

منیزیم در سلامت و بیماری

به جای مقدمه

دکتر محمد حسن هدایتی امامی
متخصص داخلی - غدد
تیرماه ۱۴۰۳

در چند سال گذشته شاهد پیشرفت‌های قابل توجه در درک مکانیسم‌های مولکولی و سلولی‌ای بوده‌ایم که در سلامت و بیماری، سدیم، پتاسیم، کلسیم، بی‌کربنات و حجم مایعات بدن را تنظیم می‌کنند. لیکن درباره اختلالات منیزیم که گره‌گشای مشکلات بالینی باشد، دانستنی‌های ما اندک است. در حوالی سال ۱۹۸۰ می‌گفتند منیزیم "الکترولیتی فراموش شده" است، ولی همان سال‌ها می‌دانستند که منیزیم

"مهارکننده طبیعی کلسیم" است. دلیل غفلت در باره اهمیت بالینی منیزیم آن بود که اطلاعات ما درباره فرایندهای تنظیم کننده این کاتیون در سطح یاخته، بافت، و حتی در این یا آن دستگاه بدن ناچیز بود.

دو دهه پیش در آغاز قرن بیست و یکم، مورفی گفت زمان آن فرارسیده است که «رازهای منیزیم را بشکافیم». دعوت او تنها در چند سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است و دانشمندان اطلاعات روزافزونی در باره نقش منیزیم در پزشکی بالینی کشف می کنند. زمانی که معلوم شد برای جابجائی منیزیم در بدن، کانال‌هایی اختصاصی و ناقل‌هایی ویژه وجود دارد و معلوم شد فرایندهای فیزیولوژیک و هورمونی خاصی وجود دارند که در تنظیم هوموستاز منیزیم دخالت می کنند، آگاهی‌های ما درباره کاربردهای بالینی این یافته‌ها، افزونتر شد.

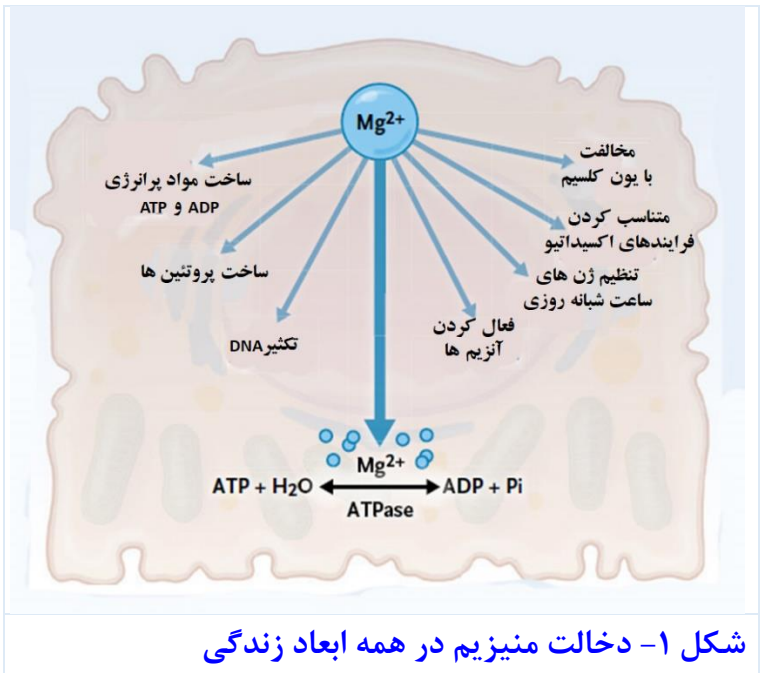
وظایف منیزیم در بدن کدام است؟ هیپومنیزیمی بسیار شایع تر از هیپرمنیزیمی است. هیپرمنیزیمی اصولاً در کسانی روی می دهد که دچار بیماری کلیه‌اند و داروهائی مصرف می کنند که منیزیم را در بدن نگه می دارد. مجال آن نیست که همه موارد هیپومنیزیمی مورد بحث قرار بگیرد و تنها موارد شایع تر آن را مرور می کنیم.

اهمیت منیزیم

نقش‌های گوناگون آن

در همه ابعاد زندگی

منیزیم معمولاً به صورت یون Mg^{++} وجود دارد. منیزیم در تمام سلول‌های تمام موجودات زنده، از گیاهان گرفته تا پستانداران عالی حضور پر قدرتی دارد. بدون Mg^{++} ، نه تنها تندرستی به خطر می‌افتد، بلکه ادامه زندگی محال است، زیرا کوفاکتوری ضروری برای تولید ATP است. می‌دانیم ATP همان منبع انرژی ضروری یاخته‌هاست. منیزیم در فرایندهای اصلی یاخته‌ای و فیزیولوژیک دخالت دارد؛ این دخالت اصولاً به این خاطر است که یون منیزیم خوب به نوکلئوتیدها می‌چسبد و علاوه بر آن، فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها را تنظیم می‌کند. تمام واکنش‌های ATPase، از جمله آن‌هایی که در عملکردهای RNA و DNA نقش دارند. به حضور کمپلکس Mg^{++} -ATP نیاز دارند



منیزیم کوفاکتوری است برای صدها واکنش آنزیمی در همه نوع یاخته (شکل ۱). علاوه بر آن منیزیم متابولیسم گلوکز، چربی ها، و پروتئین ها را تنظیم می کند. منیزیم در کنترل وظایف عصبی-عضلانی، تنظیم ریتم قلب، متناسب کردن تونسیته عروق، ترشح هورمون، و رهاشدن **N-methyl-D-aspartate (NMDA)** در دستگاه عصبی مرکزی هم دخالت دارد.

منیزیم دارای نقش پیامبر دوم هم هست؛ با این وظیفه در صدور/اجرای دستورات درون یاخته ای دخالت می کند،

ژن‌های ساعت شبانه روزی درونی را منظم می‌کند. با همین ساعت درونی است که ریتم شبانه روزی دستگاه‌های بیولوژیک تحت کنترل قرار دارند.

N-methyl-D-aspartate (NMDA) مشتقی از اسید آسپارتیک است و همانند گلوتامات به گیرنده NMDA می‌چسبد، و آن را به فعالیت وامی‌دارد. گیرنده NMDA در نورون‌های تحریک‌شونده مغز وجود دارد. NMDA برخلاف گلوتامات تنها به همین گیرنده NMDA می‌چسبد. **ناقل عصبی تحریک‌کننده** اصلی در مغز است و می‌گویند که نقش بنیادی در شکل‌گیری سیناپس‌های تازه در مغز به‌عهده دارد، با همین سیناپس‌های تازه‌ساز است که حافظه شکل می‌گیرد.

نکته‌های کلیدی

اختلالات منیزیم

- غلظت طبیعی منیزیم سرم در بزرگسالان ۱/۷ تا ۲/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۰/۷ تا ۱/۰ میلی‌مول در لیتر) است و سطح آن از طریق جذب روده‌ای، دفع کلیوی و ذخیره در استخوان به شدت کنترل می‌شود.

● هیپومنیزیمی در ۳ تا ۱۰ درصد از جمعیت عمومی وجود دارد، اما شیوع آن در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و در بیماران بستری در بیمارستان، به ویژه در بخش مراقبت های ویژه زیادتر است.

● هیپومنیزیمی معمولاً با سایر اختلالات الکترولیتی از جمله هیپوکلسمی، هیپوکالمی و آلكالوز متابولیک همراه است، و هیپوکالمی مقاوم به درمان اغلب تنها پس از به سطح طبیعی رساندن غلظت منیزیم به درمان پاسخ می دهد.

● بیماران مبتلا به هیپومنیزیمی اغلب با علائمی غیر اختصاصی مانند بی حالی، گرفتگی عضلات، یا ضعف عضلانی مراجعه می کنند و بنابراین تشخیص کمبود منیزیم ممکن است نادیده بماند.

● بسیاری از دسته های دارویی، مانند آنتی بیوتیک ها، دیورتیک ها، داروهای بیولوژیک، سرکوب کننده های ایمنی، مهارکننده های پمپ پروتون، و انواع شیمی درمانی ها باعث دفع بیش از اندازه منیزیم از کلیه می شوند و بیماران را دچار هیپومنیزیمی می کنند.

- در ۸۰٪ بیماران مبتلا به هیپومنیزیمی خانوادگی، دریافته‌اند که ژن‌هایی که رمزگذار راه‌های جابجائی منیزیم هستند، جهش‌های معیوبی دارند.

جابجائی منیزیم در بدن

نقش جابجاکننده‌ها

منیزیم در تنظیم عملکرد سلولی و صدور/اجرای دستورات یاخته‌ای، دارای نقش بنیادی است، به همین خاطر **سطح منیزیم درون یاخته‌ها باید دقیقاً تحت کنترل باشد.** جابجاکننده‌های اختصاصی منیزیم را ابتدا در دهه ۱۹۵۰ در باکتری‌ها، قارچ‌ها و مخمرها یافتند. اما حدود ۵۰ سال طول کشید تا دانشمندان بفهمند که در انسان هم جابجاکننده‌های اختصاصی منیزیم نقشی مهم در هموستاز منیزیم دارند و در واقع **دروازه‌بان** ورود خروج منیزیم به بیرون و درون یاخته‌ها هستند.

TRPM = Transient Receptor
Potential cation
channel subfamily M

در بین اولین جابجا
کننده‌های منیزیم که در انسان

یافتند، دو عضو شماره ۶ و ۷ زیر گروه کانال کاتیونی TRPM بودند.

TRPM6 عمدتاً در کولون و لوله پیچیده دیستال کلیه بیان می‌شود و کارش عبارتست از بازجذب منیزیم در روده و کلیه (شکل ۲ و ۳). اولین بار زمانی به اهمیت بالینی TRPM6 پی‌بردند که دریافتند جهش‌های ژن TRPM6 با **هیپوکالسیمی ثانویه بر هیپومنیزیمی (HSH)** و همچنین با سایر سندروم‌های وابسته به هیپومنیزیمی ارتباط دارد.

در موش‌ها، حذف هموزیگوت (هر دو آلل) ژن TRPM6 باعث مرگ رویان می‌شود، ولی حذف هتروزیگوت (یکی از دو آلل) آن، هیپومنیزیمی ایجاد می‌کند؛ این هیپومنیزیمی با مکمل‌ها اصلاح نمی‌شود.

