

Дефицит магния – маркер риска. Время действовать. Потенциал терапии



**Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук
Ильин Андрей Петрович**

Снижение потребления ~ 40% за последнее 100 лет

- Продукты, богатые магнием
 - Основной источник хлорофилл
 - Зеленые овощи, зерна, горох, бобы, орехи, ракообразные, имеющие панцирь (крабы, устрицы ...), специи, соевая мука
 - более 500 мг/кг свежего веса
 - обработанные, очищенные < 100 мг/кг
 - жесткая вода + диета ~ 500 мг / сут
- Недостаточное потребление
 - 100 лет назад потребление было 475 – 500 мг/день (Saris 2000 / Alexander 2008)
 - Потребление США 320 мг/день ж, 420 мг/день м; Англия 270 мг/день ж, 300 мг/день м;
 - не позволяет поддерживать достаточный уровень магния в сыворотке крови, необходимого для предупреждения заболевания
 - приводит к нарушениям в ССС, метаболическим изменениям (гипокалиемия, гипокальциемия, гипергликемия, метаболический алкалоз), неврологическим (припадки, головокружения) и т.д.



Saris NE, 2000; Touyz 2004
Elin RJ, 1988; Kimura M, 2007

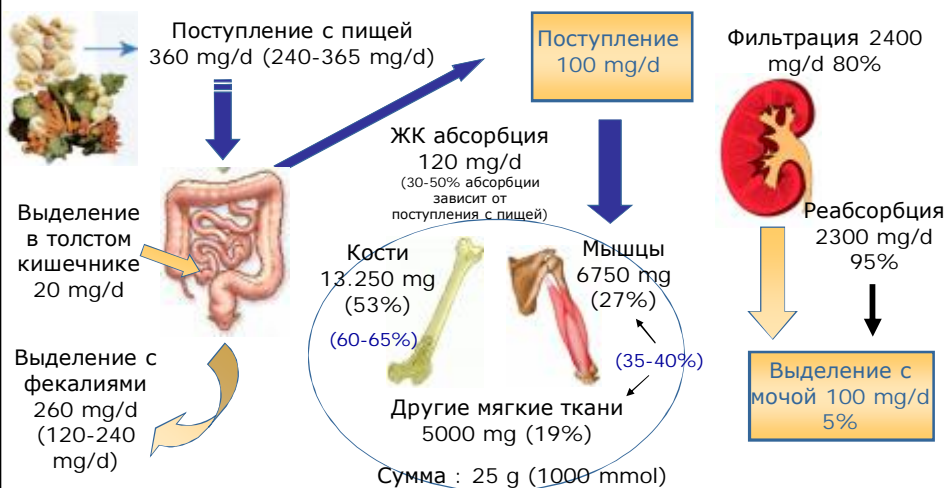
Магний играет значимую роль в физиологии клетки, регулируя много фундаментальных функций

- 22 -26 г
- 4 место как катиона в организме
- 99% в клетке , 60% в костях
- 2 место как катиона в клетке, после калия
- Фундаментальный ко-фактор, участвует в более чем в 300 внутриклеточных, энзиматических реакциях (синтез ядра, РНК, ДНК, синтез протеина) энергетическом метаболизме, регулирует движение электролитов и других субстанций через клеточные мембраны, поддерживает электрические потенциалы в нервной ткани и клеточной мембране, тонус сосудов, ритм сердца, АД, периферический кровоток, влияет на функцию тромбоцитов, играет роль в резистенции к инсулину, аритмии, остеопорозе т.д.
- Естественный биологический антагонист кальция ингибирует поступление в эндотелиальные и гладкомышечные клетки



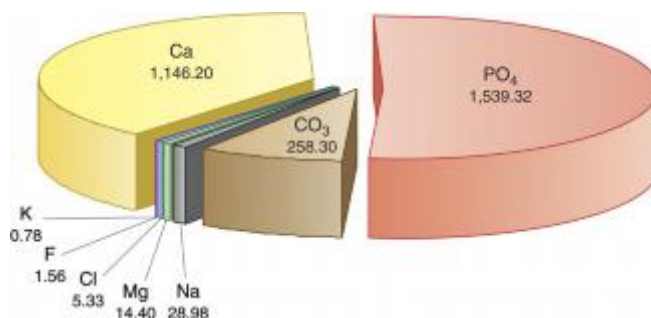
Touyz RM, 2004; Sojka JE1995; Saris NE,, 2000; Altura BM,1995;

Фундаментальный элемент в организме, играет важную роль в его функциональных системах



modified: Coyne DW, ASN Board Review Course, 2006, Elin RJ, 1994 Navarro-Gonzalez 2009, Hu JF, 1993 Slatopolsky E, 1988: Quamme GA, 1987:

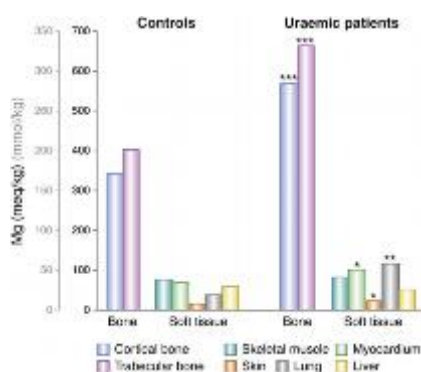
Состав кости у здоровых людей



- Средние значения из 109 образцов человеческих костей

Pellegrino ED Medicine (Baltimore) 1965; 44: 397–418

Содержание магния в костях и тканях больных уреимией



Слишком мало известно о взаимодействии различных факторов, чтобы иметь возможность точно описать роль магния в костном метаболизме при уремии

- Ткани были получены от 33 пациентов ХБП и 11 не-уремических пациентов после смерти
- диализ в течение ~ 23 месяцев
- В диализной жидкости магния 1,3 мг-экв / л (0,65 ммоль / л),
- Плазменная концентрация магния при уремии $2,57 \pm 0,41$ мг-экв / л ($1,29 \pm 0,21$ ммоль / л), в контроле 1.57 ± 0.08 mEq/L (0.79 ± 0.04 mmol/L).

Contiguglia SR, Lancet 1972; 1: 1300–1302

Пределы значений магния у пациентов ХБП



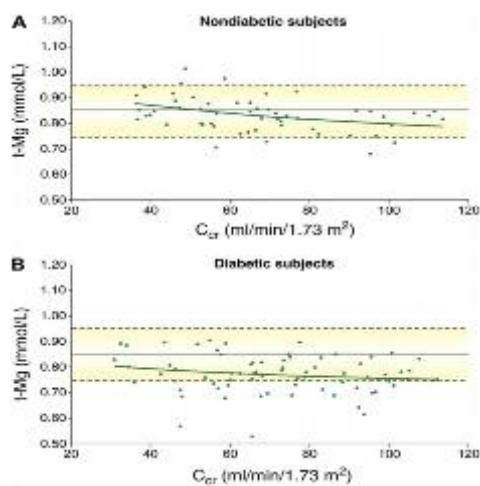
Navarro-Gonzalez JF, 2009;
0,62-1,02 ммоль/л
могут
незначительно
отличаться в
лабораториях,
определите свой
диапазон

гипоMg ниже 0.61 mmol/l = 1.5 mg/dl
гиперMg выше 1.6 mmol/l = 3.9 mg/dl

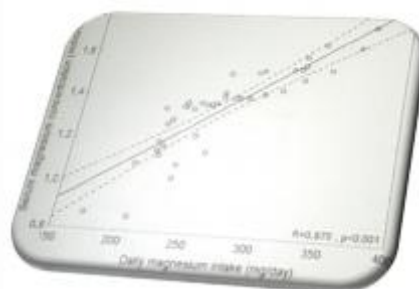
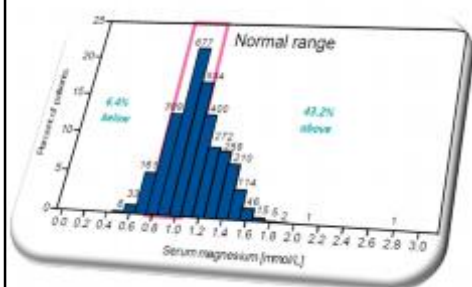


Massry 1984,1977; Krendel 1990, Navarro-Gonzalez 2009, Touyz 2004, Saris 2000

Распределение общего sMg²⁺ в зависимости от клиренса Cr у пациентов без диабета и при СД



Ассоциация между уровнем магния в сыворотке крови и потреблением при ХБП



Marzell et al., EDTA Prague 2011

Wyskide K et al, J Ren Nutr 2012; 22; 19-26

12.08.2013



Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

Page 9

Определение магния сыворотки крови у пациентов на ГД делает трудным интерпретацию гомеостаза

- В первую очередь, магний это внутриклеточный катион, а лишь 1% его во внеклеточном пространстве Saris 2000
- Фракция сывороточного магния состоит из ионизированного, связанного в комплекс, связанного с белком Kanbay 2010, Spiegel 2007
- Только ионизированный магния биологически активен, но редко измеряется

Serum magnesium fractions	Percentage	Reference range
Total	100%	0.65 – 1.05 mmol/L (1.58 – 2.55 mg/dL)
Ionised (ultra-filtrable)	60%	0.39 – 0.63 mmol/L (0.95 – 1.53 mg/dL)
Complex-bound	10%	
Protein-bound	30%	



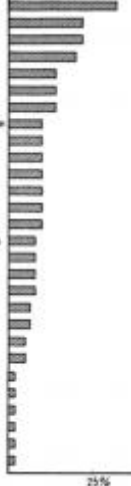
12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

10

Гипо- и гипер-магниемия

изменения личности
депрессия
тахикардия
ступор
конвульсия
тошнота, рвота
анорексия
деменция, галлюцинации
дезориентация
тремор
боль в животе
потоотделение
онемение
недомогание
расстройство артикуляц
диарея
констипация
атаксия
мышечная слабость
головокружение
боли в мышцах
мышечная ригидность
подергивание мышц
увеличение сухожильных
рефлексов
сенсорные нарушения
нистагм
атетоз
покраснение лица



расстройство мочеиспускания
недомогание
расстройство артикуляции
атаксия
апатия
тошнота, рвота
мышечная слабость
мышечная ригидность
лихорадка
анорексия
констипация
онемение
головная боль
тремор
сонливость
снижение сухожильных рефлексо
румянец кожи
сухость во рту
Choreo-atheosis



Клинические проявления и нарушения кардиограммы происходит когда уровень магния сыворотки менее 1.4 mg/dl Agus ZS, 1991
Риск значимой гипермагниемии вызывает серьезное беспокойство.

Гипермагниемия менее 2 ммоль/л – асимтоматична (как правило при ХБП5д), 2-3 ммоль/л вялость, летаргия, гипорефлексия, вялость, потеря глубоких сухожильных рефлексов, гипотензия, нарушение сердечной проводимости
Токсический уровень выше 10 mmol/l = 24 mg/dl
Okuno S, 2007;

Hashizume und Mori. Jpn J Med (1990)



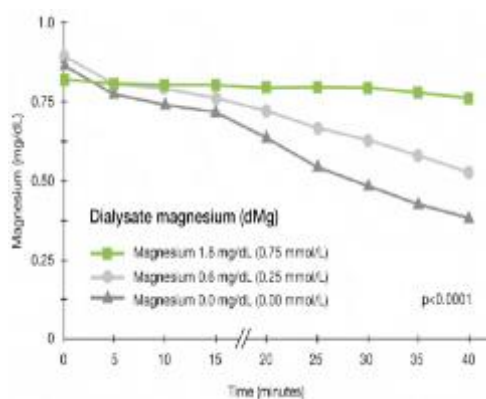
12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

11

Факторы, влияющие на уровень магния при ХБП

- Повышенная экскреция при использовании диуретиков
- Высокое поступление Mg по причине приема медикаментов (антациды или фосфат связывающие вещества)
- Нет существенного удаления магния при использовании концентрата с содержанием Mg 0,75 ммоль/л Kelber 1994
- Существенное удаление магния при использовании концентрата с содержанием Mg 0,5 ммоль/л Schulze 2010
- 34, ПАПД, 2 группы; уровень магния был выше у пациентов, использующих растворы с уровнем магния 0,75 (19) ммоль/л, чем 0,5 (15) ммоль/л, $p < 0,01$; Katopodis KP, 2003;



Выделение магния во время диализа зависит от уровня его в сыворотке и концентрате



12.08.2013

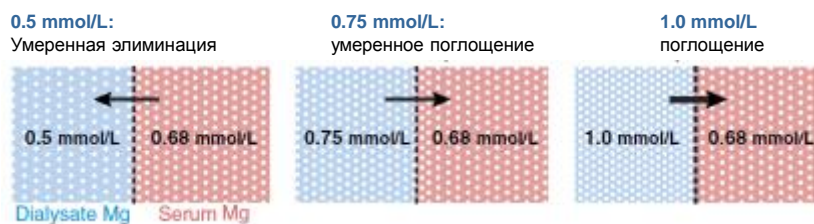
Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

12

Изменение sMg во время диализа зависит от концентрации dMg и градиента диализат/сыворотка крови

- Kelber J, 1994; Диализат Mg 0, 0,25, 0.75mmol/l, n=8, high-efficacy haemodialysis. начальный уровень Mg - 1.36 ± 0.008 mmol/l.
 - Удаление Mg 486 ± 44 , 306 ± 69 and 56 ± 50 mg, ($p < 0.001$).
 - Существует широкая вариабельность баланса Mg и фактическое поглощение Mg при использовании 0.75mmol / л Mg диализата.
 - Если у пациентов используется концентрация диализата Mg выше чем 0.5mmol / л, то можно предположить, что уровень Mg в сыворотке крови будет ближе к норме (0,62-1.02mmol / л),

Баланс зависит от уровня dMg и Mg²⁺ сыворотки крови = 0.63 mmol/L (1.53 mg/dL)



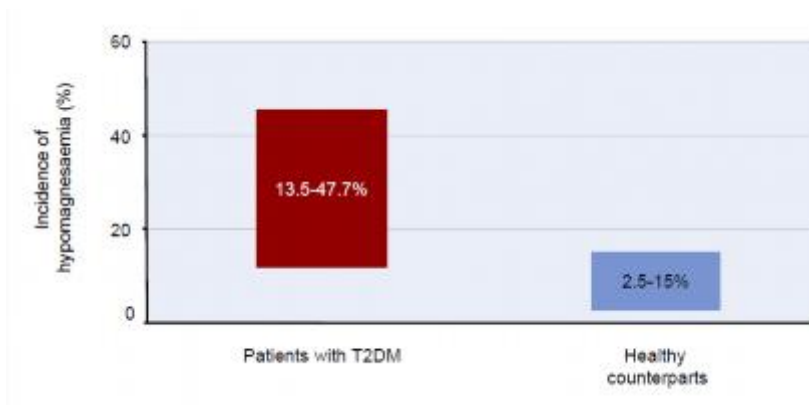
Решения о выборе диализата

- **Эффект влияния уровня магния сыворотки крови на ПТГ должны быть приняты во внимание при решении о выборе диализата (состав магния), чтобы минимизировать риск ВГПТ или АЗК.**
- В настоящее время, концентрация магния в диализном растворе для гемодиализа колеблется от 0.45 до 0.50 mmol/l и ПАПД от 0.25 до 0.75 mmol/l.
- Гиперпаратиреоз диагностируется у пациентов на ПД, которые используют растворы с низким кальцием ($\leq 1,25$ ммоль/л), и низким магнием (0,25 ммоль/л), даже если уровень кальция в крови в норме

Sanchez C 2004; Bro S, 1996; Kleinpeter MA. 2000; Weinreich T, 1996;
Coulthard MG. 1992; Rotellar C, 1993;

Магний и диабет

Высокая частота гипомagneмии при СД 2 типа



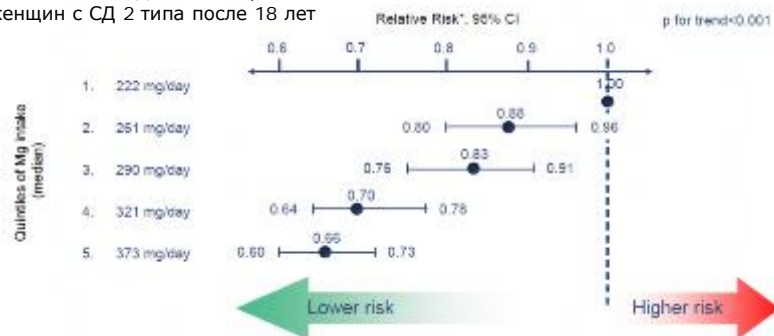
Широкий диапазон отражает различные методы измерения и определение гипомagneмии, неоднородность выбранной когорты

Pham et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 366-373

Магний и диабет

Более значимое потребление снижает риск развития сахарного диабета.

85060 женщин без СД, ССЗ или рака
4085 женщин с СД 2 типа после 18 лет

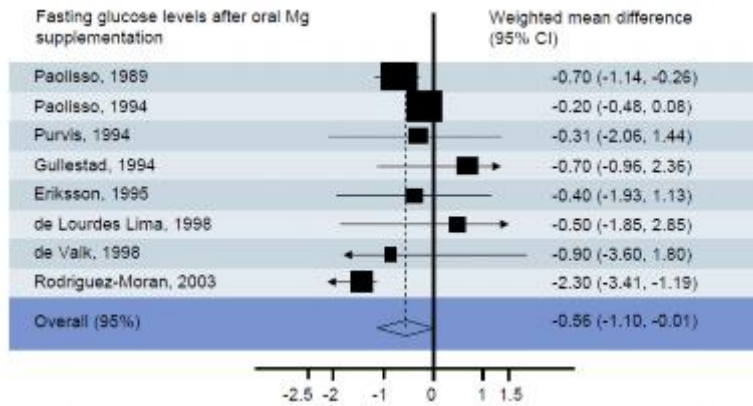


- Результаты после поправки на возраст, ИМТ, физической активности, анамнеза СД, курения, потребления алкоголя, гипертонии и гиперхолестеринемии

Lopez-Ridaura et al. Diabetes Care 2004;27:134-140

Магний и диабет

Положительное влияние от ежедневного приема у больных СД 2 типа



Meta-analysis of 9 randomized double-blind controlled trials with a total of 370 T2DM patients

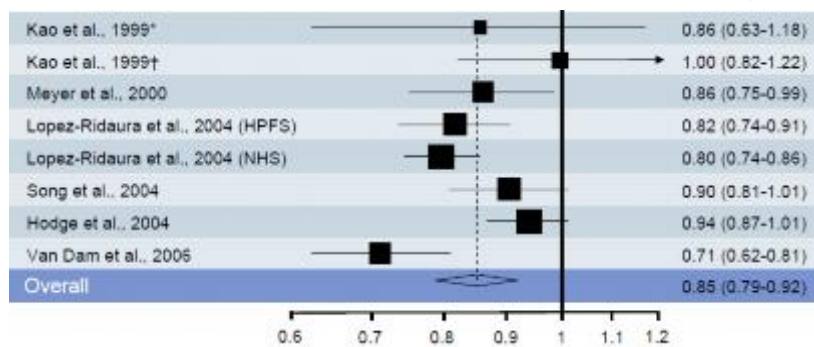
Song et al. Diabet Med 2006; 23: 1050-1056

Магний и диабет

Потребление обратно пропорционально связано СД 2 типа.

