

Ο ρόλος του μαγνησίου στην Καρδιακή Ανεπάρκεια: Συστηματική ανασκόπηση

Βούλτσος Π¹, Παπαδόπουλος Χ², Ευθυμιάδης Γ¹, Καρβούνης Χ¹, Καραμήτσος Θ¹

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Γ' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Σκοπός: Η ανίχνευση συσχέτισης των επιπέδων μαγνησίου ορού με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Μεθοδολογία: Η επιλογή των μελετών έγινε μετά από αναζήτηση σχετικών άρθρων στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus. Η αξιολόγηση της ποιότητας των επιλεγμένων μελετών διενεργήθηκε με βάση τα κριτήρια ποιότητας QUIPS tool.

Αποτελέσματα: Οκτώ μελέτες κρίθηκαν κατάλληλες για τη συστηματική ανασκόπηση, στις οποίες περιλαμβάνονται 8651 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Στο 50% των μελετών, η υπομαγνησαιμία θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την καρδιαγγειακή θνητότητα, συμπεριλαμβανομένου του αιφνιδίου θανάτου. Σε μία μελέτη μόνο, επίπεδα μαγνησίου >2,4mg/dl αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας μη καρδιαγγειακής αιτιολογίας, ενώ δεν αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων μαγνησίου ορού με τη νοσηρότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίζουν υπομαγνησαιμία σχετίζονται εν μέρει με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα, συμπεριλαμβανομένου του αιφνιδίου θανάτου.

Λέξεις κλειδιά: Μαγνήσιο, καρδιακή ανεπάρκεια, θνητότητα, νοσηρότητα

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Βούλτσος Πέτρος
Μανωλάκη Κυριακού 7,
54635 Θεσσαλονίκη
e-mail: petervoult@gmail.com

Η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται συνήθης αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις αναπτυγμένες χώρες [1]. Το ποσοστό εισαγωγής στο νοσοκομείο για απορρύθμιση ή επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας σε διάρκεια ενός μήνα από την τελευταία νοσηλεία ανέρχεται στο 25% και το ποσοστό ετήσιας θνητότητας είναι 22% [2], στοιχεία που καθιστούν την καρδιακή ανεπάρκεια ένα σοβαρό κλινικό σύνδρομο της δημόσιας υγείας με κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες παγκοσμίως [3]. Έχει διαπιστωθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου ανεξαρτήτου φύλου, στην ηλικία των 40 ετών είναι 20% [4].

Αρκετοί βιολογικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για την πρόγνωση των κλινικών αποτελεσμάτων στην αντιμετώπιση της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων της συγκέντρωσης ηλεκτρολυτών στον ορό αίματος (π.χ. Na, K), του λιπιδαιμικού προφίλ, ουρίας, κρεατινίνης και των νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP και NT-proBNPs). Η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων θεωρείται καθοριστική για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και είναι βασική για την πρόγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας [5].

Παρ' όλα αυτά, η σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας της θεραπείας που βασίζεται στη μέτρηση NT-proBNP τίθεται υπό αμφισβήτηση σε υπερήλικες ασθενείς με αρκετές συνοσηρότητες [6]. Επιπλέον, η εκτίμηση NT-proBNP δεν είναι διαθέσιμη, ως έλεγχος ρουτίνας, σε αρκετές αναπτυσσόμενες χώρες [3]. Συνεπώς, δεδομένου ότι η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, και είναι υπεύθυνη για τις οικονομικές συνέπειες και τις κοινωνικές προεκτάσεις στα συστήματα υγείας, είναι επιτακτική ανάγκη να γίνει επαναπροσδιορισμός των παραγό-

ντων κινδύνου, οι οποίοι να έχουν προγνωστική αξία ή αιτιώδη σχέση με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και ανίχνευση νέων βιολογικών δεικτών, οι οποίοι να έχουν χαμηλότερο κόστος, να είναι εύκολα υπολογίσιμοι στην καθημερινή κλινική πράξη, με σκοπό τη ρύθμιση προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων [7].