برخلاف TRPM6 که اصولاً فقط در کلیه و کولون بیان می‌شود، TRPM7 در همه یاخته‌ها وجود دارد و حضورش برای **زنده ماندن یاخته‌ها و ادامه زندگی انسان ضروری است.**

در موش‌ها اگر هر دو آلل ژن TRPM7 را حذف کنند، باعث مرگ در دوره رویانی می‌شود؛ هرگاه به صورت هتروزیگوت تنها یکی از دو آلل ژن TRPM7 را حذف کنند، موش‌ها دچار هیپومنیزیمی، اختلال رشد، اختلال کار عروق

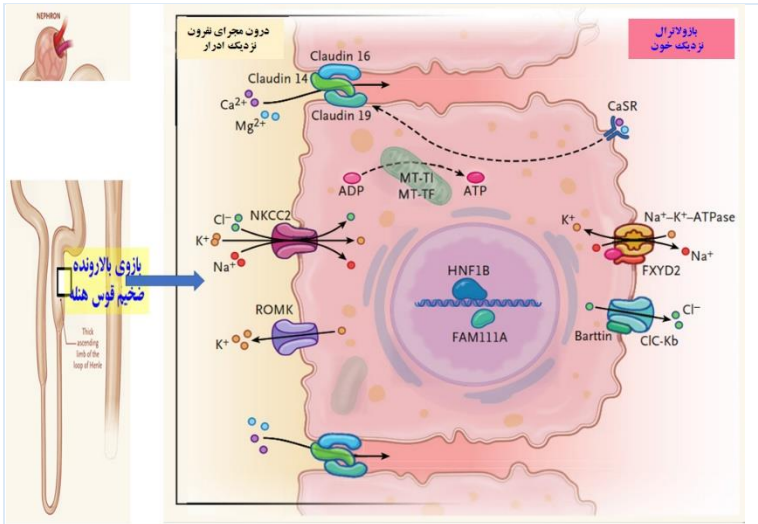
می‌شوند. فاکتورهای پرشماری یافته‌اند که بر فعالیت TRPM6 و TRPM7 تاثیر دارند؛ آن‌ها را فاکتورهای منیزیوتروپ (تنظیم کننده منیزیم) می‌نامند. این فاکتورهای منیزیوتروپ عبارتند از:

Epidermal Growth Factor (EGF)
Fibroblast Growth Factor ۲۳ (FGF23)
Uromodulin
Adenosine Disphosphate (ADP) Ribosylation Factor–
like Protein ۱۵
Aldosterone
Angiotensin II
Bradykinin
Insulin

جابجاکننده‌های منیزیم دیگری هم وجود دارند؛

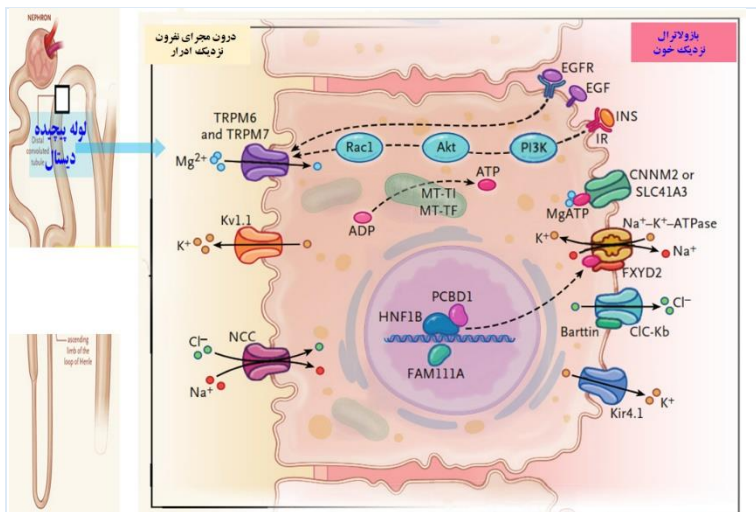
Solute Carrier Family 41 Members 1,2,3
Cyclin and CBS domain divalent metal cation
transporter mediators 1 through 4 (CNNM1 - CNNM4)
Magnesium-selective mitochondrial RNA splicing
protein 2 (MRS2)

فاکتور دیگری به نام MAGT1 را در ابتدا جابجا کننده منیزیم به حساب آورده بودند، ولی بعداً معلوم شد گلیکوزیلاسیون (افزودن گلوکز به ازت) پروتئین‌ها را تسهیل می‌کند و به‌طور غیرمستقیم بر جابجائی و هوستاز منیزیم تاثیر دارد.



شکل ۲- مکانیسمهای جابجائی منیزیم در کلیه در بازوی بالارونده ضخیم قوس هنله نفرون

در لوله پروکسیمال، باز جذب یون منیزیم وابسته است به کلودین ۲ و ۱۲، این دو، امکان نفوذ یون منیزیم از لابلاهی دو یاخته پوششی نفرون را فراهم می‌کنند. در بازوی بالارونده ضخیم قوس هنله، کلودین ۱۶ و کلودین ۱۹ با هم جفت می‌شوند و در این بخش نفرون، سوراخی اختصاصی برای باز جذب یون منیزیم از لابلاهی یاخته‌های پوششی ایجاد می‌کنند. باز جذب یون منیزیم در این بخش از نفرون توسط گیرنده حساس به کلسیم، هورمون پاراتیروئید و مکانیسم مورد هدف را پامایسین تنظیم می‌شود.



شکل ۳- مکانیسمهای جابجائی منیزیم در کلیه در لوله پیچیده دیستال

تنظیم دقیق‌تر بازجذب یون منیزیم در لوله پیچیده دیستال اتفاق می‌افتد. در همین جاست که کانال‌های کاتیون دو ظرفیتی، همان **TRPM6** و **TRPM7** نقش پراهمیت خود را نشان می‌دهند. فاکتور رشد اپیدرم (**EGF**) و انسولین در همین جا هر یک بر گیرنده اختصاصی خود (به ترتیب بر **EGFR** و **IR**) اثر می‌کنند و از این راه فعالیت **TRPM6** و **TRPM7** را افزایش می‌دهند. در سوی دیگر که یاخته پوششی نفرون به خون نزدیک است (طرف بازولاترال)، جابجائی منیزیم در تبادل با سدیم انجام می‌شود و به گرایدان غلظت یون سدیم وابسته است. فکر می‌کنند مبادله کننده

اصلی دو یون سدیم-منیزیم، یکی **Cyclin M2** و دیگری **SLC41A3** است. هرکونه تغییر در جابجائی دو یون سدیم-پتاسیم در بخش بازولاترال، به طور غیرمستقیم بازجذب منیزیم در لوله پیچیده دیستال را مختل می کند.

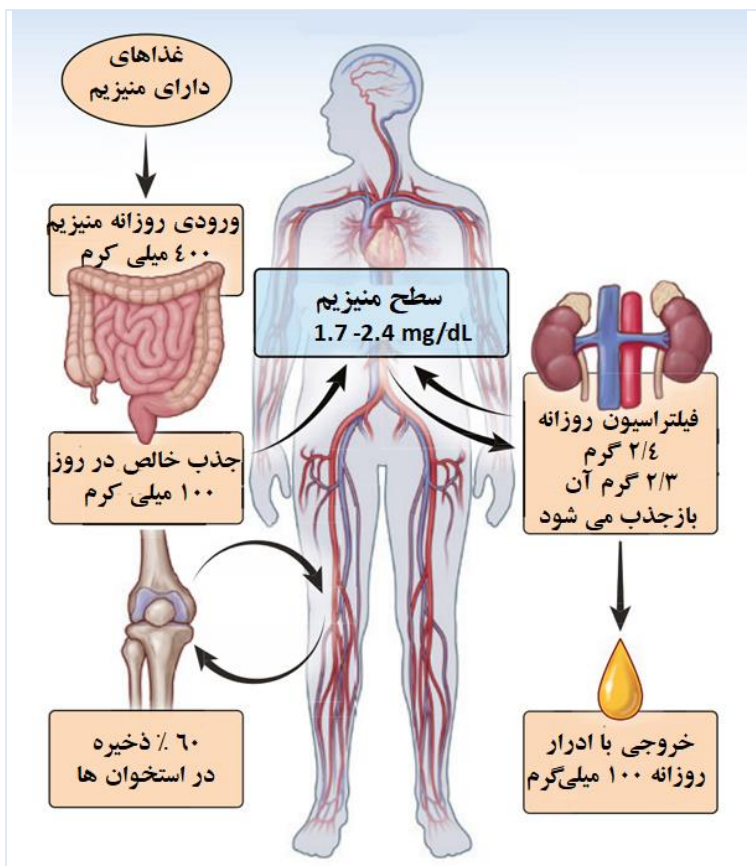
Barttin = beta-subunit for chloride voltage-gated channel Kb,
CaSR= calcium-sensing receptor,
ClC-Kb= chloride voltage-gated channel Kb,
CNNM2= cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator 2,
FAM111A= FAM111 trypsinlike peptidase A,
FXRD2= FXRD domain containing ion transport regulator 2,
HNF1B = hepatocyte nuclear factor 1 beta,
Kir4.1= inward-rectifying potassium channel 4.1,
Kv1.1 = potassium voltage-gated channel subfamily A member 1,
MT-TF = mitochondrially encoded tRNA phenylalanine,
MT-TI = mitochondrially encoded tRNA isoleucine,
NCC = Na⁺-Cl⁻ cotransporter
NKCC2 = Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter 2
PCBD1 = Pterin-4 alpha-carbinolamine dehydratase 1
PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase
ROMK = renal outer medullary potassium

هوموستاز منیزیم

هماهنگی ها در کنترل تعادل منیزیم

در بدن انسان نزدیک به ۲۵ گرم منیزیم وجود دارد؛ بخش اعظم آن در استخوان ها و بافت های نرم ذخیره شده است (شکل ۴). منیزیم یونی است درون یاخته ای، تنها مقدار

پتاسیم از آن بیشتر است، لذا دومین یون فراوان درون یاخته-
ای است.



شکل ۴- چرخه منیزیم در بدن انسان.

تنظیم دقیق مقدار منیزیم بدن با دخالت چندین دستگاه، مخصوصا کلیه، لوله گوارش، و استخوان.

