

POREMEĆAJ REGULACIJE MAGNEZIJA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

MATIJA RICOV, GRGUR SALAI, VLATKA SIGUR, ANTON ŠERIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Magnezij je važan unutarstanični kation koji sudjeluje kao kofaktor u više od šest stotina biokemijskih reakcija. Raspon koncentracije magnezija strogo je reguliran apsorpcijom u crijevu, izlučivanjem putem bubrega te puferiranjem u stanicama i koštanom tkivu zbog čega određivanje isključivo koncentracije magnezija u serumu često nije dostatno za cjelovitu procjenu razine magnezija u organizmu. Napredovanjem kronične bubrežne bolesti (KBB) dolazi do smanjenja glomerularne filtracije što nerijetko dovodi do nastanka hipermagnezemije. Cilj ovog rada je povećati svijest o poremećaju homeostaze magnezija u bolesnika s KBB i mogućim posljedicama poremećaja njegove ravnoteže. Pri provođenju hemodijalize treba pažljivo odabrati koncentraciju magnezija u dijalizatu. Korištenjem vode za dijalizu bez magnezija često dolazi do razvoja hipomagnezemije, a korištenjem otopine s višim koncentracijama magnezija nuspojave su blaže. U bolesnika na dijalizi češća je hipermagnezemija, dok hipomagnezemija najčešće nastaje zbog smanjene apsorpcije u jejunumu. Povezanost peritonejske dijalize i hipomagnezemije još nije dovoljno istražena. U bolesnika s transplantiranim bubregom hipomagnezemija je česta. Uočeno je više mehanizama kojima niska koncentracija magnezija u serumu povisuje stopu smrtnosti u bolesnika s KBB-om; neki od njih su ubrzana kalcifikacija krvnih žila, dijabetogeni učinak, poticanje razvoja dislipidemije te metaboličkog sindroma. Nadalje, teška hipomagnezemija može izazvati nastanak smrtonosnih srčanih aritmija. Ne postoji usuglašeno mišljenje treba li se provoditi nadoknada magnezija u bolesnika s KBB-om, iako su neke studije pokazale da se na taj način mogu prevenirati dugoročne komplikacije i srčanožilni incidenti.

Ključne riječi: magnezij, kronična bubrežna bolest, dijaliza, transplantacija bubrega

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju,
dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nbasic@kbc-zagreb.hr; nina_basic@net.hr

UVOD MAGNEZIJ

Magnezij je drugi najbrojniji unutarstanični kation (1), a njegova uloga prepoznata je u normalnom funkcioniranju mnogobrojnih bioloških procesa (2): Ima ulogu kofaktora u više od šest stotina enzimskih reakcija u vitalnim metaboličkim putevima, uključujući sintezu nukleinskih kiselina, proteina i visokoenergijskih spojeva (ATP-a) (1,3). Nužan je u procesu glikolize i oksidativne fosforilacije, za aktivaciju vitamina D, te za normalan rad Na^+/K^+ -ATP-aze (1,3,4). Iako je održavanje homeostaze magnezija od vitalne važnosti za organizam, status magnezija u kliničkom radu neri-

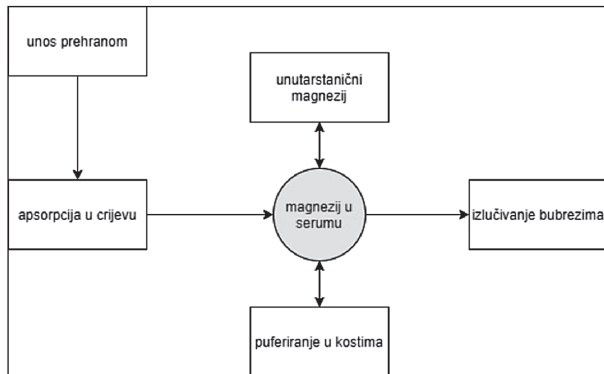
jetko je zapostavljen (5). Cilj ovog preglednog rada je povećati svijest o važnosti prepoznavanja i ispravljanja poremećaja statusa magnezija, posebice u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.

Regulacija magnezija u organizmu

U ljudskome organizmu, manje od 1 % magnezija nalazi se u izvanstaničnom obliku, ostatak se većinom nalazi u kostima (60 %), pretežno u obliku koštanih minerala ili unutar stanica (6,7). Koncentracija magnezija u plazmi strogo je i usko regulirana (5) te je najčešće u rasponu između 0,7 i 1 mmol/L (2,8) od čega se 63 % nalazi u slobodnom (ioniziranom) obliku, 7 % u obliku difuzibilnih kompleksa, a ostatak je

vezan za proteine plazme – dakle, oko 70 % magnezija podliježe glomerularnoj filtraciji (7,9).

Homeostaza magnezija regulira se na tri glavne razine: apsorpcijom u crijevima, izlučivanjem bubrežima te puferiranjem magnezija u stanicama i koštanom tkivu (6,10,11). Regulacija magnezija u serumu shematski je prikazana na sl. 1.



Sl. 1. Shematski prikaz regulacije koncentracije magnezija u serumu

Dnevna potreba magnezija u zdravih osoba iznosi 300-400 mg (12). Crijevom se apsorbira oko 30-50 % magnezija unesenog hranom i to dvama mehanizmima – paracelularnim i transcelularnim (6). Paracelularni put apsorpcije je jednostavna elektrokemijska difuzija, a ovisna je o izraženosti različitih kaludina – proteina koji se nalaze u području čvrstih veza (tzv. „zonulae occludentes“). Ovaj je put odgovoran za apsorpciju većine magnezija pri unosu uobičajenih količina, a najaktivniji je u području jejunuma i ileuma. Transcelularna apsorpcija značajna je prilikom unosa većih količina magnezija, a odvija se putem ionskih kanala za dvovalentne katione - TRPM6 i TRPM7 (od engl. *transient receptor potential melastatin*) (6,10). Stupanj apsorpcije ovisi i o unosu druge hrane koja je unesena uz magnezij – laktoza, fruktoza i glukoza pojačavaju, a oksalati, fitati, slobodne masne kiseline te cink ju kočće (6). Hrana bogata magnezijem uključuje grahorice, špinat, orašaste plodove te sjemenke bundeve (2).

