

Mogući uzroci poremećaja homeostaze magnezija u bolesnika koji se liječe, ili su liječeni, od zloćudnih tumora

Possible causes of magnesium balance disorders in patients who are being, or have been treated, for malignant tumors

Filip Grubišić-Čabo, Eva Čubrić, Vesna Rožanković, Robert Grubišić-Čabo, Tajana Pavić, Neven Ljubičić*

Sažetak

Poremećaj homeostaze magnezija u bolesnika nije rijetkost, a može se manifestirati kao nedostatak magnezija, ili kao njegov suvišak. Uzroci koji mogu dovesti do poremećaja homeostaze magnezija su brojni. Nedostatak magnezija može se pojaviti u obliku serumske hipomagnezijemije, ili unutarstaničnog nedostatka magnezija. Hipomagnezijemija je češća kod bolesnika koji se liječe, ili su liječeni od zloćudnih tumora, nego u drugih bolesnika. Stupnjevanje poremećaja homeostaze magnezija najčešće se vrši prema "Zajedničkim terminološkim kriterijima nastalih nuspojava" američkog instituta za rak (*engl. NCI- CTAEC v.4*).

Cljučne riječi: homeostaza magnezija, hipomagnezijemija, hipermagnezijemija

Summary

Disorders of magnesium balance in patients are not a rarity, and can be manifested as magnesium deficiency, or its surplus. There are many possible causes of serum magnesium imbalance. Magnesium deficiency can occur as hypomagnesemia, or intracellular magnesium deprivation. Hypomagnesemia is more frequent in patients who have, or had malignant tumour, than in other patients. Hypermagnesemia usually has iatrogenic causes. The degree of magnesium imbalance is most often graded according to "Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4" published by NCI.

Key words: magnesium balance, hypomagnesemia, hypermagnesemia

Med Jad 2014;44(3-4):95-100

Uvod

Poremećaji homeostaze magnezija u bolesnika mogu se očitovati u obliku nedostatka magnezija ili kao njegov suvišak. Sam nedostatak magnezija može se pojaviti u obliku serumske hipomagnezijemije ili njegova unutarstaničnog deficita. Hipomagnezijemije su ipak mnogo češće od hipermagnezijemija. Sama hipomagnezijemija se često klinički ne manifestira, iako je već prisutna, a njezino značenje se uvelike podcjenjuje jer se magnezij prerijetko određuje.¹ Prevalencija hipomagnezijemije u općoj populaciji kreće se u rasponu od 2,5%-15%.² Češća je i značajnija u subpopulaciji koja boluje od drugih bolesti,³ a nađena je kod 10% bolesnika na gerijatrijskim odjelima.⁴ U prospektivnoj studiji Whanga i

suradnika,¹ hipomagnezijemija je nađena kod 47% bolesnika, dok je određivanje magnezija bilo traženo u samo 10% njih. Obično je hipomagnezijemija praćena i pravim deficitom magnezija u tijelu, ali deficit magnezija može postojati i kod normalnih

* **Opća bolnica Šibenik**, Interni odjel (dr. sc. Filip Grubišić-Čabo, dr. med., Eva Čubrić, dr. med., Vesna Rožanković, dr. med., Robert Grubišić-Čabo, dr. med.); **KBC "Sestre milosrdnice"**, Interna klinika (prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med., Tajana Pavić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Dr. sc. Filip Grubišić-Čabo, dr. med., Opća bolnica Šibenik, Interni odjel, Stjepana Radića 83, 22000 Šibenik; e-mail: fgrubisic@yahoo.com