Η σημασία του μαγνησίου στο καρδιαγγειακό σύστημα

Το μαγνήσιο αποτελεί το δεύτερο σε ποσότητα ενδοκυττάριο κατιόν, μετά το κάλιο και είναι το τέταρτο σε αφθονία κατιόν στο ανθρώπινο σώμα [8]. Το 99% του συνολικού μαγνησίου του ανθρώπινου σώματος είναι αποθηκευμένο ενδοκυττάρως και λιγότερο από το 1% περιορίζεται στον ορό αίματος [9].

Το μαγνήσιο επιδρά κυρίως στο καρδιαγγειακό, το νεφρικό και το νευρομυϊκό σύστημα [10-11]. Ειδικότερα, οι δράσεις του στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι πλειοτροπικές, καθώς παίζει καταλυτικό ρόλο σε πολλές ενζυματικές αντιδράσεις στο μυοκύτταρο. Η πρόσληψή του μπορεί να επιφέρει άμβλυνση του αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη αρρυθμιών και αγγειοσύσπαση που παρουσιάζουν συχνά οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.¹² Οι δράσεις του μαγνησίου στο καρδιαγγειακό σύστημα συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Η ανεπάρκεια μαγνησίου θεωρείται ότι συμβάλλει στην αύξηση του ποσοστού θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ως αποτέλεσμα καρδιακών αρρυθμιών, αγγειόσπασμου στεφανιαίων αρτηριών και προοδευτικής ελάττωσης της καρδιακής συσταλτικότητας [13].

Η ανεπάρκεια μαγνησίου στην καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι απόρροια μειωμένης πρόσληψης, διαταραχής απορρόφησης μαγνησίου από

Πίνακας 1. Δράσεις του μαγνησίου στο καρδιαγγειακό σύστημα.**ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

- Συμμετοχή σε μεταβολικές διεργασίες, πρωτεϊνική σύνθεση και σε μηχανισμούς διαμεμβρανικής μεταφοράς [34-36]
- Μείωση ενδοκυττάρου Ca με αποτέλεσμα τη μείωση της πιθανότητας κοιλιακής ταχυκαρδίας [37]
- Ρύθμιση εκπόλωσης και επαναπόλωσης του κυττάρου, λόγω αποκλεισμού εξόδου K από το κύτταρο [38,39]
- Βασικός παράγοντας ενεργοποίησης Na-K-ATPase, που εμπλέκεται στην υδρόλυση ATP, που παρέχει την ενέργεια για τη διατήρηση της ισορροπίας Na και K στην κυτταρική μεμβράνη [40]
- Δοσοεξαρτώμενη μείωση ΑΠ με τη χορήγηση Mg [41]
- Μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης [42]
- Διαστολή των στεφανιαίων αρτηριών [42]
- Βελτίωση του μεταβολισμού του μυοκαρδίου [43]
- Ελάττωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων [43]
- Σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών [44]
- Προστασία από μυοκαρδιακή νέκρωση (από την κυκλοφορία και δράση των κατεχολαμινών [45]

το έντερο ή/και υπερβολικής έκκρισης στα ούρα που οφείλεται στην ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης, καθώς και στη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης και θειαζιδών [14,15].

Ο σκοπός της συστηματικής ανασκόπησης, η οποία βασίστηκε σε προοπτικές κυρίως μελέτες, είναι η συσχέτιση των επιπέδων μαγνησίου ορού με τη νοσηρότητα και θνητότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Έπειτα από την αναζήτηση σχετικών εργασιών από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, χρησιμο-

ποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά ως όρους αναζήτησης, ακολούθησε η επιλογή των μελετών, τα στοιχεία των οποίων χρησιμοποιήθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Τα κριτήρια εισόδου-συμπερίληψης που ακολουθήθηκαν είναι τα εξής: Προοπτικές μελέτες, οι οποίες αναφέρονται σε ανθρώπους, είναι δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα, αφορούν πληθυσμούς ενηλίκων, με διαθέσιμη τη συγκέντρωση μαγνησίου ορού, η εκτίμηση της οποίας αφορά είτε το ελεύθερο ενδοκυττάριο μαγνήσιο, είτε το εξωκυττάριο κατιόν μαγνησίου, καθώς επίσης και η αναφορά στη θνητότητα ή/και τη νοσηρότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, με επαρκή δεδομένα στατιστικής ανάλυσης.