Najveći dio magnezija izlučuje se urinom, a pri intenzivnom vježbanju mogući su i značajniji gubitci znojenjem (2,4). Tijekom jednog dana, profiltrira se otprilike desetina sveukupnog magnezija u organizmu (13). U proksimalnom tubulu reapsorbira se oko 15 % filtriranog magnezija, u uzlaznom kraku Henleove petlje reapsorbira se 70 % filtriranog magnezija, a 10 % u distalnom tubulu. Oko 5 % filtriranog magnezija izluči se urinom (9). Zbog velike reapsorpcije natrija i vode u proksimalnom tubulu koncentracija magnezija u proksimalnom tubulu se dvostruko poveća što uzrokuje povećanje kemijskog gradijenta i omogućava paracelularni transport magnezija (7,9,13). U uzlaznom kraku Henlejeve

petlje, gdje se reapsorbira većina filtriranog magnezija, najvažniju ulogu ima električni gradijent koji nastaje zbog aktivnosti elektrogenog $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ kotransportera (NKCC) koji zbog stvaranja pozitivnog naboja u lumenu tubula potiče paracelularnu difuziju magnezija (7,9,13). Furosemid, blokator NKCC kotransportera, može dovesti do hipomagnezije (14). Magnezij se u distalnom tubulu reapsorbira transcelularno, putem TRPM6 ionskih kanala, a ključni pokretač difuzije u ovom segmentu je negativni membranski potencijal stanice tubula (7,9). Epidermalni čimbenik rasta (EGF) potencira reapsorpciju magnezija djelujući na TRPM6 kanal. Inhibitor EGF receptora kao što je cetuksimab također može dovesti do hipomagnezije (7,14). PTH, kalcitonin i glukagon potiču reapsorpciju magnezija u Henleovoj petlji i distalnom tubulu, a metabolička acidoza, kalipenija i deplecija fosfata ju smanjuju i time potiču ekskreciju (9).

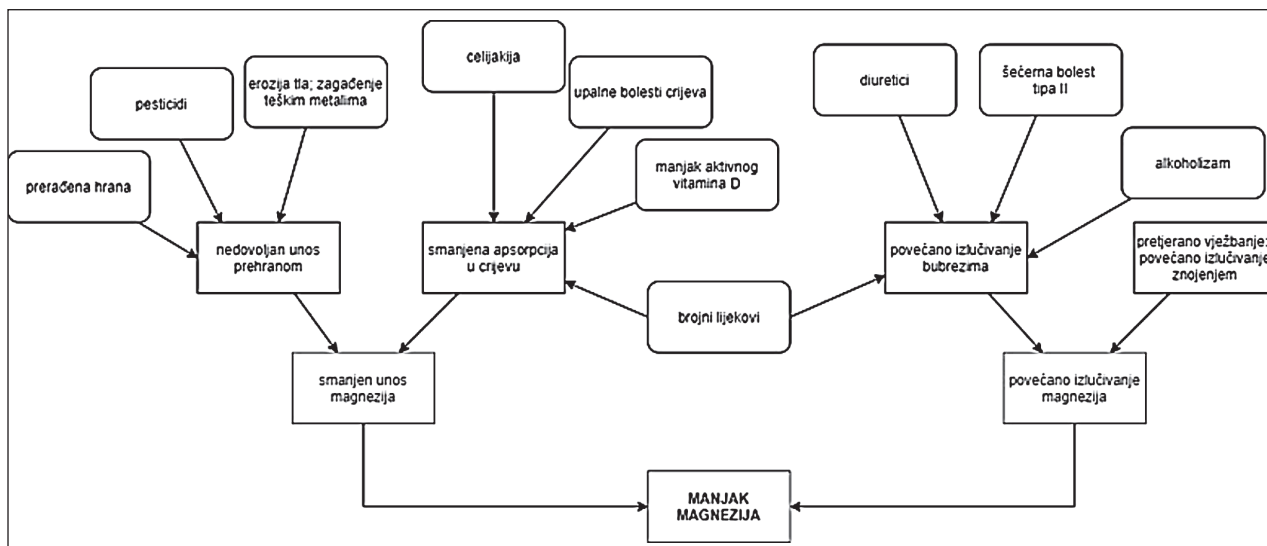
Procjena statusa magnezija

Ne postoji jedinstveni laboratorijski ili klinički parametar za primjerenu procjenu statusa magnezija (15). U kliničkoj se praksi najčešće koristi koncentracija ukupnog magnezija u serumu (15). Naime, razine magnezija u serumu dobro su puferirane prethodno navedenim regulacijskim mehanizmima koji koncentraciju magnezija održavaju u strogom rasponu (3,15). Tek pri značajnom nedostatku ili preopterećenju magnezijem dolazi i do značajnijih promjena serumske koncentracije (15). Uz to, moguće je da referentni raspon koncentracije magnezija u serumu koji iznosi 0,75 – 0,95 mmol/L, a postavljen je 1974., više nije mjerodavan prikaz populacije 21. stoljeća. Naime, zbog promjena načina života i prehrambenih navika dnevni unos magnezija hranom se smanjio u odnosu na vrijeme kada je određen referentni raspon (15). Još jedan problem je i činjenica da donje granice normalnog raspona koncentracije magnezija u serumu (0,75 – 0,85 mmol/L) (15) mogu biti praćene teškim intracelularnim manjkom magnezija (12), a ova se pojava označava kao kronični latentni manjak magnezija (3,12,15).

Ostale mogućnosti procjene statusa magnezija uključuju mjerenje ionizirane koncentracije magnezija u serumu, koncentracija magnezija u eritrocitima, procjena unosa magnezija hranom, te mjerenje koncentracije magnezija u 24-satnom urinu (15). Iako je to teško provedivo u rutinskom liječničkom radu, preporuča se kombiniranje više pretraga za adekvatnu procjenu statusa magnezija (15).

Manjak magnezija

Hipomagnezija je relativno čest poremećaj elektrolita u kliničkoj praksi, no često prolazi nezamijećeno budući da se status magnezija relativno rijetko procjenjuje (16). Čimbenici koji utječu na manjak magnezija u tijelu prikazani su na sl. 2.



Sl. 2. Grafički prikaz čimbenika koji mogu dovesti do nedostatka magnezija

Kronični latentni manjak magnezija

Kronični latentni manjak magnezija pojam je koji se odnosi na supklinički smanjene razine magnezija unutar stanica i u kostima, dok je koncentracija magnezija u serumu održana unutar referentnog raspona (11,16). Novija istraživanja upućuju na to da čak 10 do 30 % populacije pati od latentnog manjka magnezija (16,19). Velika prevalencija najvjerojatnije je posljedica promjena životnih i prehrambenih navika – povećan unos rafinirane hrane siromašne magnezijem, a korištenje pesticida u uzgoju te termička obrada hrane također smanjuju udio magnezija u hrani (6,12). Uz to, manjak vitamina D te mnogi često korišteni lijekovi mogu uzrokovati manjak magnezija; takvi lijekovi često korišteni u kliničkoj praksi prikazani su u tablici 1 (4,14). Kronični latentni manjak magnezija povezuje se s razvojem brojnih kroničnih bolesti, a posebice šećerne bolesti (*diabetes mellitus* tipa II, DM2), metaboličkog sindroma te bolesti srca i krvnih žila (20–23).

Tablica 1.

