

IN DEPTH REVIEW

Review: UPDATE sul metabolismo del magnesio



Pasquale Fatuzzo¹, Luca Zanolì¹, Viviana Scollo¹, Grazia Portale¹, Agostino Gaudio¹, Alessandra Pani¹, Antonio Granata²

(1) Dipartimento di Medicina Interna, Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Catania, A.O.U. "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania, Italia.

(2) UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento, Italia.

Corrispondenza a: Pasquale Fatuzzo; Dipartimento di Medicina Interna, Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Catania, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Via Santa Sofia 78, 95123, Catania, Italia; Tel: +39 095 37 81 530; Fax: +39 095 37 82 376; E-mail: fatuzzo@unict.it

Abstract

Il magnesio rappresenta il secondo catione più presente nell'ambiente intracellulare e il quarto minerale più abbondante nell'intero organismo. Una sua carenza è stata associata a numerose patologie, tra cui insulino-resistenza e diabete, asma, osteoporosi ed insufficienza renale cronica (IRC). Gli inibitori di pompa protonica rappresentano una delle principali cause di ipomagnesemia. Il rischio di ipomagnesemia e del conseguente peggioramento della funzione renale aumenta in seguito all'uso concomitante di diuretici ed inibitori di pompa protonica, due classi di farmaci comunemente usate nei pazienti con IRC. In questa review abbiamo passato in rassegna i principali meccanismi alla base della comparsa di ipomagnesemia e le conseguenze di questa disionia nei pazienti con IRC.

Parole chiave: diuretici, inibitori di pompa protonica, insufficienza renale cronica, magnesio

Review: UPDATE on magnesium metabolism

Magnesium is the second intracellular cation and the fourth most abundant mineral in the body. Low levels of magnesium have been associated with insulin resistance and type-2 diabetes mellitus, asthma, osteoporosis and chronic kidney disease (CKD). The use of proton pump inhibitors (PPIs) represents the most common cause of hypomagnesemia. The risk of hypomagnesemia, and consequently worsening of the renal function, is increased when diuretics are added to therapy in subjects treated with PPIs. Interestingly, diuretics and PPIs are two of the most used drugs in subjects with CKD. In this review, we described the mechanisms at the basis of the hypomagnesemia and the effect of this electrolyte disturbance in subjects with CKD.

Key words: chronic kidney disease, diuretics, magnesium, proton pump inhibitors

Introduzione

Il magnesio, pur essendo uno ione poco considerato nella quotidianità clinica, svolge un ruolo essenziale nelle funzioni fisiologiche del cuore, del cervello, del muscolo e dello scheletro [1] [2] (full text) [3]. Rappresenta il secondo catione più presente nell'ambiente intra-

cellulare e il quarto più abbondante nell'intero organismo [4]. Svolge un ruolo chiave nella sintesi di acidi nucleici e proteine, nell'attività di centinaia di enzimi ed è fondamentale nella contrattilità neuromuscolare così come per la generazione del potenziale d'azione cardiaco [5] (full text). Un adulto normale possiede un pool di magnesio pari a 20-28 g (circa 1000 mmol) distribuiti per il 60% nello scheletro, per il 39% nei muscoli e nei tessuti molli e solo per l'1% nei fluidi extracellulari, con una concentrazione plasmatica compresa tra 0.7 e 1.1 mmol/l (1.7-2.6 mg/dl) [6]. Per mantenere tale concentrazione sierica viene raccomandata un'assunzione giornaliera di 420 mg nell'uomo e di 320 mg nelle donne [1]. Il magnesio ionizzato costituisce il 50% della magnesemia totale e rappresenta la quota elettrofisiologicamente attiva. Il 10% del magnesio a livello ematico è complessato con anioni, il restante 30-40% è legato all'albumina [7]. La sua omeostasi dipende dall'interazione tra intestino, responsabile dell'assorbimento del magnesio alimentare, osso, che immagazzina il magnesio sotto forma di idrossiapatite, e reni, che ne regolano l'escrezione urinaria (Figura 1, Pannello A).

L'obiettivo di questa review è quello di fornire una panoramica delle principali implicazioni cliniche della carenza di magnesio, esaminando i processi fisiologici in cui questo ione è coinvolto e le conseguenze di questa disionia nei pazienti con IRC.

Assorbimento ed eliminazione del magnesio

L'omeostasi del magnesio dipende dall'equilibrio tra assorbimento intestinale ed escrezione renale. Due sono i meccanismi alla base dell'assorbimento intestinale, l'assorbimento passivo di magnesio, che dipende dal gradiente di concentrazione e si svolge mediante le giunzioni serrate attraverso un meccanismo paracellulare non lineare a bassa affinità, e l'assorbimento attivo di magnesio, che avviene attraverso un trasportatore transcellulare [8] (full text) [9]. L'escrezione renale dipende dal riassorbimento paracellulare a livello del tubulo prossimale (20-25%) e della porzione ascendente dell'ansa di Henle (60-70%) e dall'assorbimento transcellulare a livello del tubulo contorto distale (5-10%) [10]. Nel nefrone, il riassorbimento del magnesio è strettamente associato a quello di sodio, cloro e potassio [10]. Generalmente una modifica di uno di questi ioni si accompagna ad una variazione dell'assorbimento degli altri. L'ipokaliemia è un evento comune nei pazienti con ipomagnesemia e si manifesta con una frequenza dal 40 al 60% dei casi [11] (full text). Questo sembra derivare da una incapacità della cellula a mantenere la normale concentrazione intracellulare di potassio, verosimilmente a causa di un aumento della permeabilità della membrana al potassio e/o all'inibizione della Na-K ATPasi; come risultato, le cellule perdono potassio che viene secreto nelle urine. In questi casi, la correzione del deficit di magnesio si accompagna a normalizzazione dei livelli di potassio [12]. Tuttavia, isolati disturbi di equilibrio del potassio non producono alterazioni dell'omeostasi del magnesio [13] (full text).