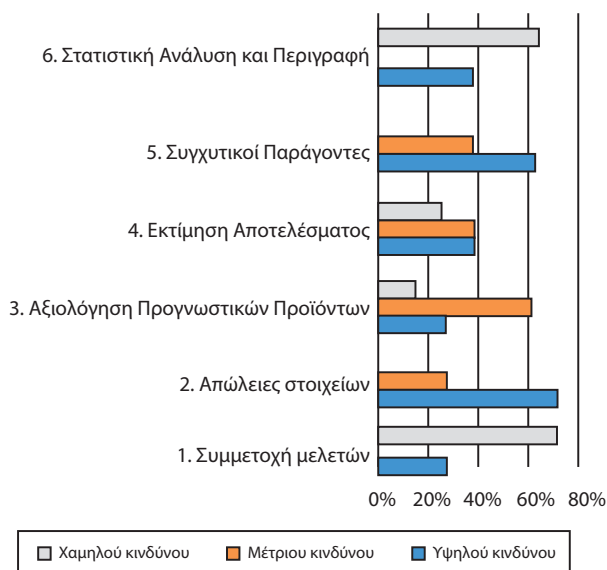
Η ποιότητα των μελετών που χρησιμοποιήθη-

καν στη συστηματική ανασκόπηση εκτιμήθηκε βάσει πιστοποιημένων κριτηρίων ποιότητας σε προοπτικές μελέτες (QUIPS tool) [16].

Οι παράμετροι που αξιολογούνται είναι οι εξής:

- 1) Η συμμετοχή των μελετών (*study participation*),
- 2) Οι απώλειες στοιχείων (*study attrition*),
- 3) Αξιολόγηση προγνωστικών παραγόντων (*prognostic factor measurement*),
- 4) Αξιολόγηση αποτελεσμάτων (*outcome measurement*),
- 5) Αξιολόγηση ανατρεπτικών παραγόντων,
- 6) Αξιολόγηση της στατιστικής ανάλυσης και παρουσίασης της σύνοψης των αποτελεσμάτων.

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών συνοψίζονται στο Γράφημα 1.



Γράφημα 1. Σύνοψη Αξιολόγησης Ποιότητας Μελετών

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η αναζήτηση των κατάλληλων μελετών διενεργήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus

μέχρι το Μάρτιο 2018. Από τις οκτώ μελέτες που κρίθηκαν κατάλληλες για τη συστηματική ανασκόπηση, τρεις ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, τέσσερις προοπτικές μελέτες κοόρτης και μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Οι περίοδοι παρακολούθησης των ασθενών κυμαίνονται μεταξύ 10 ημερών και 9 ετών. Συνολικά 8651 ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια, με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, περιλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση, που εξετάζει τη συσχέτιση των επιπέδων μαγνησίου ορού ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με τη θνητότητα και τη νοσηρότητα. Τα χαρακτηριστικά των 8 επιλεγμένων μελετών περιγράφονται στον Πίνακα 2.

Τα δεδομένα των αποτελεσμάτων της συσχέτισης των επιπέδων μαγνησίου ορού και της θνητότητας που οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια, της θνητότητας που οφείλεται σε οποιοδήποτε αίτιο και της νοσηρότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης, τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου ορού φαίνεται να σχετίζονται μερικώς με την αυξημένη θνητότητα οφειλόμενη σε καρδιαγγειακά αίτια, αλλά όχι με τη θνητότητα άλλης αιτίας ή τη νοσηρότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναλυτικότερα, στο 50% των επιλεγμένων μελετών, η υπομαγνησισαμία θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τον αιφνίδιο θάνατο και τη θνητότητα που οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια, ενώ στις υπόλοιπες μελέτες δεν αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ διαταραχών συγκέντρωσης μαγνησίου και θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια, μετά από διενέργεια στατιστικών αναλύσεων προσαρμοσμένες στις διάφορες κλινικές παραμέτρους που ενδεχομένως επηρεάζουν τα αποτελέσματα.