Prikaz odabranih lijekova koji dovode do manjka magnezija i često se prepisuju u liječničkoj praksi

Skupina lijekova	Primjeri iz skupine
Antiaritmiци	Amiodaron, sotalol, kvinidin
Antibiotici	Azitromicin, amoksisicilin, ciprofloksacin, trimetoprim – sulfametoksazol
Diuretici	Furosemid, klortalidon, klorotiazid, indapamid
Imunosupresivi	Ciklosporini, takrolimus
Inhibitori protonске pumpe (IPP)	Pantoprazol, esomeprazol
Kortikosteroidi	Deksametazon, betametazon, flutikazon

Manifestna hipomagnezijemija

Manifestna hipomagnezijemija najčešće se javlja tek kad koncentracija magnezija u serumu padne ispod 0,5 mmol/L (24). Simptomi uključuju mišićnu tetaniju, tremor, konvulzije, mišićnu slabost, nistagmus, depresiju, delirij i psihozu. Uz to, hipomagnezijemija može uzrokovati i promjene u EKG-u koje uključuju produljenje PR i QT intervala, inverziju T valova (24) te poremećaje srčanog ritma, sinus tahikardiju, fibrilaciju atrija te ventrikularne aritmije; moguća je pojava polimorfnih ventrikularnih tahikardija (*torsades de pointes*) za koje je prva linija terapije magnezijev sulfat (20,24).

Blaga hipomagnezijemija može se liječiti peroralnom nadoknadom magnezija, a izraženije hipomagnezijemije liječe se intravenskim davanjem magnezijeva klorida ($MgCl_2$) uz praćenje serumskih koncentracija magnezija (24). Intravenska primjena $MgSO_4$ za ovu indikaciju nije preporučena – injekcije su bolne, a sulfati mogu vezati kalcij u serumu i urinu te uzrokovati (ili pogoršati postojeću) hipokalcijemiju (24).

Hipermagnezijemija

Hipermagnezijemija je stanje u kojem je razina magnezija veća od 1,25 mmol/L i rijedak je elektrolitski poremećaj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (24,25). Osim zatajivanjem bubrežne funkcije može biti uzrokovana unosom velikih količina magnezija te stanjima koja uzrokuju nekrozu tkiva te otpuštanje magnezija u izvanstaničnu tekućinu kao što su trauma, šok, sepsa, opekline ili srčani arrest (24).

Česti simptomi hipermagnezijemije su proljev i povraćanje (25). Kod izraženijih hipermagnezijemija (>2

mmol/L) može doći i do vazodilatacije s refrakternom hipotenzijom te do pojave neuroloških simptoma koji uključuju oslabljene tetivne reflekse, mišićnu slabost s progresijom do zatajenja disanja te komu (24,26). Moguć je i razvoj paralitičkog ileusa (24,26). Kardiološki simptomi uključuju pojavu paradoksnu bradikardije i razvoj malignih aritmija (25).

Liječenje hiperмагниземije uključuje prestanak unosa magnezija, administraciju laksativa (koji nisu na bazi magnezija) ili klizmi te obilnu intravensku hidraciju. Hemodijaliza je učinkovita mjera, posebice u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (24,27).

KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

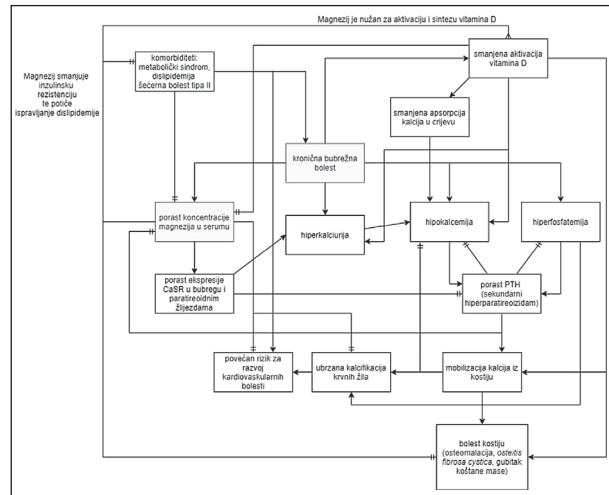
Kronična bubrežna bolest (KBB) uključuje spektar patofizioloških procesa koji su povezani s poremećajem funkcije bubrega te s padom stupnja glomerularne filtracije (GF) (27). Najčešće bolesti koje dovode do razvoja KBB su dijabetička nefropatija, glomerulonefritis, hipertenzija, autosomno dominantna policistična bolest bubrega te cistične i tubulointericijske nefropatije (27). Čimbenici rizika za razvoj KBB uključuju nisku porođajnu masu, pretilost u djetinjstvu, hipertenziju, šećernu bolest, prethodno preboljelo akutno oštećenje bubrega, proteinuriju te abnormalnost urotakta (27). Prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (pGF), bolesnici s KBB mogu se podijeliti u pet skupina, odnosno pet stadija. Bolesnici prve dvije skupine, s pGF >60 mL/min/1,73 m² većinom su bez simptoma, a njihovo se prepoznavanje temelji na laboratorijskoj dijagnostici (27,28). Napredovanjem bolesti do trećeg i četvrtog stadija, pGF >15 mL/min/1,73 m² dolazi do očiglednih poremećaja drugih organskih sustava te nastanka simptoma anemije, gubitka apetita, poremećaja homeostaze kalcija, fosfora te kalcitriola i PTH (27). Peti stadij, pGF <15 mL/min/1,73 m², naziva se i *završni stadij KBB* (ZSKBB) – pojam koji označava činjenicu da bolesnik ne može preživjeti bez nadomjesnog bubrežnog liječenja (NBL) koje uključuje neki oblik dijalize ili transplantaciju bubrega (27,28).

POREMEĆAJ HOMEOSTAZE MAGNEZIJA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI

PATOGENETSKA VEZA MAGNEZIJA I KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Bubreg zdravog čovjeka ima veliku sposobnost izlučivanja magnezija, čak 250 mmol tijekom jednog dana (24,27). Hiperмагниземija se zbog tog najčešće javlja u kontekstu kronične bubrežne bolesti, no čak i u bolesnika u ZSKBB većinom je blagog intenziteta

(24,27,29). Patofiziološka povezanost povišenih koncentracija magnezija i kronične bubrežne bolesti vrlo je kompleksna (29), a pojednostavljeno je prikazana na sl. 3.