Primljeno / Received 2014-01-24; Ispravljeno / Revised 2014-03-14; Prihvaćeno / Accepted 2014-05-02

vrijednosti magnezija u serumu. Jedan od poznatih čimbenika promjena koncentracija magnezija jesu i različiti operativni zahvati. Koncentracije u plazmi su snižene nakon abdominalnih,⁵ ili ortopedskih operacija.⁶ Promjene u koncentracijama magnezija u krvi ovise i o hormonalnom statusu organizma. U grupi postmenopausalnih žena zapazila se značajna inverzna korelacija između visine estradiola i magnezija u serumu.⁷ Nadalje, i prisustvo različitih bolesti može utjecati na koncentraciju magnezija u serumu. Hashimuze i suradnici retrospektivno su analizirali vrijednosti magnezija u serumu kod 6252 bolesnika koji boluju od različitih bolesti (solidnih zloćudnih tumora, jetrene ciroze, cerebrovaskularnih bolesti).⁸ Kod 11,9% tih bolesnika nađene su snižene vrijednosti magnezija u serumu. U jednoj drugoj studiji, koju su provodili Elisaf i suradnici,⁹ najčešći uzrok duboke hipomagnezije kod 35 bolesnika bio je alkoholizam (12/35), a odmah potom primjena citostatika cisplatin (11/35).

Sama hipomagnezija česta je kod akutno oboljelih osoba, a obično je udružena i s drugim

metaboličkim i elektrolitskim abnormalnostima (Tablica 1).

U ukupnom spektru različitih bolesti, hipomagnezija je najčešće bila prisutna kod oboljelih od zloćudnih tumora (36,7% od ukupnog broja), a sukladno naravi bolesti, većina tih bolesnika bila je liječena kemoterapijom. Šećerna bolest je povezana s hipomagnezijom, niskim sadržajem magnezija u eritrocitima, te intra i ekstracelularnim gubitkom magnezija. Visoka životna dob predstavlja čimbenik rizika za nastanak hipomagnezije, te se ona češće i registrira u starijoj populaciji. S druge strane nedostatak magnezija može biti povezan s nastankom upalnih procesa, te povišenom koncentracijom slobodnih radikala, čime se stvaraju predispozicije za oštećenje deoksiribonukleinske kiseline (DNK), te time i nastanak tumora.¹⁰ Hipokalijemija je čest pratilac hipomagnezije i javlja se kod 40-60% bolesnika s hipomagnezijom,¹¹ a isto tako u hipokalijemiji je često prisutan nedostatak magnezija. U osnovi uzroke hipomagnezije možemo podijeliti na renalne i ekstrarenalne, te kongenitalne i stečene.

Tablica 1. Podjela uzroka hipomagnezije
Table 1 Classification of hypomagnesemia causes

Bubrežni <i>Kidneys</i>	Lijekovi; alkoholizam; šećerna bolest; <i>Medicaments; alcoholism, diabetes</i> Hipoparatiroidizam; hipertireoidizam; <i>Hypoparathyroidism; hyperthyroidism</i> Hiperaldosteronizam; sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona; ketoacidoza; <i>Hyperaldosteronism; inadequate antidiuretic hormone secretion; ketoacidosis</i> Hiperkalcijemija / hipofosfatemija; nasljedni sindromi <i>Hypercalcaemia/hypophosphatemia; hereditary syndromes</i>
Gastrointestinalni <i>Gastrointestinal</i>	Proljev; dijetalni nedostatak; obiteljski nasljedna malapsorpcija magnezija; gastrointestinalne fistule; abusivno laksativa; upalne bolesti crijeva; malapsorpcija; nazogastrična sukcija; kirurška resekcija; povraćanje <i>Diarrhea; diet deficiency, family hereditary magnesium malabsorption; gastrointestinal fistula; laxative abuse; intestine inflammatory diseases; malabsorption; nasogastric suction; surgical resection; vomit</i>
Pomak tekućine iz ekstracelularnog u intracelularni prostor <i>Liquid shift from extracellular to intracellular space</i>	Korekcija acidoze; masivne transfuzije krvi; <i>Acidosis correction; massive blood transfusions</i> Adrenalin; parenteralna nadoknada glukoze uz inzulin <i>Adrenalin; parenteral glucose supplement with insulin</i>
Drugi uzroci <i>Other causes</i>	Ekscesivno znojenje; velike opekotine; <i>Excessive sweating; large burns</i> Hipoalbuminemija; sindrom gladnih kostiju <i>Hypoalbuminemia; Hungry Bone Syndrome</i>