Meta-analysis of 7 prospective cohort studies

Relative Risk (95% CI) for a 100 mg/day increase in Mg intake



* Black participants

† White participants

HPFS Health Professionals' Follow-up Study

NHS Nurses' Health Study

Relative Risk for association between Mg intake and incidence of T2DM

Larsson & Wolk. J Intern Med 2007;262:208-214

Потребление Mg обратно пропорционально связано с инцидентностью СД у молодых американцев

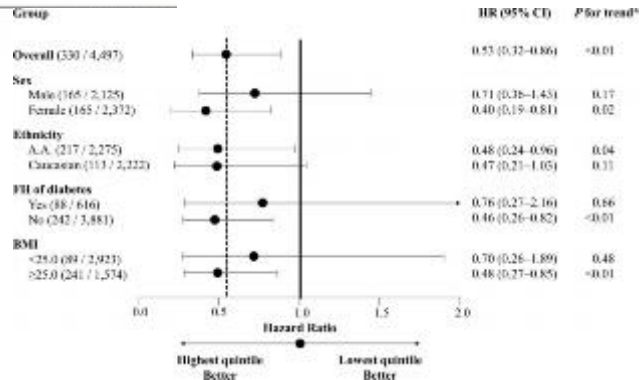
Epidemiology/Health Services Research

Magnesium Intake in Relation to Systemic Inflammation, Insulin Resistance, and the Incidence of Diabetes

Dr. Joon-Keun Koh, MD^{1,2,3}
 Providence St. Joseph Hospital
 Salem, Ore., USA¹
 Cardiovascular Institute²

Kenneth M. Venkataraman, MD, PhD⁴
 Duke University
 Durham, N.C., USA^{3,4}
 E. P. Flegal, MD⁵

4,497, 18–30 лет
 20-лет наблюдение,
 330 заболеваемость СД



0.53 (95% CI, 0.32– 0.86; $P_{\text{trend}} < 0.01$ Diabetes Care 33:2604–2610, 2010



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
 РДО, С-3 округ 2013

19

Обратная корреляция между потреблением Mg системным воспалением , резистентностью к инсулину

Epidemiology/Health Services Research

Magnesium Intake in Relation to Systemic Inflammation, Insulin Resistance, and the Incidence of Diabetes

Dr. Joon-Keun Koh, MD^{1,2,3}
 Providence St. Joseph Hospital
 Salem, Ore., USA¹
 Cardiovascular Institute²

4,497, 18–30 лет
 20-лет наблюдение,
 330 заболеваемость СД

	Overall	Quintiles of total magnesium intake				P trend
		1	2	3	4	
IL-6 (n = 4,137)						
Median (mg/d)	183	137	137	162	236	
Model 1	0	-0.007 (-0.15 to 0.13)	-0.20 (-0.29 to 0.07)	-0.15 (-0.34 to 0.05)	-0.20 (-0.39 to -0.17)	<math>< 0.01</math>
Model 2	0	-0.009 (-0.14 to 0.12)	-0.21 (-0.31 to 0.09)	-0.05 (-0.18 to -0.08)	-0.30 (-0.38 to -0.06)	<math>< 0.01</math>
Model 3	0	-0.003 (-0.14 to 0.14)	-0.28 (-0.37 to 0.11)	-0.07 (-0.19 to 0.05)	-0.30 (-0.38 to -0.06)	<math>< 0.01</math>
IL-18 (n = 3,216)						
Median (mg/d)	229	183	136	121	130	
Model 1	0	-0.007 (-0.19 to -0.30)	-0.34 (-0.34 to -0.07)	-0.21 (-0.39 to -0.09)	-0.34 (-0.37 to -0.16)	<math>< 0.01</math>
Model 2	0	-0.003 (-0.17 to -0.30)	-0.34 (-0.37 to -0.04)	-0.14 (-0.29 to -0.05)	-0.31 (-0.37 to -0.13)	<math>< 0.01</math>
Model 3	0	-0.002 (-0.19 to 0.09)	-0.21 (-0.24 to -0.09)	-0.12 (-0.22 to -0.02)	-0.30 (-0.36 to -0.06)	<math>< 0.01</math>
HbA1c (n = 4,222)						
Median (mg/d)	311	316	334	316	309	
Model 1	0	0.003 (-0.02 to 0.04)	0.20 (-0.21 to 0.01)	0.04 (-0.02 to 0.01)	0.24 (-0.29 to -0.01)	<math>< 0.01</math>
Model 2	0	-0.007 (-0.03 to 0.02)	0.20 (-0.20 to 0.01)	-0.07 (-0.03 to 0.01)	0.17 (-0.23 to 0.07)	0.06
Model 3	0	-0.007 (-0.02 to 0.05)	0.20 (-0.21 to 0.01)	-0.06 (-0.02 to 0.01)	-0.20 (-0.28 to -0.02)	0.02
HOMA-IR (n = 4,263)						
Median (mg/d)	229	231	230	232	231	
Model 1	0	-0.04 (-0.07 to -0.21)	-0.24 (-0.27 to -0.07)	-0.05 (-0.12 to -0.01)	-0.15 (-0.20 to -0.11)	<math>< 0.01</math>
Model 2	0	-0.04 (-0.07 to -0.21)	-0.24 (-0.27 to -0.07)	-0.04 (-0.10 to -0.01)	-0.15 (-0.20 to -0.06)	<math>< 0.01</math>
Model 3	0	-0.04 (-0.08 to -0.21)	-0.24 (-0.27 to -0.07)	-0.05 (-0.12 to -0.01)	-0.11 (-0.17 to -0.07)	<math>< 0.01</math>

Data are coefficients (95% CI) and P values for the association between magnesium intake and improvement in the severity of diabetes for dependent variables. Linear and logistic regression analyses for the overall population of the cohort. Model 1: age, sex, race, and education were included in the model. Model 2: age, sex, race, education, and current medications of the cohort. Model 3: age, sex, race, education, current medications, and a genetic risk score for diabetes were included in the model. The adjusted correlation between the independent variables is shown in the table.

Diabetes Care 33:2604–2610, 2010



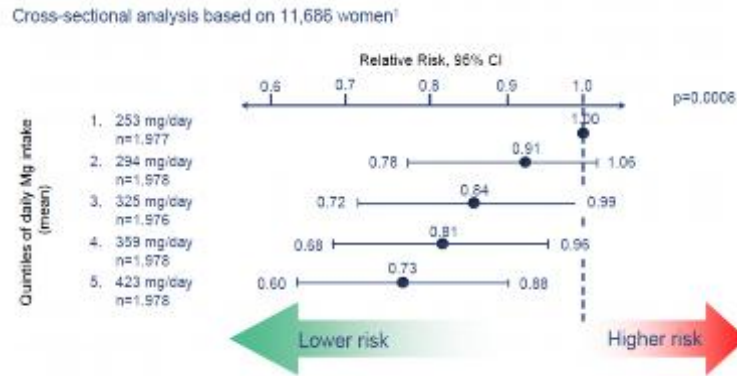
12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
 РДО, С-3 округ 2013

20

Магний и метаболический синдром

При высоком потреблении на 27% ниже риск развития метаболического синдрома.



² Данные подтверждены у молодых

¹ Song et al. Diabetes Care 2005; 28: 1438-1444; ² He et al. Circulation 2006; 113: 1675-1682

Ассоциация уровня Mg²⁺ у пациентов СД 2 типа с компонентами метаболического синдрома

290, СД 2 тип	i-Mg levels, mmol/L		P
	<0.45 N = 147	>0.45 N = 143	
Age, years	61.7 ± 8.5	64.8 ± 11.6	0.016
Gender (male)	71 (48.3)	70 (55.3)	0.257
Blood pressure ≥130/85 mmHg	74 (50.3)	93 (63.6)	0.011
Waist circumference, cm			
>88 for females or >102 for males	61 (41.5)	103 (72.0)	0.001
Body mass index >30 kg/m ²	49 (33.3)	50 (35.3)	0.165
HDL cholesterol, mg/dL			
<40 for males or <50 for females	60 (40.8)	90 (63.6)	0.010
Triglycerides >150 mg/dL	28 (18.0)	86 (60.1)	0.001
Fasting plasma glucose >110 mg/dL	96 (65.3)	106 (66.9)	0.400
HbA1c >7%	90 (61.2)	114 (79.7)	0.001
Urinary albumin excretion rate, mg/dm ²			
>30	121 (82.3)	89 (62.2)	0.001
20-300	17 (11.6)	34 (23.8)	
>300	9 (6.1)	20 (14.0)	

Values show % N for categorical variables or number of cases (percentage) for categorical variables.

Serum Ionized Magnesium Levels in Relation to Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetic Patients

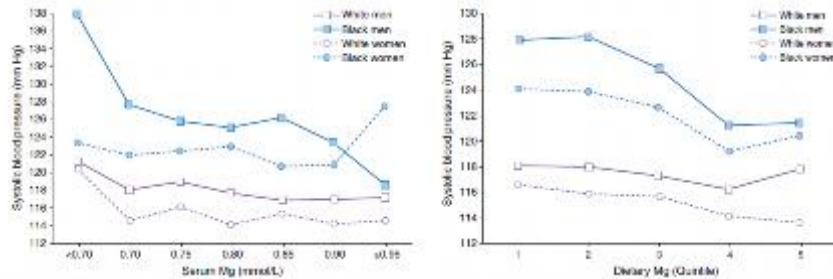
Francesca Corles, MD, Andrea Casanovi, MD, Riccardo Imbrii, MD, Domenico Costanzo, MD, Antonio Di Biase, MD, Francesco Portone, MD, Luigi J. DiNapoli, MD, and Marco Scicchitano, MD

	OR (95% CI)
Age, years	1.02 (0.98-1.05)
Gender (male)	1.59 (0.90-2.80)
Blood pressure ≥130/85 mmHg	1.18 (0.66-2.11)
Waist circumference, cm	
>88 for females or >102 for males	2.21 (1.23-4.00)
HDL cholesterol, mg/dL	
<40 for males or <50 for females	1.10 (0.60-1.99)
Triglycerides >150 mg/dL	4.73 (2.50-8.67)
HbA1c >7%	1.16 (0.62-2.15)
Urinary albumin excretion rate, mg/dm ²	
<30	1.0 (reference)
20-300	2.43 (1.16-5.08)
>300	2.04 (1.02-5.68)

Гипомагниемия широко распространена у больных сахарным диабетом
Высокий уровень триглицеридов плазмы, окружность талии
и альбуминурия независимо коррелируют с гипомагниемией.

Journal of the American College of Nutrition, Vol. 25, No. 3, 210-215 (2006)

Магний и систолическое артериальное давление



- Уровень сMg^{2+} обратно пропорционален сиАД, за исключением афроамериканских женщин
- потребление магния привело к значительному воздействию на сиАД у женщин

Ma J, the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol 1995; 48: 927–940

Добавление Mg в терапию снижает АД у больных СД и ГБ с исходно его низким уровнем в крови

- 4 месяца, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
- ГБ и СД у взрослых с гипомagneмией; мочегонные препараты не использовались в лечении, но получали одновременно каптоприл

BP (mmHg)	Mg-group	Control group	
Systolic	- 20,4 ± 15,9	- 4,7 ± 12,74	p < 0,03
Diastolic	- 8,7 ± 16,3	- 1,2 ± 12,6	p < 0,02

Guerrero-Romero et al. Hum Hypertens 2009

Пероральный прием магния снижает АД у амбулаторных пациентов при гипертонии

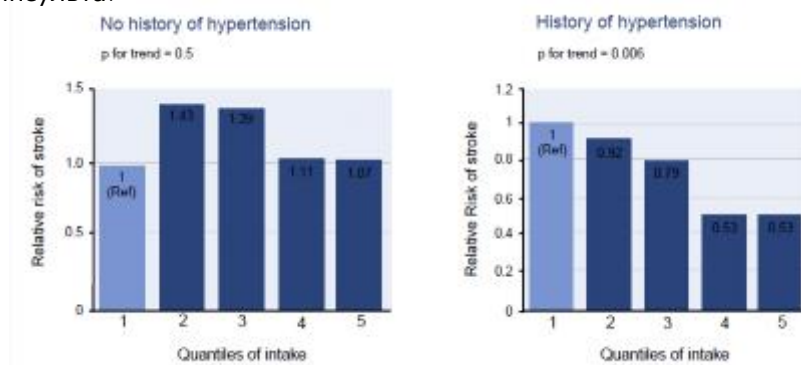
- 48 пациентов с легкой степенью артериальной гипертензией - 12 нед.
- суточное мониторирование АД, определение в сыворотке крови и внутриклеточных уровней ионов, 24 -ч определение Mg в моче

BP (mmHg)	Mg-group	Control-group	
Systolic	5,6 + 2,7	-1,3 + 2,4	p < 0,001
Diastolic	2,8 + 1,8	- 1,0 + 1,2	p < 0,002

Hatzistavri LS et al. Am J Hypertens 2009

Магний и атеросклероз

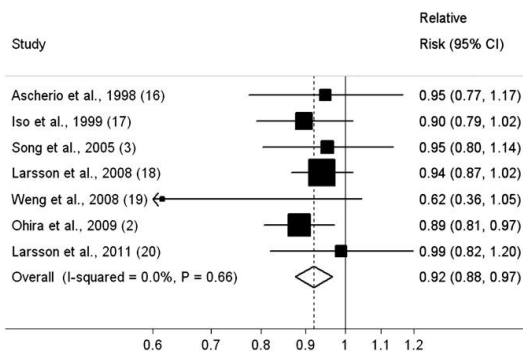
Потребление магния обратно пропорционально связано с риском инсульта.



Health Professionals исследование: 43738 мужчин США, от 40 до 75 лет, без сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарного диабета

Ascherio et al. Circulation 1998; 98: 1198-1204

Потребление Mg обратно пропорционально связано с риском инсульта, в частности ишемического



Потребление дополнительно 100 мг Mg / д было связано с сокращением на 8% риска инсульта (в сочетании RR: 0,92; 95% CI: 0,88, 0,97), без гетерогенности между исследованиями (P = 0.66, I² = 0%).

Потребление магний было обратно пропорционально связано с риском ишемического инсульта (OR: 0,91; 95% ДИ: 0,87, 0,96), но не внутримозгового кровоизлияния (RR: 0,96, 95% CI: 0,84, 1,10) или субарахноидального кровоизлияния (RR: 1,01, 95% CI: 0,90, 1,14).

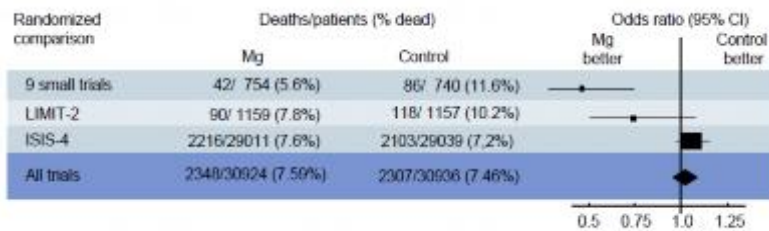
Susanna C Larsson, Am J Clin Nutr 2012;95:362–6.

Гипомагниемия играет значимую роль в развитии ССЗ в общей популяции

- ARIC study, Ma J, 1995; уровень магния сыворотки крови и толщина стенки carotid arteria, 15 248, 45 -64 года
 - Констатировано, снижение на 0,1 ммоль/л магния в сыворотке крови у женщин приводило к увеличению толщины стенки carotid arteria 0,0118 мм p=0,006 (получающие диуретики), 0,0048 мм p=0,017 (не получающие диуретики). У мужчин это соотношение было не значимым
- Honolulu Heart Program, Abbott RD, 2003; потребление магния с пищей и риск развития коронарной болезни сердца, 7172 японцев/американцев, м, 45-68 лет, наблюдение 30 лет,
 - Инцидентность коронарной болезни сердца значимо снизилась с 7.3 to 4.0 per 1,000 person-years при увеличении потребления Mg (50.3–186mg/day) в сравнении (340–1,183mg/day) (p<0.001).
 - После поправки на возраст, ингредиенты питания (отдельно/вместе) отмечен риск развития коронарной болезни сердца превышающий в группе с низким содержанием магния 1.7–2.1 (p<0.001).