Sl. 3. Grafički pojednostavljeni prikaz složenog međudjelovanja koncentracije magnezija i posljedica kronične bubrežne bolesti. Koncentracija magnezija prikazana je iz perspektive hiperмагниземije. (Relativni doprinos učinka je varijabilan; učinci su ovisni o dozi)

Poznato je da magnezij može modulirati izraženost receptora osjetljivog na kalcij (engl. *calcium sensitive receptor*, CaSR) te posljedično uzrokovati hiperkalcemiju, a istim mehanizmom dovodi i do smanjenja koncentracije PTH; ovim učincima magnezij može uzrokovati hipokalcemiju (27). Poticanjem redukcije koncentracije PTH ostvaruje i svoje blagotvorne učinke: usporava kalcifikaciju krvnih žila te bolest kostiju koja nastaje zbog KBB (29). Pitanje ispravljanja blage hiperмагниземije je kontroverzno zbog njezinih protektivnih učinaka. No, Azem i sur. su u studiji objavljenoj 2020. godine uočili povećanu stopu smrtnosti u bolesnika s hiperмагниземijom u 3. i 4. stadiju KBB (30). Nije opažena razlika u godišnjem padu razina pGF u bolesnika s hiperмагниземijom u odnosu na one s normalnim koncentracijama (30). Uz to su uočili kako i hipomagnezemija u serumu dovodi do povećane smrtnosti u odnosu na bolesnike s normomagnezemijom (30). Navedeni rezultati upućuju na važnost održavanja koncentracije magnezija unutar referentnog raspona.

STATUS MAGNEZIJA U BOLESNIKA NA DIJALIZI

Za održavanje života bolesnika sa ZSKBB, a koji nemaju transplantirani bubreg, potrebno je bubrežnu funkciju nadomjestiti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom (31).

Hemodijalizom se preko sintetske, polupropusne membrane odstranjuju ioni, voda i toksini (31).

Peritonejska dijaliza je rjeđe korištena metoda dijalize koja se može provoditi od kuće (32), a polupropusnu membranu čini izrazito vaskulariziran sloj peritoneja, a intraperitonejskim davanjem hiperosmolarne otopine glukoze stvara se transmembranski osmotski i difuzijski gradijent kojim se olakšava prijenos tvari (31). Srednje preživljenje bolesnika na peritonejskoj dijalizi jednako je kao i u onih na hemodijalizi, ali je peritonejska pogodnija za bolesnike s manje pridruženih bolesti i one koji su tek počeli s nadomještanjem bubrežne funkcije (32). Međutim, ograničenja koja se javljaju kod ovakvog oblika dijalize ovise o dugovječnosti peritonejske membrane i hipoalbuminemiji (32).

Dijalizibilnost magnezija

Dijalizom se iz seruma može ukloniti dijalizibilni magnezij, tj. magnezij koji nije vezan za serumske proteine, a to uključuje slobodni magnezij u ionskom obliku, koji je ujedno i metabolički aktivan oblik magnezija, te magnezij u kompleksu s bikarbonatima, fosfatima i citratima (5,33–35). Koncentracija dijalizibilnog magnezija može varirati ovisno o količini albumina te neproteinskih aniona na koje se magnezij može vezati, no najčešće iznosi oko 70 % ukupne serumske koncentracije. Dva glavna čimbenika koja utječu na difuziju magnezija tijekom dijalize su koncentracijski gradijent duž dijalizne membrane i Gibbs-Donnanov efekt – fenomen u kojem na transport iona utječe nejednaka raspodjela proteina između plazme i vode za dijalizu (34). Odlučujući čimbenik difuzije magnezija u hemodijalizi je koncentracijski gradijent između plazme i vode za dijalizu (34). Tijekom hemodijalize dolazi do brze uspostave ravnoteže između dijalizibilnog magnezija u krvi i magnezija u vodi. Zato treba voditi računa o nekoliko stvari pri odabiru koncentracije magnezija (33) - korištenjem vode bez magnezija primijećena je velika učestalost pojave hipomagnezije, a pri nižim koncentracijama magnezija u vodi za dijalizu češće dolazi do nastanka mišićnih grčeva i hipotenzije tijekom dijalize. Više koncentracije magnezija u vodi za dijalizu izazivaju manje nuspojave, iako je opisan slučaj svrbeža induciranog hipermagnezijom koji se povukao nakon što je koncentracija magnezija u vodi spuštena s 1 mmol/L na 0.2 mmol/L (33,34). U hemodijalizi se najčešće koriste koncentracije magnezija od 0,375, 0,5 ili 0,75 mmol/L (33).

Ultrafiltracija osmolita u peritonejskoj dijalizi povećava se korištenjem otopine s višim udjelom glukoze (34) čime se povećava i prelazak magnezija u dijalizat (34). Do sniženja serumskih razina magnezija dolazi i zbog upale i neuhranjenosti (33). Koncentracija magnezija u urinu bolesnika na peritonejskoj dijalizi veća

je nego u zdravih osoba, međutim, smatra se kako to nije posljedica zaostale, održane bubrežne funkcije već smanjenog volumena urina u takvih osoba (33).

Poremećaji statusa magnezija u bolesnika na dijalizi

Bolesnicima koji se liječe hemodijalizom, a koji bubrežima mogu izlučiti zanemarivo malo magnezija, njegova razina u serumu određena je unosom magnezija na usta, intestinalnom apsorpcijom, te koncentracijom magnezija u vodi za dijalizu (5). Odabirom odgovarajuće razine magnezija u vodi za dijalizu moguće je održavati urednu serumsku koncentraciju magnezija usprkos unosu hrane s malo magnezija (5,33).

Kronična bubrežna bolest najvažniji je rizični čimbenik za razvoj hipermagnezije (33). Bolesnicina dijalizi češće imaju više razine magnezija nego zdrava populacija, a do toga najčešće dolazi povišenjem koncentracije magnezija u vodi za dijalizu (33). Povećani oralni unos magnezija ne smatra se dovoljno značajnim za razvoj hipermagnezije u bolesnika na dijalizi (5), iako do povećanja može doći uporabom kelatora fosfata na bazi magnezija (5,33). Pokazano je kako su u bolesnika na dijalizi povećane koncentracije ukupnog serumskog magnezija praćene sniženim ili čak normalnim (5) koncentracijama ioniziranog magnezija u serumu (5,33) zbog povećanog stvaranja kompleksa fosfata i drugih nakupljenih aniona s magnezijem, ali važnost toga još je uvijek nepoznata (5,33). Jedna od pretpostavki je da se povišenom razinom ukupnog serumskog magnezija nastoji održati razina ioniziranog magnezija u normalnim rasponima (5).