Nedostatak magnezija u tijelu može biti latentan ili klinički izražen, tj. s pridruženim simptomima. Postojanje asimptomatskog i simptomatskog oblika hipomagnezijemije sugerira postojanje homeostatškog mehanizma magnezija, koji je učinkovit u njegovom latentnom obliku, a nedostatan u klinički „izraženom“ obliku. Opisane su različite srčane, neuromuskularne, psihijatrijske, gastrointestinalne, te biokemijske komplikacije hipomagnezijemije.¹² Često se znaci i simptomi disbalansa magnezija zabunom pripisuju znacima disbalansa kalcija.¹³

Hospitaliziranim bolesnicima s jednakim brojem bodova po APACHE 2 bodovnoj kategorizaciji dokazan je dvostruko veći mortalitet u slučaju prisustva hipomagnezijemije pri dolasku u bolnicu.¹⁴ Ova studija je potvrđena i studijom koja je rađena na postoperativnim bolesnicima u jedinicama intenzivnih skrbi. Tu je nađena smrtnost od 41% u grupi ispitanika s hipomagnezijemijom, a 13% u grupi ispitanika koja nije imala hipomagnezijemiju.¹⁵ Hipermagnezijemija je nađena u 5,2% bolesnika poslije operacije u kirurškim jedinicama intenzivne skrbi, ukoliko se kao prag hipermagnezijemije u serumu odredi vrijednost od 1 mmol/L. Klinički se hipermagnezijemija predominantno manifestira neuromuskularnim i kardiovaskularnim simptomima, odnosno znacima. Napadaji crvenila, mučnina i/ili povraćanje mogu biti rani znaci hipermagnezijemije. Duboki tetivni refleksi mogu biti zatomljeni ili

potpuno ugasili, jednako kao i disanje, a poremećaji stanja svijesti mogu se kretati od pospanosti do duboke kome. Kardiovaskularne abnormalnosti se mogu manifestirati u vidu hipotenzije, poremećaja provođenja impulsa, bradikardije, sve do zastoja rada srca. Valja primijetiti da težina kliničke slike nije uvijek u korelaciji sa stupnjem hipermagnezijemije.¹⁶ Hipermagnezijemija, s obzirom da bubreg ima veliku sposobnost izlučivanja magnezija, obično nastaje pretjeranim unosom magnezija kod oboljelih od bubrežne insuficijencije.¹⁷ Umjerena hipermagnezijemija je relativno česta kod bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, kod rbdomiolize (nastala otpuštanjem magnezija iz dezintegriranih mišića) ili nakon ekscesivnog uzimanja antacida, odnosno laksativa, koji sadržavaju soli magnezija.

Poremećaj homeostaze magnezija u bolesnika sa zloćudnim tumorima

Nastanak hipomagnezijemije u bolesnika sa zloćudnim tumorima, može biti posljedica, ne samo povećanih gubitaka magnezija putem probavnog (dijareja) ili mokraćnog trakta (diuretici i drugi lijekovi), primjene antineoplastičnih lijekova, već i malnutricije, te njegova smanjenog peroralnog unosa. Hipomagnezijemija, kao i hipermagnezijemija, uobičajavaju se stupnjevati prema platformi NCI-CTCAE v.4 (Tablica 2)¹⁸

Tablica 2. Stupnjevanje hipo/hipermagnezijemije prema kriterijima NCI-CTCAE v.4
Table 2 Grading of hypo/hypermagnesemia according to criteria NCI-CTCAE v.4