در هر شبانه روز، لوله گوارش ۱۲۰ میلی گرم منیزیم جذب می کند و با ترشحات و ریزش یاخته ها، هر شبانه روز هم ۲۰ میلی گرم منیزیم از دست می دهد. جذب خالص آن، ۱۰۰ میلی گرم در شبانه روز است. در هر شبانه روز گلوبمرول های کلیه ۲۴۰۰ میلی گرم منیزیم فیلتر می

کنند. در مسیر لوله نفرون، ۲۳۰۰ میلی گرم آن بازجذب می‌شود و دفع خالص منیزیم از کلیه در هر شبانه روز ۱۰۰ میلی گرم است. استخوان‌ها و عضلات ذخیره‌گاه منیزیم بدن هستند

در درون یاخته‌ها هم ۹۰ تا ۹۵ درصد منیزیم به چسبانه‌های خود (ATP، ADP، سیترات، پروتئین‌ها، و اسیدنوکلیک‌ها) چسبیده است. تنها ۱ الی ۵ درصد منیزیم درون یاخته‌ای به صورت آزاد است. غلظت منیزیم آزاد در درون یاخته، ۱/۲ تا ۲/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۰/۵ تا ۱/۲ میلی‌مول در لیتر) است، که شبیه غلظت آن در خارج یاخته-هاست.

در پلاسما ۳۰ درصد منیزیم خون، بیشتر با واسطه اسیدهای چرب آزاد به پروتئین‌ها چسبیده است. بنابراین در بیمارانی که به‌طور مزمن اسیدهای چرب آزادشان زیاد است، غلظت منیزیم پلاسمایشان کمتر است، و سطح منیزیم پلاسما ارتباط معکوسی با خطر بروز بیماری‌های قلبی‌عروقی و متابولیک دارد.

تغییرات در سطح اسیدهای چرب، EGF، انسولین، و آلدوسترون ممکن است به پیدایش تغییرات در سطح منیزیم خون کمک کند.

در کل بدن، تنظیم سطح منیزیم در اصل در دست سه عضو است: روده، استخوان، و کلیه.

در روده، منیزیم موجود در خوردنی‌ها و نوشیدنی‌ها با
نظمی خاص جذب می‌شود.

در استخوان منیزیم به صورت هیدروکسی آپیتات
ذخیره می‌شود.

و کلیه، دفع منیزیم را با ادرار تحت کنترل خود دارد.
این سه عضو بسیار به هم وابسته‌اند و هماهنگ با
یگدیگر عمل می‌کنند، به نحوی که در مورد کار تنظیم منیزیم
بدن، از وجود **محور روده - استخوان - کلیه** سخن می‌گویند.
همان‌طور که گفته شد، روده جذب می‌کند، استخوان مبادله
می‌کند، و کلیه در کار دفع منیزیم است.

با هرگونه آشفتگی در کار همبسته و هماهنگ این
محور، بیمار دچار عواقب مرضی خطرناکی می‌شود.

محور روده - استخوان - کلیه

هوموستاز منیزیم

غلات، حبوبات، مغزها (گردو، فندق، بادام، پسته، و...)،
و گیاهان سبزینه‌دار از غذاهای سرشار از منیزیم‌اند؛ منیزیم
هسته مرکزی کلروفیل را تشکیل می‌دهد (شکل ۵). تنها ۳۰

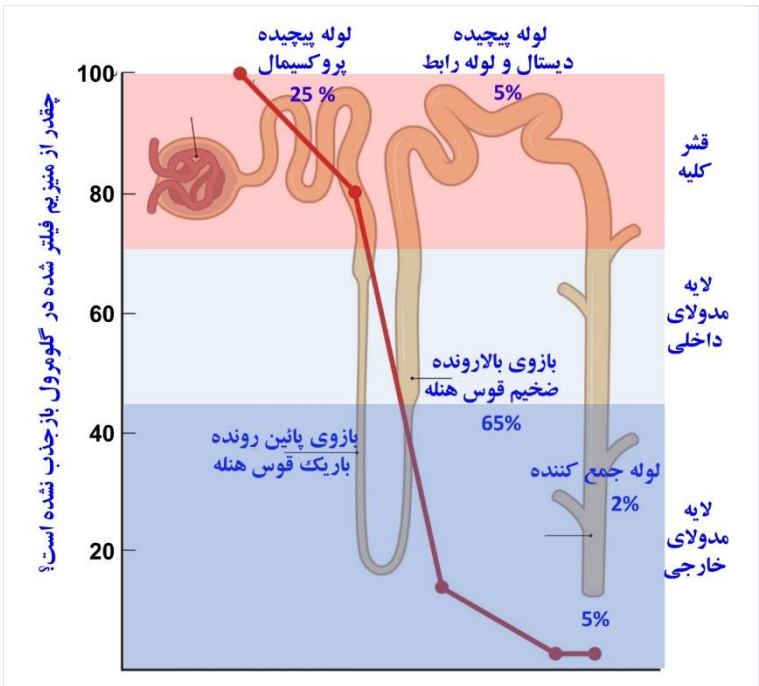
الی ۴۰ درصد منیزیم موجود در غذاها در روده جذب می‌شود. جذب عمده، در روده باریک روی می‌دهد، در اینجا جذب از طریق راه‌های انتقالی بین یاخته‌ها (Paracellular) انجام می‌شود. یون منیزیم از فاصله بین دو یاخته عبور می‌کند. این جذب پاسیو است و پیوندهای محکم دو یاخته مجاور (Tight Junction) نیز در این امر دخالت دارند. تنظیم دقیق تر جذب منیزیم، در روده بزرگ روی می‌دهد. در روده بزرگ، جذب با مکانیسم‌های درون یاخته‌ای انجام می‌گیرد و در این کار TRPM6 و TRPM7 شرکت دارند.



شکل ۵- غذاهای سرشار از منیزیم (و پتاسیم)

از کار انداختن ژنتیکی ژن TRPM7 روده، باعث کمبود شدید منیزیم، روی، و کلسیم می‌شود؛ این موجود پس از تولد رشد نمی‌کند و قادر به ادامه زندگی نیست.

جذب منیزیم در روده تحت تاثیر عواملی نظیر منیزیم غذا، pH مجرای روده، هورمون‌ها (استروژن، انسولین، EGF، FGF23، و هورمون پاراتیروئید)، و میکروبیوتای روده قرار دارد.



شکل ۶- باز جذب منیزیم در نفرون.

تنظیم کلی در لوله های پروکسیمال و قوس هنله اتفاق می افتد و تنظیم دقیق در لوله پیچیده دیستال. شبیه پیچ بزرگ و کوچک رادیوهای قدیمی

باز جذب منیزیم در نفرون از طریق راه های بین یاخته-ها و راه های درون یاخته ها انجام می شود. برخلاف اکثر یون ها (مثل سدیم و کلسیم) تنها بخش کوچکی از منیزیم (۲۵٪) در

لوله پروکسیمال باز جذب می شود؛ جذب عمده منیزیم (۶۵٪) در بازوی بالارونده ضخیم قوس هنله اتفاق می افتد. باز جذب منیزیم در لوله پروکسیمال و در بازوی بالارونده ضخیم قوس هنله، از فاصله بین دو یاخته پوششی (Paracellular) انجام می شود؛ این جذب عمدتاً وابسته به گرادیان غلظت و پتانسیل غشائی است. کلودین 16 و 19 در بازوی بالارونده ضخیم قوس هنله، منفذی برای عبور منیزیم می سازند، و کلودین 10B و لتاز مثبت مورد نیاز برای انتقال منیزیم از لابلا ی یاخته ها را فراهم می کند.

تنظیم دقیق باز جذب منیزیم در کلیه، در لوله پیچیده دیستال اتفاق می افتد. این بخش از باز جذب (که مقدارش ۵ الی ۱۰٪ است) در دورن یاخته پوششی جریان می یابد و واسطه انجام آن، TRPM6 و TRPM7 حاضر در بخش آپیکال یاخته پوششی نفرون است (شکل ۶). آخرین بخش منیزیم که با ادرار دفع می شود، در همین جا و با همین مکانیسم تعیین می شود. منیزیم یکی از سازه های کلیدی استخوان است. شصت درصد منیزیم بدن در استخوان ها انبار می شود. بخشی از منیزیم درون استخوان، قابل مبادله است و با همین بخش با خون بده و بستان دارد و به صورتی پویا غلظت منیزیم پلاسما را در حد فیزیولوژیک برقرار نگه می دارد.

منیزیم درون استخوان، نقش بیولوژیک هم در آنجا بازی می‌کند و در ساختن استخوان یاری می‌رساند؛ بر فعالیت استوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها تاثیر دارد. خوردن منیزیم زیاد، مقدار موادمعدنی استخوان را زیاد می‌کند؛ و از این راه خطر شکستن استخوان و استئوپوروز را در سالخوردگی کاهش می‌دهد. تاثیر منیزیم در ترمیم استخوان دو مرحله‌ای است. در مرحله حاد التهابی، منیزیم دارای تاثیرات زیر است: بیان TRPM7 را در ماکروفاژها افزایش می‌دهد، تولید سیتوکین‌های وابسته به منیزیم را زیاد می‌کند، محیط میکروایمی استخوان‌ساز را هم تحریک می‌کند. بعداً در مرحله بازسازی التیام استخوان، منیزیم دو کار انجام می‌دهد؛ از یک طرف استخوان‌ساز را زیاد می‌کند و از طرف دیگر مانع رسوب هیدروکسی‌آپیتات می‌شود.

TRPM7 و منیزیم در کلسیفیکاسیون عروق هم نقش‌هایی دارند. یاخته‌های عضله صاف عروق را به نحوی دگرگون می‌کنند که ماهیتی استخوان‌ساز پیدا می‌کنند.