Πίνακας 2. Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD) ή ως ποσοστιαία τιμή (%).

Αναφορά	Έτος	Π/Π	N	Ηλικία (μ.ο.)	%Αρεν.	Εκβάσεις	%ΣΔ	%ΑΥ	%ΙΜ	%ΧΝΝ	LVEF (μ.ο.)	%NY HA≥III	Επίπεδα Mg (φ.τ.)
Gottlieb et al [68]	1990	24 μήνες	199	64	72,4	1,2	ΜΔ	ΜΔ	51,3	ΜΔ	19,0%	81,4	1,60-2,10 mEq/L
Eichhorn et al [69]	1993	20 μήνες	1068	63,3	22	1,2	ΜΔ	ΜΔ	55,2	ΜΔ	21,2%	100,0	1,60-1,80 mEq/L
Madsen et al [70]	1997	24.5 μήνες	190	66,0	72	1,2	ΜΔ	17,9	66,0	23,2	34,5%	45,8	0,81-0,89 mmol/L
Ceremuzynski et al [71]	2000	10 μέρες	78	67,0	51,2	3	ΜΔ	51,2	85,8	ΜΔ	31,0%	87,2	0,65-1,05 mmol/L
Cohen et al [20]	2003	43 μήνες	404	74,3	56,4	1	43,6	ΜΔ	ΜΔ	40,3	36,5%	39,1	0,77-1,08 mmol/L
Adamopoulos et al [72]	2009	36 μήνες	1120	63,5	74,8	1,2,3	46,4	47,5	64,4	46,4	32,0%	30,1	>2,00 mEq/L
Vaduganathan et al [73]	2013	9.9 μήνες	1982	65,6	75,3	1,2,3	37,5	71,4	70,4	27,1	27,6%	39,9	1,90-2,20 mg/dL
Naksuk et al [74]	2016	108 μήνες	3610	67,0	62,2	1,2	ΜΔ	ΜΔ	ΜΔ	ΜΔ	ΜΔ	ΜΔ	2,0-<2,20 mg/dL

1: η οφειλόμενη σε οποιοδήποτε αίτιο θνητότητα, 2: η οφειλόμενη σε καρδιαγγειακά αίτια θνητότητα, 3: η νοσηρότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, Π/Π περίοδος παρακολούθησης, N: αριθμός συμμετεχόντων, μ.ο.: μέσος όρος, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΙΜ: Ισχαιμική Μυοκαρδιοπάθεια, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, LVEF: Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας, NYHA: New York Heart Association, Mg: Μαγνήσιο, φ.τ.: φυσιολογική τιμή, ΜΔ: μη διαθέσιμα στοιχεία

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με φαρμακευτικούς παράγοντες οδηγούν σε ανεπάρκεια μαγνησίου με ή χωρίς υπομαγνησαιμία [14,15,17,18]. Η ανορεξία και η ελαττωμένη εντερική απορρόφηση περιορίζει την πρόσληψη μαγνησίου. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του νευροορμονικού και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης οδηγούν στη διέγερση της έκκρισης αλδοστερόνης και αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), οι οποίες με τη σειρά τους, λόγω κατακράτησης νατρίου και ύδατος, προάγουν την αύξηση του εξωκυττάρου όγκου,

ο οποίος παρεμποδίζει την επαναρρόφηση του μαγνησίου από τα νεφρικά σωληνάκια και έτσι προκαλείται απώλεια μαγνησίου από τα ούρα (μαγνησιουρία) [14,15,17,18].