Hipomagnezija u bolesnika na dijalizi može se razviti zbog nedovoljne apsorpcije magnezija u jejunumu, što se djelomično događa i zbog nedostatka D vitamina (5). Također, korištenje inhibitora protonske pumpe (IPP) dovodi do hipomagnezije inhibicijom intestinalne apsorpcije magnezija (5,34). U hemodijaliziranih bolesnika hipomagnezija je povezana s povećanim rizikom smrtnosti (18). Povezanost hipomagnezije i peritonejske dijalize nije toliko istražena (33). Čini se da je njezin nastanak kompleksniji u usporedbi s hemodijalizom i povezuje se s pothranjenosti i hipoalbuminemijom, no patogenetski mehanizmi koji povezuju peritonejsku dijalizu i hipomagneziju nisu u potpunosti razjašnjeni (18,33). Postoje studije koje upućuju na to da je hipomagnezija u bolesnika na peritonejskoj dijalizi neovisan rizični čimbenik za nastanak srčanožilnih bolesti, a takva korelacija posebice je izražena u žena (18).

Učinak poremećaja statusa magnezija u bolesnika na dijalizi na srčanožilni sustav

Srčanožilne bolesti zastupljene su deseterostruko do dvadeseterostruko puta više u bolesnika na dijalizi nego u općoj populaciji (33). Iako još ne postoji direktna poveznica između poremećene ravnoteže magnezija i nastanka aritmija, pokazano je da magnezij ima složene učinke na ione u miokardu (34). Manjak magnezija dovodi po poremećaja rada Na^+/K^+ -ATPaze te posljedično do sniženja intracelularne koncentracije kalija i depolarizacije stanične membrane što povećava sklonost razvoju aritmija (20,34). Dobar pretkazatelj razvoja srčanožilnih bolesti u općoj populaciji je debljina intima-medije u karotidnim žilama (engl. *carotid artery intima-media thickness*, cIMT) (33,34). U studiji provedenoj na 93 bolesnika na hemodijalizi snižena unutar- i izvanstanična koncentracija magnezija bila je povezana s povećanom vrijednošću cIMT-a te povećanim srčanožilnim rizikom (33). Uz to, istraživanja su pokazala kako se nadomještanjem magnezija vrijednosti cIMT-a snižavaju (33,35). Snižena razina magnezija u bolesnika na dijalizi u korelaciji je i s drugim srčanožilnim rizičnim čimbenicima poput pulsa, tlaka, indeksa mase lijevog ventrikula te vaskularnim i valvularnim kalcifikacijama (5,33). Zbog ovog elektrolitskog disbalansa može doći do pojave iznenadne srčane smrti, a u hemodijaliziranih bolesnika iznenadna srčana smrt uzrokuje 20 % smrti povezanih s hemodijalizom te je najveći samostalni uzrok smrtnosti ove populacije (33).

Hipermagnezijemija također pokazuje negativne učinke na srčanožilni sustav (34). Teška hipermagnezijemija (vrijednosti iznad 1,65-2 mmol/L) pokazuje učinke na provodni sustav srca u smislu bradiaritmija i potpunog srčanog bloka. Osim toga zahvaća i neuromuskularni sustav izazivajući gubitak dubokih tetivnih refleksa i slabost mišića (35). Međutim, blaža hipermagnezijemija bi dugoročno mogla dovesti do zaštitnih učinaka na srčanožilni sustav zbog inhibicije kalcifikacije žila (5,33). U hemodijaliziranih bolesnika na usta primijenjen magnezijev karbonat kao kelator fosfata usporava kalcificiranje arterija (34).

Učinak magnezija na koštano tkivo u bolesnika na dijalizi

Magnezij je esencijalni mineral u kostima (5). Kostir reguliraju koncentraciju magnezija u serumu puferiranjem – otpuštanjem i vezivanjem magnezija (5). Hipermagnezijemija u bolesnika na dijalizi povezana je s osteomalacijom (34). Uočeno je da u bolesnika koji razvijaju osteomalaciju, sniženjem koncentracije magnezija u vodi za dijalizu s 0,5 na 0,25 mmol/L, dolazi do normalizacije koncentracije magnezija u serumu, te do poboljšanja osteomalacije u razdoblju od jedne godine

(33). U bolesnika na peritonejskoj dijalizi provedeno je manje studija nego u hemodijaliziranih, no uočeno je postojanje negativne korelacije između koncentracije magnezija u serumu i PTH u tih bolesnika (33,34). Studijom iz 2018. godine kojom je ispitivana povezanost između prijeloma kuka i serumskih razina magnezija u bolesnika na hemodijalizi u Japanu pokazano je da nema dokaza da visoke serumske razine magnezija dovode do povećane učestalosti prijeloma (5). Štoviše, rizik od prijeloma linearno se smanjuje nakon što koncentracija magnezija u serumu dosegne vrijednost od 1,65 mmol/L (5). Ova povezanost nije ovisila o PTH, ali magnezij može pokazivati pozitivan učinak na koštani metabolizam jer potiskuje aktivnost PTH osobito kod niskih do normalnih vrijednosti kalcija (5). Stoga vjerojatno postoje drugi mehanizmi kojima magnezij utječe na frakturu, ali nisu još dokazani (5). Eksperimentalne su studije pokazale da magnezij direktno utječe na koštano snagu i inhibira aktivnost osteoklasta (5).

Nadoknada magnezija u bolesnika na dijalizi

S obzirom da postoji mnogo različitih čimbenika koji utječu na razinu magnezija u serumu kod bolesnika na dijalizi postavlja se pitanje potrebe za njegovom nadoknadom u svrhu održavanja odgovarajuće koncentracije te smanjivanja posljedica poremećene ravnoteže (36). Treba naglasiti kako ne postoje studije koje bi opravdale uvođenje nadoknade magnezija kao standardne terapije u liječenju KBB (5,34). Dnevna potreba za magnezijem u bolesnika na hemodijalizi niža je nego u zdravih te iznosi 200-300 mg (5). Ona je dostatna da se spriječi hipermagnezijemija, a ako se i javi najčešće je asimptomatska (5). Postoji nekoliko mogućnosti nadoknade magnezijem: jedna od mogućnosti je konzumacija hrane bogate magnezijem, no bolesnici na dijalizi slabije apsorbiraju magnezij u usporedbi sa zdravim pojedincima što je najvjerojatnije posljedica manjka vitamina D (5,35). Drugi način suplementacije je korištenje preparata magnezijevih soli - karbonata ili hidroksida. Uz to, mogu se prekinuti lijekovi koji blokiraju apsorpciju magnezija. Naposljetku, magnezij se može održavati odgovarajućim odabirom njegove koncentracije u vodi za dijalizu - u bolesnika na peritonejskoj dijalizi ona iznosi 0,5 mmol/L (5).

STATUS MAGNEZIJA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

Transplantacija bubrega je terapija izbora u ZSKBB. Bolesnici s transplantiranim bubregom imaju duži očekivani životni vijek od bolesnika kojima se bubrežna funkcija nadomješta dijalizom (27).