Magnesio e rischio di insufficienza renale

È stato di recente riportato in uno studio prospettico come l'ipomagnesemia sia associata ad un'aumentata incidenza di insufficienza renale cronica [14] [15]. Questo effetto potrebbe, almeno in parte, essere mediato dall'aumento di citochine proinfiammatorie [16] (full text) e dalla regolazione della funzione vascolare ed endoteliale [17] (full text). È stato, infatti, riportato come l'ipomagnesemia possa inibire la proliferazione delle cellule endoteliali [18] (full text) e promuovere l'aggregazione piastrinica [19]. Inoltre, l'ipomagnesemia è stata associata alla riduzione della funzione renale nei pazienti con insufficienza renale cronica [16] (full text) [20] e nei diabetici [21] [22] (full text). Tuttavia, non è ancora del tutto chiaro quale sia la relazione tra ipomagnesemia ed insufficienza renale cronica, cioè se la

prima sia causa o marcatore della seconda [15]. Infine, l'ipomagnesemia è stata associata ad un aumento della mortalità nei pazienti emodializzati [23] ed alla ridotta sopravvivenza del graft in pazienti sottoposti a trapianto renale [22] (full text).

Magnesio e infiammazione

Studi condotti sull'animale e sull'uomo hanno riportato un importante effetto vasodilatatore del magnesio. L'ipomagnesemia promuove, infatti, lo stress ossidativo nelle cellule endoteliali incrementando la produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la citotossicità [24]. Di contro, alti livelli di magnesio in queste cellule, incrementano l'attività

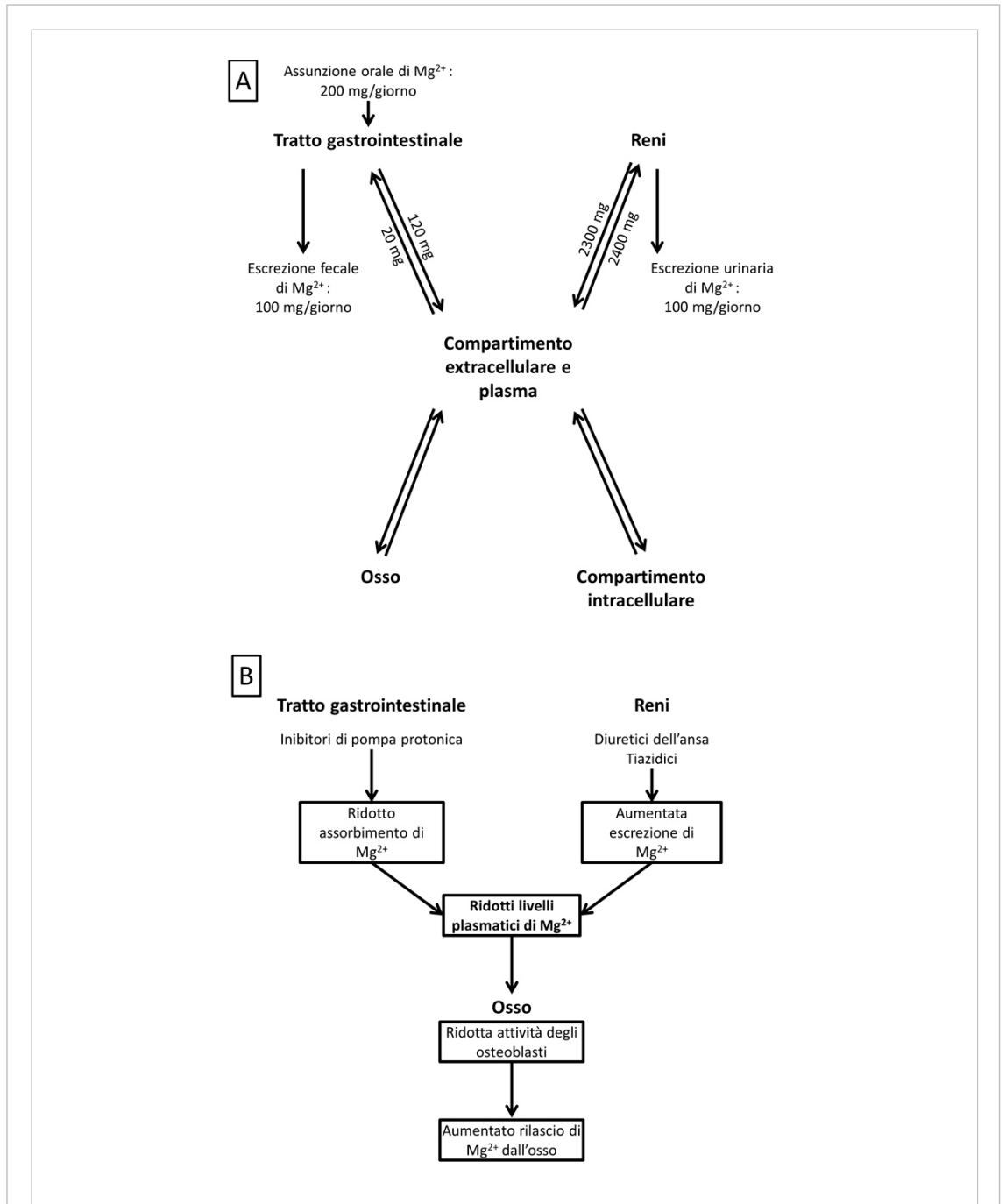


Figura 1. Cause e conseguenze dell'ipomagnesemia nell'insufficienza renale cronica

dell'enzima eNOS e sopprimono la sintesi di vasocostrittori quali l'Endotelina-1 [25]. In presenza di ipomagnesemia, l'endotelio evolve in uno stato di permanente infiammazione contrassegnato dall'incremento dell'attività di NFκB, il principale regolatore della trascrizione genica di citochine pro infiammatorie come IL-1 [16] (full text). Studi recenti hanno, inoltre, riportato una correlazione inversa tra i livelli di magnesio e gli indici di infiammazione come PCR e TNF-alfa [26] (full text), suggerendo che la carenza di magnesio possa contribuire a sviluppare uno stato di infiammazione sistemica cronica. La normalizzazione della magnesemia è stata, invece, associata ad un'inibizione dell'infiammazione [27]. Tuttavia, non è ancora chiaro se la correzione dell'ipomagnesemia possa avere effetti benefici renali. Pertanto, alla luce di quanto detto, lo stato di infiammazione sistemica che caratterizza l'insufficienza renale [28] (full text) potrebbe essere stimolato e mantenuto dall'ipomagnesemia spesso presente, con conseguente peggioramento dell'insufficienza renale. Sono necessari ulteriori studi per confutare questa ipotesi.