هیپومنیزیمی

دامنه نمای بالینی

غلظت طبیعی منیزیم سرم در بزرگسالان $1/7$ الی $2/4$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ($0/7$ الی $1/0$ میلی‌مول در لیتر)

است. هرگاه سطح منیزیم سرم از $1/7$ میلی گرم در دسی لیتر کمتر باشد، می گویند آن فرد دچار هیپومنیزیمی است. بسیاری از افراد که سطح منیزیم سرمشان در حد مرزی (بینابینی) است، فاقد علائم آشکارند. بیمارانی هم هستند که به طور مزمن دچار هیپومنیزیمی اند و در اینان که سطح منیزیم سرمشان ممکن است بالاتر از $1/5$ میلی گرم در

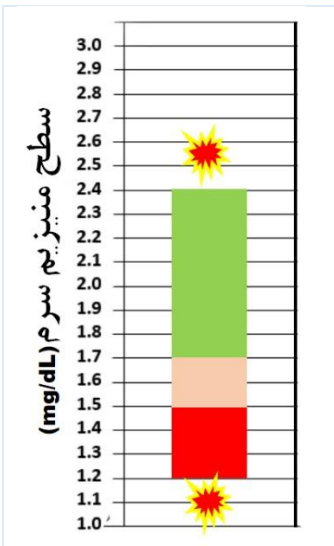
دسی لیتر باشد، مشکلشان نهفته است. براین اساس گفته اند که در تعریف هیپومنیزیمی، مرز پائینی را کمی بالاتر بگیرند. به هر حال این مرز مورد مناقشه است (در مورد مرز پائینی

طبیعی منیزیم سرم، اختلاف نظر

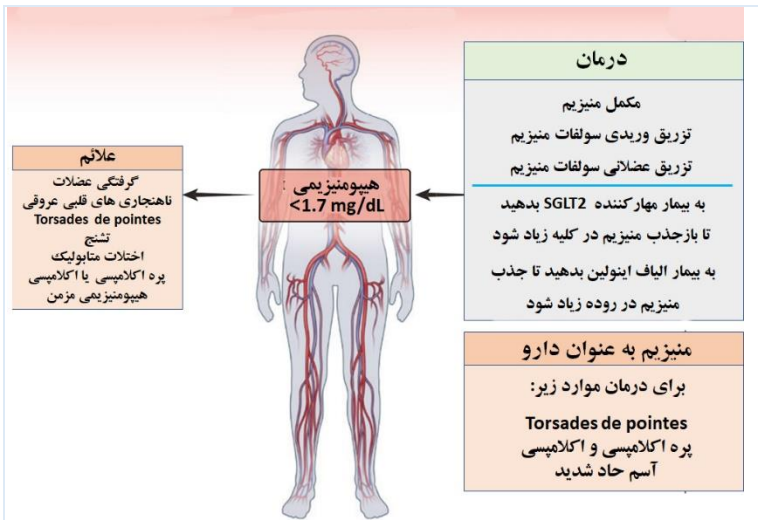
وجود دارد؛ برخی از دانشمندان مرز طبیعی پائینی $1/9$ میلی گرم در دسی لیتر را در نظر می گیرند، و کار درمانی را بر همین مبناء اجرا می کنند). باید منتظر نتایج پژوهش های بالینی که آن را راستی آزمائی کند، باشیم.

هیپومنیزیمی در ۳ الی ۱۰ درصد مردم عادی وجود دارد.

در دیابتی نوع ۲، شیوع آن به ۱۰ الی ۳۰ درصد، و در بیماران بستری در بیمارستان، شیوع آن ۱۰ الی ۶۰ درصد است؛



مخصوصاً در بیمارانی که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری هستند، شیوع آن بسیار زیاد (بیش از ۶۵٪) است. داده‌های چندین مطالعه همگروهی نشان داده است که هیپومنیزیمی با افزایش خطر مرگ به هر دلیل و با افزایش مرگ به علل قلبی عروقی همراه است.



شکل ۷ - هیپومنیزیمی وقتی شدید است، بیمار دچار تحریک پذیری عصبی-عضلانی، ناهنجاری‌های قلبی عروقی، و اختلالات متابولیک می‌شود. در درمان سه مورد (پره اکلامپسی/اکلامپسی، آسم حاد، و Torsades de pointes)، سولفات منیزیم داروی انتخابی است. اینولین و مهارکننده‌های ناقل مشترک سدیم-گلوکز نوع ۲ (SGLT2)، باز جذب منیزیم را افزایش می‌دهند.

دامنه نمای بالینی هیپومنیزیمی

فرد ممکن به علت یک یا چند مورد زیر دچار

هیپومنیزیمی شود:

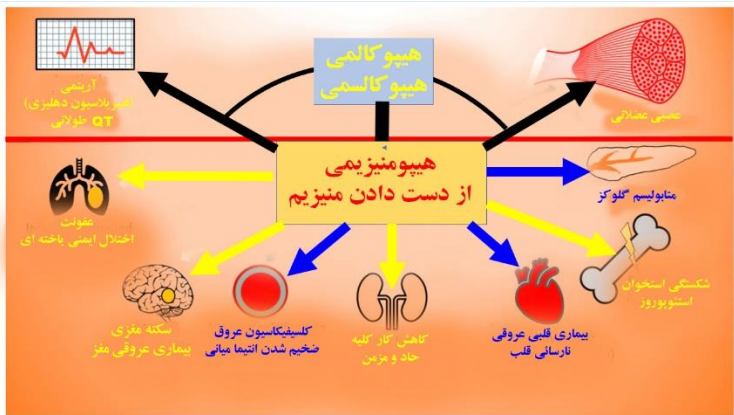
- در غذایش منیزیم کافی وجود نداشته باشد
- از لوله گوارش منیزیم از دست بدهد
- کلیه به قدر لازم منیزیم باز جذب نکند
- منیزیم از فضای خارج یاخته‌ای به فضای درون

یاخته‌ای برود

مبتلایان به هیپومنیزیمی اغلب با علائمی غیر اختصاصی، نظیر بی رمقی، گرفتگی‌های عضلات، یا ضعف عضلانی مراجعه می‌کنند (شکل ۷). بیمارانی که دچار هیپومنیزیمی هستند، معمولاً نابسامانی‌های الکترولیتی دیگر، از جمله هیپوکلسمی، هیپوکالمی، و آلکالوز متابولیک هم دارند. در نتیجه ممکن است به کمبود منیزیم توجه نشود. چون در بسیاری از زمینه‌های بالینی اندازه‌گیری منیزیم کار روتینی نیست، این غفلت فراوانتر می‌شود.

در هیپومنیزیمی تنها در موارد شدید، که سطح منیزیم سرم کمتر از $1/2$ میلی گرم در دسی لیتر ($0/5$ میلی مول در لیتر) است، علائمی نظیر تحریک پذیری عصبی-عضلانی (اسپاسم دست و پا، تشنج، و ترمور)، ناهنجاری‌های قلبی عروقی (آریتمی‌ها و انقباض رگ‌ها)، و اختلالات متابولیک (مقاومت نسبت به انسولین، و گندروکالسینوز) ظاهر می‌شود (شکل ۸).

اهمیت بالینی منیزیم وقتی روشن تر شد که فهمیدند کمبود منیزیم سرم با افزایش موارد بستری شدن در بیمارستان و افزایش مرگ و میر، مخصوصا اگر همزمان هیپوکالمی هم وجود داشته باشد، همراه است.



شکل ۸- نمودار دیگری از طیف نمای بالینی هیپومنیزیمی. یافته‌های بالای خط قرمز، به هیپومنیزیمی یا ازدست رفتن منیزیم ارتباط دارند؛ این علائم در صورت وجود هیپوکالمی و/یا هیپوکالمی شدیدتر می‌شوند. این دو اختلال الکترولیتی در کسانی که هیپومنیزیمی دارند، شیوع بیشتری دارد. آنچه در پائین خط قرمز ذکر شده با هیپومنیزیمی همراهند. این همراهی در موارد پیکان آبی، محکمتر و موارد پیکان زرد، ضعیف تر است

Van Laecke, S. An Update on Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. *Kidney Dial.* 2024, 4, 1–14. <https://doi.org/10.3390/kidneydial4010001>

یک نکته اهمیت بالینی دارد و آن اینست که تنها کمتر از یک درصد (۱٪) منیزیم بدن در پلاسما وجود دارد، بنابراین

از روی سطح منیزیم پلازما نمی‌توان فهمید منیزیم کل بافت - های بدن کافی هست یا نیست. با مطالعات کنترل شده تخلیه -تامین منیزیم در بخش‌های متابولیک، متوجه شدند که حتی هنگامی که غلظت منیزیم سرم طبیعی است، ذخایر منیزیم درون یاخته‌ها ممکن است خالی شده باشد. بنابراین با تنها استفاده از سطح منیزیم خون، بدون در نظر گرفتن مقدار منیزیم غذا و مقدار دفع آن با ادرار، احتمالاً ارزیابی درستی از کمبود منیزیم و شدت و ضعف آن به دست نخواهیم آورد.

هیپومنیزیمی

موارد خاص

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 می آورند، که منجر به افزایش بازجذب سدیم می شود. مکانیسم آن کمی پیچیده است. کمبود منیزیم، مقدار NCC را کم می کند؛ این کار را توسط لیگاز پروتئین E3 همه جا حاضر انجام می دهد این لیگاز را NEDD4-2 می نامند. بدین طریق است که از فعال شدن NCC توسط هیپوکالمی جلوگیری می شود. کمبود طولانی NCC باعث می شود در دورانی که هیپومنیزیمی وجود دارد، یون سدیم افزونتری به دیستال لوله برسد، دفع پتاسیم را افزایش بدهد و موجب هیپوکالمی شود.

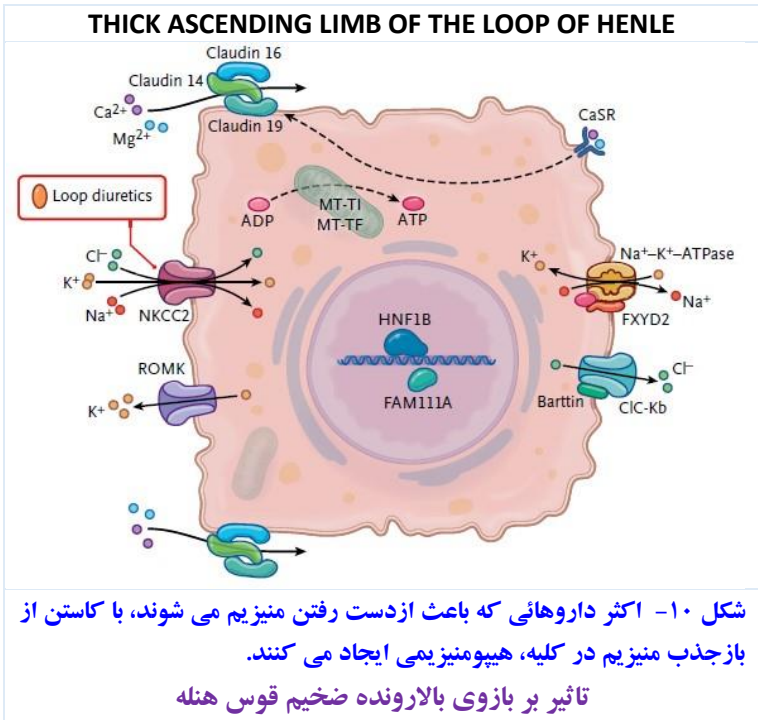
در بسیاری از موارد هیپوکالمی با هیپومنیزیمی هم همراه می شود. کمبود منیزیم مانع رهاشدن PTH می شود و پاسخدهی کلیه به PTH را کم می کند. با کاهش سطح PTH، بازجذب کلسیم از کلیه کاهش می یابد، کلسیم بیشتری با ادرار دفع می شود، و نتیجه آن، پیدایش هیپوکالمی ثانویه است. در واقع بیمار در اثر هیپومنیزیمی دچار هیپوپارا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

هیپومنیزیمی دارویی

داروهای فراوانی باعث بیرون راندن منیزیم و موجب هیپومنیزیمی می شوند؛ این داروها شامل آنتی بیوتیک ها، دیورتیک ها، داروهای بیولوژیک، سرکوب کننده های ایمنی،

است به دوز و مدت مصرف، مقدار منیزیم غذاها، مصرف همزمان با داروهائی که باعث از دست رفتن منیزیم می شوند، و فلور میکروبی روده ربط داشته باشد.