Η επαναρρόφηση μαγνησίου από τους νεφρούς λαμβάνει χώρα κυρίως στην αγκύλη του Henle. Έτσι, η φουροσεμίδη και άλλα διουρητικά της αγκύλης προκαλούν σημαντικές απώλειες μαγνησίου. Οι θειαζίδες και η διγοξίνη εμποδίζουν την επαναρρόφηση μαγνησίου σε άλλα τμήματα και προκαλούν μαγνησιουρία σε μικρότερο βαθμό. Αντιθέτως, η σπιρονολακτόνη, η αμιλορίδη και η τριαμετένη μπορούν να μειώσουν την απώλεια μαγνησίου από τα ούρα [9].

Πίνακας 3. Σύνοψη αποτελεσμάτων.

	Θνητότητα οφειλόμενη σε καρδιαγγειακά αίτια	Θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	Νοσηρότητα
Gottlieb et al., 1990	Ασθενείς με υπομαγνησιαιμία έχουν αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα μαγνησίου ορού ($p < 0.05$)		
Eichhorn et al., 1993	Μεταβολές στη συγκέντρωση μαγνησίου ορού δεν αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τον αιφνίδιο θάνατο και γενικότερα τον καρδιακό θάνατο (RR:1.16, CI:0.79-1.70)	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ασθενών με υπερμαγνησιαιμία και νορμομαγνησιαιμία, καθώς και μεταξύ των ομάδων υπομαγνησιαιμίας και φυσιολογικής συγκέντρωσης μαγνησίου	
Madsen et al., 1997	Η υπομαγνησιαιμία θεωρείται προγνωστικός παράγοντας για τον αιφνίδιο θάνατο (HR:4.0, CI:1.4-11.3, $p = 0.0091$), ιδίως σε συνδυασμό με την κοιλιακή ταχυκαρδία		
Ceremuzynski et al., 2000			Η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των έκτοπων κοιλιακών συστολών ($p < 0.0001$), της κοιλιακής διδυμίας ($p < 0.003$) και του αριθμού των επεισοδίων της μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ($p < 0.01$)
Cohen et al., 2002	Η υπομαγνησιαιμία έχει άμεσα προγνωστικό ρόλο στη θνητότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ($p = 0.009$)		
Adamopoulos et al., 2009	Η υπομαγνησιαιμία σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αύξηση της θνητότητας (HR 1.38, 95% CI 1.04-1.83, $p = 0.024$)	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα ασθενών με χαμηλά επίπεδα μαγνησίου ορού σε σύγκριση με ομάδα ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα μαγνησίου ορού (hazard ratio:1.23, 95% confidence interval: 0.97-1.57, $p = 0.089$)	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων μαγνησίου ορού με την καρδιαγγειακή αιτιολογίας νοσηρότητα και νοσηλεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (HR:1.14, 95% CI: 0.94-1.39, $p = 0.182$), είτε με οποιασδήποτε αιτιολογίας νοσηρότητα και νοσηλεία (HR:1.18, 95% CI: 0.99-1.42, $p = 0.068$).
Vaduganathan et al., 2013	τα επίπεδα μαγνησίου ορού δεν αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα (HR:1.01, 95% CI 0.79-1.30, $p = 0.9$)	τα επίπεδα μαγνησίου ορού δεν αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα (HR:0.94, 95% CI: 0.69-1.28, $p = 0.7$)	
Naksuk et al., 2016	δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων μαγνησίου ορού και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε στεφανιαία μονάδα	επίπεδα μαγνησίου $> 2,4$ mg/dl αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια	

οξέωση και την αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών, συνήθεις καταστάσεις που συμβαίνουν στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συμβάλλουν στην εγκατάσταση της υπομαγνησισαιμίας και ευθύνονται για πιθανές αρρυθμιολογικές διαταραχές [19].

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους το μυοκάρδιο αποτελεί ευπαθές υπόστρωμα για την ανάπτυξη αρρυθμιών [20], η υπομαγνησισαιμία και η ανεπάρκεια μαγνησίου μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν κακοήθεις διαταραχές ρυθμού και αιφνίδιο θάνατο [21]. Το μαγνήσιο παίζει καθοριστικό ρόλο στα κανάλια ιόντων της καρδιάς. Ως συμπαραγόντας της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), το μαγνήσιο συμβάλλει στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Προοδευτική αύξηση του κυτταροπλασματικού μαγνησίου εμποδίζει την είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα και μειώνει τη μεταφορά νατρίου από αυτά, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση ανταλλαγής ιόντων νατρίου και καλίου [22-24].

