب اختلال کار کبد هم دارند، و جمع این دو، پیش اگهی بیمار از نظر بیماری کبد را بدتر می‌کند.

دیابتی‌های نوع ۲ - هیپومنیزیمی در دیابتی‌های نوع ۲ شایع است. احتمالاً علت هیپومنیزیمی در این بیماران دو چیز است: * دفع بیش از اندازه منیزیم با ادرار، و * افزایش چسبیدن منیزیم به پروتئین‌های خون.

انسولین فعالیت TRPM6 در لوله پیچیده دیستال را زیاد می‌کند، لذا مقاومت نسبت به انسولین منجر به کاهش باز جذب منیزیم در کلیه و افزایش دفع آن با ادرار می‌شود.

بیماری قلبی عروقی - نابسامانی در هوموستاز منیزیم با بیماری قلبی عروقی همراه است. هیپومنیزیمی در قلب زمینه را برای بروز تحریک پذیری الکتریکی، و آریتمی‌ها (از جمله

فیبریلاسیون دهلیزی، Torsades de pointes و سندرم QT طولانی) فراهم می کند.

در دستگاه عروقی، کمبود سطح منیزیم با اختلال کار اندوتلیوم، انقباض عروق، افزایش تونیسیتة عروق، و فیبروز عروق (همگی از مشخصات هیپرتانسیون) همراه است. همراه با این اثرات عروقی، دگرگونی‌های فعالیت TRPM7 و اختلال در ورود منیزیم به درون یاخته‌های عروقی هم وجود دارد و این تغییرات مخصوصاً در هیپرال‌دوسترونیسیم واضح تر است.

پره‌اکلامپسی و اکلامپسی - هر دو بیماری فشارخونی آ‌بستنی اند؛ دارای مشخصات زیر است: تهاجم ناهنجار تروفوبلاست، اختلال کار اندوتلیوم، التهاب عروق. در هر دو عارضه، سطح منیزیم سرم ممکن است طبیعی یا کم باشد علت پره‌اکلامپسی و اکلامپسی را نمی‌شناسیم، ولی درمان این زنان با منیزیم، سودمند است و از عوارض جلوگیری می کند، یا عوارض را تخفیف می‌دهد. تاثیر حفاظتی مفید منیزیم را به بلوک کانال کلسیم و متسع کردن عروق نسبت می دهند، لیکن عوامل دیگری را هم دخیل می دانند، از جمله کم کردن سطح تیروزین کیناز شبیه ۱ fms و Endoglin، کاهش استرس‌های اکسیداتیو، مهار گیرنده‌های NMDA مغز، کاهش تولید واسطه‌های التهاب زا، و **فروکاستن از فعالیت TRPM6**

و TRPM7.

خودایمنی - در بیمارانی متوجه تولید آنتی بادی ضد کلودین ۱۶ شده‌اند؛ از علل تازه یاب هیپومنیزیمی است و این بیماران دچار هیپوکلسمی و نفروپاتی توبولوانترستیسیال هم هستند.. این یافته حاکی از آن است که فرایند خودایمین هم می تواند از علل هیپومنیزیمی باشد.

دکتر محمد حسن هدایتی امامی
متخصص داخلی - غدد
۲۸ خرداد ۱۴۰۳

Magnesium Disorders
June 5, 2024
N Engl J Med 2024;390:1998-2009
DOI: 10.1056/NEJMr1510603
VOL. 390 NO. 21