گفته اند خوردن اینولین با افزودن بر جذب منیزیم در روده، در مبتلایان به هیپومنیزیمی ناشی از PPI، سطح منیزیم را بالا می آورد.



در اکثر موارد هیپومنیزیمی داروئی، می توان گفت که علت، دفع زیاد منیزیم از کلیه است. مهارکننده های Calcineurin ، سیس پلاتین، آنتاگونیست های گیرنده EGF (نظیر Cetuximab و Erlotinib)، و مهار کننده های هدف راپامایسین پستانداران، در ۲۰ الی ۴۰ کسانی که از آنها استفاده می کنند، موجب هیپومنیزیمی می شوند؛ راه تاثیر اصولا کاستن از فعالیت TRPM6 و TRPM7 در لوله پیچیده دیستال است.

هیپومنیزیمی غیر داروئی

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

دیابتی های نوع ۲ - هیپومنیزیمی در دیابتی های 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 پروتئین های خون.

انسولین فعالیت TRPM6 در لوله پیچیده دیستال را زیاد می کند، لذا مقاومت نسبت به انسولین منجر به کاهش بازجذب منیزیم در کلیه و افزایش دفع آن با ادرار می شود.

بیماری قلبی عروقی-نابسامانی در هوموستاز منیزیم با بیماری قلبی عروقی همراه است. هیپومنیزیمی در قلب زمینه را برای بروز تحریک پذیری الکتریکی، و آریتمی ها (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 تونیسیته عروق، و فیبروز عروق (همگی از مشخصات هیپرتانسیون) همراه است. همراه با این اثرات عروقی، دگرگونی های فعالیت TRPM7 و اختلال در ورود منیزیم به درون یاخته های عروقی هم وجود دارد و این تغییرات مخصوصا در هیپرتانسیون واضح تر است.

پره اکلامپسی 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 پره اکلامپسی و اکلامپسی را نمی شناسیم، ولی درمان این زنان با منیزیم، سودمند است و از عوارض جلوگیری می کند، یا عوارض را تخفیف می دهد. 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 بیماری‌های متوجه تولید آنتی بادی ضد کلودین ۱۶ شده‌اند؛ از علل تازه یاب هیپومنیزیمی است و این بیماران دچار هیپوکلسمی و نفروپاتی توبولوانترستیشیال هم هستند.. این یافته حاکی از آن است که فرایند خودایمنی هم می تواند از علل هیپومنیزیمی باشد.

هیپومنیزیمی

موارد ارثی

هیپومنیزیمی ارثی

در ژن‌های دخیل در راه‌های جابجائی منیزیم و در فاکتورهای تنظیم‌کننده آن راه‌ها، گونه‌های مرضی را یافته‌اند. و از روی آن متوجه شده‌اند که در **بیش از ۸۰ درصد موارد هیپومنیزیمی خانوادگی**، چنین ژن‌های معیوبی وجود دارد. اکثریت علل ژنتیکی هیپومنیزیمی، ناشی از عیب ژنتیکی در بازجذب منیزیم در لوله پیچیده دیستال است.

جهش‌هایی در ژن TRPM6 و ژن TRPM7 منجر به هیپوکلسمی ثانویه بر هیپومنیزیمی (HSH) می‌شود. در این بیماران هیپوکلسمی را می‌توان با هیپوپاراتیروئیدی توضیح داد؛ این هیپوپاراتیروئیدی در اثر کمبود سطح منیزیم در درون یاخته‌های پاراتیروئید ایجاد می‌شود. کمبود منیزیم در درون این یاخته‌ها، ترشح PTH را مختل می‌کند.

گونه‌های مرضی ژن EGF و ژن EGFReceptor منجر به هیپومنیزیمی و افزایش دفع منیزیم از کلیه می‌شود؛ این ژن‌های معیوب فعالیت TRPM6 را کاهش می‌دهند.

گونه‌های مرضی ژن CNM2 باعث هیپومنیزیمی، تشنج، و کمبود توان ذهنی می‌شود. CNM2 در لوله پیچیده دیستال بیان می‌شود و بیرون راندن منیزیم در سوی بازولاترال یاخته پوششی نفرون را تنظیم می‌کند؛ البته هنوز مکانیسم مولکولی آن روشن نشده است.

سندروم Gitelman در اصل اختلالی به صورت دفع بیش از اندازه سدیم است؛ در اثر جهش‌هایی در NCC به وجود می‌آید. به هر حال مبتلایان به سندروم Gitelman با هیپومنیزیمی، هیپوکالمی، و آلكالوز متابولیک مراجعه می‌کنند. علت هیپومنیزیمی در این سندروم روشن نیست، لکن داده‌های پیش بالینی نشان داده است که در مواردی که نقص

NCC وجود دارد، لوله پیچیده دیستال آتروفی پیدا می کند و بنابراین می توان گفت که همان است که باعث کاهش بازجذب منیزیم می شود.

جهش های مرضی در ترانسفر RNA های میتوکندریایی برای جابجائی ایزولوسین و فنیل آلانین با سندرمی شبیه سندروم Gitelman همراه است و هیپومنیزیمی از نشانه های آن است. این جهش ها با کاهش فعالیت کمپلکس شماره ۴ زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری همراه اند. در اثر آن تولید ATP درون یاخته مختل می شود و فعالیت $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase طرف بازال کاهش می یابد و NCC مهار می شود.

فعالیت NCC توسط فسفوریلاسیون بخش انتهایی از ته درون یاخته ای آن تنظیم می شود. یک مکانیسم به نام **کلید پتاسیم** ممکن است توضیح دهد چگونه کمبود پتاسیم خارج یاخته ای منجر به هیپرپلاریزاسیون طرف بازال یاخته پوششی نفرون می شود و NCC را به فعالیت وامی دارد. ژن های **کلید پتاسیم** رمزگذار موارد زیر است:

کانال پتاسیم بازولاترال (دو ژن KCNJ10 و KCNJ16)

کانال کلراید (دو ژن CLCNKB و BSND)

کمپلکس $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase (دو ژن ATP1A و ATP1B).

جهش‌هایی در ژن‌های **کلید پتاسیم**، موجب سندرمی با نمای
ظاهری سندروم Gitelman می‌شود؛ هیپومنیزیمی هم جزئی
از آن سندروم است.

بیماران داری جهش در ژن $B1HNF$ ، مستعد ابتلاء به
ناهنجای کلیه، کیستهای کلیه، و دیابت بزرگسالان در جوانان
(**MODY5**) هستند.

جهش‌های ژن **CLDN16** و ژن **CLDN19** که رمزگذار
دو پروتئین پیوند محکم (Tight Junction) بین دو یاخته به
نام‌های کلودین ۱۶ و کلودین ۱۹ هستند، منجر به
هیپومنیزیمی خانوادگی، هیپرکلسیوری، و نفروکالسینوز می-
شوند. این دو پروتئین در بازوی بالارونده ضخیم قوس هنله
منفذی اختصاصی برای عبور کاتیون می‌سازند که از طریق آن
کلسیم و منیزیم از لابلای یاخته‌های پوششی، باز جذب می
شود. کسانی که دارای جهش‌های مرضی ژن **CLDN19**
هستند، نقص‌هایی در چشم خود دارند، و از روی آن می‌توان
بالینی آنان را از موارد دارای جهش در **CLDN16** باز شناخت.
تنظیم‌کننده اصلی جابجائی کاتیون‌های دو ظرفیتی از
لابلای یاخته‌های پوششی در بازوی بالارونده ضخیم قوس
هنله، یکی **PTH** است و دیگر گیرنده حساس به کلسیم.

جهش‌های مرضی در ژنی دیگر را هم پیدا کرده‌اند که
باعث نوعی توبولوپاتی کلیه می‌شود که یادآور هیپومنیزیمی
خانوادگی توام با هیپرکلسیوری و نفروکلسینوز (**FHHNC**) به

همراه کاردیوپاتی با گشادی قلب می‌شود. آن را RAS-related GTP binding D (RRAGD) می‌نامند.

هیپومنیزیمی

بررسی، تشخیص، و درمان

ارزیابی هیپومنیزیمی در مطب و بیمارستان

راه استاندارد برای ارزیابی وضع منیزیم فرد در مطب، همان اندازه‌گیری غلظت توتال منیزیم در سرم است. با این اندازه‌گیری به سرعت متوجه تغییرات کوتاه مدت منیزیم سرم بیمار می‌شویم، ولی با آن نمی‌توانیم بفهمیم وضع منیزیم کل بدن فرد چگونه است.

هم عوامل درونی (مثل هیپوآلبومینمی)، هم عوامل بیرونی (مثل لیز شدن نمونه خون، یا تاثیر ماده ضدانعقادی درون لوله آزمایش نظیر EDTA) بر اندازه‌گیری منیزیم سرم تاثیر دارد، و هنگام تفسیر نتیجه آزمایش باید به این نکات توجه بکنیم. می‌توان منیزیوم یونیزه را هم اندازه گرفت، ولی فایده بالینی آن معلوم نیست.

با تشخیص هیپومنیزیمی معمولاً شرح حال و سابقه بیمار به ما می‌گوید علت آن چیست. اگر علت زمینه‌ای واضحی وجود نداشت، باید مشخص کرد علت آن کلیوی است یا گوارشی. با یک یا چند کار زیر، وضع روشن می‌شود:

دفع منیزیم ۲۴ ساعته
 دفع فراکسیونی منیزیم
 آزمون انباشتن بدن از منیزیم.