Магний и острый ИМ Спорные результаты при назначении препаратов магния

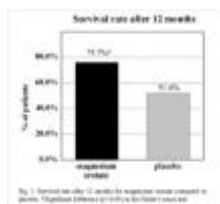
Обзор воздействие внутривенного назначения препаратов Mg в начальном этапе острого инфаркта миокарда на смертность ближайшем периоде ¹



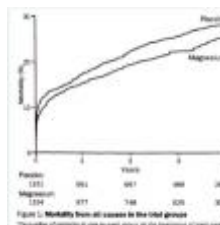
1. Limit-2 и других небольшие исследования показывают, благоприятный эффект препаратов Mg.
2. Последние крупных исследований (ISIS-4 и MAGIC) не наблюдали "никакой пользы и никакого вреда".²

ISIS-4 Collaborative Group. Lancet 1995; 345: 669-685;
2 The Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators. Lancet 2002; 360

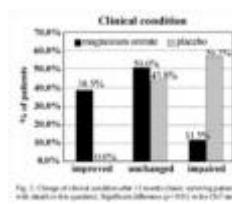
Магний и ХСН, инфаркт миокарда



Mg улучшает выживаемость (NYHA класс)



Mg улучшает выживаемость (фатальный исход от всех причин, ИГД)

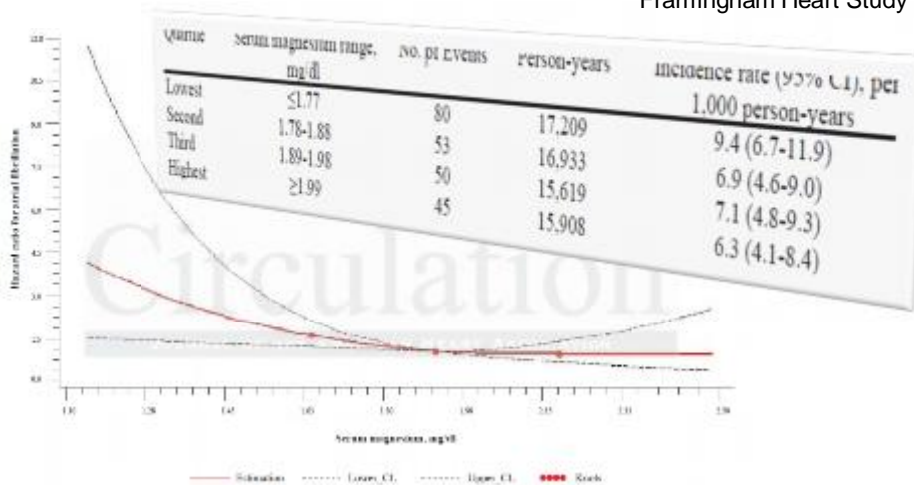


- Значительно выше выживаемость и улучшение клинического состояния, улучшает качество жизни в группе магния оротат. Отличная переносимость магния оротат хороший аргумент использования в качестве адъювантной терапии у больных с тяжелой сердечной недостаточностью (NYHA III стадии) Stepura et al. 2009

- Сульфат магния внутривенно является простым, безопасным и широко применяемым. Эффективность показана в снижении преждевременной смертности от инфаркта миокарда Woods et al 1992

Низкий уровень магния и развитие фибрилляции предсердий

Framingham Heart Study



Abigail May Khan, *Circulation*. 2013, 127: 33-38

Гипомагниемия важный предиктор ВОС в группе высокого риска

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study

(n = 14,232). 12 лет, ВОС 264

	Serum Magnesium (mg/L)				p for linear trend ^a
	≤1.5	1.55-1.69	1.65-1.70	>1.75	
Cases	89	80	58	28	
Person Years	8687	4657	2281	1879	
Crude Incidence Rate (per 1000 Person-Yr)	2.41	1.72	1.13	0.98	
Model 1 (adjusted for age, race, sex, Atrial fibrillation)	1.00	0.79 (0.58, 1.08)	0.53 (0.38, 0.74)	0.48 (0.31, 0.67)	<0.0001
Model 2 (also adjusted for HDL, LDL, TG, serum K ⁺ , serum urea, serum creatinine, physical activity, current smoking, pack-years, ST/QTc interval, education)	1.00	0.81 (0.61, 1.11)	0.62 (0.44, 0.88)	0.55 (0.37, 0.81)	0.0008
Model 3 (also adjusted for prevalent diabetes, hypertension, chronic lung)	1.00	0.97 (0.71, 1.33)	0.70 (0.49, 0.99)	0.62 (0.42, 0.91)	0.006
Ischaemic ICD definition					
Cases	38	39	29	11	
Person Years	1,000	500	250	100	
Crude Incidence Rate (per 1000 Person-Yr)	3.8	7.8	11.6	1.1	
Model 1 (adjusted for age, race, sex, Atrial fibrillation)	1.00	1.50 (0.75, 1.92)	0.95 (0.57, 1.60)	0.46 (0.25, 0.99)	0.07
Model 2 (also adjusted for HDL, LDL, TG, serum K ⁺ , serum urea, serum creatinine, physical activity, current smoking, pack-years, ST/QTc interval, education)	1.00	1.02 (0.75, 1.41)	0.75 (0.52, 1.08)	0.61 (0.40, 0.94)	0.01
Model 3 (also adjusted for prevalent diabetes, hypertension, chronic lung)	1.00	0.87 (0.61, 1.25)	0.78 (0.53, 1.13)	0.51 (0.32, 0.81)	0.007

^a Linear trend as quartile number

почти на 40% снижает риск ВОС (HR = 0,62, 95% CI = 0.42-0.93)

James M. Peacock, *Am Heart J*. 2010 September ; 160(3): 464-470.

Более высокие уровни Mg и значимое потребление магния связано с более низким риском ВОС

88,375 Ж

	Plasma magnesium (mg/dL)				P for trend ²
	Q1	Q2	Q3	Q4	
Range of magnesium (mg/dL)	<1.9	1.9-2.0	2.1-2.1	>2.1	
Cases/controls (n)	30/54	51/89	14/56	24/95	
Median magnesium in cases (mg/dL)	1.8	1.9	2.1	2.2	
Median magnesium in controls (mg/dL)	1.7	1.9	2.1	2.3	
Multivariate model 1	1.0 (ref)	0.81 (0.33, 1.12)	0.42 (0.20, 0.90)	0.39 (0.20, 0.78)	0.006
Multivariate model 2	1.0 (ref)	0.47 (0.23, 0.95)	0.31 (0.13, 0.74)	0.24 (0.10, 0.55)	0.001
Multivariate model 3	1.0 (ref)	0.50 (0.23, 1.09)	0.33 (0.13, 0.86)	0.19 (0.08, 0.50)	0.001
Multivariate model 4	1.0 (ref)	0.56 (0.25, 1.25)	0.41 (0.15, 1.10)	0.23 (0.09, 0.60)	0.005

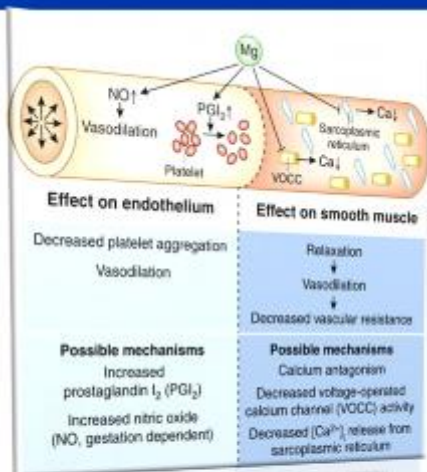
¹ ref. reference. Multivariate model 1 was the proportional hazards model adjusted for age and fasting. Multivariate model 2 was adjusted as for model 1 plus BMI (in kg/m²: <25, 25-29.9, or ≥30), parental history of myocardial infarction before age 60 y (yes or no), alcohol intake (<0.1, 0.1-14.9, 15-29.9, or ≥20 g/dl), physical activity (quarters of metabolic equivalent task hours/week), postmenopausal hormone use, use of thiazide diuretics (yes or no), aspirin use (>22 d/yr (yes or no), and intake of magnesium (mg/dl), long-chain omega-3 (n-3) fatty acids (% of energy), calcium (mg/dl), potassium (mg/dl), and vitamin D (IU/dl) (all in quartiles). Multivariate model 3 was adjusted as for model 2 plus total HDL cholesterol, glomerular filtration rate, C-reactive protein, and B-terminal pro-B type natriuretic peptide. Multivariate model 4 was adjusted as for model 3 plus history of diabetes and hypertension.

² Estimated by assigning the median value of plasma magnesium in each quartile and modeling this as a continuous variable in regression models.

Прирост на 0.25-mg/dL (1 SD) магния плазмы был связан со снижением на 41% (95% ДИ: 15%, 58 %) риска ВОС

Stephanie E Chiuve Am J Clin Nutr February 2011 vol. 93 no. 2 253-26

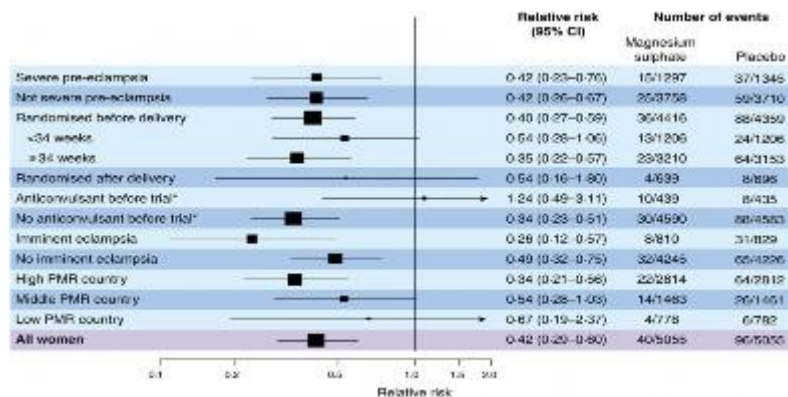
Сосудистые эффекты сульфата магния



Euser AG, Cipolla MJ. Stroke 2009; 40: 1169-1175

- Магний оказывает сосудорасширяющее действие на артерии матки и брыжеечные, но мало влияет на мозговые артерии.
- В гладких мышцах сосудов снижение активности кальциевых каналов снижает внутриклеточное содержание кальция, что приводит к релаксации и расширению кровеносных сосудов.
- В эндотелии магний увеличивает продуцирование простагландина I₂, который в свою очередь уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Эффекты Mg²⁺ независимо от тяжести преэклампсии, стадии беременности и противосудорожной терапии



- Mg улучшает функцию эндотелия при преэклампсии за счет прямого сосудорасширяющего действия и/или стимуляции высвобождения простациклина (вазодилатор, ингибитор адгезии и агрегации тромбоцитов)

Altman D., Lancet 2002; 359: 1877-1890

Эндотоксикоз при критических состояниях и воспаление

- Эндотоксикоз вызывает значительное увеличение концентрации общего и ионизированного магния.
- Прогрессирование дефицита магния в значительной степени связано с повышением летальности, а терапия препаратами магния обеспечивает существенную защиту от эндотоксикоза
- Эти экспериментальные результаты подтверждают концепцию, что повреждение клеток, вероятно, связано с увеличением концентраций магния, что дефицит магния предрасполагает к худшим результатам и, что заместительная терапия в условиях дефицита магния может быть оправдана, особенно в критическом состоянии. *Salem 1995*
- Последние данные эпидемиологических исследований подтверждают, что потребление магния обратно связано с концентрацией С-реактивного белка, важным маркером воспаления, тесно связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования на животных подтвердили связь между магнием и воспалением
- Дефицит магний, сам по себе, играет ключевую роль в потенцирующей процессах воспаления, которые способствуют развитию атеросклероза. *King 2009*

Потенциальные эффекты, связанные с магнием при ХБП и на диализе

- Минеральный и костный метаболизм
 - Минерализация
 - Вклад почечную остеодистрофию (в остеомаляцию)
 - Боль в костях
 - Нарушение функции паращитовидных желез
 - Патогенный фактор для АБК
- Сердечно-сосудистые
 - Нарушение сократимости миокарда (низкий Mg)
 - Интрадиализная гемодинамическая стабильность (низкий Mg)
 - Гипотония (низкий Mg)
- Атеросклероз и сосудистая кальцификация
 - Замедление сосудистой кальцификации при гипермагниемии
 - Низкий уровень увеличение толщины интима-медиа
- Другие эффекты
 - Снижение скорости проводимости по нервам
 - Увеличение зуда

Juan F. Navarro-Gonzalez Seminars in Dialysis—Vol 22, No 1 2009 pp. 37–44

Потенциальная роль магния в повреждении почек и сердечно-сосудистых заболеваниях



Nephrol Dial Transplant (2012) 0: 1–8

Ассоциация гипомagneмии и поступления магния с ССЗ и почечным повреждением

Hypomagnesaemia, the kidney and the vessels

Stevens Van Laecke, Wim Van Biesen and Raymond Vanholder

Department of Nephrology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Correspondence and offprints requests to: Stevens Van Laecke, E-mail: steven.vanlaecke@ugent.be

(A) Hypomagnesaemia

Studies in humans

CKD

Faster decline of kidney function in renal transplant recipients	Retrospective cohort	60
Increased inflammation in peritoneal dialysis patients	Cross-sectional	62
Increased incidence of diabetes in renal transplant recipients	Retrospective cohort	254
Higher pulse wave velocity in renal transplant recipients	Cross-sectional	512
Higher pulse wave velocity in CKD Stage 5	Cross-sectional	36
Accelerated peripheral arterial calcification in peritoneal dialysis patients	Retrospective cohort	44
Higher carotid IMT in haemodialysis patients	Cross-sectional	93
Increased mitral annular calcification in haemodialysis patients	Cross-sectional	56
Increased overall and cardiovascular mortality in haemodialysis patients	Retrospective cohort	515

Non-CKD

Faster decline of kidney function in diabetics	Retrospective cohort	550
Increased inflammation in non-diabetics	Prospective cohort	4497
Increased insulin resistance in non-diabetics	Prospective cohort	4497
Increased incidence of diabetes with lower magnesium intake	Prospective cohort	4497
Increased serum aldosterone	Interrupted time series	12
Higher carotid IMT in women	Prospective cohort	15 248
Higher carotid IMT	Cross-sectional	728
Increased overall and cardiovascular mortality	Prospective cohort	4203
Increased sudden death	Prospective cohort	14 232
Increased left ventricular hypertrophy	Prospective cohort	1348
Increase in stroke in patients with peripheral arterial disease	Prospective cohort	323

Nephrol Dial Transplant (2012) 0: 1–8



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

39

Ассоциация гипомagneмии и поступления магния с ССЗ и почечным повреждением



Hypomagnesaemia, the kidney and the vessels

Stevens Van Laecke, Wim Van Biesen and Raymond Vanholder

Department of Nephrology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Correspondence and offprints requests to: Stevens Van Laecke, E-mail: steven.vanlaecke@ugent.be

B) Magnesium supplementation

Studies in humans

CKD

Decreased carotid IMT in haemodialysis patients	RCT	47
---	-----	----

Non-CKD

Improved endothelial function in patients with coronary artery disease	RCT	50
Improved endothelial function in diabetes patients aged >65 years	RCT	60
Attenuated angiotensin-II-induced rise in aldosterone	Interrupted time series	12
Improved insulin sensitivity in overweight non-diabetic subjects	RCT	52
Decreased blood pressure	Systematic review	545

Nephrol Dial Transplant (2012) 0: 1–8



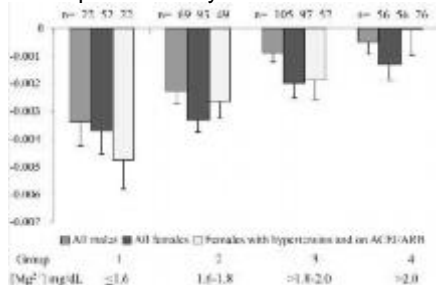
12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

40

Низкий уровень Mg^{2+} ассоциируется с более быстрым снижением СКФ у СД 2 типа пациентов.

Retrospective study 252 м and 298 ж 62.6 ± 22.5 мес.



Статистические значимости были достигнуты следующие групп: мужчин: Группа 4 против 1 и 2, $p = 0,01$ и $<0,01$, группа 3 по сравнению с 1 и 2, $p = 0,02$ и $<0,02$, женщин: Группа 4 против 1 и 2, $p = 0,01$ и $<0,02$, соответственно. Женщины с гипертонзией и ИАПФ / БРА: 4 против 1 и 2, как с $p = 0,02$ и группы 3 против 1, $p = 0,03$.

Снижение Магния в группах связано с более негативными отклонением во всех трех категориях пациентов. У пациентов обоих полов с низким содержанием $[Mg^{2+}]$ были значительные отклонения $1/SCr$ -vs- t при наличии АГ и использования ИАПФ / БРА, диуретиков, HMG-CoA enzyme inhibitors или аспирина.

P.-C.T. Pham *Clinical Nephrology*, Vol. 63 – No. 6/2005 (429-436)

Медленное снижение ОФП у больных СД II типа с высоким уровнем магния в сыворотке крови

Соотношение уровня креатинина сыворотки в конце наблюдения ($Cr_{t=U}$) в сравнении с исходным ($Cr_{t=0}$) уменьшается при увеличении уровня магния в сыворотке крови

Group	S $[Mg^{2+}]$ (mg/dl)	Total _{t=0} n	Follow-up n (%)	Duration* months ± SD	$Cr_{t=U}/Cr_{t=0}$ mean ± SD
1	≤ 1.6	50	29 (58.0)	99.4 ± 22.4	1.54 ± 1.01 ^a
2	> 1.6 – 1.8	186	113 (60.8)	95.6 ± 26.3	1.28 ± 0.51 ^b
3	> 1.8 – 2.0	202	119 (58.9)	93.8 ± 27.1	1.26 ± 0.57 ^c
4	> 2.0	112	68 (60.7)	93.8 ± 23.4	1.09 ± 0.29

Пределы :
1.8 – 2.7 mg/dL

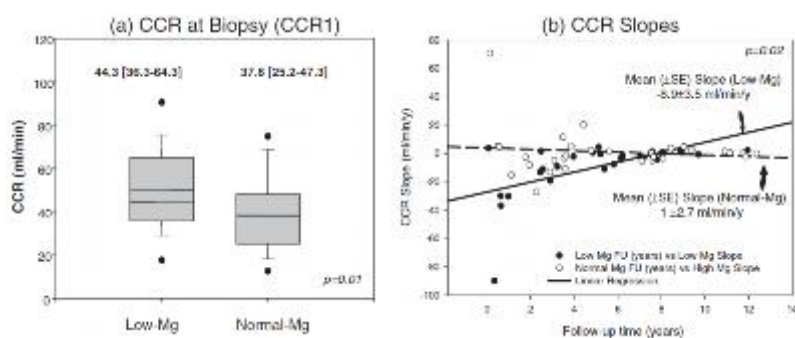
Изменение уровня креатинина в сыворотке крови в конце исследования в сравнении с началом

Pham et al., *Clin Nephrol* 71:375 – 9, 2009

Магний и адинамическое заболевание костей

- Биопсия кости, n=100, ГД; n=10 контрольная группа (D'Haese PC et al., 1999)
 - Содержание Mg в костях или Mg/Ca соотношение не коррелировало с остеомалацией, АЗК или другими типами остеодистрофии
- Биопсии кости, n=26, (Mg(OH)₃), в течении 18 месяцев (Morinière P et al., Contrib Nephrol 64: 58-73, 1988)
 - Нет нарушений минерализации, уровень Mg сыворотки крови 1,5 ± 0,3 ммоль/л

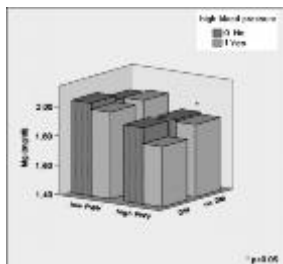
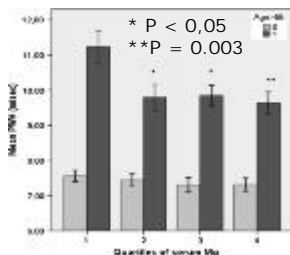
Гипомагниемия может усилить CsA-опосредованную нефропатию.



Низкий уровень магния при биопсии был связан с быстрым темпом прогрессирования заболевания у пациентов с хронической CsA нефропатией. Гипомагниемия связана с более высокими темпами снижения функции аллотрансплантата почки и более высокими показателями потери реципиентом почечного трансплантата с хронической CsA нефропатией

Ryan Holzmacher, Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 1456–1462

Ассоциация гипомagneмии и жесткости сосудистой стенки у реципиентов почечного трансплантата



The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients

Stevens Van Laeycke¹, Céline Margolis¹, Francis Verbeke¹, Patrick Peckers¹, Wim Van Biesen¹, Olivier Driessens², Michel D'Amico² and Ronnyand Vanholder¹

¹United Division, Department of Internal Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium and ²Service of Nephrology, Cliniques Universitaires Vrije, Brussels, Belgium

Снижение СПВ с увеличением уровня магния (Mg) в соответствии с квантилями. Статистически значим только в возрасте > 55 лет (n = 256)

Магний сыворотке крови был ниже в группе СПВ (больше, чем медиана 8,06 м / с) независимо от АД (больше, чем САД 98,1 мм рт.ст.).

Значимо у пациентов без СД (* P = 0,019) и наблюдается тенденция у больных сахарным диабетом (P = 0,052).