Συνεπώς, η υπομαγνησισαιμία μπορεί να επιδεινώσει την υποκαλιαιμία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κακοήθων αρρυθμιών, όπως είναι η κοιλιακή ταχυκαρδία [17,25-29]. Αντιθέτως, βάσει των μελετών, η χορήγηση μαγνησίου μπορεί να καταστείλει κοιλιακές αρρυθμίες, που προκύπτουν είτε λόγω παθολογικού αυτοματισμού, είτε πυροδοτούμενης δραστηριότητας [30,31] και είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (*torsades de pointes*) [32].

Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης μαγνησίου ορού (υπερμαγνησισαιμία), είναι μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν χαμηλό βάρος σώματος, λαμβάνουν συνήθως υψηλότερες δόσεις φουροσεμίδης, παρουσιάζουν σοβαρότερου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργική κλάση

III-IV κατά NYHA) και εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια [9,33]. Η υπερμαγνησισαιμία μπορεί να έχει επιδράσεις στο νευρολογικό και καρδιαγγειακό σύστημα, όπως νοητικές διαταραχές, νευρομυϊκή δυσλειτουργία, υπόταση και καρδιακές αρρυθμίες, οι οποίες είναι επικίνδυνες στα πλαίσια της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας [15], αλλά με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, τα υψηλά επίπεδα μαγνησίου δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη θνητότητα και τη νοσηρότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα μειονεκτήματα της εν λόγω συστηματικής ανασκόπησης είναι ο μικρός αριθμός των μελετών, το γεγονός ότι δεν πραγματοποιήθηκε αναζήτηση μη δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, η ετερογένεια της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών, των κλινικών χαρακτηριστικών τους, καθώς και των κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων των επιλεγμένων μελετών και κυρίως το ότι το μεγαλύτερο μέρος του συνολικού μαγνησίου είναι αποθηκευμένο ενδοκυτταρίως και τα επίπεδά του δεν αντιπροσωπεύονται από την εκτίμηση της συγκέντρωσης μαγνησίου ορού, καθώς αντιστοιχεί σε <1% του συνολικού μαγνησίου του σώματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με βάση τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης που διενεργήθηκε, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίζουν υπομαγνησισαιμία (χαμηλά επίπεδα μαγνησίου ορού) σχετίζονται εν μέρει με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα, συμπεριλαμβανομένου του αιφνιδίου θανάτου. Συνεπώς, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στους οποίους ανιχνεύονται χαμηλά επίπεδα μαγνησίου ορού, θα ήταν χρήσιμη η χορήγηση σε κατάλληλη δοσολογία συμπληρωμάτων μαγνησί-

ου ή ανταγωνιστών αλδοστερόνης. Περισσότερες μελέτες στο μέλλον θα μπορούσαν να διαφωτίσουν το ρόλο του μαγνησίου στην καρδιακή ανε-

πάρκεια και καθορίσουν τα ασφαλή όρια μαγνησίου ορού, ιδίως για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

The role of magnesium in Heart failure: a systematic review

Voultzos P¹, Papadopoulos C², Efthimiadis G¹, Karvounis C¹, Karamitsos T¹

¹ First Cardiology Clinic of Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

² Third Cardiology Clinic of Aristotle University of Thessaloniki, Ippokrateio General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Summary

Purpose: The detection of the association of serum magnesium on mortality and morbidity in Heart Failure patients.

Methods: The selection of the studies was based on searching in the databases, Pubmed and Scopus. The assessment of the quality of the selected studies was accomplished according to validated quality criteria in prognostic studies (QUIPS tool).