دفع فراکسیونی منیزیم

صبح ناشتا همزمان یک نمونه خون و یک نمونه ادرار از بیمار می‌گیریم. در پلاسما، سطح منیزیم و کراتینین و در ادرار غلظت منیزیم و غلظت کراتینین را اندازه می‌گیریم (همه بر مبنای میلی گرم در دسی لیتر).

طبق فرمول زیر مقدار دفع فراکسیونی منیزیم را محاسبه می‌کنیم:

$$\text{دفع فراکسیونی منیزیم} = \frac{\text{غلظت منیزیم ادرار} \times \text{سطح کراتینین پلاسما}}{\text{غلظت کراتینین ادرار} \times \text{سطح منیزیم پلاسما}} \times 100 \times 0.7$$

۰/۷ ضریبی است برای اصلاح سطح منیزیم سرم. زیرا تنها هفتاد درصد (۰/۷٪) منیزیم سرم آزاد است و به پروتئین‌های خون نچسبیده است و امکان فیلتراسیون آن توسط گلومرول وجود دارد.

هرگاه فردی دچار کمبود منیزیم بدن باشد، کلیه سالم سعی می‌کند هر چه کمتر منیزیم دفع کند.

در بیماری که کار کلیه سالم است، اگر دفع فراکسیونی منیزیم از ۳ الی ۴ درصد بیشتر باشد، به معنی آن است که کلیه در حال ازدست دادن منیزیم است؛ و علت هیپومنیزمی بیمار منشاء کلیوی دارد.

ارقام پائین تر نشانه آن است که یا بیمار منیزیم کافی در غذایش ندارد یا لوله گوارش، منیزیم را ازدست می دهد.

آزمون انباشتن بدن با منیزیم

در بیمارانی انجام می شود که سطح منیزیم سرم شان در حد طبیعی است، ولی به دلایلی خیال می کنید خزانه منیزیم بدن آنان خالی است.

برای انجام این آزمون بیمار ناشتا باشد، در بخش بستری شود. چند لحظه قبل از شروع آزمون، مثانه خود را خالی کند. به ازاء هر کیلوگرم وزن بدون چربی بدن، $2/4$ (دو و چهاردهم) میلی گرم منیزیم را در عرض چهار ساعت انفوزیون کنید. از زمان شروع انفوزیون الی ۲۴ ساعت تمام ادرار جمع آوری شود.

بیمار سالم که کمبودی در خزانه منیزیم بدن خود ندارد، بیش از ۸۰ درصد آن را در همان ۲۴ ساعت اول دفع می کند. اگر دفع ۲۴ ساعته کمتر از ۸۰ درصد باشد، به معنی آن است که بیمار کمبود کلی منیزیم در بدن خود داشته است و برای

جبران آن، منیزیم تزریقی را در بدن خود ذخیره کرده است.

این آزمون را در موارد زیر انجام می‌دهند. روشن است در همین موارد اگر منیزیم سرم کم باشد نیازی به انجام این آزمون نیست

ناهنجاری های قلبی عروقی، ناهنجاری های عصبی عضلانی، و اختلالات الکترولیتی فاقد دلایل موجه

روشن است که انجام این آزمون در موارد دفع بیش از اندازه منیزیم از کلیه (چه اکتسابی و چه ارثی) و در نارسائی مزمن کلیه بی فایده است. به این بیماران باید طبق تجربه شخصی مکمل منیزیم داد.

هیپومنیزیمی را چگونه درمان کنیم؟

روشن است که باید کمبود منیزیم را جبران کرد. درمان جانشینی جایز و لازم است. برای درمان هیپومنیزیمی دستورالعمل واضحی صادر نشده است، بنابراین نحوه درمان جانشینی به وجود و شدت تظاهرات بالینی بستگی دارد.

هیپومنیزیمی خفیف را با مکمل‌های خوراکی درمان می‌کنند. چندین فراورده خوراکی منیزیم وجود دارد، و میزان جذب آن‌ها با هم فرق می‌کند. موثرترین فراورده‌های قابل جذب، نمک‌های آلی منیزیم (مثل سیترات، آسپارات، گلیسینات، گلوکونات، و لاکتات) اند. فراورده‌های معدنی

(نظیر کلراید منیزیم، کربنات منیزیم، و اکسید منیزیم) قابلیت جذب کمتری دارند. یادمان باشد که یکی از عوارض شایع مکمل‌های خوراکی منیزیم، اسهال است که گاه درمان خوراکی هیپومنیزیمی را مشکل می‌کند.

هرگاه با این مکمل‌های خوراکی، هیپومنیزیمی اصلاح نشد، به عبارت دیگر در برابر درمان مقاوم بود، آنوقت باید به بیمار داروی کمکی داد. از داروهای مهارکننده کانال سدیم یاخته پوششی نفرون، به شرطی که کار کلیه بیمار طبیعی باشد، استفاده می‌کنیم. آمیلوراید یا تریامترن در چنین موارد می‌توانند سطح منیزیم سرم بیمار را بالا بیاورند.

داروی دیگری که امکان تجویز آن برای چنین مواردی وجود دارد، مهارکننده‌های ناقل مشترک سدیم - گلوکز نوع ۲ (SGLD2) هستند، که سطح منیزیم سرم را مخصوصاً در دیابتی‌های نوع ۲ افزایش می‌دهد. مکانیسم زمینه‌ای این تاثیر آن‌ها معلوم نیست، لیکن کاستن از فیلتراسیون گلومرولی و افزودن بر بازجذب در لوله کلیوی ممکن است نقش با اهمیتی داشته باشد.

در بیمارانی که با منیزیم خوراکی نتوان سطح منیزیم سرم را به حد مطلوب رسانید، ناگزیر باید فرآورده‌های تزریقی داد. بیمارانی که سندرم روده کوتاه دارند، آن‌هائی که دچار تتانی یا تشنج هستند، و آن‌هائی که به خاطر آریتمی‌ها وضع همودینامیک ناپایداری دارند، یا همزمان دچار هیپوکالمی و

هیپوکالسمی هستند، جزء این دسته از بیماران نیازمند به تزریق منیزیم قرار می‌گیرند.

هیپومنیزیم ناشی از مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)، خوب به درمان با اینولین (Inulin) خوراکی پاسخ می‌دهند؛ مکانیسم تاثیر آن ممکن است شامل تغییر در میکروبیوم روده باشد.

منیزیم به عنوان دارو

همان‌طور که دیدیم منیزیم در بسیاری از جاهای بدن دخالت دارد، لیکن مواردی که منیزیم کاربرد درمانی یافته است، انگشت شمار است. این موارد عبارتند از:

- Torsades de pointes

- حمله آسم

- آکلامپسی و پره‌اکلامپسی

مبتلایان به Torsades de pointes را اگر به متابولوکرها پاسخ ندهند، باید با منیزیم درمان کرد.

در حمله آسم شدید که بیمار به درمان‌های جدی اولیه پاسخ مناسبی ندهد، و در بیمارانی آسمی که خطر مرگ وجود دارد، طبق دستورالعمل‌ها باید سولفات منیزیم را وریدی به بیمار رسانید. افشانه سولفات منیزیم به همراه افشانه آگونیست بتا_۲ و بروماید ایپراتروپیوم ممکن است کار ریه را بهتر کند و از بستری کردن بیمار در بیمارستان جلوگیری کند یا از مدت بستری بکاهد. تاثیر مفید منیزیم در آسم احتمالاً

مربوط به بلوک کانال کلسیم در عضله صاف برونش است که منجر به اتساع برونش ها می شود.

طبق دستورالعمل بالینی بین المللی در مورد درمان فشار خون در آبستنی، به زنان مبتلاء به اکلامپسی، برای جلوگیری از تشنج باید سولفات منیزیم داد. در زنانی که پره-اکلامپسی دارند و دارای پروتئینوری و فشار خون شدید هستند، یا فشارخون به اضافه علائم و نشانه های عصبی دارند، برای جلوگیری از سیر به سوی اکلامپسی باید درمان با سولفات منیزیم را شروع کرد. گرچه این بیماری ها با تجویز سولفات منیزیم خوب می شوند، ولی هنوز هم نمی دانیم مکانیسم تاثیر مفید بالینی آن چگونه است. در بخش آخر، راه های عملی تجویز منیزیم شرح داده شده است.

لب کلام

منیزیم الکترولیتی است دارای اهمیت حیاتی در کار طبابت، لیکن اغلب چندان مورد توجه قرار نگرفته است. اغلب جزء آزمایشاتی نیست که برای مقاصد بیماریابی درخواست می شود. هیپومنیزیمی اغلب بی سر و صدا و فاقد علائم بالینی است. مکانیسم های واقعی تنظیم هوموستاز منیزیم در بدن هنوز خوب معلوم نشده است، و خوشبختانه پیشرفت های خوبی در مورد دخالت کلیه در هوموستاز منیزیم به دست آمده

است. این آگاهی‌ها عمدتاً با بررسی‌های ژنتیکی نصیب ما شده است. با پانل‌های بیمار یاب ژنتیکی، و توالی‌یابی تمام‌اگزوم، ژن‌های تازه‌ای یافته‌اند که باعث اشکال نادر هیپومنیزیمی ارثی می‌شوند.

هیپومنیزیمی در بیماران بستری در بیمارستان‌ها شایع است و یکی از عواملی است که باعث طولانی‌تر شدن اقامت بیماران در بخش‌های مراقبت‌های ویژه می‌شود.

باید هیپومنیزیمی را با استفاه از فراورده‌های آلی منیزیم درمان و کمبود منیزیم را جبران کرد.

هنوز خیلی چیزها هست که در مورد منیزیم و مکانیسم‌های تنظیم آن نمی‌دانیم، لیکن آنچه که می‌دانیم آن قدر پیشرفته هست که جادارد همه پزشکان از آن‌ها آگاه باشند و در کارطبات روزمره به منیزیم اهمیت بدهند.

درمان دارویی هیپومنیزیمی

چگونه به بیمار منیزیم برسانیم؟

راه درمان و دوز منیزیم، در هیپومنیزیمی به دو چیز بستگی دارد:

- شدت علائم و
- شدت هیپومنیزیمی.

درمان تزریقی هیپومنیزیمی

درمان تزریقی هیپومنیزیمی در موارد زیر لازم و جایز است:

- بی ثباتی همودینامیک
- آریتمی های قلبی مطابق Torsade de pointes
- تتانی یا تشنج، و
- اختلال الکترولیتی همراه هیپومنیزیمی، نظیر هیپوکالمی و/یا هیپوکلسمی.