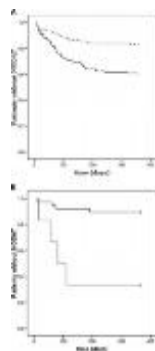
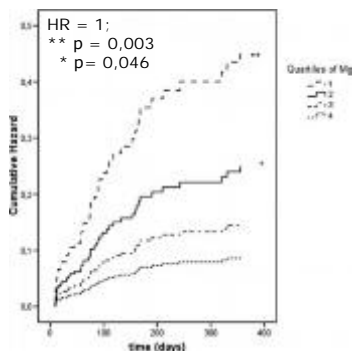
Самые низкие уровни магния (1,84 ± 0,23 мг / дл) измерены в подгруппе СД с высоким САД и СПВ.

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 2362–2369

Гипомagneмия и её связь с иммуносупрессией как предиктора впервые выявленного диабета после Тх

Частота NODAT в соответствии с квантили Mg в первый месяц после трансплантации

Kaplan-Meier кривая оценки выживаемости без NODAT в 1-й месяц после трансплантации



(A) более высокий уровень NODAT наблюдается при Mg < 1,9 мг / дл (сплошная линия) по сравнению с Mg уровня ≥ 1,9 мг / дл (пунктирная линия) (p < 0,001 log-rank).

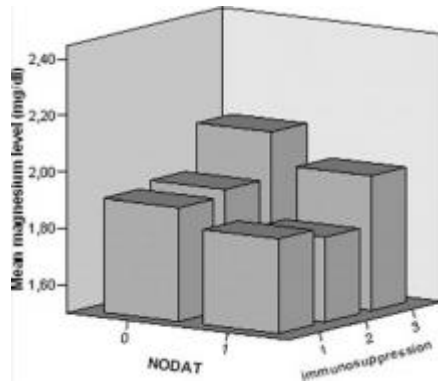
(B), сиролимус. более высокий уровень NODAT наблюдается при Mg < 1,9 мг / дл (сплошная линия) по сравнению с Mg уровня ≥ 1,9 мг / дл (пунктирная линия) (p < 0,001 log-rank).

Multivariate Cox proportional hazard model

Adjustment for age, body mass index, posttransplantation hyperglycemia, pretransplantation glucose, intake of Mg supplements, triglycerides, corticosteroid withdrawal, acute rejection, albumin, diuretics and the use of calcineurin inhibitors

S. Van Laecke, American Journal of Transplantation 2009; 9: 2140–2149

Гипомагниемия и её связь с иммуносупрессией как предиктора впервые выявленного диабета после Тх



Уровни Mg, альбумина, BMI, Tg, после трансплантации гипергликемия, уровни такролимуса и использование сиролимуса были предикторами NODAT в многомерном анализе.

S. Van Laecke, *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 2140–2149

Низкие уровни магния наблюдаются у пациентов при лечении ингибиторами кальциневрина [как циклоспорин (1) и такролимус (2)] в сравнении с сиролимусом (3) без-NODAT группе (0) ($p < 0,001$) и группе NODAT (1) ($p = 0,006$).

Низкие уровни Mg наблюдаются при всех иммуносупрессивных схемах у больных при NODAT в сравнении без NODAT. В группе циклоспорина разница не является статистически значимой ($p = 0,067$) в такролимус группе ($p = 0,011$) и группе сиролимуса ($p = 0,043$).

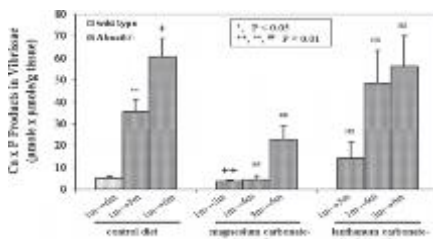


12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

47

Лечебный эффект при кальцификации



Steidl et al. 1990

Часть рисунка с дефектом из-за отключения HTML не найдена в файле



Li et al. 2009

- Карбонат магния для лечения Pseudoxanthoma Elasticum и других, характеризующихся эктопической минерализацией соединительной ткани

Mg - защита от кальцификации

- 80 пациентов с кальцификацией мягких тканей
- Использование локального применения $MgSO_4$ и per os Mg Lactate, 75% пациентов были вылечены
- Mg – непосредственная ответственность за снижение кальцификации



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

48

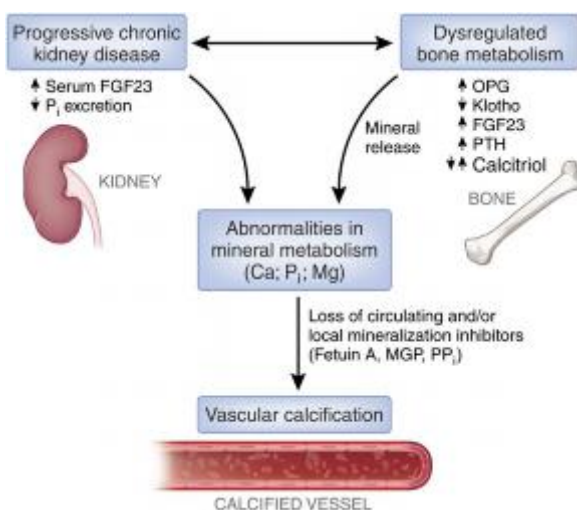
ССЗ ведущая причина заболеваемости и смертности у пациентов с хронической болезнью почек

- Клинические и эпидемиологические исследования предположили, что сосудистая кальцификации играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и являются значимым фактором риска повышенной заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП5д Turgut F, 2008; Tzanakis I, 2004;
- У 40 -70% пациентов, получающих диализ, диагностируется поражение коронарных артерий. Более низкие уровни Mg сыворотки крови связаны с кальцификации сосудов и сердечно-сосудистой смертностью у больных с ХБП5д; Rajagopalan S, (DOPPS), 2006; Braun J, 1996; Goodman WG, 2000; Blacher J, 2001; Proudfoot 2001 :



Сосудистая кальцификация проявляется в двух различных участках стенки сосуда: intima и media

Механизмы кальцификации сосудов у больных ХБП



Нарушения костного и минерального обмена взаимосвязаны у пациентов с ХБП

Промоутеры и ингибиторы сосудистой кальцификации

Promoters of calcification

Traditional factors

Older age, male gender, hypertension, diabetes, smoking high LDL cholesterol, low HDL cholesterol, genetics

Uremia-related factors

Uremic serum, hyperphosphatemia, increased $\text{Ca} \times \text{P}$ product, exogenous vitamin D therapy, elevated parathyroid hormone levels, dialysis vintage, calcium load and hypercalcemia, chronic inflammation, warfarin, elevated leptin levels

Inhibitors of calcification

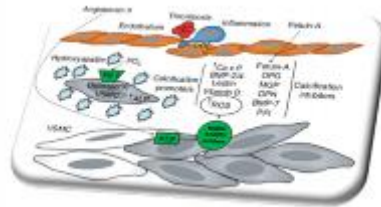
Circulating inhibitors

Feluin-A, bone morphogenetic protein-7, parathyroid hormone-related peptide, HDL, **magnesium**

Locally acting inhibitors

Matrix Gla protein, osteopontin, pyrophosphate, osteoprotegerin, genetics

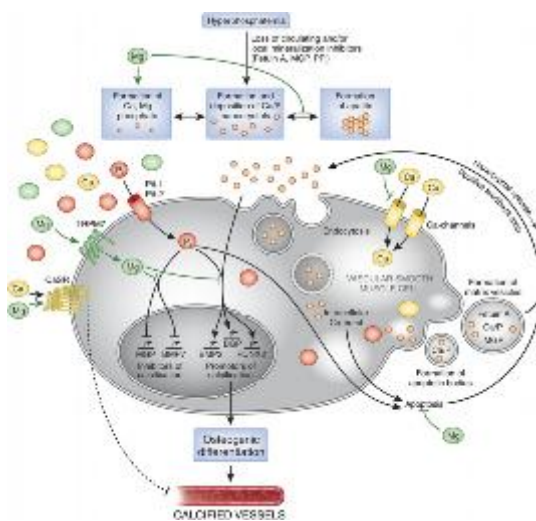
Adapted from Gunib[®] with permission from the American Society of Nephrology. Copyright 2005.



Промоутеры кальцификации увеличиваются и ингибиторы снижаются. Это способствует метастатической кальцификации сосудов.

Ernesto L. Schiffrin, *Circulation*. 2007; 116:85-97.)

Магний препятствует процессу сосудистой кальцификации на различных уровнях



Основные молекулярные механизмы не были определены до сих пор Mg^{2+} тормозит процесс через формирование более мелких и растворимых кристаллов calcium phosphate hydroxy apatite в патологической кальцификации Mg^{2+} функционирует как антагонист в Ca-каналах и, следовательно, ингибирует вход Ca^{2+} в клетки. Через TRPM7, Mg^{2+} восстанавливает равновесие между экспрессией активаторов кальцификации и ингибиторами путем нейтрализации ингибирования MGP и BMP7. Mg^{2+} предотвращает VSMCs остеобластические преобразования и кальцификации индуцированных усиленной экспрессии RUNX2 и BMP-2. Mg^{2+} действует на CaSR ингибирует VSMC кальцификацию.

12.08.2013

Ziad A. Massy Clin Kidney J (2012) 5[Suppl 1]: i52-i61

Абнормальные уровни ПТГ играют роль в иницировании и прогрессии сосудистого поражения

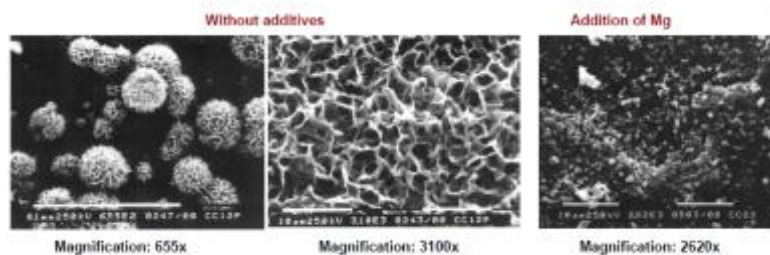
Author (Ref.)	Year	Patients (n)	r Value	p Value
Hemodialysis studies				
Pietka P et al. (34)	1974	26		<0.001
Parsons V et al. (35)	1980	18		<0.05
Goneils M et al. (32)	1981	22		>0.05
McGonigle RJ et al. (36)	1984	20		<0.001
O'Donovan R et al. (33)	1986	28		>0.05
Kenny MA et al. (29)	1987	16	-0.833	<0.001
De PL et al. (37)	1987	18		<0.05
Navarro JF et al. (38)	1997	41	-0.60	<0.001
Bellucci G et al. (39)	1998	14		0.01
Navarro JF et al. (40)	1999	110	-0.58	<0.001
Gohda T et al. (41)	2002	86	-0.28	<0.001
Guh JV et al. (42)	2002	126		<0.05
Peritoneal dialysis studies				
Saha HH et al. (16)	1997	26	-0.42	<0.05
Navarro JF et al. (15)	1998	20	-0.63	<0.001
Navarro JF et al. (17)	1999	51	-0.70	<0.001
Cho MS et al. (44)	2002	55	-0.295	<0.05
Katopodis KP et al. (23)	2003	34		>0.05

- Десять из двенадцати исследований среди пациентов на гемодиализе и четырех из пяти исследований среди пациентов на перитонеальном диализе показали корреляцию
- Высокий уровень Магния сыворотки крови может подавить синтез ПТГ, а низкий может стимулировать синтез и/или секрецию ПТГ при ХБП5д

Wei M, 2006

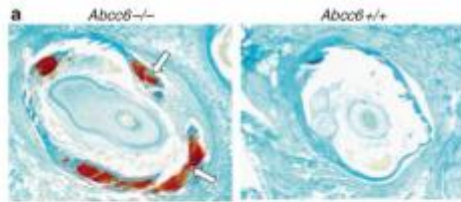
Mg препятствует кристаллизации гидроксиапатита.

In vitro: кристаллизации гидроксиапатита при неизменных внешних условиях.

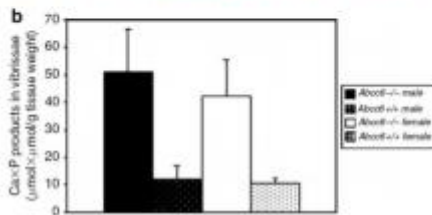


Peters F & Epple M. Z Kardiol 2001; 90 Suppl 3: 81-85

Высокий уровень магния предотвращает минерализацию соединительной ткани

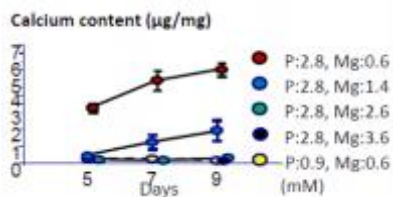


Abcc6(-/-) Mice a Model of Pseudoxanthoma Elasticum (Renagel does not)

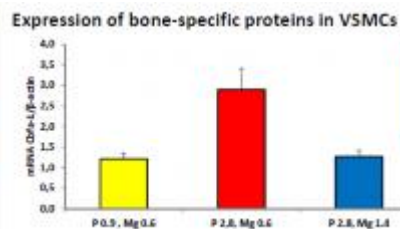


Jiang et al. J Invest Dermatol 2007
Larusso et al. Exp Dermatol 2008
Larusso et al. J Invest Dermatol 2009

Влияние Mg на кальцификацию кольца аорты



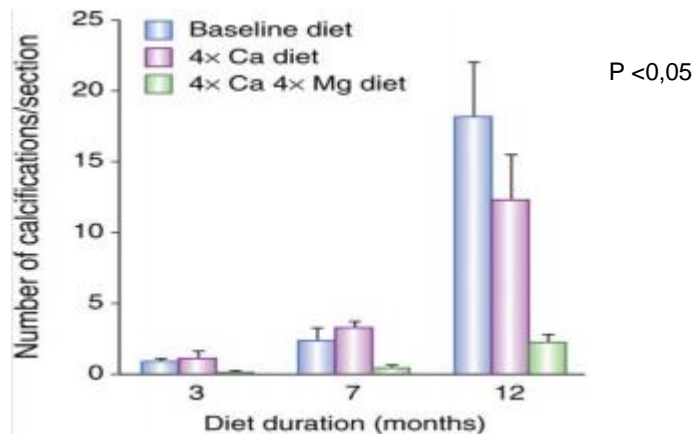
Кальцификация аорты, индуцированная высокими уровнями P, меньше при высоком уровне магния



Магний предотвращает транс дифференцировки VSMCs

Rodriguez 2011, ERA – EDTA Prague

Влияние кальция и магния в диете на процесс кальцификации



Ziad A. Massy Clin Kidney J (2012) 5[Suppl 1]: i52–i61

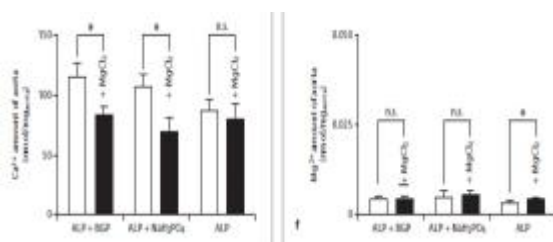
Mg²⁺ уменьшают сосудистую кальцификацию несмотря на увеличение концентрации фосфата

Relationship between Magnesium and Clinical Biomarkers on Inhibition of Vascular Calcification

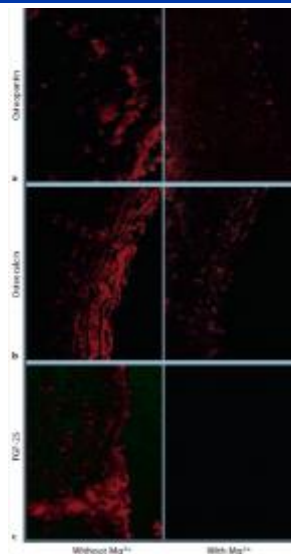
ex vivo / in vitro

Shoukri S, Haddad S, Redwood H, Robinson M, Moran A, et al. J Am Soc Nephrol. 2012;23:31-39. DOI: 10.1159/000334742

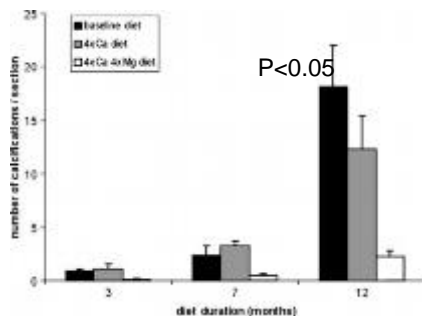
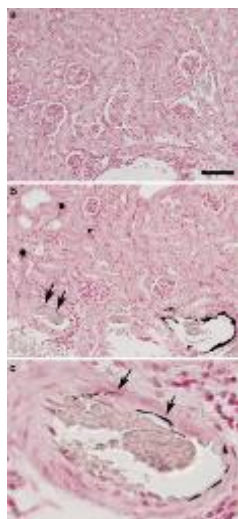
Am J Nephrol 2012;35:31–39
DOI: 10.1159/000334742



вариант лечения и профилактики сосудистой кальцификации
Способствует снижению сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХБП.



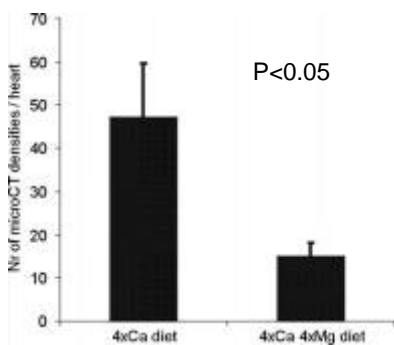
Поступление магния препятствует кальцификации сосудов в модели pseudoxanthoma elasticum у мышей



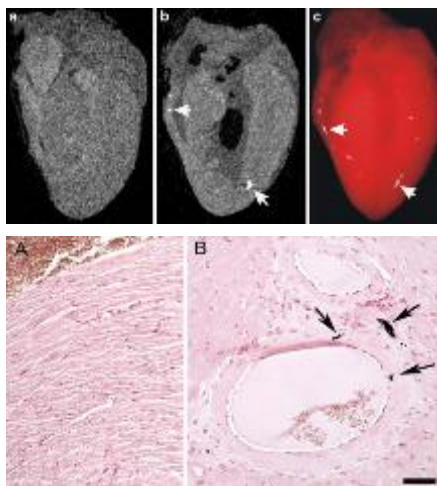
Pseudoxanthoma elasticum является наследственным заболеванием, характеризующееся эктопической кальцификацией соединительной ткани в коже, мембраны Бруха в глазах, и в стенке кровеносных сосудов. Тяжесть заболевания измеряют количественным определением кальцификаций сосудов в почках.