Effetto degli inibitori di pompa protonica sul magnesio

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono un pilastro del trattamento per le malattie acido-correlate, tra cui la malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia funzionale e ulcera peptica [29] (full text) [30]. Sebbene i PPI abbiano un eccellente profilo di sicurezza, il loro uso può portare alla comparsa di nefrite interstiziale [16] (full text), infezioni respiratorie [17] (full text), colite da *Clostridium difficile* [18] (full text) e fratture dell'anca [19]. Recentemente è stata, inoltre, riportata l'associazione tra ipomagnesemia ed uso prolungato di PPI. Tale associazione è stata inizialmente descritta in due pazienti nel 2006 [22] (full text) e successivamente confermata in diversi altri studi [24] [27]. Infine, la Food and Drug Administration ha emesso una nota nel 2011 in cui ha sottolineato l'importanza dell'associazione tra l'uso a lungo termine di PPI ed ipomagnesemia [28] (full text). In una revisione sistematica di 18 segnalazioni di casi di ipomagnesemia PPI indotta è stato riportato che la sospensione dei PPI si associa alla normalizzazione dell'ipomagnesemia [31] (full text). In un grande studio epidemiologico eseguito sui veterani di guerra inclusi nel registro del Department of Veterans Affairs degli Stati Uniti, sono stati seguiti per 5 anni un gruppo di veterani trattati con PPI (n = 173.321) e un gruppo di controllo di veterani trattati con antagonisti dei recettori H2 dell'istamina (n = 20.270). Durante il follow-up il gruppo trattato con PPI, rispetto al gruppo H2-antagonisti, ha fatto registrare un aumento del rischio di insufficienza renale cronica del 28%. I pazienti trattati con PPI hanno, inoltre, evidenziato un rischio aumentato del 53% di raddoppio della creatinina sierica, del 32% di declino del GFR >30%, e del 96% di malattia renale terminale [32] [33]. In una recente meta-analisi, comprendente i dati di 115455 pazienti arruolati in nove studi, la proporzione dei pazienti con ipomagnesemia era del 27% in quelli trattati con PPI e del 18% nel gruppo di controllo (pooled odds ratio per l'uso di PPI 1.78; 95% C.I. 1.08-2.92) [31] (full text). I risultati di questa meta-analisi sono, tuttavia, limitati dall'elevata eterogeneità degli studi presi in esame. In un'altra meta-analisi è stato riportato come sia necessario un intervallo di tempo molto variabile (mediana 5.5 anni, range 14 giorni-13 anni) di terapia con farmaci inibitori di pompa protonica affinché si istauri l'ipomagnesemia [34] (full text). È interessante notare come l'ipomagnesemia sia rapidamente reversibile (entro 4 giorni) dopo sospensione dei PPI. Tuttavia, dopo la rapida normalizzazione della magnesemia, il ripristino della terapia con PPI è associata ad una precoce insorgenza dell'ipomagnesemia (nel 70% dei casi entro i primi 4 giorni di terapia) [35]. Questo dato potrebbe indicare che, dopo sospensione di questi farmaci, sia possibile normalizzare rapidamente la concentrazione serica di questo ione ma non le sue scorte. Inoltre, l'effetto dei PPI sul potassio non sembra causato dalla riduzione dell'acidità gastrica poiché non è stata osservata ipomagnesemia dopo somministrazione di

antagonisti del recettore-2 dell'istamina. Infine, poiché in molti dei casi segnalati di ipomagnesemia da uso di PPI, la terapia era in corso da più di 20 anni, questo effetto collaterale potrebbe insorgere in maniera asintomatica nella gran parte dei casi e la sua prevalenza essere di gran lunga sottostimata [36] (full text). La raccolta accurata della storia clinica e farmacologica dei pazienti potrebbe facilmente individuare chi, pur non avendo ancora manifestazioni clinicamente evidenti, sta progressivamente riducendo il proprio pool di magnesio.

Sebbene la fisiopatologia dell'ipomagnesemia da uso prolungato di PPI non sia stata ancora del tutto chiarita, una possibile spiegazione potrebbe scaturire dal diminuito assorbimento di magnesio a livello intestinale a causa della somministrazione di tale classe di farmaci [9]. Questi farmaci possono bloccare i canali per il trasporto attivo di magnesio a livello renale ed intestinale, in particolare il transient receptor potential melastatin subtype 6 (TRPM6). Alla comparsa dell'ipomagnesemia nei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con PPI può contribuire anche l'aumento dell'escrezione renale del magnesio in seguito al contemporaneo uso di diuretici, in particolare diuretici dell'ansa e tiazidici [32].

Altri farmaci che possono provocare ipomagnesemia

Diversi sono i farmaci che possono influenzare l'eliminazione urinaria del magnesio. La gentamicina, gli inibitori delle calcineurine (ciclosporina e tacrolimus), farmaci citostatici a base di platino (cisplatino), farmaci rivolti al recettore del fattore di crescita epidermico EGF-R (Erlotinib e Cetuximab) e diuretici (furosemide, torasemide ed i diuretici tiazidici) sono stati tutti associati con ipomagnesemia. Tra questi, i farmaci più comunemente utilizzati in nefrologia sono la ciclosporina e i diuretici [4].

La carenza di magnesio è facile da riscontrare nei pazienti trattati con diuretici, in particolare la furosemide [9]. Questo farmaco sembra inibire l'attività del trasportatore Na-K-Cl₂ riducendo la positività del potenziale di membrana transepiteliale che permette il trasporto paracellulare del magnesio. Tuttavia, non vi sono ancora dati significativi sull'effettiva incidenza dell'ipomagnesemia indotta da furosemide [37] (full text) [38].

Nel caso di utilizzo degli inibitori della calcineurina, l'ipomagnesemia è direttamente correlata alla dose di ciclosporina A ed accompagnata da bassi livelli di calcio nel siero. Rispetto all'ipomagnesemia indotta dai PPI, quella indotta da inibitori della calcineurina è meno grave e la riduzione del magnesio si basa sulla ridotta espressione di TRPM6. Rispetto all'ipomagnesemia provocata dall'uso di inibitori di pompa e ciclosporina A, quella indotta da cisplatino è molto più frequente. Il 90% dei pazienti che assume cisplatino sviluppa, infatti, ipomagnesemia (<0,75 mmol/L), che risulta essere grave (<0,58 mmol/L) nel 50% dei casi [39]. Il sottostante meccanismo è dose-dipendente e sembra essere legato all'effetto nefrotossico del farmaco. In alcuni casi si osserva, infatti, solo una perdita renale di magnesio che suggerisce un selettivo e persistente danno tubulare [40].