Hipomagnezijemija <i>Hypomagnesemia</i>	Gr. I	< DGN – 0,5 mmol/L
	Gr. II	0,5 - 0,4 mmol/L
	Gr. III	0,4 - 0,3 mmol/L
	Gr. IV	< 0,3 mmol/L
	Gr. V	Smrt povezana s neželjenim učinkom <i>Death connected with undesirable effect</i>
Hipermagnezijemija <i>Hypermagnesemia</i>	Gr. I	> GGN – 1,23 mmol/L
	Gr. II	≠
	Gr. III	1,23 - 3,30 mmol/L
	Gr. IV	> 3,30 mmol/L
	Gr. V	Smrt povezana s neželjenim učinkom <i>Death connected with undesirable effect</i>

Kazalo Tablice 2 / Table 2 index:

- 1) DGN – Donja granica normale
- 1) *DGN – Lower limit of normality*
- 2) GGN – Gornja granica normale
- 2) *GGN – Upper limit of normality*

Hipomagnezijemija

Uzroci hipomagnezijemije u ljudskom organizmu mogu se podijeliti u nekoliko skupina:

a) Bubrežni

Brojni su mogući stečeni uzroci nastanka povećanog gubitka magnezija putem bubrega. Različiti citostatici mogu inhibirati reapsorpciju magnezija i izazvati njegovu povećanu ekskreciju ovim putem. Cisplatin je dobro poznat po svojoj nefrotoksičnosti. Može izazvati, kako hipomagnezijemiju, tako i pad glomerularne filtracije. Gubitak magnezija je učinak cisplatina koji je neovisan o njegovu utjecaju na glomerularnu filtraciju.¹⁹ Primjena cisplatina je povezana s gubitkom magnezija putem bubrega, te posljedičnom hipomagnezijemijom u do 90% bolesnika oboljelih od karcinoma nakon 3 ciklusa kemoterapije, te kumulativnih doza cisplatine koje prelaze 300 mg/m².²⁰ Samo oštećenje distalnog bubrežnog tubula, nastalo primjenom ovoga lijeka, može trajati i godinama nakon prestanka liječenja.

Uz to, sniženje serumskih vrijednosti magnezija dijelom može biti posljedica i hiperhidracije, koja se primjenjuje uz liječenje cisplatinom. Infuzije smanjuju reapsorpciju magnezija, a primjena manitola dodatno može povisiti ekskreciju magnezija na 40-50% količine koja je filtrirana. Sukladno tim spoznajama neki preporučuju određivanje magnezija u krvi prije započinjanja liječenja cisplatinom, te nakon posljednjeg ciklusa terapije. Ipak suplementacijskom primjenom peroralnog magnezija u laboratorijskih miševa oboljelih od šećerne bolesti, nije se uspjelo spriječiti nastajanje cisplatinom prouzročene nefrotoksičnosti.²¹ Štoviše nađeno je kako se suplementacijskom primjenom niskih doza magnezija pogoršala bubrežna disfunkcija, kod laboratorijskih miševa koji su tretirani cisplatinom. Ipak ostaje nejasno kakav bi učinak izazvala primjena umjerenih ili visokih doza peroralnog magnezija.²²

Osim kod primjene derivata platine, hipomagnezijemija se opisuje i kao posljedica primjene drugih citostatika.

U kliničkoj praksi često se tegobe prisutne kod tih bolesnika pripisuju primijenjenoj kemoterapiji, a ne prisutnoj hipomagnezijemiji.

U novijoj generaciji antitumorskih lijekova poznati uzročnici nastanka hipomagnezijemije jesu antitijela prema receptoru epidermalnog čimbenika rasta (EGFR) – cetuksimab i panitumumab. Receptori epidermalnog čimbenika rasta su snažno izraženi u

bubregu, posebno u ascendentnom kraku Henleove petlje, gdje se 70% filtriranog magnezija reapsorbira. Opisana je i hipomagnezijemija nastala kao posljedica obilne diureze nastale rješavanjem post-renalne tumorske opstrukcije.²³