Theo G. M. J Mol Med (2010) 88:467–475

Поступление магния препятствует кальцификации сосудов в модели pseudoxanthoma elasticum у мышей

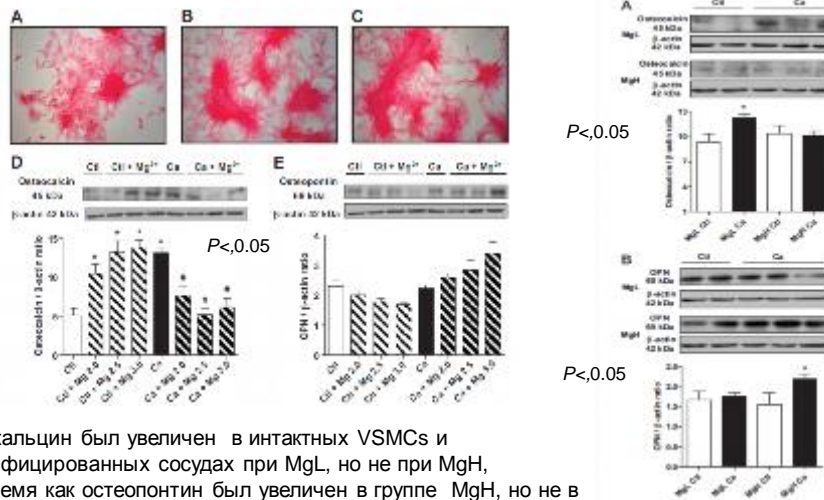


одновременное увеличение в потреблении кальция (от 0,5% до 2,0%) и магния (от 0,05% до 0,2%) значительно замедлило кальцификацию



Theo G. M. J Mol Med (2010) 88:467–475

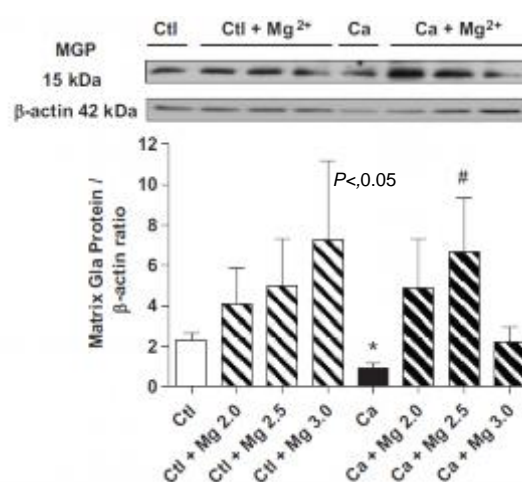
Магний может защитить от кальцификации гладкомышечные клетки сосудов



Остеокальцин был увеличен в интактных VSMCs и кальцифицированных сосудах при MgL, но не при MgH, в то время как остеопонтин был увеличен в группе MgH, но не в MgL мышей.

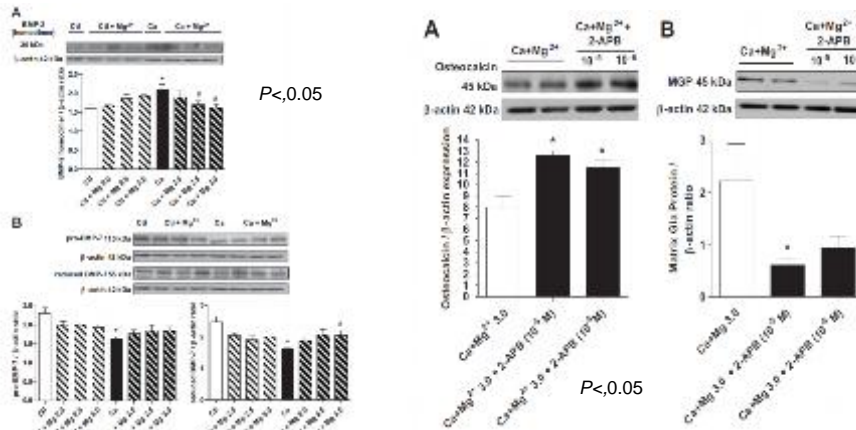
Augusto C. Montezano *Hypertension*. 2010;56: 453-462

Магний повышает экспрессию ингибитора кальцификации matrix Gla protein



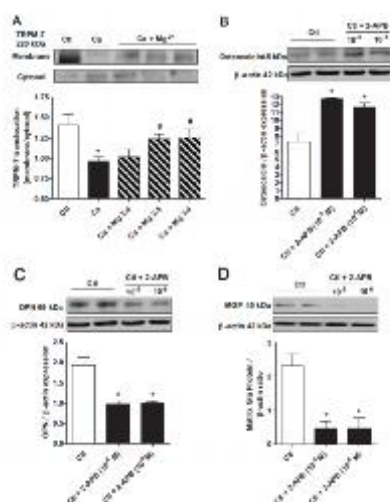
Augusto C. Montezano *Hypertension*. 2010;56: 453-462

Mg предотвращает кальцификацию снижением активности BMP-2 (bone morphogenetic protein)



Augusto C. Montezano *Hypertension*. 2010;56: 453-462

Увеличения / восстановление активности TRPM7 и кальцификация сосудов



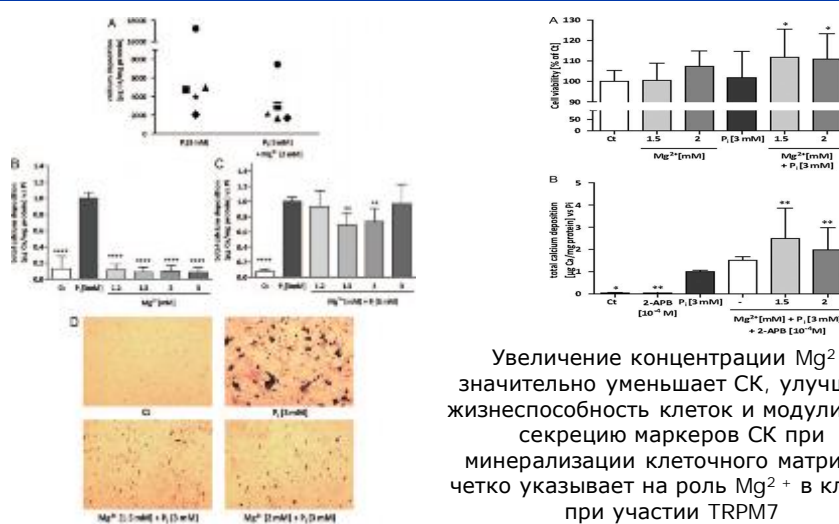
2-aminoethoxy-diphenylborate (2-APB) (TRPM7 inhibitor)

TRPM7 (cytosol:membrane translocation) активация TRPM 7 снизилась при кальцификации

Магний негативно влияет на сосудистую кальцификацию и остеогенное дифференцирование за счет увеличения / восстановления TRPM7 активности и повышенной экспрессии остеоопонтина, BMP-7, matrix Gla protein

Augusto C. Montezano *Hypertension*. 2010;56: 453-462

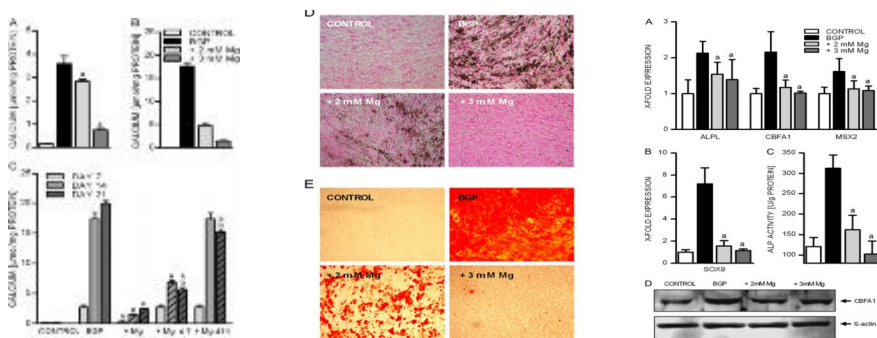
Магний снижает фосфор-индуцированные минеральные отложения в HAVSMC



Увеличение концентрации Mg^{2+} значительно уменьшает СК, улучшает жизнеспособность клеток и модулирует секрецию маркеров СК при минерализации клеточного матрикса четко указывает на роль Mg^{2+} в клетке при участии TRPM7

Loïc Louvet, Nephrol Dial Transplant (2012) 1–9

Доза зависимое снижение кальцификации гладкомышечных клеток сосудов

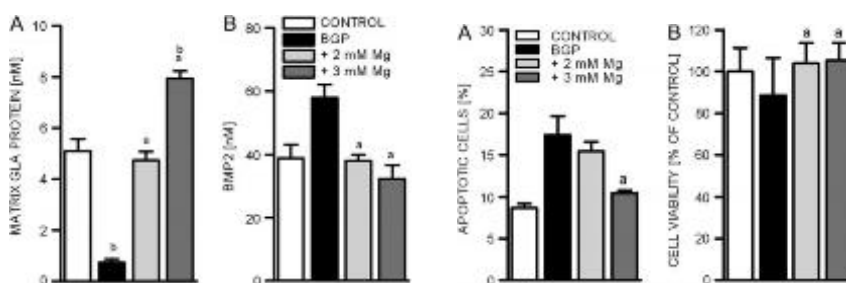


Отложение кальция в клетках резко возросло с добавлением BGP и может быть главным образом предотвращается при инкубации с магнием. Высокий уровень магния приводит к торможению BGP-индуцированной щелочной фосфатазы, а также снижению экспрессии генов, связанных с процессом трансдифференцировки из BVSMCs в остеобласт-подобные клетки.

Поступление кальция в клетки уменьшается с увеличением концентрации магния

Fatih Kircelli Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 514–521

Доза зависимое снижение кальцификации гладкомышечных клеток сосудов



a difference versus BGP: $P < 0.05$;
b difference versus control: $P < 0.05$.

a difference versus BGP: $P < 0.05$

Более высокие концентрации магния предотвращают повреждение клеток (апоптоз) индуцированных BGP, а также прогрессирование уже установленной кальцификации.

Fatih Kircelli Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 514–521



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

67

Высокие уровни магния оказывают кардиопротективное действие у диализных пациентов

Author (year)	Patients	Study design	Parameter	Assessment technique	Conclusion
Morfazavi et al. (2011)	54 HD	Prosp., plac., double blind, 6 months	Intima-media thickness of the carotid artery	Doppler ultrasound	Oral Mg oxide значительно снижает carotid IMT; $p = 0.001$
Spiegel et al. (2009)	7 HD	Prosp., 18 months	Coronary artery calcification (CAC)	Electron beam tomography	Mg имеет благоприятный эффект на показатель CAC; $p = 0.0737$
Turgut et al. (2008)	47 HD	Prosp., 2 months	Intima-media thickness of the carotid artery	Ultrasound	cIMT значимые положительные результаты у пациентов, получавших Mg, $p = 0,014$
Ishimura et al. (2007)	390 HD	Prosp., 4 months	Calcification of the hand arteries	Hand roentgenography	Кальцификация более распространена у больных cMg (1,13 ммоль / л), $p = 0,036$
Tzanakis et al. (2004)	93 HD + 182 matched healthy controls	Cross-sectional	Intima-media thickness of the carotid artery	B-mode ultrasound	Mg отрицательная ассоциация cIMT, $p = 0,001$
Tzanakis et al. (1997)	56 HD	Retrospec., 8 years	Mitral annular calcification MAC	Doppler echocardiography	Уровни Mg были значительно ниже у пациентов с МКК, $p = 0,008$
Meema et al. (1987)	11 CAPD	Prosp., >27 months	Progression/regression of arterial calcification (AC)	Radiographic	Высокий уровень cMg может затормозить развитие АК, $p < 0,001$

12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

68

Mg возможно играет защитную роль в развитии и/или ускорение артериального атеросклероза при ХБП

93, ГД	Patients (n = 93)	Controls (n = 182)	P-value
Age (years)	64.73 ± 12.96	62.87 ± 11.86	ns
Common carotid artery intima-media thickness (mm)	0.87 ± 0.16	0.76 ± 0.13	p < 0.005

Values are means ± SD; ns, not significant.

Final model (5 variables remained statistically significant)	B	Standard Error	P-value
Constant	0.695	0.179	< 0.001
Age	5.718 × 10 ⁻²	0.001	< 0.001
Serum magnesium	- 0.346	0.131	0.010
Intracellular magnesium	- 1.34 × 10 ⁻²	0.001	0.030
Serum calcium × serum phosphate product	1.632	0.007	0.015
Diabetes mellitus	6.380 × 10 ⁻²	0.045	0.049

Уровень Mg в сыворотке и intracellular lymphocyte отрицательно ассоциировался с intimal thickness common carotid arteries (p=0.001 и 0.003) значимо .
 На каждые 0,5 ммоль/л увеличения в сыворотке, снижение 0,35 мм intimal thickness common carotid arteries
 Ассоциация Mg с возрастjv, сCa, [Ca x P] толщинjq интима-меди общей сонной артерии

Tzanakis I , Magnesium Research. Volume 17, Number 2, 102-8, June 2004



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

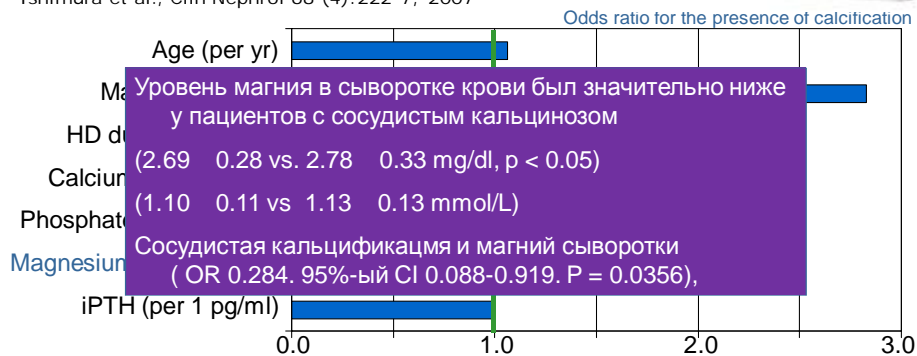
69

Риск периферического сосудистого кальциноза и уровень магния

n= 390, ГД (226 м, 59 ± 13 лет) рентгенограмма рук
 дСа: 1.5 mmol/l, дMg: 0.5 mmol/l
 52 (38 м) выраженный сосудистый кальциноз,
 338 – нет поражения сосудов



Ishimura et al., Clin Nephrol 68 (4):222-7, 2007

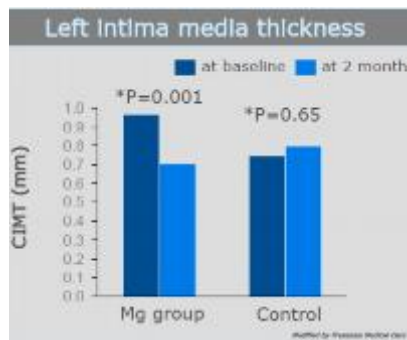
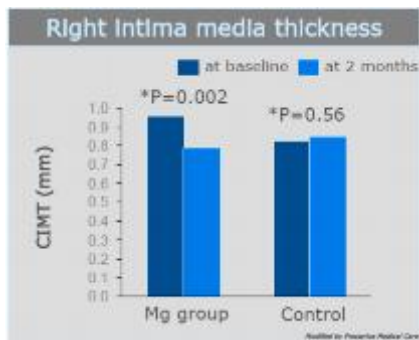


12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

70

Ассоциация базового уровня Mg сыворотки крови и толщина интима-медиа сонных артерий

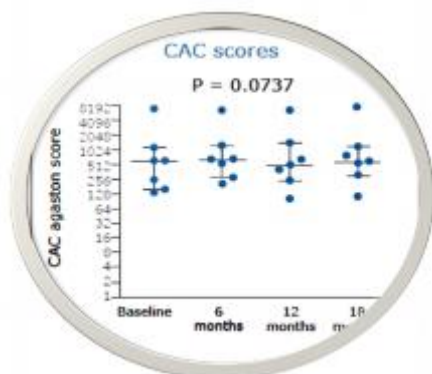


- 32 ГД получают magnesium citrate, 12 контрольная группа
- редукция толщины intima media thickness после 2 months лечения препаратами магния

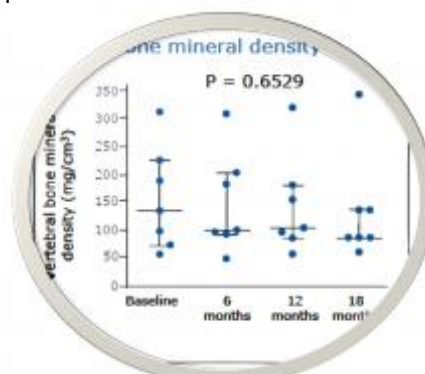
Turgut F et al, Int Urol Nephrol., 2008;

Медленное прогрессирование кальцификации и не изменение МПКТ у пациентов с $MgCO_3/CaCO_3$

CAC scores



Минеральной плотности костной ткани

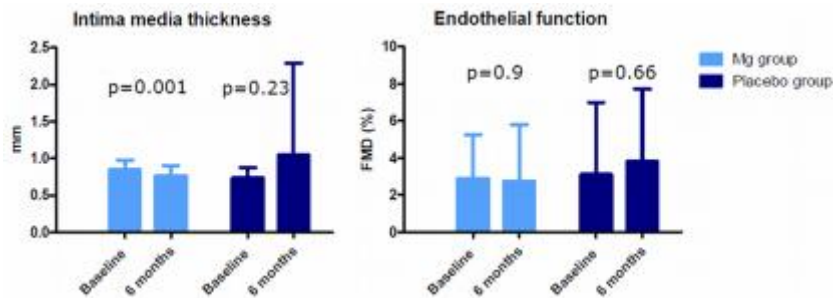


n = 7 ГД, уровень CAC > 30 в начале исследования, 18 мес. Ca диализата 2.5 mEq/l и 0.75 mEq/l Mg

Средний % прогрессирования CACS у пациентов (уровень CACS > 30) в TTG, RIND CARE-2 исследованиях: 6 – 41%

Spiegel DM et al, Hemodial Int., 2009

Редукция intima media, без влияния на эндотелеальную функцию



- Randomized controlled double blind trial
 - n=54, ГД, 440 mg Mg oxide orally 3 раза в неделю 6 месяцев (n=29) и placebo (n=25)
 - Измерение intima media thickness - УЗИ (carotid doppler ultrasound)
 - Эндотелеальную функцию – поток flow-mediated dilatation (FMD)
- Mortazavi M et al, World Congress of Nephrology Vancouver, SU453, 2011

Кальцификация МК у пациентов на гемодиализе: возможная защитная роль магния

Measurements	Group A (MAC ⁺) (n=23)	Group B (MAC ⁻) (n=33)
P (mg/dl)	5.14 ± 0.725	5.0 ± 0.62
range	(3.96 ± 6.15)	(3.24 ± 6.0)
Ca (mg/dl)	9.9 ± 0.36	9.71 ± 0.34
range	(9.2 ± 10.42)	(8.99 ± 10.38)
Ca × P (mg ² /dl ²)	50.59 ± 6.79	48.4 ± 5.6
range	(38.72 ± 60.9)	(31.52 ± 58.56)
iPTH (pg/ml)	297.3 ± 337.2	249.43 ± 293
range	(25 ± 1224)	(19 ± 1132)
Mg (mg/dl)	2.78 ± 0.28	3.1 ± 0.23
range	(2.2 ± 3.29)	(2.7 ± 3.84)
Age (years)*	67.52 ± 9.64	59.4 ± 9.9
range	(43 ± 78)	(40 ± 74)
Duration (months)*	66.5 ± 56.5	62 ± 54
range	(10 ± 216)	(10 ± 160)

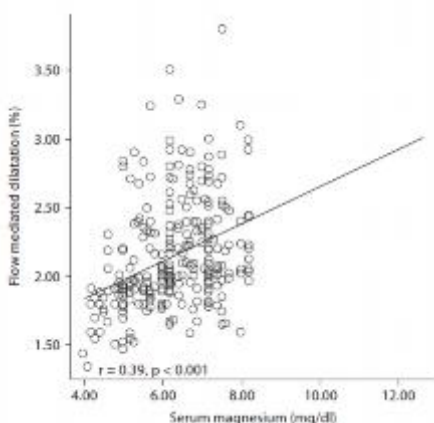
*Statistical significant differences in the mean values ($P < 0.05$) between the two groups. Mean ± SD.