Magnesio e metabolismo osseo

La concentrazione sierica di magnesio è strettamente correlata con il metabolismo dell'osso. Fisiologicamente, in caso di ipomagnesemia, questo ione viene, infatti, mobilizzato dall'osso per ripristinare la sua normale concentrazione plasmatica (Figura 1).

Il magnesio presente sulla superficie dell'osso viene continuamente scambiato con quello presente nel sangue. Inoltre, esso incrementa la solubilità degli ioni fosforo e della idrossipatite di calcio e stimola la proliferazione degli osteoblasti [41]. Pertanto, un deficit di ma-

gneseo, si traduce in un decremento della formazione ossea con una riduzione dell'attività degli osteoblasti [42].

La carenza di magnesio incrementa, inoltre, la produzione di citochine proinfiammatorie quali TNF-alfa, IL-1 e la sostanza P che favoriscono il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti [43] (full text). Tutti questi effetti sono palesati dalla riduzione dei valori di PTH e di vitamina D. Inoltre, il magnesio gioca un ruolo fondamentale nella secrezione di PTH. È stato, infatti, ipotizzato che il magnesio rappresenti un elemento necessario per la secrezione del PTH dai granuli secretori e svolga un ruolo essenziale nell'accoppiamento stimolo-secrezione che il calcio svolge nella maggior parte dei tessuti secernenti [44]. Di conseguenza, nei pazienti con deficit di magnesio, l'alterata secrezione di PTH rappresenta il fattore primario per la determinazione dell'ipocalcemia.

Le alterazioni dei livelli di PTH possono essere influenzate non solo dalle variazioni dei livelli di calcio e vitamina D ma anche dal magnesio che, in alcuni casi, potrebbe essere il "primum movens" a determinare l'ipocalcemia ed il successivo iperparatiroidismo, in particolare nei pazienti nefropatici con valori di PTH meno elevati rispetto a quanto atteso dallo stadio di insufficienza renale [45]. Tutto ciò potrebbe trovare una spiegazione nella carenza di magnesio e conseguente ridotta secrezione di PTH. Ulteriori studi sono necessari per suffragare questa ipotesi.

È stato recentemente condotto uno studio per valutare l'impatto della magnesemia sul metabolismo osseo nell'insufficienza renale cronica in pazienti con o senza diabete. Un totale di 56 pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento conservativo (GFR<30 ml/min) sono stati reclutati e divisi in due gruppi in base alla presenza o meno del diabete. La magnesemia era inversamente correlata con la calcemia (P=0.02) e positivamente correlata con il PTH (P=0.02), fosfatasi alcalina (P=0.04), e fosfato (P=0.04) nei pazienti con IRC e diabete. Questi pazienti presentavano una maggiore prevalenza di ipomagnesemia e osteoporosi rispetto ai pazienti non-diabetici (P<0.05). In conclusione, bassi livelli sierici di magnesio possono influenzare i livelli di PTH ed peggiorare l'osteoporosi nei pazienti con IRC [46] (full text). Diversi studi hanno infine dimostrato come nelle donne in menopausa il livello di osteoporosi sia correlato positivamente con la carenza di magnesio e come la supplementazione orale di tale ione (200-700 mg al giorno) porti ad un incremento della densitometria ossea [47].

Magnesio e funzioni cerebrali

Il magnesio sembra svolgere un ruolo essenziale anche per il mantenimento delle normali funzioni cerebrali. La sua carenza può presentarsi associata a diversi disturbi neurologici quali emicrania, depressione, epilessia e malattie neurodegenerative. Il magnesio neuronale gioca, infatti, un ruolo centrale nella regolazione del recettore NMDA, recettore fondamentale delle sinapsi eccitatorie [48]. In presenza di una carenza di magnesio i recettori NMDA diventano ipereccitabili. L'azione di questi recettori è normalmente bilanciata dall'azione dei recettori GABA inibitori, la cui attività risulta anch'essa correlata ai livelli di magnesio. Pertanto, in presenza di ipomagnesemia si ha una minore attivazione dei recettori inibitori con conseguente ipereccitabilità neuronale [49].

Nella malattia di Parkinson è stata rilevata una riduzione dei livelli di magnesio a livello della corteccia, nella sostanza bianca e nei gangli della base e un miglioramento dei sintomi neurologici dopo la supplementazione di magnesio [27].

L'emicrania è stata collegata a bassi livelli di magnesio nel siero e nel liquido cerebrospinale (CSF) [50]. L'emicrania è la conseguenza della cosiddetta depressione corticale diffusa

(CSD), che consiste in un'improvvisa ondata di eccitazione dei neuroni della **corteccia cerebrale** seguita da un altrettanto rapido "spegnimento" [51]. La CSD può essere evocata dall'attivazione del recettore NMDA [52]. Pertanto, i pazienti con un aumento di eccitabilità neuronale a causa della bassa concentrazione di magnesio nel liquido cerebro spinale sono più suscettibili agli attacchi di emicrania. Le prime notizie di somministrazione di magnesio ai pazienti con emicrania risalgono agli anni '60 [53]. Da allora, l'uso del magnesio per il trattamento dell'emicrania è andato lentamente affermandosi. L'efficacia del trattamento con magnesio è ancora fonte di dibattito [54]. Negli ultimi decenni diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato un effetto benefico della supplementazione orale di magnesio sul numero di attacchi di emicrania e l'intensità del dolore durante questi attacchi [55]. Tuttavia, in letteratura sono presenti dati contrastanti che non hanno riportato alcun effetto favorevole della supplementazione di magnesio sull'emicrania [56] [58] [57]. Una recente meta-analisi eseguita su 295 pazienti avente l'obiettivo di valutare gli effetti della somministrazione endovenosa di magnesio sull'emicrania non ha mostrato una riduzione significativa del dolore [58].