Hipomagnezijemija je česta pojava u bolesnika s transplantiranim bubregom. Izvješća o prevalenciji variraju

između 5 i 40 % (36,37). Snižene koncentracije magnezija u serumu uglavnom se mogu zabilježiti već u prvim posttransplantacijskim tjednima, a takvo stanje može zaostati i po nekoliko godina nakon zahvata(36). Metabolička acidoza, inzulinska rezistencija, smanjena apsorpcija magnezija u crijevima te uzimanje diuretika uočeni su kao dodatni važni čimbenici razvoja hipomagnezemije (36). Pokazano je da profilaktičko davanje magnezija u posttransplantacijskom razdoblju značajno smanjuje rizik dugoročnih komplikacija povezanih s hipomagnezemijom – ubrzani razvoj ateroskleroze, dislipidemija, nastanak kroničnih fibrotičnih lezija bubrega, razvoj šećerne bolesti i srčanožilnih incidenata (20,36,38).

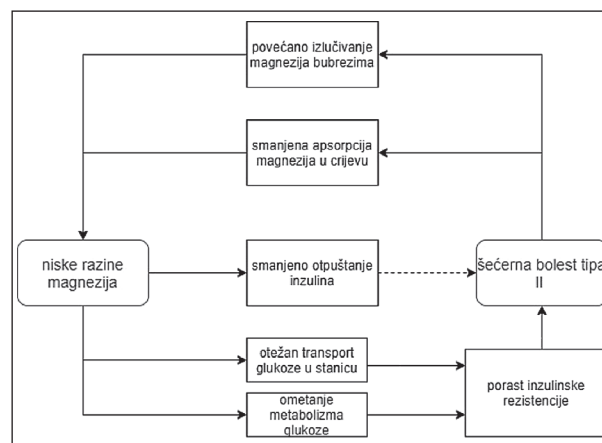
Inhibitori kalcineurina

Povećana pojavnost hipomagnezemije u bolesnika s transplantiranim bubregom posebice se pronalazi u bolesnika koji su kao imunosupresivnu terapiju primali inhibitore kalcineurina (CNI). Naime, zamijećeno je da CNI uzrokuju smanjenu izraženost molekula epidermalnog čimbenika rasta (EGF), te kationskih kanala TRPM6 i TRPV5 u distalnom sabirnom tubulu nefrona čime se reapsorpcija magnezija smanjuje, a odstranjivanje urinom posljedično povećava (36,39). Takrolimus i ciklosporin ne pokazuju bitne razlike u težini hipomagnezemije koju uzrokuju (36,37). U bolesnika koji uzimaju CNI uočen je negativan odnos između razine GF te koncentracije magnezija u serumu što znači da je hipomagnezemija izraženija u bolesnika s višim GF (37). Uz navedeno, Holzmaher i sur. su retrospektivnom analizom uočili da su niske koncentracije magnezija u bolesnika s transplantiranim bubregom kojima je ujedno dijagnosticirana i nefrotoksičnost uzrokovana ciklosporinom A povezane s kraćim životnim vijekom presatka (40).

Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije

Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije (*New-Onset Diabetes Mellitus after Transplantation*, NODAT) razvija se u čak 10 do 30 % bolesnika nakon transplantacije bubrega. Etiopatogeneza NODAT-a složena je i još uvijek nije potpuno razjašnjena. Starija životna dob, muški spol, visok indeks tjelesne mase (BMI), akutno odbacivanje presatka te visoke doze takrolimusa i hipomagnezemija neki su od prepoznatih čimbenika rizika za razvoj NODAT-a (36), dok je kao jedan od važnijih prediktivnih čimbenika za nastanak ovog poremećaja uočena upravo posttransplantacijski snižena razina magnezija u serumu (38). Smatra se da hipomagnezemija pogoduje razvoju NODAT-a ometajući transmembranski prijenos te metabolizam glukoze, smanjuje izlučivanje inzulina iz gušterače te interferira sa signalnim putem inzulina u stanici (38), no zaštitni utjecaj terapijskog ispravljanja koncentracije

magnezija u serumu nije jednoznačno uočen (36). Uz to, patofiziološki mehanizam dijabetogenog učinka takrolimusa također se tumači deplecijom magnezija (41). S druge strane, šećerna bolest tipa 2 dovodi do povećanog bubrežnog izlučivanja magnezija te do smanjene intestinalne apsorpcije čime dovodi do deplecije magnezija (sl. 4)(38) te se time *začarani krug* zatvara.



Sl. 4. Grafčki prikaz patogenetske veze hipomagnezemije i šećerne bolesti tipa II.

KOMPLIKACIJE MANJKA MAGNEZIJA U KONTEKSTU KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Istraživanja su pokazala da kronični bubrežni bolesnici s nižim koncentracijama magnezija u serumu imaju veću stopu pomora u usporedbi s onima bez hipomagnezemije (36). Magnezij je neophodan za modulaciju srčanog ritma, a uključen je i u regulaciju funkcije endotelnih stanica i tonusa krvnih žila te u agregaciju trombocita zbog čega njegov nedostatak može rezultirati češćim i bržim nastupom srčanožilnih bolesti (20,42). Hipomagnezijemija može biti poticajni čimbenik za nastanak metaboličkog sindroma što dodatno povećava vjerojatnost srčanožilnih oštećenja (42).

Utjecaj dugoročnog manjka magnezija na koštano tkivo

Kosti kao velika skladišta magnezija u tijelu jedna su od najzahvaćenijih tkiva pri kronično sniženim koncentracijama tog minerala (43,44). Oko 30 % od magnezija u kostima nalazi se na površini same kosti i koristi se za brzu regulaciju koncentracije magnezija unutar i izvan stanice (43). Manjak magnezija rezultira smanjenjem funkcije osteoblasta, a uz to i povećanjem osteoklastične aktivnosti što dovodi do redukcije koštane mase (43). U istraživanjima provedenim na glodavcima koji su primali hranu sa sniženim koncentracijama magnezija tijekom duljeg vremena razvila se

osteopenija, a uočena je i povećana sklonost razvoju osteoporozе te usporenje rasta u životinja u razvoju (43,44).