Results: Eight studies were considered appropriate for participating in the systematic review, which include 8651 Heart Failure patients with low LVEF (left ventricular ejection fraction). In half of studies, hypomagnesemia is considered to be independent prognostic factor for cardiovascular mortality, including sudden death. Only in one study did magnesium levels >2.4 mg/dl constitute independent prognostic factor for all-cause mortality, whilst there was no statistical association between serum magnesium and morbidity outcomes in Heart Failure patients.

Conclusion: Heart failure patients who develop hypomagnesemia at heightened risk of increased cardiovascular mortality, including sudden death.

Keywords: Heart failure, Magnesium, Mortality, Morbidity.

Corresponding author

Peter Voultzos

e-mail: petervoult@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(3): 756-764. doi:10.3945/ajcn.114.085167.
2. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol.* 2008; 101(7): 1016-1022. doi:10.1016/j.amjcard.2007.11.061.
3. Angkananard T, Anothaisintawee T, Eursiriwan S, et al. The association of serum magnesium and mortality outcomes in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(50): e5406. doi:10.1097/MD.0000000000005406.
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002; 106(24): 3068-3072.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *J Card Fail.* 2017; 23(8): 628-651. doi:10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
6. Sanders-van Wijk S, van Asselt ADI, Rickli H, et al. Cost-effectiveness of N-terminal pro-B-type natriuretic-guided therapy in elderly heart failure patients: results from TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2013; 1(1): 64-71. doi:10.1016/j.jchf.2012.08.002.
7. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Eur J Epidemiol.* 2016; 31(10): 1035-1043. doi:10.1007/s10654-016-0164-4.
8. Cefaratti C, Romani AMP. Functional characterization of two distinct Mg(2+) extrusion mechanisms in cardiac sarcolemmal vesicles. *Mol Cell Biochem.* 2007; 303(1-2): 63-72. doi:10.1007/s11010-007-9456-z.
9. Cohen N, Almozino-Sarafian D, Zaidenstein R, et al. Serum magnesium aberrations in furosemide (frusemide) treated patients with congestive heart failure: pathophysiological correlates and prognostic evaluation. *Heart.* 2003; 89(4): 411-416.
10. Witte KK, Clark AL. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. *Heart Fail Rev.* 2006; 11(1): 65-74. doi:10.1007/s10741-006-9194-4.
11. Bourdel-Marchasson I, Emeriau JP. Nutritional strategy in the management of heart failure in adults. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001; 1(5): 363-373. doi:10.2165/00129784-200101050-00006.
12. Dyckner T, Wester PO. Magnesium deficiency in congestive heart failure. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984; 54 Suppl 1: 119-123.
13. Almozino-Sarafian D, Berman S, Mor A, et al. Magnesium and C-reactive protein in heart failure: an anti-inflammatory effect of magnesium administration? *Eur J Nutr.* 2007; 46(4): 230-237. doi:10.1007/s00394-007-0655-x.
14. Wester PO. Electrolyte balance in heart failure and the role for magnesium ions. *Am J Cardiol.* 1992; 70(10): 44C-49C.
15. Douban S, Brodsky MA, Whang DD, Whang R. Significance of magnesium in congestive heart failure. *Am Heart J.* 1996; 132(3): 664-671.
16. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013; 158(4): 280-286. doi:10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009.
17. Gottlieb SS. Importance of magnesium in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989; 63(14): 39G-42G.
18. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J.* 1994; 128(3): 564-574.
19. DiCarlo LAJ, Morady F, de Buitelir M, Krol RB, Schurig L, Annesley TM. Effects of magnesium sulfate on cardiac conduction and refractoriness in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7(6): 1356-1362.