درمان وقتی که علائم شدید است

علائم شدید، وضع بالینی بی ثبات

در موارد حاد، یعنی آن-
هائی که وضع بالینی بی ثباتی دارند، از جمله بیمارانی که آریتمی شان با Torsade de pointes مطابقت دارد یا دچار هیپوکالمی مربوط به هیپومنیزیمی هستند، یک تزریق ۱ تا ۲ گرمی (۸ - ۱۶ میلی اکی والان) سولفات منیزیم شروع کنید. آن را در صد میلی لیتر سرم قندی ۵٪ یا سرم نمکی نرمال، رقیق و در عرض دو تا پانزده (۲ - ۱۵) دقیقه به بیمار انفوزیون کنید. هرگاه پس

هر هشت mEq

معادل یک گرم

سولفات منیزیم است

از این تزریق، وضع بالینی بیمار باثبات نشود، می توان این دوز را تکرار کرد،

علائم شدید، وضع بالینی باثبات

بیمار علائم شدید دارد، لیکن وضع بالینی اش بی-ثبات نیست. سطح منیزیم پلاسما می این بیماران معمولاً کمتر یا مساوی یک میلی گرم در دسی لیتر (1 mg/dL) (0.8 میلی اکی والان در لیتر) است. به این بیماران ابتدا ۱ تا ۲ گرم (۸-۱۶ میلی اکی والان) سولفات منیزیم می دهیم. آن را در ۵۰ الی ۱۰۰ میلی لیتر سرم دکستروز ۵٪ حل می کنیم و در عرض ۵ تا ۶۰ دقیقه به بیمار انفوزیون می کنیم. پس از این تزریق، درمان را طبق دستور بند زیر ادامه می دهیم.

علائم شدید، ولی فوریتی در کار نیست

هرگاه علائم شدید است، وضع بیمار آن چنان باثبات است، که احساس فوریت نمی کنید، و در تامین منیزیم از دست رفته عجله ای لازم نمی بیند، طبق دستور زیر عمل کنید:

چهار تا هشت (۴-۸) گرم (۳۲-۶۴ میلی اکی والان) سولفات منیزیم را در عرض ۱۲ الی ۲۴ ساعت به بیمار انفوزیون کنید. سولفات منیزیم را با سرم دکستروز ۵٪ رقیق کنید. در صورت لزوم این دستور را تکرار کنید تا غلظت منیزیم پلاسما

به بالاتر از ۱/۰ میلی گرم در دسی لیتر برود. در بیمارانی که سطح منیزیم خوب شده، ولی هیپوکالسمی باقی مانده است، توصیه می شود این دستور با همین دوز، ۳ الی ۵ روز دیگر هم تکرار شود.

علائم شدید، بدون فوریت، ولی کلیه نارسا

● کلیه بیمار نارساست. کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه به ازاء ۱/۷۳ مترمربع است. اگر دوز زیاد منیزیم به این بیماران انفوزیون کنیم، احتمال زیاد دارد دچار هیپرمنیزیمی شدید شوند، زیرا تنها عضوی که در تنظیم منیزیم پلاسما نقش دارد، همین کلیه است که منیزیم اضافی را می باید دفع کند. در این بیماران دوز منیزیم تزریقی را تا ۵۰ درصد یا حتی بیشتر کم کنید، تا از افزایش پرشتاب منیزیم سرم پیشگیری شود. همزمان، با دقت بر سطح منیزیم پلاسما نظارت داشته باشید.

علائم شدید، بدون فوریت، بیمار کودک است

سرعت انفوزیون سولفات منیزیم را کمتر بگیرید. بیست و پنج الی پنجاه میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن

کودک (۲۵ - ۵۰ mg/kg) در سرم دکستروز ۵٪ حل کنید، آهسته انفوزیون کنید. حداکثر دوز دو (۲) گرم است.

در دوران درمان تزریق وریدی هیپومنیزیمی باید جانب احتیاط را نگه داشت و از جمله به موارد زیر توجه کرد:

● منیزیم داخل یاخته‌ای و بیرون یاخته‌ای معمولاً به آهستگی به تعادل می‌رسند. سطح منیزیم خارج یاخته‌ای به سرعت اصلاح می‌شود، لیکن باید منتظر بود که پس از رسیدن به تعادل، دوباره سطح منیزیم پلاسما افت کند. اگر خیلی زود، اندکی پس از تجویز دوز منیزیم، سطح آن را اندازه بگیرید، ممکن است مصنوعاً بالا به نظر برسد. شش الی ۱۲ ساعت پس از هر انفوزیون وریدی، غلظت منیزیم را اندازه بگیرید. بیماری که بدنش کمبود منیزیم قابل ملاحظه دارد، تامین منیزیم باید مدت طولانی‌تری ادامه یابد.

● نزدیک به ۵۰ درصد منیزیمی که وریدی به بیمار انفوزیون می‌شود، با ادرار دفع خواهد شد، زیرا با افزایش سطح منیزیم در سرم، گرا دیان لازم برای بازجذب منیزیم (از لابلای یاخته‌های پوششی نفرون) کاهش می‌یابد و باعث می‌شود که بخشی از آن منیزیم

تجویزی به بیمار، از کلیه دفع شود. به خاطر وجود همین مشکل ذاتی در انفوزیون وریدی منیزیم، هرچه زودتر که امکان خوردن فراهم شد، باید درمان خوراکی با منیزیم را شروع کرد.

● با دقت، به سطح پتاسیم سرم توجه کنید، زیرا رهاشدن آنیون سولفات در لوله پیچیده دیستال و در لوله جمع کننده، بارمنفی سطح مجرائی نفرون را افزایش می‌دهد و باعث می‌شود پناسیم بیشتری دفع و بیمار دچار هیپوکالمی شود.

● همان‌طور که در بالا ذکر شد، در مورد مبتلایان به نارسائی مزمن کلیه دقت افزونتری لازم است

● بیماران الکلی معمولاً هیپومنیزیمی، هیپوفسفاتی، هیپوکالمی، و هیپوکلسمی دارند. تجویز وریدی فسفات به این بیماران، معمولاً هیپوکلسمی را بدتر می‌کند؛ در هیپومنیزیمی که هورمون پاراتیروئید سرکوب شده است، سقوط سطح کلسیم شدیدتر خواهد بود، زیرا آن مکانیسم حفاظتی که مانع افت بیشتر کلسیم می‌شود، دیگر وجود ندارد.

برای احتراز از زیاده‌روی در درمان، در مدت تجویز وریدی منیزیم، باید بیمار را از نظر شواهد هیپرمینیزیمی حاد (تضعیف فعالیت تنفسی، فقدان رفلکس) جداً تحت نظر داشت. هرگاه هیپرمینیزیمی علامت‌دار بود یا هیپرمینیزیمی شدید پیدا شد، بلافاصله باید یک یا دو آمپول کلراید کلسیم یا گلوکونات کلسیم (که آنتی‌دوت هیپرمینیزیمی‌اند) به بیمار انفوزیون کرد.

کلراید کلسیم (۱۰۰۰ میلی‌گرم معادل ۱۳/۶ میلی‌اکی والان کلسیم) را باید از راه وریدی مرکزی در عرض ده دقیقه به بیمار انفوزیون کرد. گلوکونات کلسیم (یک تا سه گرم، معادل ۴/۵۶ تا ۱۳/۷ میلی‌اکی والان کلسیم عنصری) را می‌توان با کاتتری از راه وریدی محیطی در عرض ۳ الی ۱۰ دقیقه به بیمار انفوزیون کرد.

درمان وقتی که علائم وجود ندارد یا ناچیز است

در مورد مبتلایان به هیپومینیزیمی که علائمی ندارند یا علائم‌شان اندک است، در صورت امکان و در صورت تحمل، باید درمان خوراکی با فراورده‌های منیزیم را شروع کرد. بسیاری از بیماران نمی‌توانند این فراورده‌ها را بخورند یا به خاطر عوارض گوارشی، احساس ناراحتی در شکم یا اسهال، قادر به تحمل آن نیستند.

در بیماران بستری در بیمارستان، حتی اگر علائمی وجود ندارد یا علائم ناچیز است، ناگزیر به جای فراورده‌های خوراکی، منیزیم به بیماران انفوزیون می‌شود.

درمان خوراکی هیپومنیزیمی

درمان خوراکی هیپومنیزیمی:
وقتی که هم امکانپذیر است، هم تحمل پذیر.

درمان جانشینی خوراکی در دو دسته از بیماران مبتلا به هیپومنیزیمی انجام می‌شود:

- بیماران که هیپومنیزیمی دارند، ولی فاقد علائم بالینی اند؛ هیپومنیزیمی آنان البته خفیف است.
- دسته دوم بیماران هستند که هیپومنیزیمی شدید داشته اند و با تزریق منیزیم، سطح خونی منیزیم شان به تعادل رسیده است؛ از این پس باید تحت درمان جانشینی درازمدت با منیزیم قرار بگیرند.

نمک‌های موجود منیزیم عبارتند از:

Magnesium Oxide
Magnesium Hydroxide
Magnesium Chloride (Hexahydrate)
Magnesium L-lactate (Dihydrate)
Magnesium Carbonate

Magnesium Orotate
Magnesium Glycinate
Magnesium Aspartate
Magnesium Gluconate
Magnesium Citrate
Magnesium sulfate (Heptahydrate)

مقدار منیزیم عنصری موجود در هریک از آن‌ها با هم فرق دارد. آب متصل به هر مولکول (Hydrate) هم بر مقدار منیزیم عنصری هر فراورده موثر است. در فراورده‌های موجود در برخی کشورها، تعداد آب متصل به این یا آن مولکول فرق می‌کند، لذا مقدار منیزیم عنصری آن فراورده هم، کم یا زیاد می‌شود. باید به بروشور همان فراورده نگاه کرد. مقدار منیزیمی که با خوردن آن‌ها نصیب بیمار می‌شود و در چرخه متابولیسم بدن‌شان قرار می‌گیرد، محدود است. هرگاه بیمار مشکلی در جذب روده‌ای نداشته باشد، تنها قادر است ۳۳ درصد منیزیم خوراکی را جذب کند و در اختیار متابولیسم بدن خود قرار بدهد. این نسبت جذب در فراورده‌های مختلف، متفاوت است.