Hipomagnezijemija i bolesti srca i krvnih žila u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Srčanožilne bolesti, kao glavni uzrok smrti u svijetu posljednjih godina, posljedica su brojnih štetnih čimbenika koji povećavaju rizik njihovog nastajanja (20). Nekoliko je studija pokazalo da je kao jedan od takvih čimbenika prepoznata hipomagnezijemija. Naime, uočena je povezanost između niske koncentracije magnezija u serumu u sklopu ZSKBB i povećane smrtnosti od srčanožilnih bolesti, a koju su prouzrokovali ubrzani razvoj ateroskleroze, koronarne bolesti srca, aritmije i srčani zastoj (20,36). Također, hipomagnezemija je prepoznata i kao važan rizični čimbenik za formiranje kalcifikacija stijenki krvnih žila jer je izmjerena kod velikog dijela bolesnika s tom vrstom vaskularnog poremećaja (36). Dvije su glavne teorije kojima magnezij ometa kalcifikaciju krvnih žila. Jedna pretpostavlja da magnezij inhibira interakciju kalcija i fosfata vežući fosfat na sebe i time smanjuje formiranje hidroksiapatita te njegovo taloženje u stijenkama arterija (42). Druga teorija uzima u obzir sposobnost modulacije prokalcificirajućih čimbenika magnezijem (42). Uz to, magnezij smanjuje izlučivanje PTH stimulirajući receptore osjetljive na kalcij (CaSR) paratireoidne žlijezde te time smanjuje proaterosklerotske učinke PTH (42). Koronarne arterije posebno su sklone kalcifikaciji u bolesnika kod kojih kronična bubrežna bolest izaziva visoku koncentraciju fosfata u serumu (20). Niske koncentracije magnezija u serumu povezane su s povećanim rizikom za razvoj metaboličkog sindroma te dislipidemije (visoki trigliceridi, nizak HDL) vjerojatno zato što magnezij povećava aktivnost lipoprotein lipaze koja je zaslužna za pretvorbu triglicerida u HDL-kolesterol. DM2 još je jedna u nizu komplikacija niskih koncentracija magnezija do koje dolazi zbog promjena u regulaciji metabolizma glukoze u stanici te utjecaja magnezija na izlučivanje inzulina u gušterači putem interakcije s unutarstaničnom homeostazom kalcija (46). Metabolički sindrom i DM2 dodatno pridonose razvoju koronarne bolesti srca (20).

Podražljivost srčanog mišića ovisi i o magneziju koji regulira ionske kanale za kalij i kalcij te Na^+/K^+ -ATPazne crpke na stanicama provodnog i radnog srčanog mišića (20). Prirodni antagonistički utjecaj magnezija na kalcij pri vezanju za troponin C i kalmodulin uzrokuje otežanu aktivaciju mikrofilamenata i kontrakciju kardiomiocita, a to dovodi do produljenog QT intervala koji je česta pojava na EKG-u osoba s niskim, ali i visokim koncentracijama magnezija u serumu (20). Produljeni QT interval često je okidač za

razvoj fatalnih srčanih aritmija. Jedna od takvih aritmija je *torsades de pointes* u čijoj se terapiji kao prva linija primjenjuje magnezijev sulfat čak i kod pacijenata s normalnom koncentracijom magnezija u serumu (20). Profilaktičko davanje magnezija u nekim istraživanjima pokazalo se učinkovito u smanjenju postinfarktne aritmije, a u drugim neefikasno pa se potreba nadoknade u tu svrhu još razmatra, no uočeno je da se aritmije uzrokovane toksičnim dozama digitalisa mogu u nekim slučajevima uspješno poništiti davanjem magnezija (20).

Utjecaj nadoknade magnezija na srčani zastoj predmet je brojnih istraživanja i danas (20). LIMIT-2 istraživanje pokazalo je 25 % smanjenja ranog zastoja lijevog ventrikula kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda koji su bili na intravenskoj terapiji magnezijem, a kasnijom studijom MAGIC pokazano je da davanje magnezija u bolesnika sa srčanim zastojem nema nikakvog učinka (46,47). Zbog različitih zaključaka nadomjesna terapija magnezijem ne preporuča se u bolesnika sa zastojem srca (20).

ZAKLJUČAK

Procjena statusa magnezija u kliničkom se radu često zapostavlja (48). U ovom je radu izložena važnost procjene statusa magnezija te posljedice poremećaja ravnoteže ovog elektrolita, s posebnim naglaskom na bolesnike na nadomjesnom bubrežnom liječenju.

U bolesnika s KBB često se javlja hipermagnezijemija (24,27). Još nije provedeno dovoljno istraživanja koja bi upućivala na jednoznačnu povezanost između postupaka dijalize i razine magnezija. Međutim, utvrđeno je da je za održavanje normalne koncentracije magnezija u serumu, najvažnije odabrati odgovarajuću koncentraciju u vodi za dijalizu (5,33). Individualnim pristupom svakom bolesniku moguće je izbjeći stanje hipo- ili hipermagnezijemije, a samim time i njihove posljedice na zdravlje bolesnika (33). Bolesnike s transplantiranim bubregom najčešće prati hipomagnezijemija, koja je posebice povezana s razvojem srčanožilnih bolesti (36). No, nadoknada magnezija u ovoj skupini nije dovoljno istražena te nije dio standardnog liječenja (11).

Održavanje i briga o homeostazi magnezija nadilazi mjerenje koncentracije magnezija u serumu već uključuje i razmišljanje o intracelularnim i intraosealnim zalihama ovog kationa (49). Svrhovitost korekcije statusa magnezija u ovih pacijenata nije dovoljno istražena, a za definitivni dokaz nužno je provoditi dvostruko-slijepa nasumična klinička istraživanja na većem broju ispitanika (50).

Poremećaji statusa magnezija bili su i predmet istraživanja hrvatskih znanstvenika. Ratković-Gusić i sur. predstavili su pregled hipomagnezijemije 2003. godine (51), a Kes i sur. su opisali simptomatsku hipomagnezijemiju koja je (uz hipokalcemiju i hipokalemiju) uslijedila nakon terapije gentamicinom te pronašli pozitivnu povezanost između kumulativne doze gentamicina i gubitka magnezija bubrežom (52).