L'uso del magnesio per la cura della depressione è noto dal 1921 [59]. Tuttavia, non sono stati ancora effettuati trials clinici randomizzati con placebo per valutare l'efficacia della supplementazione di magnesio e la correlazione tra ipomagnesemia e gravità dei sintomi. Molti studi hanno suggerito che il magnesio possa alleviare la depressione, bloccando il recettore NMDA, la cui disfunzione è un importante fattore causale nella depressione [60] (full text) [63] [61]. In una recente meta-analisi, in cui è stata valutata l'associazione tra depressione e ipomagnesemia, il rischio di depressione nei pazienti con ipomagnesemia era significativamente aumentato (RR 1.34; 95% CI 1.01-1.79; $P < 0.05$). Risultano necessari ulteriori studi per valutare i benefici del trattamento dell'ipomagnesemia nei pazienti con depressione [62].

Magnesio e funzione polmonare

Il ruolo del magnesio si esplica anche a livello polmonare. Sembra, infatti, che abbia un'azione vasodilatatoria e broncodilatatoria. Il meccanismo non è ancora del tutto chiaro ma sembra essere correlato col minore rilascio di istamina e acetilcolina.

Il magnesio ha una potente azione antiinfiammatoria a livello polmonare, cerebrale e intestinale [63] (full text). Questo ione sembra, infatti, ridurre l'infiammazione delle vie aeree che caratterizza severe patologie quali la fibrosi cistica e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. È stata, infatti, riportata una riduzione dei livelli di magnesio nei pazienti asmatici da una parte, e la sua efficacia nel trattamento dell'asma, sia acuta che cronica, dall'altra [64].

Magnesio e diabete mellito di tipo 2

È stata individuata una stretta correlazione tra sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 (DM2) e ipomagnesemia [65] (full text). I pazienti diabetici, in particolare coloro in cui sussiste un cattivo controllo glicemico, presentano una carenza di magnesio. Il problema sembra essere correlato alla riduzione del magnesio intracellulare. A tal riguardo, si deve sottolineare come spesso il deficit di magnesio possa non essere accompagnato da ipomagnesemia [66]. Il meccanismo non è ben noto ma sembra essere correlato ad un'alterazione nel processo di uptake intracellulare [67]. È stata recentemente riportata una riduzione della magnesemia nei pazienti con DM2 rispetto a controlli appaiati per età e sesso così come una correlazione inversa tra magnesemia e insulinemia a digiuno [68] (full text).

Inoltre, se il DM2 scompensato è spesso accompagnato da un'incrementata perdita di magnesio e calcio con le urine, un buon controllo glicemico si accompagna, invece, ad una riduzione della perdita di magnesio urinario [69]. La carenza di magnesio nel DM2 si associa a diverse complicazioni: in particolare è stato osservato un incremento dell'ipertrofia ventricolare ed una maggiore incidenza di aritmie [69]. Infine, l'ipomagnesemia è considerata un accurato predittore di progressione della nefropatia diabetica [67] [70] (full text).

Magnesio e funzione cardiaca

Il magnesio gioca un ruolo importante anche a livello cardiaco in quanto influenza il metabolismo miocardico, l'omeostasi del calcio, il tono e le resistenze vascolari periferiche. La carenza di magnesio è stata associata ad un aumentato rischio di coronaropatia e arteriosclerosi [71] (full text). Questo elettrolita regola infatti l'attività dei canali ionici nelle cellule cardiache e la contrattilità miocardica influenzando la mobilità del calcio intracellulare ed ha un'attività antiinfiammatoria e un effetto vasodilatatorio [1].

Le alterazioni elettrocardiografiche dell'ipomagnesemia, riportate in Figura 2, sono rappresentate da un ampliamento del complesso QRS e onde T a punta quando la perdita di magnesio risulta modesta, mentre la deplezione di magnesio più grave può portare ad un allungamento degli intervalli PR e QT e un progressivo allargamento del complesso QRS [72].

Negli ultimi 20 anni, un crescente numero di studi ha riportato come un basso livello sierico di magnesio sia associato ad un aumentato rischio di malattia coronarica (CAD), aterosclerosi e sindrome metabolica [73] (full text) [74].

L'ipomagnesemia si associa ad un aumento di diversi markers di infiammazione [26] (full text) ed alla disfunzione endoteliale [24], nota causa di aumentata rigidità arteriosa "funzionale" [75] (full text). Bassi livelli intracellulari di magnesio sono anche associati ad un'aumentata rigidità arteriosa in pazienti ipertesi in trattamento con diuretici [76]. A tal riguardo, è interessante notare come i pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali presentano spesso un'ipomagnesemia secondaria a malassorbimento intestinale. In questi pazienti è stato recentemente riportato un aumento della rigidità arteriosa [77], la sua riduzione dopo somministrazione di farmaci anti TNF-alfa [78] [79] ed un rischio cardiovascolare elevato nonostante la bassa prevalenza dei classici fattori di rischio [80]. Sono in corso studi per valutare se il magnesio possa avere un ruolo in questi processi.

La supplementazione di magnesio può avere effetti benefici nei pazienti con CAD. Dal momento che il magnesio ha un forte ruolo anti-infiammatorio, la sua integrazione si traduce in un miglioramento del profilo lipidico, riduzione dei radicali liberi dell'ossigeno e miglioramento della funzione endoteliale [81] (full text). Il magnesio ha un effetto anticoagulante, riducendo l'attivazione, adesione e aggregazione piastrinica tramite la modulazione dell'espressione delle glicoproteine di superficie [82], ed un potente effetto vasodilatatore [83] (full text). Queste proprietà rendono il magnesio un fattore importante nella gestione della CAD. Inoltre, il magnesio riduce la trombosi nei pazienti con CAD [84]. In un altro studio è stato riportato come sei mesi di supplementazione di magnesio aumentino la frazione di eiezione ventricolare sinistra nei pazienti con CAD [85]. Presi insieme, questi studi suggeriscono che i livelli di magnesio dovrebbero essere attentamente monitorati nei pazienti con CAD e supportano il suo utilizzo come potenziale farmaco in ambito cardiologico.