دوز معمول روزانه در بیماری که کار کلیه‌اش طبیعی است، ۲۴۰ الی ۱۰۰۰ میلی گرم منیزیم عنصری است؛ این دوز را باید چند قسمت کرد و دو تا چهار بار در شبانه‌روز خورد.

منیزیم خوراکی باید از نوع فراورده‌های آهسته‌رهش باشد، زیرا ترکیبات عادی منیزیم، می‌توانند باعث ناراحتی در شکم و/یا اسهال شوند.

مقدار منیزیم عنصری در هر صد میلی‌گرم از چند نمک رایج منیزیم		
نام	وزن مولکول (g/mol)	منیزیم عنصری در هر ۱۰۰ mg
Magnesium Oxide	۴۰	۶۰/۳
Magnesium Hydroxide	۵۸/۳۳	۴۱/۷
Magnesium Chloride (Hexahydrate)	۲۰۳	۱۲
Magnesium L-lactate (Dihydrate)	۲۳۸	۱۰
Magnesium Carbonate	۸۴	۵/۴
Magnesium sulfate (Heptahydrate)	۲۴۶	۹/۸
فقط سولفات منیزیم تزریقی است. بقیه خوراکی اند.		

فراورده‌های آهسته‌رهش، مزیت دیگری هم دارند؛ چون آهسته جذب می‌شوند، مقدار کمتری از دوز تجویزی با ادرار دفع می‌شود. لذا می‌توان دوزهای کوچکتری انتخاب کرد.

بیمارانی که کمبود شدید منیزیم دارند، باید روزی شش تا هشت قرص بخورند (دو قرص سه بار در شبانه روز یا دو قرص

چهار بار در شبانه روز). برای بیمارانی که هیپومنیزیمی خفیف دارند، دو تا چهار قرص در شبانه روز کافی است.

هرگاه فراورده‌های آهسته‌رهش در اختیار نباشد، می‌توان از اکسید منیزیم (Magnesium Oxide) استفاده کرد. در مبتلایان به هیپومنیزیمی متوسط تا شدید، ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم آن را منقسم در چند دوز به بیمار می‌دهند. عیب آن اینست که بسیاری از بیماران دچار اسهال می‌شوند.

بستری در بیمارستان، وضع بالینی باثبات

برخی از بیماران بستری در بیمارستان که هیپومنیزیمی هم دارند، ممکن است قادر به خوردن نمک‌های منیزیم نباشند، یا نتوانند خوردن آن‌ها را تحمل کنند. در این بیماران حتی اگر هیپومنیزیمی بدون علامت یا با علائم ناچیز باشد، راه درمان موجود تزریق وردی نمک‌های منیزیم است.

درجه هیپومنیزیمی	سطح منیزیم mg/dL	کار روتین در تامین وردی منیزیم در بیماران بستری در بیمارستان به صورت زیر است. دوز و سرعت جایگزینی منیزیم
شدید	کمتر از ۱	
متوسط	۱ تا ۱/۵	
خفیف	۱/۶ تا ۱/۹	

به غلظت منیزیم پلاسما بستگی دارد:

● اگر سطح منیزیم پلاسما کمتر از یک میلی‌گرم در دسی لیتر بود، چهار تا هشت (۴ تا ۸) گرم سولفات منیزیم را در سرم دکستروز ۵٪ حل کنید، آن را در عرض ۱۲ الی ۲۴ ساعت به بیمار انفوزیون کنید. در صورت نیاز می‌توانید تکرار کنید.

● اگر سطح منیزیم پلاسما از یک میلی‌گرم در دسی لیتر الی ۱/۵ میلی‌گرم در دسی لیتر بود، دو تا چهار (۲ تا ۴) گرم سولفات منیزیم را در سرم دکستروز ۵٪ حل کنید، آن را در عرض ۴ الی ۱۲ ساعت به بیمار انفوزیون کنید.

● اگر سطح منیزیم پلاسما از ۱/۶ میلی‌گرم در دسی لیتر الی ۱/۹ میلی‌گرم در دسی لیتر بود، یک تا دو (۱ تا ۲) گرم سولفات منیزیم را در سرم دکستروز ۵٪ حل کنید، آن را در عرض یک الی دو ساعت به بیمار انفوزیون کنید.

بیماران بستری در بیمارستان که وضع بالینی باثباتی دارند و به خاطر هیپومنیزیمی، طبق دستورات فوق، تحت درمان جانشینی با منیزیم قرار گرفته‌اند، نیاز به مراقبت ویژه دارند. غلظت منیزیم پلاسماي‌شان را باید روزی یکبار و در صورت نیاز، روزی چندبار اندازه بگیرید. تکرار دستورات

متکی است به ارقامی که از این اندازه‌گیری‌های به‌دست می‌آید.

تلاش جدی برای اصلاح بیماری زمینه‌ای

تلاش کنید علت زمینه ساز هیپومنیزیمی را بیابید و در صورت امکان آن را برطرف کنید.

بیمارانی که علت هیپومنیزیمی‌شان ازدست رفتن منیزیم با ادرار است، استفاده از دیورتیک‌های ننگه‌دارنده پتاسیم (نظیر Amiloride یا Triamterene) ممکن است سودمند باشد. در مطالعه روی حیوانات معلوم شده دفع منیزیم را از کلیه کم می‌کنند. مکانیسم این اثر روشن نیست؛ ممکن است با افزایش بازجذب منیزیم در دیستال نفرون، موجب کاهش دفع آن شوند.

داده‌ها در مورد سودمندی دیورتیک‌های ننگه‌دارنده پتاسیم در درمان هیپومنیزیمی در انسان، چندان زیاد نیست. در یک مطالعه روی ۱۲ انسان سالم تحت درمان با دیورتیک تیازیدی، آمیلوراید با دوز ۲۰ mg در روز، به‌طور متوسط، تنها ۵٪ سطح منیزیم پلاسما را بالابرد. در یک کارآزمایی اتفاقی شده متقاطع روی مبتلایان به سندروم Gitelman، شش

هفته درمان با آمیلوراید، دفع منیزیم با ادرار را کم کرد، لیکن تأثیری بر غلظت منیزیم پلاسما دیده نشد.

درمان هیپومنیزیمی در مبتلایان به نارسائی کلیه. احتیاط هرچه بیشتر، باز هم کم است.

درمان مبتلایان به آسیب حاد یا مزمن کلیه با داروهای حاوی منیزیم کار خطرناکی است. در این مورد هرچه بیشتر احتیاط بکنید، باز هم کم است.

مبتلایان به نارسائی کلیه، اگر دچار هیپومنیزیمی شدید (با منیزیم پلاسمای کمتر از یک میلی گرم در دسی لیتر) باشند، نیازمند درمان جانشینی با منیزیم هستند.

در این موارد کاری که باید بکنیم، روشن نیست. داده‌های منتشر شده‌ای وجود ندارد تا راهنمای تصمیماتمان باشد. معلوم است که با تزریق هر دوز باید بر سطح منیزیم پلاسما نظارت کرد. بیماران را باید از نظر علائم و نشانه‌های هیپرمینیزیمی، نظیر برافروختگی چهره، کاهش رفلکس‌های تاندونی، آفت فشارخون، و بلوک‌های دهلیزی بطنی تحت نظر قرار داد.

با وجود فقدان داده‌های مکتوب، برخورد زیر پیشنهاد شده است:

● بیمار دارای علائم/نشانه‌های هیپومنیزیمی است، کار کلیه‌اش به طور متوسط کم شده است (یعنی میزان فیلتراسیون گلومرولی وی ۱۵ الی ۳۰ میلی لیتر در دقیقه برحسب $1/73$ مترمربع است) و هیپومنیزیمی شدید دارد. این بیمار باید با ۲ تا ۴ گرم سولفات منیزیم وریدی درمان شود؛ این مقدار را در سرم دکستروز ۵٪ حل کنید و در عرض ۴ الی ۱۲ ساعت به بیمار انفوزیون کنید. تا نتیجه اندازه‌گیری منیزیم سرم را ندیده‌اید، دوز بعدی را ندهید. اگر تجویز این مقدار منیزیم تداوم ندارد، و در مدت بستری گاهی آن را به بیمار می‌دهید، اندازه‌گیری روزی یکبار سطح منیزیم لازم است.

● بیمار فاقد علائم/نشانه‌های هیپومنیزیمی است، هیپومنیزیمی شدید دارد و کار کلیه‌اش به طور متوسط کم شده است (یعنی میزان فیلتراسیون گلومرولی وی ۱۵ الی ۳۰ میلی لیتر در دقیقه برحسب $1/73$ مترمربع است). این بیمار را می‌توان با فراورده‌های خوراکی معینی درمان کرد. دوز آن نصف آن مقداری است که به

بیماران با کار کلیه طبیعی می‌دهیم. پیش از دادن دوز بعدی، سطح منیزیم پلاسما را اندازه بگیرید.

● بسیار بعید است بیماری که کار کلیه‌اش تعطیل است (مثلا تحت همودیالیز است) دچار هیپومنیزمی شدید شود، مگر آن که از راه دیگری منیزیم از دست بدهد، مثلا اسهال داشته باشد. در چنین مواردی راه چاره، درمان همان اسهال است؛ و این کار هم کفایت می‌کند و هیپومنیزیمی برطرف می‌شود.

درمان را چه مدت ادامه بدهیم؟

سطح منیزیم سرم معمولا به سرعت به حد طبیعی می‌رسد، لیکن خزانه درون یاخته‌ها، مدت‌ها بعد پُر می‌شود. بنابراین کار عاقلانه آن است که پس از طبیعی شدن سطح منیزیم سرم، به شرط آن که کار کلیه‌اش طبیعی باشد، بیمار دوسه روز دیگر هم درمان را ادامه بدهد،

با استفاده از سه منبع زیر:

Kamal a I. Hypomagnesemia.
emedicine.medscape.com/article/2038394
Updated: Jan 16, 2024

Lu A S L, Goldfarb S, Lam A Q.
Hypomagnesemia: Evaluation and Treatment. .
Topic 834 vesion 30.0 Uptodate. 2024

Touyz M, de Baaji J H F, Hoenderop J G j.
Magnesium Disorders
N Engl J Med 2024;390:1998-2009
DOI: 10.1056/NEJMra1510603

و کتاب زیر

Johnson R J, Floege J, Tonelli M.
COMPREHENSIVE CLINICAL NEPHROLOGY, 7th Edition.
Elsevier, Philadelphia, 2024