b) Gastrointestinalni

Stečeni oblici hipomagnezijemije javljaju se kao posljedica neadekvatnog unosa magnezija za vrijeme gladovanja, hranjenja totalnom parenteralnom prehranom u koju nije uključen magnezij, ili pak pretjeranim gubicima magnezija nedostatnom gastrointestinalnom apsorpcijom. Poznati mogući uzročnici nastanka hipomagnezijemije su: kemoterapijom uzrokovana upala sluznice probavnoga sustava (posebno ako je izražena stupnja, te povezana s granulocitopenijom);²⁴ malapsorpcija; sindrom kratkog crijeva; crijevne fistule ili prolongirana nazogastrična sukcijska. Hipomagnezijemija može nastati i primjenom inhibitora protonske pumpe.²⁵

c) Pomak tekućine iz ekstracelularnog u intracelularni prostor i drugi uzroci

Promjene u homeostazi kalcija, fosfora, te magnezija, mogu nastupiti kao odgovor na stres.²⁶ Hipomagnezijemija se može javiti i kod anemičnih, te hipoalbuminemičnih bolesnika, a opisana je i kod bolesnika koji su primili velike količine transfuzija, gdje može nastati kao posljedica citratne toksičnosti.

Možemo reći da je danas liječenje elektrolitskih poremećaja često empirijsko, bazirano na publiciranoj literaturi, mišljenju stručnjaka i njihovim preporukama, te odgovoru bolesnika na započeto liječenje, a bez pravih dokaza temeljenih na studijama.²⁷ Od mogućih srčanih komplikacija hipomagnezijemije opisane su: „Torsade de pointes“, kao i različite druge aritmije, pojačana osjetljivost na digitalis, simptomatski prolaps mitralne valvule, srčani infarkt, promjene na elektrokardiogramu (prolongacija P-R/Q-T intervala, snižena voltaža P vala, prisustvo U vala, proširenje QRS kompleksa, te zaravnjanje T vala). Od mogućih nekardiovaskularnih komplikacija hipomagnezijemije, opisane su neuromuskularne (Trousseau-ov i Chvostekov znak, karpopedalni spazmi, tetanija, epi-napadaji, mišićna slabost, nistagmus, fascikulacije), psihijatrijske manifestacije, gastrointestinalne (anoreksija, abdominalne boli), te biokemijske (hipokalijemija, hipokalcijemija, periferna neosjetljivost na PTH). Principe liječenja hipomagnezijemije uzrokovane anti-EGFR antitijelima publicirao je Fakih.²⁸ Općenito se kod

hipomagnezemije stupnja I ne preporučuje parenteralna nadoknada magnezija, a i ti bolesnici su tipično asimptomatski. Ukoliko je bolesnik asimptomatski, uobičajava se nadoknadu vršiti peroralnim putem. Među mnogim oblicima oralnog magnezija koji su dostupni, eksperti preporučuju upotrebu magnezij klorida, kako bi se izbjegla hipokloremička metabolička alkalozna, koja se može javiti pri primjeni magnezija u drugim oblicima. Ipak, valja istaknuti kako oralna nadoknada magnezija može biti neefikasna, te se često slabo podnosi zbog razvoja proljeva, a osobito kada se primjenjuje u dozi višoj od 50 mmol na dan. Kod hipomagnezijemije stupnja II, odnosno kada se razina magnezija u krvi nalazi između 0,5 mmol/L i 0,4 mmol/L, preporučuje se tjedno intravenozno nadoknaditi 4 grama magnezija. Bolesnici s hipomagnezijemijom stupnja III/IV često imaju simptome, a imaju i povišen rizik nastanka srčanih aritmija. Tim bolesnicima se mora vršiti parenteralna nadoknada magnezija (Tablica 3).²⁹