L'ipomagnesemia è stata proposta come causa di aritmia, in particolare in combinazione in presenza di stress e alcolismo [86]. Tuttavia, il successo del trattamento dipende fortemente dal tipo di aritmia. Negli ultimi decenni, diversi studi hanno esaminato l'effetto del magnesio nel prevenire la fibrillazione. Una meta-analisi ha concluso che l'infusione di ma-

gneseo può evitare la fibrillazione atriale [87]. Pertanto, alcune società internazionali raccomandano la profilassi con solfato di magnesio per via endovenosa. È interessante notare come il magnesio sia stato indicato come trattamento di prima linea della torsione di punta [88]. Tuttavia, quali siano le dosi ottimali di trattamento è ancora fonte di discussione. Altre aritmie, tra cui la fibrillazione ventricolare refrattaria e la tachicardia ventricolare monomorfa, sono insensibili al trattamento magnesio [89] (full text).

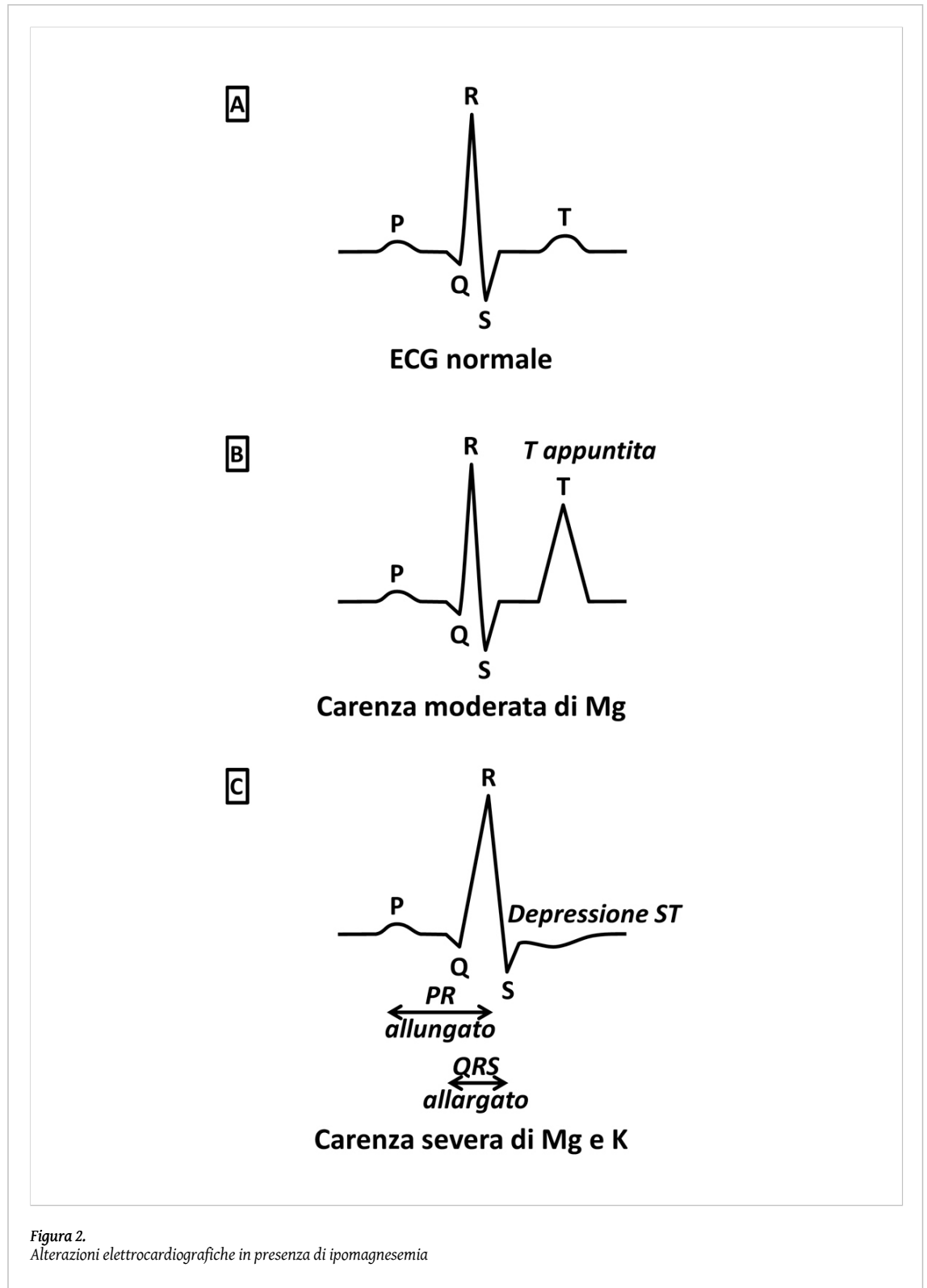


Tabella 1. Effetto dei farmaci sull'assorbimento ed eliminazione del magnesio

Farmaci che riducono l'assorbimento di magnesio	Farmaci che aumentano l'eliminazione di magnesio
Tetracicline	Cisplatino
Inibitori di pompa protonica	Furosemide
Inibitori delle calcineurine	Tiazidici
Salazopirina	Gentamicina
Inibitore del EGFR	

Conclusioni

Gli effetti positivi del magnesio nel trattamento di diverse severe patologie hanno indotto negli ultimi anni una maggiore attenzione nei confronti di questo ione che, tuttavia, ad oggi non viene ancora considerato tra gli elementi sierici e urinari da monitorare di routine. Sarebbe opportuno individuare precocemente le sue alterazioni per impedire l'instaurarsi di complicanze che possono essere facilmente e rapidamente risolte con una supplementazione orale. È doveroso pertanto che nefrologi, cardiologi, neurologi e pneumologi pongano più spesso l'attenzione su questo ione come causa di patologie solo in apparenza non correlate ad esso.