56, (34 м/22 ж), ГД 10 мес., наблюдение 8 лет, [Ca × P] ≤ 60 мг²/дл², Doppler эхокардиография Кальций и/или алюминий ФСВ с витамином Д (без магния фосфат связывающие вещества) Импрегнация клапанного аппарата сердца МК 46% (23) Ca, [Ca × P], P и iPTH уровни не отличались значимо у пациентов с наличием МК и без

Tzanakis I. Nephrol Dial Transplant (1997) 12: 2037

Значительно более низкие уровни магния с наличием МК ($p < 0,05$) При уровне ниже 3 mg/dl (1,2 ммоль/л) вероятность МК в 2 раза выше ($\chi^2=6.98$: $p = 0.008$), по сравнению с теми у кого уровень магния выше 3 mg/dl. Многократный регрессионный анализ может предсказать МК в 86 %.

Более высокий уровень магния связан с меньшей эндотелиальной дисфункцией



Relationship between Serum Magnesium Levels and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease Patients

Mehmet Karbay¹, Mahmut Iker Yilmaz², Mugurel Apetri³, Mutlu Saglam⁴, Haki Yaman⁵, Hilmi Umut Umal⁶, Mahmut Gok⁷, Kayser Caglar⁸, Yusuf Doguz⁹, Mujdat Yemicesu², Hakkı Cetinkaya², Tayfun Eyileten², Cengizhan Acikel¹⁰, Abdulgaffar Vural⁸, Adrian Covic⁹

Departments of ¹Nephrology, ²Radiology, ³Biochemistry, and ⁴Epidemiology, Gahane School of Medicine, Ankara, Turkey; ⁵Nephrology Clinic, Parhan University Hospital, G.T. Pope University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania.

283 ХБП
Endothelium-dependent vasodilatation (flow-mediated dilatation; FMD) оценивали не инвазивно (УЗИ)
Можно использовать для мониторинга эндотелиальной дисфункции
Более высокие уровни магния могут защитить эндотелий от повреждения
Независимый предиктор возможных кардиоваскулярных осложнений

Am J Nephrol 2012; 36: 228–237

Независимый предиктор возможных кардиоваскулярных осложнений

Дефицит, независимо от уровня сывороточного магния, могут оказать негативное влияние на функцию эндотелия и, таким образом может вклад в поражение почек и сердечно-сосудистых заболеваний

Relationship between Serum Magnesium Levels and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease Patients

Mehmet Karbay¹, Mahmut Iker Yilmaz², Mugurel Apetri³, Mutlu Saglam⁴, Haki Yaman⁵, Hilmi Umut Umal⁶, Mahmut Gok⁷, Kayser Caglar⁸, Yusuf Doguz⁹, Mujdat Yemicesu², Hakkı Cetinkaya², Tayfun Eyileten², Cengizhan Acikel¹⁰, Abdulgaffar Vural⁸, Adrian Covic⁹

Departments of ¹Nephrology, ²Radiology, ³Biochemistry, and ⁴Epidemiology, Gahane School of Medicine, Ankara, Turkey; ⁵Nephrology Clinic, Parhan University Hospital, G.T. Pope University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania.

	Magnesium <2.05 mg/dl (n = 138)	Magnesium >2.05 mg/dl (n = 145)	p value
FMD, %	5.90 ± 1.06	6.65 ± 0.86	<0.001
Development of new CV event, %	63.7	15.8	<0.001
Fatal CV event, %	19	3	<0.001

использование FMD и уровня магния для мониторинга и лечения пациентов с ХБП при риске ССЗ

Am J Nephrol 2012; 36: 228–237

Уровень магния и выживаемость

- "гипомагниемия на момент поступления в отделение реанимации, кажется, связано с высокой смертностью у больных в критическом состоянии с диабетом типа II" Curiel- Garcia (2008)
- "гипомагниемия было связано с более высокой смертностью у больных в критическом состоянии" Limaye et al (2011)
- "гипомагниемия является фактором риска смертности при БЭН" Karakelloglu et al. (2011)
- Низкий уровень магния связан с более высокой смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой летальностью (см. диаграммы ниже) Reffelmann (2011)

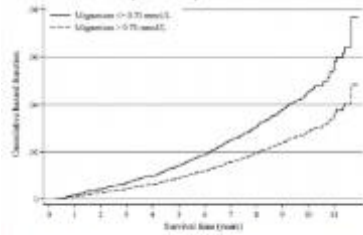


Fig. 1. Hazard function (all-cause mortality) for participants with low Mg²⁺ in comparison with high Mg²⁺ (log rank: p < 0.001).

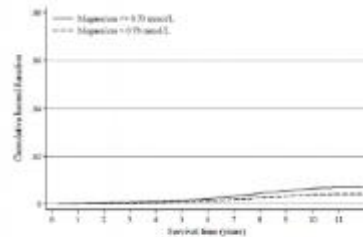


Fig. 2. Hazard function (cardiovascular mortality) for participants with low Mg²⁺ in comparison with high Mg²⁺ (log rank: p = 0.1174).



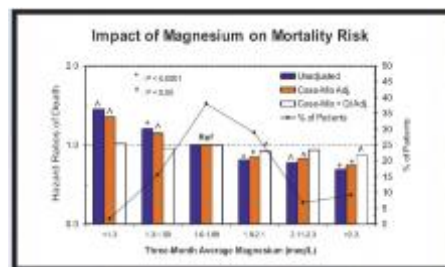
12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

77

Уровень магния и выживаемость US data base

Characteristics	Study Cohort
N	27,544
Age (years)	61.8 ± 14.8
Male Gender (%)	53.7
Ethnicity	
White	48.6
Black	43.8
Diabetes N (%)	53.6
Vintage (Years)	3.5 ± 3.6
Vasc. Access (%)	
Fistula	44.1
Magnesium (mmol/L)	0.93 ± 0.16
Albumin (g/dL)	3.80 ± 0.40
Haemoglobin (g/dL)	11.88 ± 1.14
eKt/V	1.48 ± 0.29
Phosphorus (mmol/L)	1.74 ± 0.45



Lacson EK, 2009.



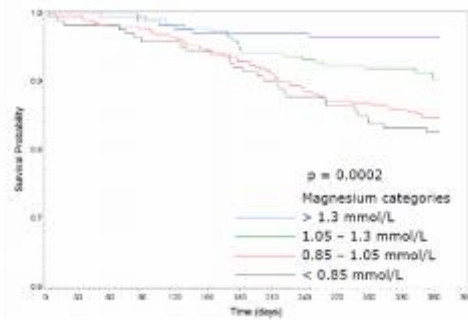
12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

78

Снижение риска смерти у пациентов с высоким уровнем магния в сыворотке крови

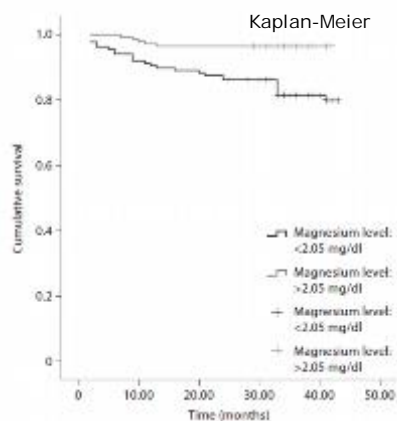
Characteristics	Study Cohort
N	953
Age (years)*	60.23 ± 15.30
Male gender (%)	50.16
Diabetes N (%)	217 (22.8%)
Vintage (years)*	4.52 ± 4.56
Serum magnesium (mmol/L)*	1.06 ± 0.24
Albumin (g/dL)	4.03 ± 0.37
Hb (mg/dL)	11.27 ± 1.31
± eKT/V	1.43 ± 0.28
PTH (ng/L)	402.73 ± 479.25
Phosphate (mmol/L)	1.58 ± 0.42



один год наблюдения

European database (EuCLID®)

Выживаемость и уровень магния



Relationship between Serum Magnesium Levels and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease Patients

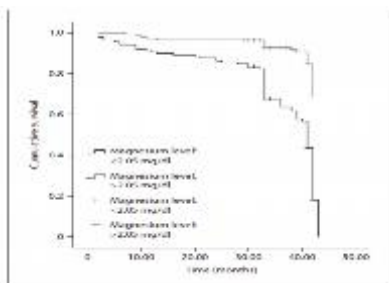
Mehmet Sanbayrak¹, Mehmet Ilker Yilmaz², Muzaffer Apertin³, Mutlu Saglam⁴, Halil Yaman⁵, Hilmi Umut Usta⁶, Mehmet Gok⁷, Baydar Caglar⁸, Yusuf Oguz⁹, Mujdat Yencu¹⁰, Hakkı Cetinkaya¹¹, Tayfun Tuzkiran¹², Cengizhan Aktol¹³, Abdülgaffar Yusuf¹⁴, Adnan Conk¹⁵

¹Department of Nephrology, ²Pathology, ³Endocrinology, and ⁴Epidemiology, Gülhane School of Medicine, Ankara, Turkey; ⁵Nephrology Clinic, Hattat University Hospital, Sivas; ⁶Faculty of Medicine and Pharmacy, Sakarya University, Sakarya, Turkey

38 мес.
Выживаемость
 81% sMg < 2.05 mg/dl
в сравнении
 97% sMg > 2.05 mg/dl;
 (p < 0,001 by the log-rank test).

Am J Nephrol 2012; 36: 228–237

Значимо лучшая выживаемость при высоком уровне магния в отсутствие ССЗ



Relationship between Serum Magnesium Levels and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease Patients

Mehmet Karayaz¹, Mehmet Emin Yilmaz¹, Mustafa Akinci², Mustafa Saglam³, Halil Yaman⁴, Hilmi Umut Ural⁵, Mehmet Gazi⁶, Ekrem Caglar⁷, Yusuf Oguz⁸, Mustafa Yenerci⁹, Hakan Cetinoglu¹⁰, Tayfun Eybilen¹¹, Longshan Akcali¹², Atilla Kaya¹³, Arslan Coker¹⁴

¹Department of Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ²Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ³Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ⁴Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ⁵Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ⁶Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ⁷Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ⁸Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ⁹Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ¹⁰Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ¹¹Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ¹²Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ¹³Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ¹⁴Nephrology, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Unit, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

магний важный инструмент воздействия на эндотелиальную дисфункцию и частоту фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП

Предикторы сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП

Cox analysis	Univariate Cox			Multivariate Cox		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
FMD (%)	0.52	0.43–0.62	<0.001	0.68	0.55–0.84	<0.001
Magnesium (mg/dl)	0.07	0.03–0.15	<0.001	0.21	0.10–0.36	<0.001
SBP (mm Hg)	1.04	1.03–1.05	<0.001	1.03	1.01–1.03	0.02
Diabetes (yes/no)	3.74	2.56–5.48	<0.001	2.78	1.88–4.10	<0.001

Am J Nephrol 2012; 36:228–237



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

81

Поступление и выделение фосфатов на диализе



Step	Example
Phosphate intake	1,000 mg/d or 7,000 mg/wk
Amount absorbed (50-70% of mixed diet in non-renal) (53% renal vs. 77% non-renal)	600 mg/d or 4,200 mg/wk
Average HD/PD clearance	
HD = 800 mg per treatment	HD = 4,200 / 2,400 = 1,800 mg P/wk or 257 mg P/d
PD = 300-315 mg/d	PD = 4,200 / 2,200 = 1,905 mg P/wk or 285 mg P/d

divided by the estimated binding power of the binder of choice

MKF, KDIGO 2003



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

82

Поступление и выделение фосфатов на диализе

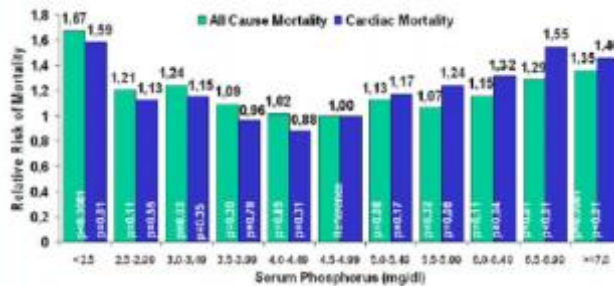
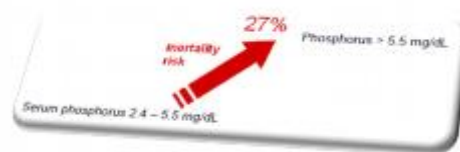
Dialysis is a poor phosphate remover

Example:

Daily intake	(day) 1000 mg (week) 7 x 1000 mg =	7000 mg
Absorptions	60 % 7000 x 60 % =	4200 mg
Dialysis	800 mg (week) 3 x 800 =	-2400 mg
Balance left		1800 mg

Slatopolsky E. New Therapeutic Approaches in the Treatment of Hyperphosphataemia. ASN 1998

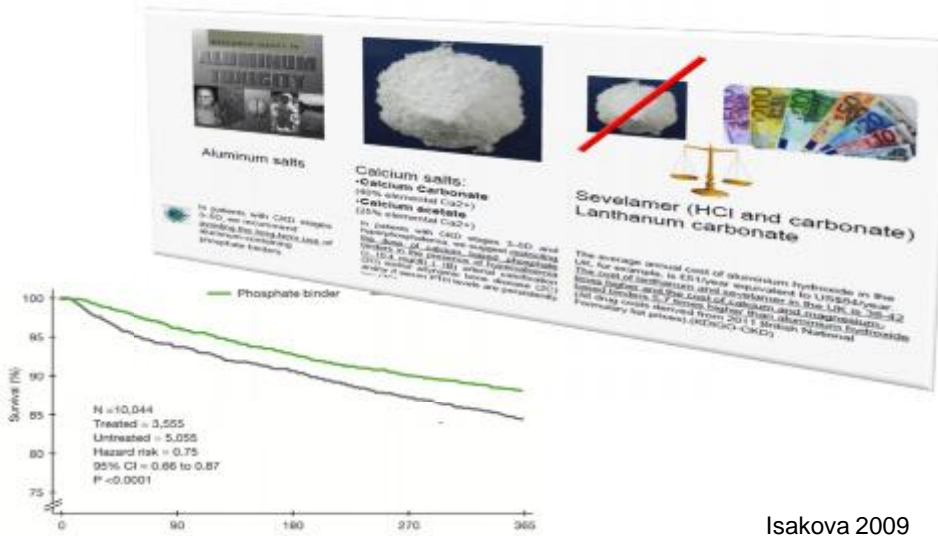
Смертность от всех причин связанных с ССЗ и фосфаты



Block et al. 1998

Young EW et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism. The dialysis outcome and practice pattern study. Kidney Int Vol 67:1179-1187, 2005

Терапия ФСВ является важной мерой для улучшения выживаемости пациентов на диализе



Isakova 2009



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

85

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease



Table 29 | Phosphate binding agents in routine clinical practice and their ranked cost

Agent	Dose/day	Clinical experience and evidence base	Ranked cost*
Aluminum hydroxide	1.025-2.05 g	Extensive clinical experience in CKD and ESRD, no RCT comparison versus placebo. Aluminum accumulates in bone and neural tissue with long-term use, avoids calcium.	1
Calcium citrate	1.33 g	Limited trial evidence in ESRD. Reduction in phosphate and elevation in calcium dose-dependent.	2
Magnesium carbonate	0.7-1.1 g (plus calcium carbonate 0.33-0.66 g)	Short-term RCT evidence in ESRD, less hyperkalemia.	3
Calcium acetate and Magnesium carbonate combination	Calcium acetate 450 mg plus magnesium carbonate 230 mg, 3-12 tablets daily	Short-term RCT evidence in ESRD, less hyperkalemia.	3
Calcium carbonate	1.4 g	Extensive clinical experience in CKD and ESRD, limited RCT evidence versus placebo. Reduction in phosphate and elevation in calcium both dose-dependent.	4
Calcium acetate	3.0 g	Extensive clinical experience in ESRD; RCT evidence comparing to other binders. Reduction in phosphate and elevation in calcium dose dependent but less than with calcium carbonate.	4
Lanthanum carbonate	3 g	Extensive prospective cohort evidence, RCT evidence compared to other phosphate binders. Potential for accumulation in bone and other tissue, avoids calcium.	5
Sevelamer HCl	4.8-6.0 g	Extensive prospective cohort evidence in ESRD; RCT evidence compared to other phosphate binders, surrogate and patient-oriented outcomes, avoids calcium.	6
Sevelamer carbonate	4.8-6.0 g	RCT evidence compared to other phosphate binders; equivalency studies compared to sevelamer HCl, avoids calcium.	6

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; RCT, randomized controlled trial.
*The average annual cost of aluminum hydroxide in the UK, for example, is £5.1/year equivalent to US\$10.4/year. The cost of lanthanum and sevelamer in the UK is £38-£42 (at drug costs derived from 2011 British National Formulary list prices).



Терапия ФСВ является важной мерой для улучшения выживаемости пациентов на диализе

	Efficacy	Calcium-free	Good safety profile	No accumulation	Low pill burden
Aluminum	✓	✓	✗	✗	✓
Ca-Acetate/-Carbonate	✓	✗	✓	✗	✗
Ca-Mg	✓	(✗)	✓	✓	(✗)
Sevelamer-Chloride/-Carbonate	✓	✓	✓	✓	✗
Lanthanum Carbonate	✓	✓	✓	✗	✓
Colestilan	✓	✓	✓	✗	✗
Ferric citrate	✓	✓	✓	✗	✗
PA21	✓	✓	✓	✓	✓



Есть ли место ФСП на основе кальция при лечении ХБП?