Postoje dvije forme magnezija za parenteralnu aplikaciju: magnezijev sulfat i magnezijev klorid, u koncentracijama 10%, 20% i 50%. Što je primijenjena otopina magnezija koncentriranija, više je i hipertonična, te time više oštećuje krvne žile. Često se javlja potreba postavljanja centralnog venoznog katetera. Jedinice magnezija koje primjenjujemo obično se izražavaju u miligramima (mg), milimolima (mmol) ili miliekvivalentima (mEq). Pri tome 1 gram magnezij sulfata je ekvivalent 4 mmol, 8 mEq ili 98 miligrama elementarnog magnezija.³⁰ Poznavanje činjenice da magnezij polako prodire u tkiva, a brzo se eliminira putem bubrega, od esencijalnog je značenja u određivanju, kako brzine, tako i duljine primjene ordiniranog magnezija. Ne postoje studije koje bi odredile optimalan način korekcije hipomagnezijemije. Konsenzusom eksperata sugerira se, kako bi se popunile tjelesne zalihe, primijeniti 8-12 grama magnezija u prvih 24 sata, a potom 4-6 grama dnevno kroz 3-4 dana.³¹ Važno je naglasiti potrebu za konstantnim monitoriranjem srčanoga ritma, praćenja dubokih tetivnih refleksa, te mjerenja ukupnog i/ili

ioniziranog magnezija u serumu svakih 6 sati, tijekom venozne aplikacije magnezija. Ukoliko se magnezij primijeni prebrzo, može doći do crvenila tijela, bradikardije, srčane aritmije, a može doći čak i do zastoja rada srca.¹⁶ Indikacija za prekid intravenozne aplikacije magnezija nastupa pri pojavi sljedećih nuspojava: bradikardije, hipotenzije, porasta serumске koncentracije magnezija iznad 2,5 mmol/L ili nestanka dubokih tetivnih refleksa. Kod prisutne bubrežne insuficijencije postoji povišeni rizik nastanka toksičnosti apliciranog magnezija.³² U toj situaciji savjetuje se primijeniti 50%, pa čak i manje, inače empirijom preporučenih doza, kako bi se smanjio rizik nastanka hipermagnezijemije. Magnezij se može aplicirati i intramuskularno, međutim takav način primjene je bolan. Kod bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom, parenteralno liječenje solima magnezija je relativno sigurno.

Samo liječenje hipermagnezijemije uvijek se ponajprije zasniva na zaustavljanju daljnega unosa magnezija. U hitnim stanjima, kada su prisutne ugrožavajuće srčane ili neurološke komplikacije, infuzija kalcija trenutno antagonizira učinak magnezija (2,5 – 5 mmol u polaganoj infuziji do nestanka poremećaja provođenja impulsa). Za liječenje bolesnika s hipermagnezijemijom dijaliza uvijek ostaje otvorena terapijska mogućnost.

Zaključak

Poremećaj homeostaze magnezija može se dogoditi kod različitih oboljenja, a nešto češće se javlja u oboljelih od zloćudnih tumora, nego u drugih bolesnika. Nedostatak magnezija puno je učestaliji nego njegov suvišak, a asimptomatski oblici hipomagnezijemije češći su od simptomatskih. Moguće uzroke hipomagnezijemije možemo podijeliti u nekoliko skupina: bubrežni, gastrointestinalni, hipomagnezijemije nastale pomakom tekućine iz ekstracelularnog u intracelularni prostor, te druge uzroke.

Tablica 3. Način korekcije hipomagnezijemije koji se preporučuje
Table 3 Recommended manner of hypomagnesemia correction

Koncentracija Mg. u serumu bolesnika <i>Mg concentration in patient serum</i>	Način korekcije hipomagnezijemije koji se preporuča <i>Recommended manner of hypomagnesemia correction</i>
DGN - 0,5 mmol/L	tbl per os / <i>tbl per os</i>
0,5 - 0,4 mmol/L	4 grama tjedno i.v. / <i>4 grams per week i.v.</i>
0,4 - 0,3 mmol/L	Mg. kontinuirano i.v. / <i>Mg. continuously i.v.</i>
< 0,3 mmol/L	tbl per os / <i>tbl per os</i>

Kazalo Tablice 3 / *Table 3 index: DGN – Donja granica normale! / DGN – Lower limit of normality*

Češće se hipomagnezijemija javlja ako su onkološki bolesnici liječeni cisplatinom, anti EGFR antitijelima (cetuksimabom, panitumumabom) ili ako su razvili difuznu upalu sluznice probavnoga sustava, kao posljedicu primjene antineoplastičnih lijekova. Kako se u bolesnika relativno lako postiže korekcija nastalog disbalansa magnezija, njegovo rano prepoznavanje predstavlja najvažniji korak u liječenju toga poremećaja.