Bibliografia

- [1] Muir KW Magnesium for neuroprotection in ischaemic stroke: rationale for use and evidence of effectiveness. *CNS drugs* 2001;15(12):921-30
- [2] Kimble RB, Srivastava S, Ross FP et al. Estrogen deficiency increases the ability of stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an interleukin-1 and tumor necrosis factor-mediated stimulation of macrophage colony-stimulating factor production. *The Journal of biological chemistry* 1996 Nov 15;271(46):28890-7 (full text)
- [3] Paolisso G, Sgambato S, Pizza G et al. Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. *Diabetes care* 1989 Apr;12(4):265-9
- [4] Rapisarda F, Portale G, Ferrario S et al. [Magnesium, calcium and potassium: "no one was born alone"]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2016 Jan-Feb;33(1)
- [5] Baker WL Treating arrhythmias with adjunctive magnesium: identifying future research directions. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* 2016 Sep 15; (full text)
- [6] Lowenstein FW, Stanton MF Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974. *Journal of the American College of Nutrition* 1986;5(4):399-414
- [7] Hardwick LL, Jones MR, Buddington RK et al. Comparison of calcium and magnesium absorption: in vivo and in vitro studies. *The American journal of physiology* 1990 Nov;259(5 Pt 1):G720-6
- [8] Mackay JD, Bladon PT Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2010 Jun;103(6):387-95 (full text)
- [9] Quamme GA Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Current opinion in gastroenterology* 2008 Mar;24(2):230-5
- [10] Quamme GA Control of magnesium transport in the thick ascending limb. *The American journal of physiology* 1989 Feb;256(2 Pt 2):F197-210
- [11] Rondón LJ, Groenesteghe WM, Rayssiguier Y et al. Relationship between low magnesium status and TRPM6 expression in the kidney and large intestine. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 2008 Jun;294(6):R2001-7 (full text)
- [12] Montgomery BS, Thomas PJ, Fry CH et al. The actions of extracellular magnesium on isolated human detrusor muscle function. *British journal of urology* 1992 Sep;70(3):262-8
- [13] Huang CL, Kuo E Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Oct;18(10):2649-52 (full text)
- [14] Tin A, Grams ME, Maruthur NM et al. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney international* 2015 Apr;87(4):820-7
- [15] Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F et al. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *The American journal of medicine* 2013 Sep;126(9):825-31
- [16] Ferrè S, Baldoli E, Leidi M et al. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. *Biochimica et biophysica acta* 2010 Nov;1802(11):952-8 (full text)

- [17] Van Laecke S, Van Biesen W, Vanholder R et al. Hypomagnesaemia, the kidney and the vessels. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Nov;27(11):4003-10 (full text)
- [18] Banai S, Haggroth L, Epstein SE et al. Influence of extracellular magnesium on capillary endothelial cell proliferation and migration. *Circulation research* 1990 Sep;67(3):645-50 (full text)
- [19] Dong JF, Cruz MA, Aboufatova K et al. Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions. *Thrombosis and haemostasis* 2008 Mar;99(3):586-93
- [20] Pham PC, Pham PM, Pham PA et al. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clinical nephrology* 2005 Jun;63(6):429-36
- [21] Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes care* 2012 Jul;35(7):1591-7
- [22] Holzmacher R, Kendzierski C, Michael Hofman R et al. Low serum magnesium is associated with decreased graft survival in patients with chronic cyclosporin nephrotoxicity. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Jul;20(7):1456-62 (full text)
- [23] Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney international* 2014 Jan;85(1):174-81
- [24] Zsurka G, Gregán J, Schweyen RJ et al. The human mitochondrial Mrs2 protein functionally substitutes for its yeast homologue, a candidate magnesium transporter. *Genomics* 2001 Mar 1;72(2):158-68
- [25] Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R et al. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache* 2004 Oct;44(9):885-90
- [26] King DE, Mainous AG 3rd, Geesey ME et al. Magnesium intake and serum C-reactive protein levels in children. *Magnesium research* 2007 Mar;20(1):32-6 (full text)
- [27] Dibaba DT, Xun P, He K et al. Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *European journal of clinical nutrition* 2014 Apr;68(4):510-6
- [28] Ioannou K, Stel VS, Dounousi E et al. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Increased Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: A Longitudinal Study. *PloS one* 2015 Sep 23;10(9):e0138461 (full text)
- [29] Lacy BE, Talley NJ, Locke GR 3rd et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012 Jul;36(1):3-15 (full text)
- [30] Xiao YL, Peng S, Tao J et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *The American journal of gastroenterology* 2010 Dec;105(12):2626-31
- [31] Park CH, Kim EH, Roh YH et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2014 Nov 13;9(11):e112558 (full text)
- [32] Danziger J, William JH, Scott DJ et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney international* 2013 Apr;83(4):692-9
- [33] Moledina DG, Perazella MA Proton Pump Inhibitors and CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2016 Oct;27(10):2926-2928
- [34] Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012 Sep;36(5):405-13 (full text)
- [35] Schlingmann KP, Weber S, Peters M et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nature genetics* 2002 Jun;31(2):166-70
- [36] Schlingmann KP, Waldegger S, Konrad M et al. TRPM6 and TRPM7--Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochimica et biophysica acta* 2007 Aug;1772(8):813-21 (full text)
- [37] Cohen N, Almozni-Sarafian D, Zaidenstein R et al. Serum magnesium aberrations in furosemide (frusemide) treated patients with congestive heart failure: pathophysiological correlates and prognostic evaluation. *Heart (British Cardiac Society)* 2003 Apr;89(4):411-6 (full text)
- [38] Barton CH, Vaziri ND, Martin DC et al. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *The American journal of medicine* 1987 Oct;83(4):693-9
- [39] Martin BJ, Milligan K Diuretic-associated hypomagnesemia in the elderly. *Archives of internal medicine* 1987 Oct;147(10):1768-71
- [40] Thompson CB, June CH, Sullivan KM et al. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet (London, England)* 1984 Nov 17;2(8412):1116-20
- [41] Amasheh S, Fromm M, Günzel D et al. Claudins of intestine and nephron - a correlation of molecular tight junction structure and barrier function. *Acta physiologica (Oxford, England)* 2011 Jan;201(1):133-40
- [42] Wallach S Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnesium and trace elements* 1990;9(1):1-14
- [43] Loffing J, Vallon V, Loffing-Cueni D et al. Altered renal distal tubule structure and renal Na(+) and Ca(2+) handling in a mouse model for Gitelman's syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Sep;15(9):2276-88 (full text)
- [44] Vetter T, Lohse MJ Magnesium and the parathyroid. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2002 Jul;11(4):403-10
- [45] Fatuzzo P, Portale G, Scollo V et al. Proton pump inhibitors and symptomatic hypomagnesemic hypoparathyroidism. *Journal of nephrology* 2016 May 20;
- [46] Huang JH, Cheng FC, Wu HC et al. Low Magnesium Exacerbates Osteoporosis in Chronic Kidney Disease Patients with Diabetes. *International journal of endocrinology* 2015;2015:380247 (full text)
- [47] Okyay E, Ertugrul C, Acar B et al. Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2013 Dec;76(4):320-5
- [48] Iseri LT, French JH Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *American heart journal* 1984 Jul;108(1):188-93
- [49] Mubagwa K, Gwanyanya A, Zakharov S et al. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular

- magnesium. Archives of biochemistry and biophysics 2007 Feb 1;458(1):73-89
- [50] Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A et al. Low brain magnesium in migraine. Headache 1989 Oct;29(9):590-3
- [51] Parsons AA Cortical spreading depression: its role in migraine pathogenesis and possible therapeutic intervention strategies. Current pain and headache reports 2004 Oct;8(5):410-6
- [52] Gorji A, Scheller D, Straub H et al. Spreading depression in human neocortical slices. Brain research 2001 Jul 6;906(1-2):74-83
- [53] Vosgerau H [Migraine therapy with magnesium glutamate]. Therapie der Gegenwart 1973 Apr;112(4):640 passim
- [54] Pardutz A, Vecsei L Should magnesium be given to every migraineur? No. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996) 2012 May;119(5):581-5
- [55] Taubert K [Magnesium in migraine. Results of a multicenter pilot study]. Fortschritte der Medizin 1994 Aug 30;112(24):328-30
- [56] Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine--a double-blind placebo-controlled study. Cephalalgia : an international journal of headache 1996 Oct;16(6):436-40
- [57] Cete Y, Dora B, Ertan C et al. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. Cephalalgia : an international journal of headache 2005 Mar;25(3):199-204
- [58] Choi H, Parmar N The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine 2014 Feb;21(1):2-9
- [59] Majumdar SK Serum magnesium in delirium tremens. The American journal of psychiatry 1979 Oct;136(10):1343
- [60] Enya M, Kanoh Y, Mune T et al. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO4 in Gitelman's syndrome. Internal medicine (Tokyo, Japan) 2004 May;43(5):410-4 (full text)
- [61] Pittenger C, Sanacora G, Krystal JH et al. The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. CNS & neurological disorders drug targets 2007 Apr;6(2):101-15
- [62] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA et al. Hypomagnesaemia linked to depression: a systematic review and meta-analysis. Internal medicine journal 2015 Apr;45(4):436-40
- [63] Davalos Bichara M, Goldman RD Magnesium for treatment of asthma in children. Canadian family physician Medecin de famille canadien 2009 Sep;55(9):887-9 (full text)
- [64] Green RH Asthma in adults (acute): magnesium sulfate treatment. BMJ clinical evidence 2016 Jan 13;2016
- [65] Euser AG, Cipolla MJ Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. Stroke 2009 Apr;40(4):1169-75 (full text)
- [66] Himsworth HP Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2011 Dec;28(12):1440-4
- [67] McAuley KA, Williams SM, Mann JI et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes care 2001 Mar;24(3):460-4
- [68] Chutia H, Lynrah KG Association of Serum Magnesium Deficiency with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of laboratory physicians 2015 Jul-Dec;7(2):75-8 (full text)
- [69] Conwell LS, Trost SG, Brown WJ et al. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. Diabetes care 2004 Feb;27(2):314-9
- [70] Matsuda M, DeFronzo RA Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes care 1999 Sep;22(9):1462-70 (full text)
- [71] Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MJ et al. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. Journal of the American Heart Association 2016 Jan 22;5(1) (full text)
- [72] Dyckner T Serum magnesium in acute myocardial infarction. Relation to arrhythmias. Acta medica Scandinavica 1980;207(1-2):59-66
- [73] He K, Liu K, Daviglus ML et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation 2006 Apr 4;113(13):1675-82 (full text)
- [74] Liao F, Folsom AR, Brancati FL et al. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. American heart journal 1998 Sep;136(3):480-90
- [75] Zanolì L, Rastelli S, Inserra G et al. Arterial structure and function in inflammatory bowel disease. World journal of gastroenterology 2015 Oct 28;21(40):11304-11 (full text)
- [76] Cunha AR, Medeiros F, Umbelino B et al. Altered vascular structure and wave reflection in hypertensive women with low magnesium levels. Journal of the American Society of Hypertension : JASH 2013 Sep-Oct;7(5):344-52
- [77] Zanolì L, Cannavò M, Rastelli S et al. Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease. Journal of hypertension 2012 Sep;30(9):1775-81
- [78] Zanolì L, Rastelli S, Inserra G et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. Atherosclerosis 2014 Jun;234(2):346-51
- [79] Zanolì L, Rastelli S, Granata A et al. Arterial stiffness in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of hypertension 2016 May;34(5):822-9
- [80] Zanolì L, Inserra G, Castellino P et al. Increased cardiovascular risk in subjects with a low prevalence of classic cardiovascular risk factors: The inflammatory bowel disease paradox. Trends in cardiovascular medicine 2015 Nov;25(8):705-6
- [81] Song Y, Li TY, van Dam RM et al. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. The American journal of clinical nutrition 2007 Apr;85(4):1068-74 (full text)
- [82] Gawaz M, Ott I, Reininger AJ et al. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion. Magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. Thrombosis and haemostasis 1994 Dec;72(6):912-8
- [83] Teragawa H, Kato M, Yamagata T et al. Magnesium causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans. Heart (British Cardiac Society) 2001 Aug;86(2):212-6 (full text)

[84] Teragawa H, Matsuura H, Chayama K et al. Mechanisms responsible for vasodilation upon magnesium infusion in vivo: clinical evidence. *Magnesium research* 2002 Dec;15(3-4):241-6

[85] Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador M et al. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 1999 Jul 15;84(2):152-6

[86] Pokan R, Hofmann P, von Duvillard SP et al. Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients. *British journal of sports medicine* 2006 Sep;40(9):773-8

[87] Shiga T, Wajima Z, Inoue T et al. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine* 2004 Sep 1;117(5):325-33

[88] Tzivoni D, Keren A, Cohen AM et al. Magnesium therapy for torsades de pointes. *The American journal of cardiology* 1984 Feb 1;53(4):528-30

[89] Hassan TB, Jagger C, Barnett DB et al. A randomised trial to investigate the efficacy of magnesium sulphate for refractory ventricular fibrillation. *Emergency medicine journal : EMJ* 2002 Jan;19(1):57-62 (full text)