Sixty studies (7631 participants)

were

AU
Imp

Our
sev
salt
mor

The
(lan
hyp
ina:

Calcium-based agents to be the first-line phosphate binders for patients with severe CKD

- b
 - t
 - h
 - c
 - a
 - c
 - s
- 1.1.10 Consider either combining with, or switching to, a non-calcium-based binder if hypercalcaemia develops (having taken into account other causes of raised calcium), or if serum parathyroid hormone levels are low

BY NICHOLAS SAKAVELIS, JOURNAL OF MEDICINE

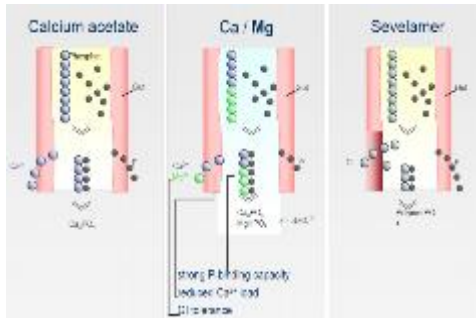
REVIEW ARTICLE

NHS
National Institute for Health and Clinical Excellence

Issue date: March 2013

Hyperphosphataemia in chronic kidney disease
Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease

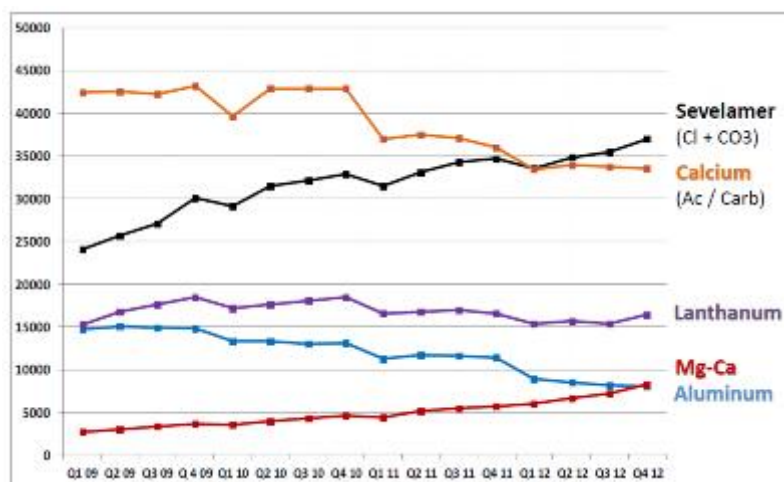
Высокие уровни фосфора приводят к повышению риска фатального исхода



- Фосфат связывающие вещества: Locatelli F, 2002; Savica V, 2006; Isakova T, 2009; Young EW, 2007
 - эффективно контролируют уровень фосфора
 - Поддерживают нормальный костный метаболизм
 - Снижают заболеваемость и летальность

- Fine KD, 1991;
 - Средство ионов магния к фосфатам меньше, чем у кальция и алюминия
 - Снижение абсорбции фосфора с увеличением потребления магния.
 - Кишечная адсорбция низкая, что приводит к большей экспозиции в просвете кишечника

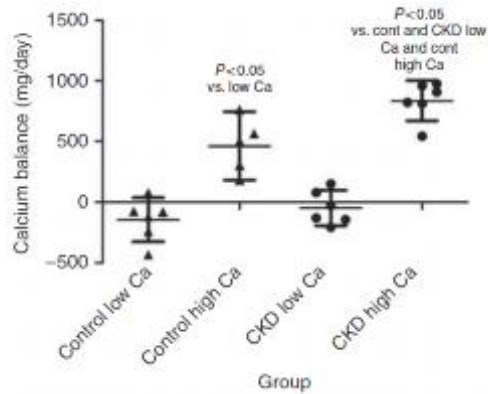
Реализация ФСВ в Германии 2009-2012



Source: IMS data

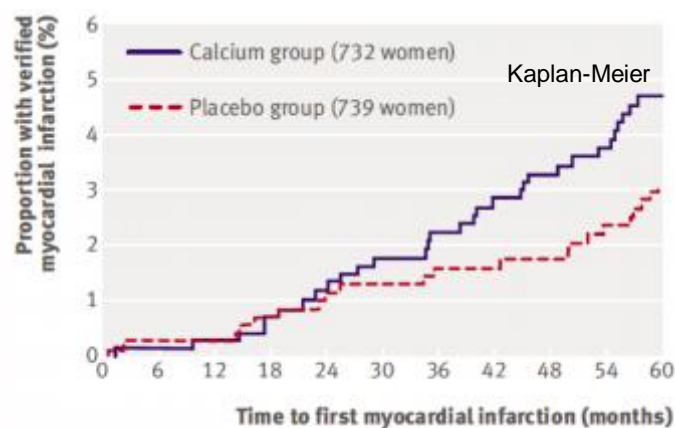
Оценка баланса Ca при ХБП субъектов на при содержании 800 - и 2000-мг его в диете при ХБП

800 и 2000 мг элементарного кальция 3 и 4-я стадия ХБП



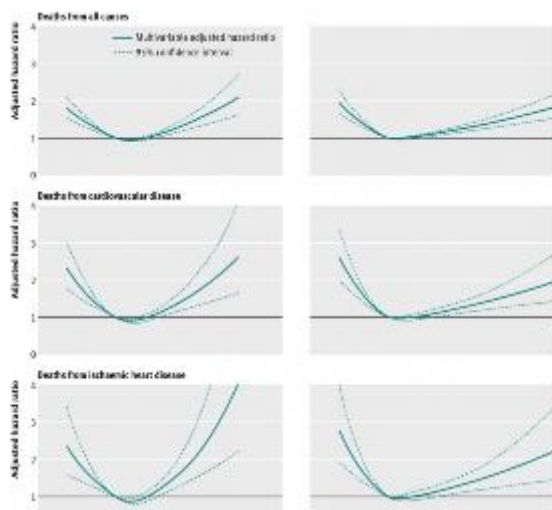
DM Spiegel, Kidney International (2012) 81, 1116–1122

Потребление кальция вредно или нет?



Mark J Bolland, BMJ, 2008

Большее потребление кальция у женщин связаны с более высокой смертностью от всех причин и ССЗ



61 433 ж, 19 лет

Потребление > 1400 мг / сут было связано с более высокой смертностью от всех причин (HR 1,40, 95% CI от 1,17 до 1,67), ССЗ (HR 1,49, CI 1,09 до 2,02), ИБС (HR 2,14, CI 1,48 до 3,09), но не от инсульта (HR 0,73 CI от 0,33 до 1,65). В сравнении с 600 до 1000 мг / сут, Если кальций в рационе + табл. более 1400 мг / сут соотношение риска смертность от всех причин составила HR 2,57 (95% CI 1,19 до 5,55).

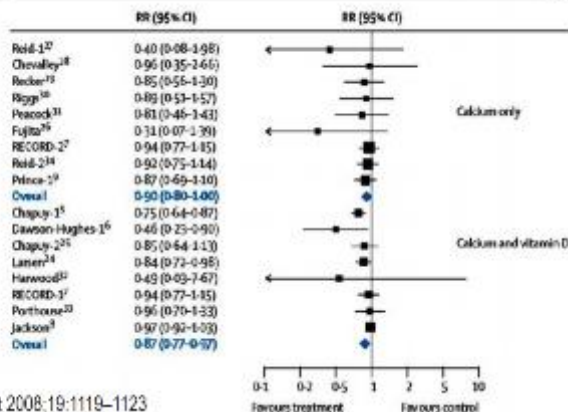
Karl Michaëlsson, BMJ 2013; 346:f228

Потребление кальция не ассоциируется со снижением частоты переломов

Osteoporos Int (2008) 19:1119–1123

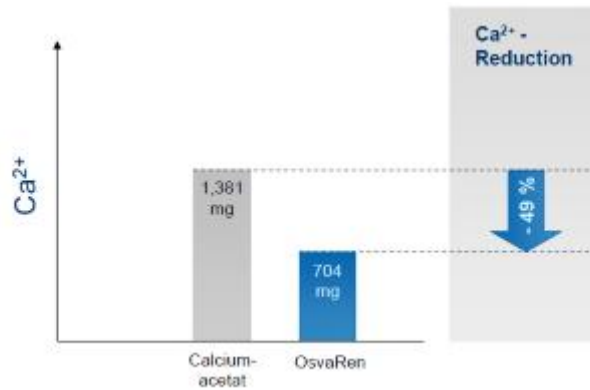
1121

Fig. 3 Effect of calcium, or calcium in combination with vitamin D, on total fracture risk. From Tang et al., used with permission [16]



Reid et al. Osteoporos Int 2008;19:1119–1123

Разница между кальцием ацетатом и Ca/Mg



Каждый препарат должен связать 250 мг Р

Hümpfner 2008, NHK 37: 260-278

OsvaRen® снижает ежедневное потребление кальция в сочетании с увеличением способности связывать фосфат

Фосфат связывающая способность

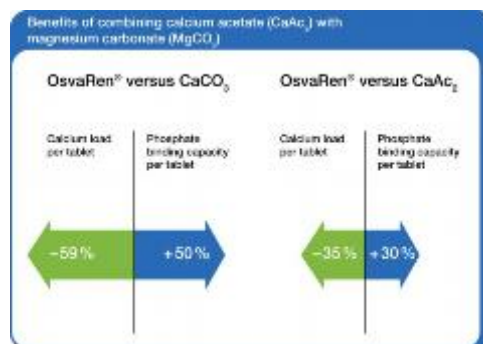
+ 30% в сравнении CaAc₂,

+ 50% в сравнении CaCO₃

Нагрузка кальцием

- 35% в сравнении CaAc₂,

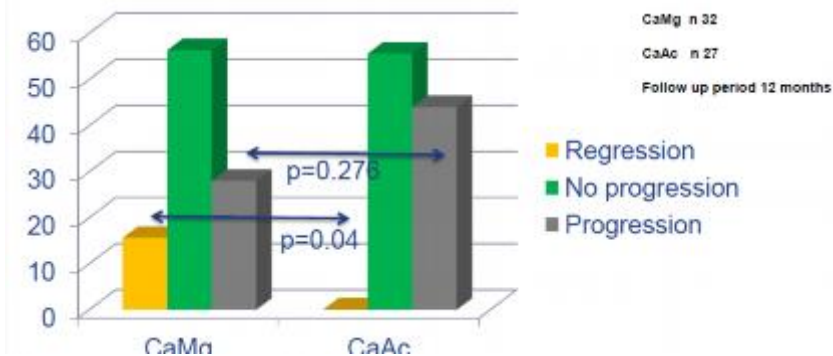
- 59% в сравнении CaCO₃



Hümpfner 2008

Замедление прогрессирования процессов кальцификации при использовании Ca/Mg на ГД

Не было разницы в sCa, P, PTH
уровень sMg отличался Ca/Mg $2,83 \pm 0,38$ vs CaAc $2,52 \pm 0,27$ mg/dl $p=0,001$

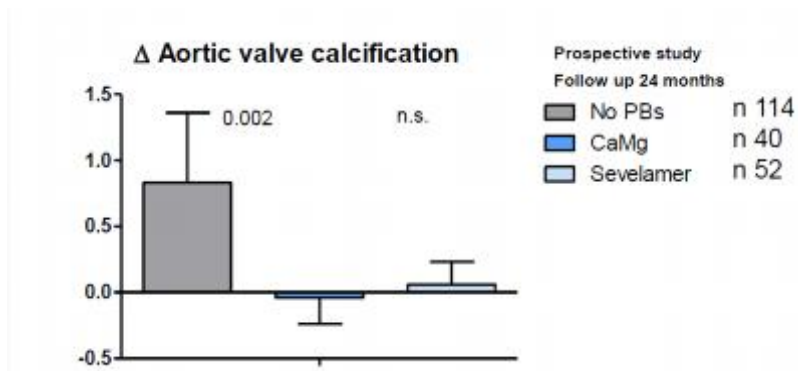


Магний независимый предиктор предотвращения прогрессирования кальцификации и , даже ее регресса Mult log reg $p=0,47$

Tzanakis et al., ASN 2012, PUB498

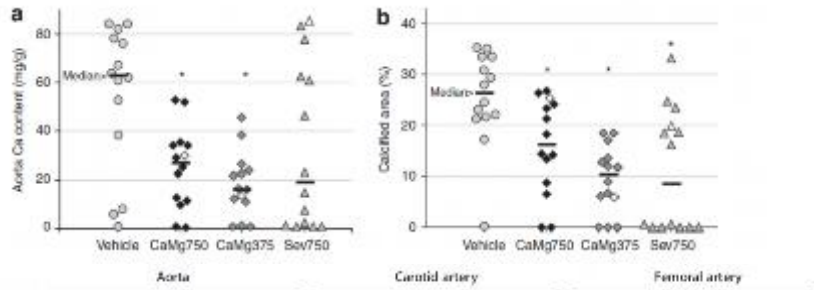
Кальцификация МК и ФСВ

Снижение импрегнации солями кальция МК при использовании Ca/Mg в сравнении без ФСВ $p=0,03$, значимое снижение ПАД, имЛЖ



Matias et al. 49th ERA-EDTA Congress 2012, Poster 582-SAP, DOI: 10.3252/ps0.eu.49era.2012

CaMg или севеламер эффективно контролируют сосудистую кальцификацию у крыс



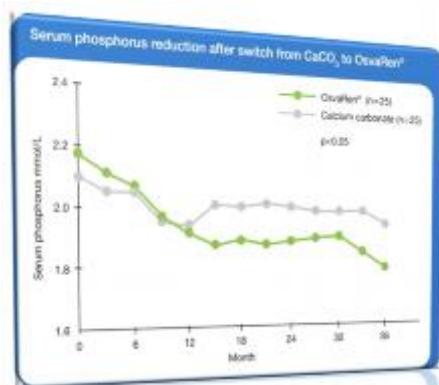
	Aorta			Carotid artery			Femoral artery		
	Ca (mg/g)	Mg (mg/g)	Mg/Ca ratio	Ca (mg/g)	Mg (mg/g)	Mg/Ca ratio	Ca (mg/g)	Mg (mg/g)	Mg/Ca ratio
Vehicle (n = 14)	54.5 ± 29.7	2.75 ± 1.66	0.052 ± 0.004	24.2 ± 19.1	2.79 ± 1.41	0.086 ± 0.016	6.50 ± 3.78	0.71 ± 0.34	0.112 ± 0.010
CaMg750 (n = 14)	24.9 ± 16.5*	2.72 ± 1.61	0.137 ± 0.005*	21.3 ± 18.5	3.73 ± 2.22*	0.160 ± 0.050*	6.98 ± 3.84	1.19 ± 0.55	0.191 ± 0.091*
CaMg375 (n = 14)	17.8 ± 13.2*	1.84 ± 1.44	0.135 ± 0.074*	14.9 ± 16.4	1.98 ± 2.02	0.188 ± 0.134*	4.69 ± 3.60	0.66 ± 0.42	0.149 ± 0.042*
Sev750 (n = 14)	33.4 ± 34.2	1.98 ± 1.81	0.128 ± 0.103	8.0 ± 12.1*	1.09 ± 1.14	0.200 ± 0.165*	2.79 ± 4.70	0.52 ± 0.50*	0.166 ± 0.079*

Abbreviations: CaMg, calcium acetate/magnesium carbonate; CaMg375, CaMg 375 mg/kg; CaMg750, CaMg 750 mg/kg; Sev, sevelamer; Sev750, sevelamer carbonate 750 mg/kg.
 *Significant difference versus vehicle.
 Data are expressed as mean ± s.d.
 Tissue calcium, magnesium concentration, and Mg/Ca ratio in the different blood vessels.

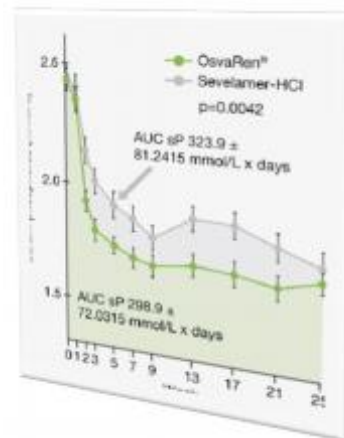
Tineke M. De Schutter *Kidney International* (2013) 83, 1109–1117;



CALMAG study – долговременный контроль уровня фосфора



Deuber 2004

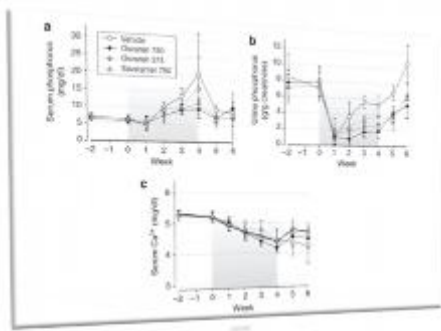


12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии. Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

100

Эффекты ФСВ на основе магния

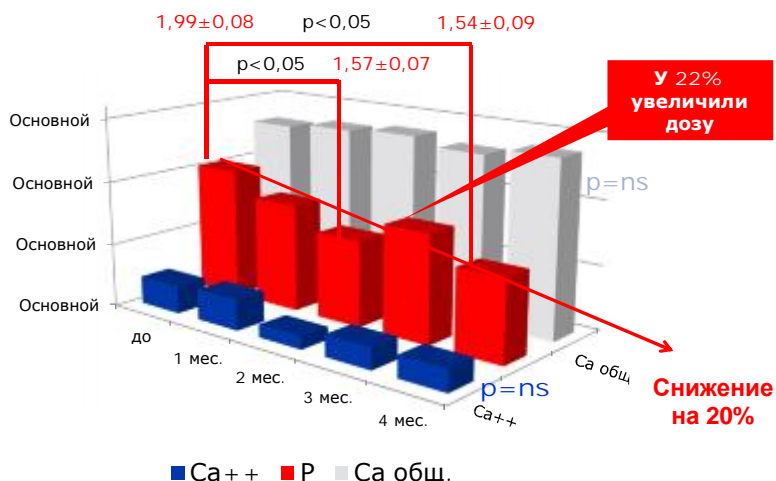


- Тяжелая гиперфосфатемия корректировалась во всех группах
- Ни CaMg ни Sevelamer не приводили к увеличению уровня ионизированного кальция сыворотки
- Индукции хронической почечной недостаточностью значительно
- увеличение в сыворотке PTH, предотвращено CaMg в зависимости от дозы, но не Sevelamer.