Literatura

- Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA*. 1990;263:3063-64.
- Saif MW. Management of hypomagnesemia in cancer patients receiving chemotherapy. *J Support Oncol*. 2008;6:243-248.
- Carriere I, Delcourt C, Lacroux A, Gerber M; POLANUT Study Group. Nutrient intake in an elderly population in southern France (POLANUT): deficiency in some vitamins, minerals and omega-3 PUFA. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007;77:57-65.
- Martin BJ, Black J, McLelland AS. Hypomagnesemia in elderly hospital admissions: a study of clinical significance. *Q J Med*. 1991;78:177-184.
- Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han XY, Choe H, Song MS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology*. 2001;95:640-646.
- Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel M, Horauf N, Mayer N. Magnesium sulphate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg*. 1998;87:206-210.
- Muneyvirici-Delale O, Nacharaju VL, Dalloul M, Altura BM, Altura BT. Serum ionized magnesium and calcium in women after menopause: inverse relation of estrogen with ionized magnesium. *Fertil Steril*. 1999;71:869-872.
- Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med*. 1990;29:368-372.
- Elisaf M, Milionis H, Siamopoulos KC. Hypomagnesemic, hypokalemia and hypocalcemia: clinical and laboratory characteristics. *Miner Electrolyte Metab*. 1997;23:105-112.
- Blaszczyk U, Duda-Chodak A. Magnesium: its role in nutrition and carcinogenesis. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2013;64:165-71.
- Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1616-22.
- Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev*. 1999;25:47-58.
- Keller KB, Lemberg L. The importance of magnesium in cardiovascular disease. *Am J Crit Care*. 1993;2:348-350.
- Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med*. 1993;21:203-209.
- Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, et al. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest*. 1989;95:391-397.
- Morisaki H, Yamamoto S, Morita Y, Kotake Y, Ochiai R, Takeda Y. Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anaesthesia for emergency Caesarean section. *J Clin Anesth*. 2000;12:224-226.
- Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:357-362.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2009.
- Lam M, Adelstein DJ. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am J Kidney Dis*. 1986;8:164-169.
- Goren MP. Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:186-189.
- Soltani N, Nematbakhsh M, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Ashrafi F. Effect of oral administration of magnesium on Cisplatin-induced nephrotoxicity in normal and streptozocin-induced diabetic rats. *Nephrourol Mon*. 2013;5:884-90.
- Ashrafi F, Haghshenas S, Nematbakhsh M, et al. The role of magnesium supplementation in Cisplatin-induced nephrotoxicity in a rat model: No nephroprotectant effect. *Int J Prev Med*. 2012;3:637-643.
- Davis BB, Preuss HG, Murdaugh HV Jr. Hypomagnesemia following the diuresis of post-renal obstruction and renal transplant. *Nephron*. 1975;14:275-280.
- Filip Grubišić-Čabo. Promjene koncentracije magnezija u serumu bolesnika s upalom sluznice probavnoga sustava kao posljedicom kemoterapije [disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet; 2013, str. 93.
- Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kaipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:112-116.
- Weise K, Zaritsky A. Endocrine manifestations of critical illness in the child. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34:119-130.
- Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:1663-82.
- Fakih M. Management of anti-EGFR- targeting monoclonal antibody-induced hypomagnesemia. *Oncology (Williston Park)*. 2008;22:74-6.
- Rivlin RS. Magnesium deficiency and alcohol intake: mechanisms, clinical significance and possible relation to cancer development (a review). *J Am Coll Nutr*. 1994;13:416-423.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999;83:302-320.
- Topf JM, Murray P. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4:195-206.
- Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000;356:1260-6