- 20.** Madsen BK, Rasmussen V, Hansen JF. Predictors of sudden death and death from pump failure in congestive heart failure are different. Analysis of 24 h Holter monitoring, clinical variables, blood chemistry, exercise test and radionuclide angiography. *Int J Cardiol.* 1997; 58(2): 151-162.
- 21.** Gettes LS. Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias. *Circulation.* 1992; 85(1 Suppl): I70-6.
- 22.** Agus ZS, Kelepouris E, Dukes I, Morad M. Cytosolic magnesium modulates calcium channel activity in mammalian ventricular cells. *Am J Physiol.* 1989; 256(2 Pt 1): C452-5. doi:10.1152/ajpcell.1989.256.2.C452.
- 23.** Hartzell HC, White RE. Effects of magnesium on inactivation of the voltage-gated calcium current in cardiac myocytes. *J Gen Physiol.* 1989; 94(4): 745-767.
- 24.** Albitz R, Magyar J, Nilius B. Block of single cardiac sodium channels by intracellular magnesium. *Eur Biophys J.* 1990; 19(1): 19-23.
- 25.** Shils ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine (Baltimore).* 1969; 48(1): 61-85.
- 26.** Whang R, Aikawa JK. Magnesium deficiency and refractoriness to potassium repletion. *J Chronic Dis.* 1977; 30(2): 65-68.
- 27.** Millane TA, Ward DE, Camm AJ. Is hypomagnesemia arrhythmogenic? *Clin Cardiol.* 1992; 15(2): 103-108.
- 28.** Hollifield JW. Potassium and magnesium abnormalities: diuretics and arrhythmias in hypertension. *Am J Med.* 1984; 77(5A): 28-32.
- 29.** Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. Influence on ventricular arrhythmias. *Arch Intern Med.* 1987; 147(3): 465-469.
- 30.** Bailie DS, Inoue H, Kaseda S, Ben-David J, Zipes DP. Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. *Circulation.* 1988; 77(6): 1395-1402.
- 31.** Kaseda S, Gilmour RFJ, Zipes DP. Depressant effect of magnesium on early afterdepolarizations and triggered activity induced by cesium, quinidine, and 4-aminopyridine in canine cardiac Purkinje fibers. *Am Heart J.* 1989; 118(3): 458-466.
- 32.** Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation.* 1988; 77(2): 392-397.
- 33.** Vaduganathan M, Greene SJ, Ambrosy AP, et al. Relation of serum magnesium levels and postdischarge outcomes in patients hospitalized for heart failure (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol.* 2013; 112(11): 1763-1769. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.020.
- 34.** al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24(5): 737-752.
- 35.** Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Mandal A, Das S, Ghosh S. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem.* 2002; 238(1-2): 163-179.
- 36.** Reinhart RA. Magnesium metabolism. A review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med.* 1988; 148(11): 2415-2420.
- 37.** Brunet S, Scheuer T, Klevit R, Catterall WA. Modulation of CaV1.2 channels by Mg²⁺ acting at an EF-hand motif in the COOH-terminal domain. *J Gen Physiol.* 2005; 126(4): 311-323. doi:10.1085/jgp.200509333.
- 38.** Matsuda H. Open-state substructure of inwardly rectifying potassium channels revealed by magnesium block in guinea-pig heart cells. *J Physiol.* 1988; 397: 237-258.
- 39.** Aoglio LS, Stanford GG, Maddi R, Boyd JL 3rd, Nussbaum S, Chernow B. Hypomagnesemia is common following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1991; 5(3): 201-208.
- 40.** Dyckner T, Wester PO, Widman L. Effects of peroral magnesium on plasma and skeletal muscle electrolytes in patients on long-term diuretic therapy. *Int J Cardiol.* 1988; 19(1): 81-87.
- 41.** Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens.* 2002; 15(8): 691-696.

42. Turlapaty PD, Altura BM. Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science*. 1980; 208(4440): 198-200.

43. Adams JH, Mitchell JR. The effect of agents which modify platelet behaviour and of magnesium ions on thrombus formation in vivo. *Thromb Haemost*. 1979; 42(2): 603-610.

44. Watanabe Y, Dreifus LS. Electrophysiological effects of magnesium and its interactions with potassium. *Cardiovasc Res*. 1972; 6(1): 79-88.

45. Vormann J, Fischer G, Classen HG, Thoni H. Influence of decreased and increased magnesium supply on the cardiotoxic effects of epinephrine in rats. *Arzneimittelforschung*. 1983; 33(2): 205-210.