	Weeks of CRF				
	Baseline (n = 14 per group)	0 (n = 14 per group)	1 (n = 7 per group)	4 (n = 7 per group)	6 (n = 14 per group)
Serum PTH (pg/ml)					
Vehicle		213.0 ± 187.6		514.9 ± 351.4*	1109.3 ± 270.9*
CaMg750		209.7 ± 148.9		46.3 ± 18.8**	325.2 ± 293.2*
CaMg375		164.4 ± 48.5		328.3 ± 169.7	603.6 ± 498.1*
Sev750		198.1 ± 67.0		677.6 ± 135.8*	903.6 ± 648.1*

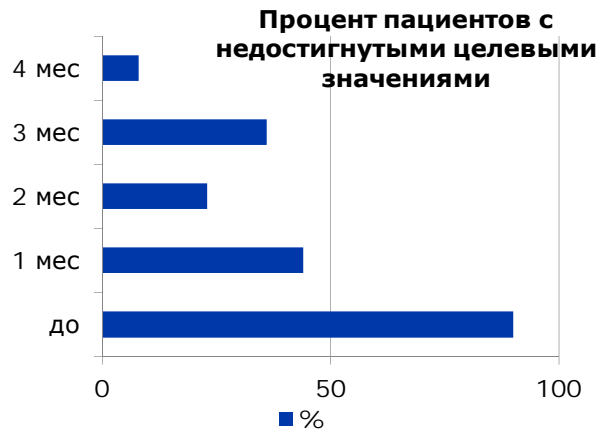
Tineke M. De Schutter Kidney International (2013) 83, 1109–1117;

Динамика показателей за время наблюдения



n=64, возраст 54 (от 20 до 70), 34м/30ж, ИМТ 24,7, длительность лечения 43 мес., Kt/V 1,57, 12.08.2013

Эффективность терапии



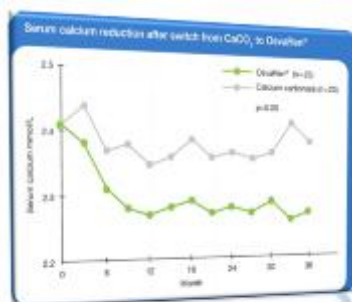
n=64, возраст 54 (от 20 до 70), 34м/30ж, ИМТ 24,7, длительность лечения 43 мес., Kt/V 1,57,
12.08.2013



Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

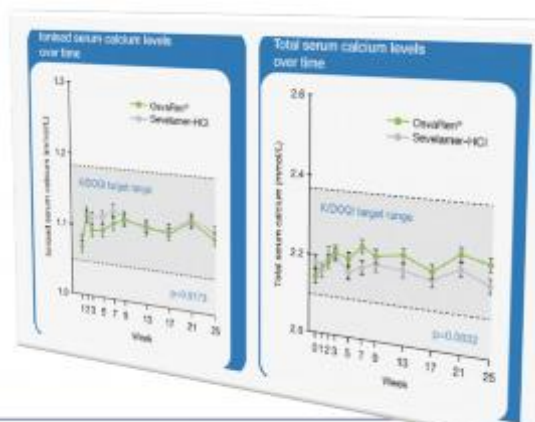
103

CALMAG study – нет риска гиперкальциемии



Deuber 2004

OsvaRen®
Calcium Acetate Magnesium Carbonate



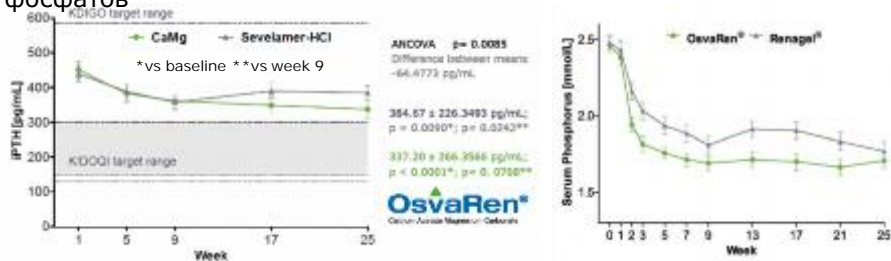
12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

104

Уровень иПТГ сыворотки крови

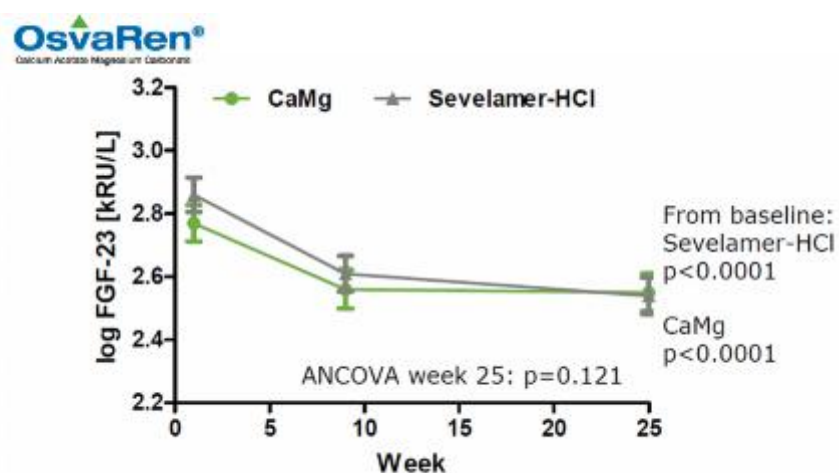
ФСВ на основе Ca / Mg не подавляет PTH при эффективном снижении фосфатов



Mitsopoulos E, 2005;

- Эффект sevelamer на уровень Магния сыворотки крови у пациентов на ГД для оценки ассоциации уровней Магния с иПТГ и липидными профилями.
- Пациенты ГД, получающих sevelamer, констатировано существенное увеличение Магния сыворотки и снижение иПТГ уровня ($r = -0.40$, $p = 0.016$) Это может быть одним из механизмов в снижении прогрессирования сосудистого поражения sevelamer
- Дополнительные клинические исследования

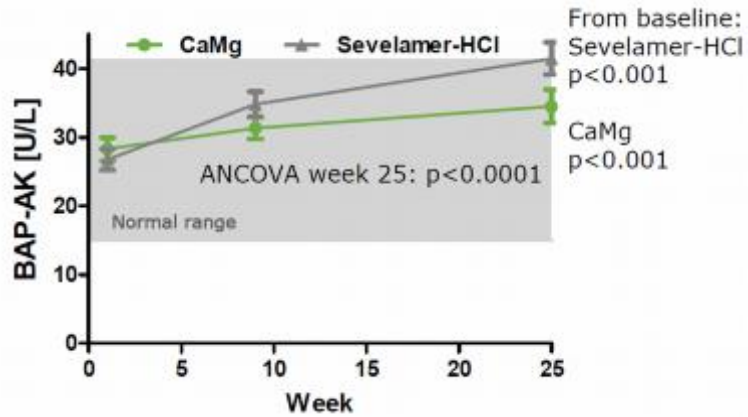
Уровень FGF-23 сыворотки крови



Passlick-Deetjen et al., ERA-EDTA Prague, 2011, Poster F 446, Friday

Фосфат связывающие вещества и уровень ВАР

OsvaRen®
Calcium Acetate Magnesium Carbonate



Passlick-Deetjen et al., ERA-EDTA Prague, 2011, Poster F 446, Friday



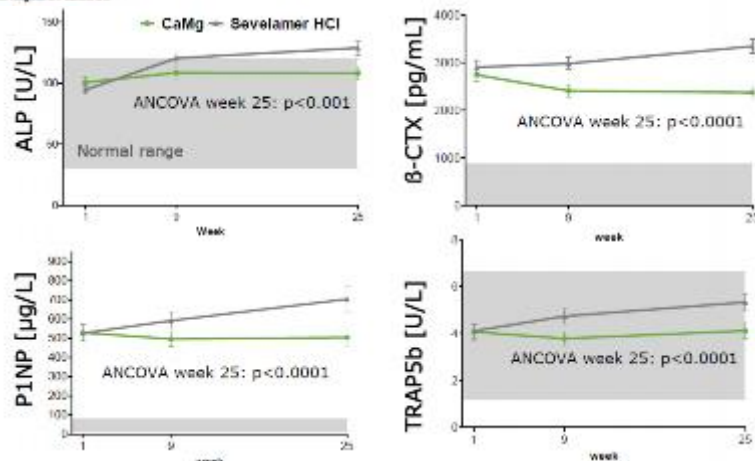
12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

107

Стабилизация различных маркеров метаболизма костной ткани CaMg исследовании

OsvaRen®
Calcium Acetate Magnesium Carbonate



Passlick-Deetjen et al., ERA-EDTA Prague, 2011, Poster F 446, Friday



12.08.2013

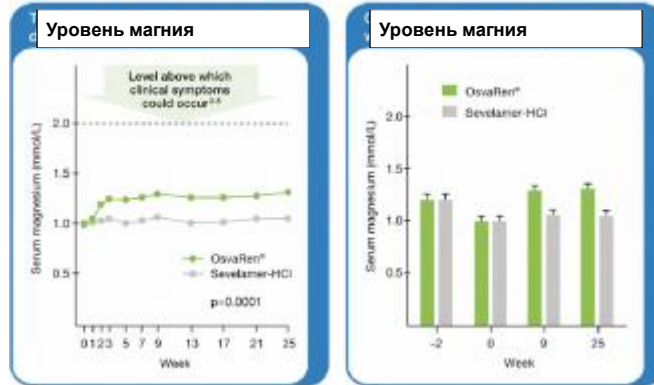
Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

108

CALMAG study – Уровень магния и переносимость (побочные эффекты)

OsvaRen®
Calcium Acetate Magnesium Carbonate

Клинические симптомы гипермагниемии начинаются только при уровне выше 2,0 ммоль / л



De Francisco 2010, Krendel 1990, Navarro-Gonzalez 2009, Touyz 2004, Saris 2000

PRESENJAS
MEDICAL CARE

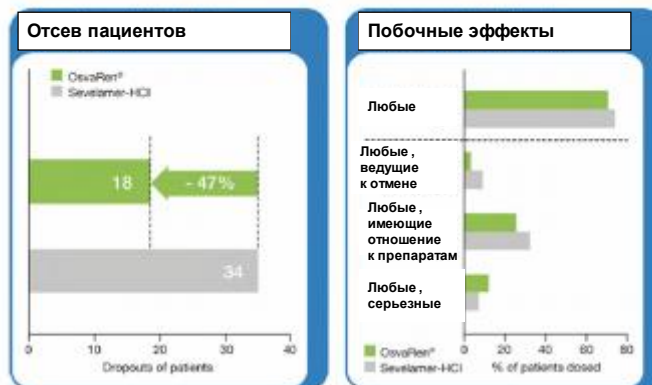
12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

109

CALMAG study – переносимость лечения и побочные действия

OsvaRen®
Calcium Acetate Magnesium Carbonate



PRESENJAS
MEDICAL CARE

12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П.
РДО, С-3 округ 2013

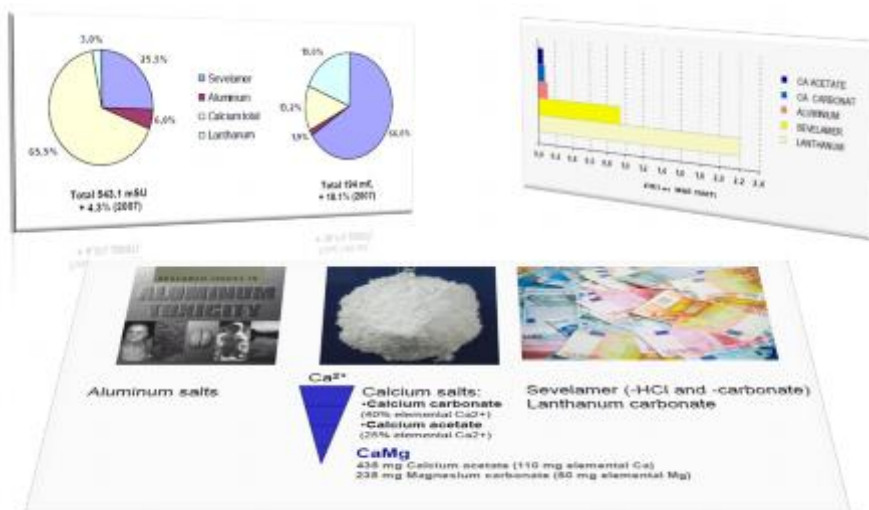
110

Обзор возможностей - прямое или косвенное доказательство, преимущества

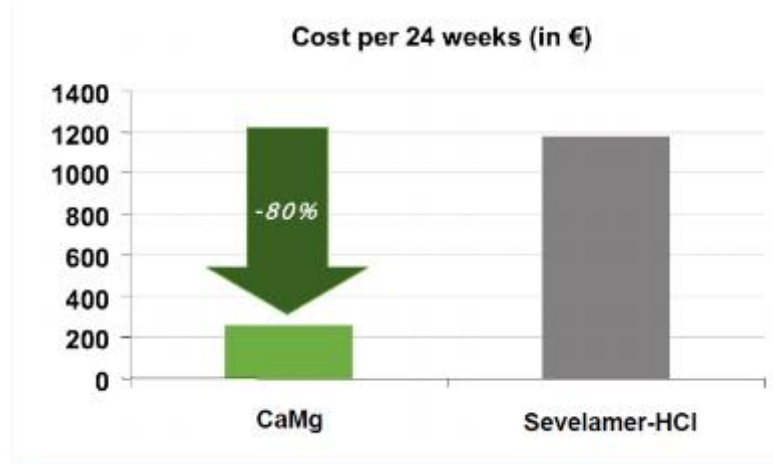
	Ca-Carb	Ca-Ac	Osvaren®
• Phosphate Binding	+++	+++	+++
• Calcium reduction	-	-	+
• PTH lowering	+	+	++
• Endotoxin protection	-	-	✓
• Inflammation reduction	-	-	✓
• DMII / MetS reduction	-	-	✓✓
• Myocardial infarction mitigation	-	-	✓
• Chronic Heart failure mitigation	-	-	✓
• Calcification reduction	-	-	✓✓
• Survival benefit	-	-	✓✓
• FGF23 reduction	-	-	+

+ to +++ = direct evidence
 ✓ to ✓✓✓ = evidence at compound level

Экономика ФСВ

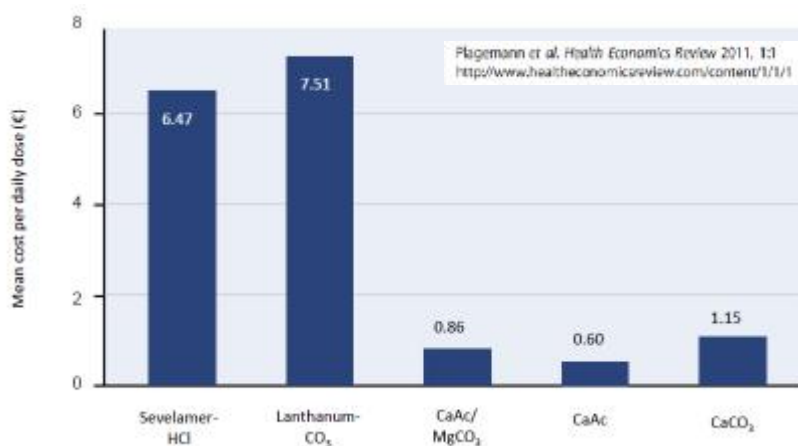


Экономика



Расчетные средние розничные цены аптек стран, участвующих в исследовании CALMAG (FME данные)

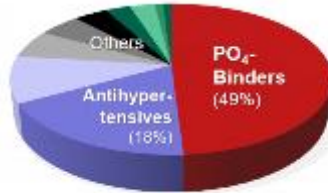
Затраты на препараты



Эффективность ФСВ находится под угрозой



- большое количество таблеток
- неблагоприятные побочные эффекты
- плохая переносимость



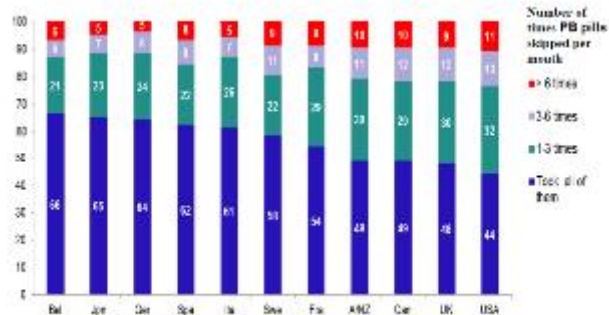
Adapted from Chai YW, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008;4(5):1009-1010



Пропуски приема ФСВ в месяц в разных странах DOPPS



* defined as treatment skipped greater than three times in past month



Bel: Belgium; Japan: Japan; Ger: Germany; Spa: Spain; Ita: Italy; Swe: Sweden; Fin: Finland; ARG: Argentina; Can: Canada; UK: United Kingdom; USA: United States

Adapted from Terton T, et al. ASN 2012. Poster and abstract (abstract ID 1000)



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии. Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

116

ОсваРен позволяет значительно сократить затраты для лечения гиперфосфатемии



Оптовые цены

8 таблеток в день Ренагель,
7 таблеток в день –ОсваРен

Treatment costs under OsvaRen® vs. Sevelamer-HCl		
	Sevelamer-HCl	OsvaRen® <small>Costs: Sevelamer-HCl vs. OsvaRen®</small>
Costs per tablet (€)*	0.92 €	0.10 €
Daily treatment costs (€)**	7.36 €	1.05 €
Annual treatment costs (€)***	2.686 €	383 €

ОсваРен – максимальная эффективность по оптимальной цене для лечения гиперфосфатемии



12.08.2013

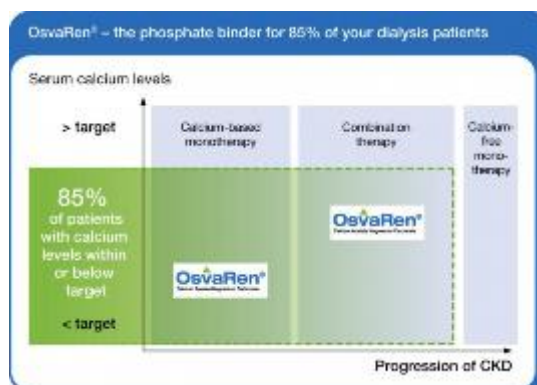
Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

117

OsvaRen® долгосрочный контроль фосфора у подавляющего большинства больных на диализе



OsvaRen®
Рекомендуется для 85% диализных больных, на основе монотерапии или комбинированной терапии



Biotrends Research Group, Mc. Treatment Trends™: European Nephrology Report IV, 2009, Fresenius, data on file



12.08.2013

Дефицит магния - маркер риска. Потенциал терапии Ильин А.П. РДО, С-3 округ 2013

118

Заключение

Магний играет важную роль ХБП, это - ион, о котором "забывают" или «игнорируют», поэтому он не был достаточно изучен ХБП5д.

В последние годы возобновился интерес к магнию, недавние данные продемонстрировали благоприятное его воздействие (защитная роль при кальцификации, аритмии и атеросклерозе, АГ, ишемии миокарда)

Уровни магния в сыворотке крови должны контролироваться во избежание потенциальной токсичности.

Высокий уровень Магния сыворотки крови подавляет синтез ПТГ, а низкий может стимулировать синтез и/или секрецию ПТГ при ХБП5д. Этот эффект может быть очень полезным дополнением терапии костно-минеральных нарушений

OsvaRen® обеспечивает долгосрочный контроль фосфора, нет увеличения риска гиперкальциемии, снижено ежедневное потребление кальция, хорошо переносится, экономит средства

Много «точек приложения» для исследования роли магния при ХБП5д: фосфат - связывающее вещество, риск сосудистой кальцификации, риск гемодинамической нестабильности во время сеанса диализа.

Более высокие концентрации Магния сыворотки крови возможно играют защитную роль в развитии сосудистого повреждения, независимо от кальция и фосфата сыворотки крови у пациентов ХБП5д

Предполагаемые рандомизированные исследования в больших выборках обязаны устанавливать его эффективность и безопасность, и вероятно переоценить его значимость