L I T E R A T U R A

1. Reddy ST, Soman SS, Yee J. Magnesium balance and measurement. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(3): 224–9.
2. Glasdam SM, Glasdam S, Peters GH. The importance of magnesium in the human body: A systematic literature review. *Adv Clin Chem* 2016; 73(1): 169–93.
3. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc* 2018; 118(3): 181–9.
4. Schwalfenberg GK, Genus SJ. The importance of magnesium in clinical healthcare. *Scientifica (Cairo)* 2017; 6(1): 4179326.
5. Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Magnesium in hemodialysis patients: A new understanding of the old problem. *Contrib Nephrol* 2018; 196(5): 58–63.
6. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium- An Update. *Curr Nutr Food Sci* 2017; 13(4): 260–78.
7. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(7): 1257–72.
8. Reddy P, Edwards LR. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther* 2019; 26(1): e124–32.
9. Giebisch G, Windhager EE, Aronson PS. Transport of urea, glucose, phosphate, calcium, magnesium, and organic solutes. U: Boron WF, ur. *Medical Physiology: A cellular and molecular approach*, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2017, 789-91.
10. de Baaij JHF. The art of magnesium transport. *Magn Res* 2015; 28(3): 85–91.
11. Ismail A, Ismail AAA, Ismail Y. Reply: Chronic magnesium deficiency and human disease; Time for reappraisal? *QJM* 2019; 112(6): 475.
12. Razzaque MS. Magnesium: Are we consuming enough? *Nutrients* 2018; 10(12): 1–8.
13. Curry JN, Yu ASL. Magnesium handling in the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(3): 236–43.
14. Gröber U. Magnesium and drugs. *Int J Mol Sci* 2019; 20(9): 2094.
15. Costello RB, Nielsen F. Interpreting magnesium status to enhance clinical care: Key indicators. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20(6): 504–11.
16. Di Nicolantonio JJ, O’Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart* 2018; 5(1): e000668.
17. Sivakumar J. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia and hypocalcaemia: Case review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2016; 8(4): 169–74.
18. Cai K, Luo Q, Dai Z i sur. Hypomagnesemia is associated with increased mortality among peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2016; 11(3): e0152488.
19. Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A i sur. Perspective: The case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. *Adv Nutr An Int Rev J* 2016; 7(6): 977–93.
20. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and cardiovascular disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(3): 251–60.
21. Mazur A, Maier JAM, Rock E i sur. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458(1): 48–56.
22. Zhao B, Deng H, Li B i sur. Association of magnesium consumption with type 2 diabetes and glucose metabolism: A systematic review and pooled study with trial sequential analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36(3): e3243.
23. Shi Z, Abou-Samra AB. Association of low serum magnesium with diabetes and hypertension: Findings from Qatar Biobank study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 158(12): 107903.
24. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. U: Jameson JL, ur. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 20th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018, 2916-7.
25. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg* 2019; 74(1): 41–7.
26. Cascella M, Vaqar S. Hypermagnesemia. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549811/>
27. Bargman JM, Skorecki KL. Chronic Kidney Disease. U: Jameson JL, ur. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 20th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018, 2111-5.
28. Fraser SDS, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res* 2016; 7(1): 21–32.
29. Kanbay M, Goldsmith D, Uyar ME, Turgut F, Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: Challenges and opportunities. *Blood Purif* 2010; 29(3): 280–92.
30. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous renal replacement therapy: who, when, why, and how? *Chest* 2019; 155(3): 626–38.
31. Perl J, Bargman JM. Peritoneal dialysis: from bench to bedside and bedside to bench. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311(5): F999–1004.
32. Davies SJ. Peritoneal dialysis—current status and future challenges. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(7): 399–408.

33. Misra PS, Nessim SJ. Clinical aspects of magnesium physiology in patients on dialysis. *Semin Dial* 2017; 30(5): 438-45.
34. Alhosaini M, Leehey DJ. In practice magnesium and dialysis: The neglected cation. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(3): 523-31.
35. Apetrii M, Covic A, Massy ZA. Magnesium supplementation: A consideration in dialysis patients. *Semin Dial* 2018; 31(1): 11-4.
36. Garnier AS, Duveau A, Planchais M i sur. Serum magnesium after kidney transplantation: A systematic review. *Nutrients* 2018; 10(6): 1-12.
37. Rodrigues N, Santana A, Guerra J i sur. Serum magnesium and related factors in long-term renal transplant recipients: An observational study. *Transplant Proc* 2017; 49(4): 799-802.
38. Huang JW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6): 1793-800.
39. Gratreak BDK, Swanson EA, Lazelle RA i sur. Tacrolimus-induced hypomagnesemia and hypercalciuria requires FKBP12 suggesting a role for calcineurin. *Physiol Rep* 2020; 8(1): e14316.
40. Holzmacher R, Kendzierski C, Hofman RM i sur. Low serum magnesium is associated with decreased graft survival in patients with chronic cyclosporin nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1456-62.
41. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, Vanholder R, De Bacquer D. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9(9): 2140-9.
42. Ikee R. Cardiovascular disease, mortality, and magnesium in chronic kidney disease: growing interest in magnesium-related interventions. *Ren Replace Ther* 2018; 4(1): 1.
43. Mammoli F, Castiglioni S, Parenti S i sur. Magnesium is a key regulator of the balance between osteoclast and osteoblast differentiation in the presence of vitamin D 3. *Int J Mol Sci* 2019; 20(2): 385.
44. Boskey AL, Rimnac CM, Bansal M i sur. Effect of short-term hypomagnesemia on the chemical and mechanical properties of rat bone. *J Orthop Res* 1992; 10(6): 774-83.
45. He K, Liu K, Daviglus ML i sur. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006; 113(13): 1675-82.
46. Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9341): 1189-96.
47. Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1994; 343(8901): 816-9.
48. Gile J, Ruan G, Abeykoon J, McMahon MM, Witzig T. Magnesium: The overlooked electrolyte in blood cancers? *Blood Rev* 2020; 44(6): 100676.
49. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients* 2018; 10(9): 1-23.
50. Spiegel DM. Magnesium in chronic kidney disease: Unanswered questions. *Blood Purif* 2011; 31(1-3): 172-6.
51. Ratković-Gusić I, Kes P, Bašić-Kes V. Disturbances of magnesium metabolism: hypomagnesemia. *Acta Clin Croat* 2003; 42(1): 59-68.
52. Kes P, Reiner Ž. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Magnes Trace Elem* 1990; 9(1): 54-60.

SUMMARY

MAGNESIUM HOMEOSTASIS DISORDER IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

M. RICOV, G. SALAI, V. SIGUR, A. ŠERIĆ, N. BAŠIĆ-JUKIĆ

University of Zagreb, School of Medicine, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb University Hospital Centre, Zagreb, Croatia

Magnesium is an important intracellular cation that acts as a cofactor in over 600 biochemical reactions. Concentration range of magnesium is strictly regulated by intestinal absorption, renal excretion and via cellular and bone buffering; thus determining magnesium concentration in serum may not be sufficient to fully assess magnesium levels in the body. Chronic kidney disease (CKD) progression leads to a decrease in glomerular filtration resulting in hypermagnesemia. The aim of this article is to increase the awareness of magnesium homeostasis disorders in CKD and possible repercussions of magnesium imbalance. Concentration of magnesium in dialysis fluid should be determined very carefully during hemodialysis. Hypomagnesemia often occurs when dialysis fluid without magnesium is used, while using dialysis fluid with higher magnesium concentrations has been reported to have less side effects. Patients on dialysis often have hypermagnesemia, while hypomagnesemia is connected with lower absorption in jejunum. Connection between peritoneal dialysis and hypomagnesemia is not fully investigated. Hypomagnesemia is common in patients with kidney transplant. There are many mechanisms through which hypomagnesemia increases mortality rate in patients with CKD, including increased rate of blood vessel calcification, pro-diabetic effects, increasing the risk of dyslipidemia and metabolic syndrome. Furthermore, severe hypomagnesemia can cause fatal heart arrhythmias. A consensus regarding magnesium supplementation in patients with CKD has not been reached, although some studies have shown that it might prevent long-term complications and cardiovascular incidents.

Key words: magnesium, chronic kidney disease, dialysis, kidney transplantation