

Relationship Between Serum Magnesium and Parathyroid Hormone Levels in Hemodialysis Patients

Dr. Faisal Redwan*

(Received 31 / 1 / 2022. Accepted 6 / 3 / 2022)

□ ABSTRACT □

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients .

Methods: it is (Cross-Sectional) Study conducted for the period of one year(May 2019 – May 2020) at Tishreen University Hospital in Lattakia-Syria. The study included 82 patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis, Laboratory analysis of magnesium and parathyroid hormone were conducted for all patients before starting the dialysis session.

Results: We found in all patients normal or high serum magnesium,(36.58 % normal , 63,42 % high), the mean of magnesium (2.78 mg/dl) , and the mean of PTH (295 Pg/ml), we found statistically significant differences in PTH between the group of patients with normal magnesium and the group with hyper magnesium (Mg>2.5 mg/dl), where the mean PTH values were (339.4 ± 68 pg/ml) in the normal magnesium group, and the mean PTH was (272.3 ± 43 pg/ml) in the hypermagnesium group (P.value=0.01).We found a negative linear correlation between magnesium and PTH(r=-0.311 , p=0.03) .

Conclusions: There is a statistically significant inverse relationship between serum magnesium and PTH

Key words: chronic kidney disease, magnesium, PTH, Hemodialysis.

*Assistant Professor, Department of laboratory medicine, Tishreen University, Faculty of Medicine, Lattakia , Syria. faisalredwan@tishreen.edu.sy

العلاقة بين مغنيزيوم المصل ومستويات هرمون جارات الدرق عند مرضى التحال الدموي

د. فيصل رضوان*

(تاريخ الإيداع 31 / 1 / 2022، قُبِلَ للنشر في 6 / 3 / 2022)

□ ملخص □

الهدف : دراسة العلاقة بين مغنيزيوم المصل ومستويات هرمون جارات الدرق عند مرضى التحال الدموي. **مواد البحث وطرقه :** كانت دراسة (مقطعية- عرضانية) أجريت في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية-سوريا خلال الفترة الممتدة ما بين أيار 2019- أيار 2020 وشملت (82) من مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي، أجريت لهم مقايسة المغنيزيوم وهرمون جارات الدرق Parathormon (PTH) قبل البدء بجلسة التحال الدموي. .

النتائج : كانت قيم مغنيزيوم المصل طبيعية أو مرتفعة لدى جميع مرضى الدراسة (36.58% طبيعية مقابل: 63.42 % مرتفعة) ومتوسط قيم المغنيزيوم كان (2.78 ملغ/دل)، أما متوسط قيم هرمون جارات الدرق iPTH فكان (295 بيكوغرام/مل) كما وجدت فروقاً ذات دلالة إحصائية في قيم هرمون جارات الدرق Parathormon (PTH) بين مجموعة المرضى ذوي المغنيزيوم الطبيعي وبين مجموعة المرضى ذوي المغنيزيوم المرتفع ، حيث كان متوسط قيم ال PTH مساوياً : 339.4 ± 68 pg/ml في مجموعة المرضى ذوي المغنيزيوم الطبيعي، في حين كان متوسط قيم ال PTH مساوياً: 272.3 ± 43 pg/ml في مجموعة المرضى ذوي مغنيزيوم المصل المرتفع (P value=0.01)، كما وجد ارتباط خطي سلبي ذي دلالة هامة احصائياً بين قيم المغنيزيوم و قيم هرمون جارات الدرق Parathormon (PTH) إذ كان: $r=-0.311$ وهو معادل لقيمة: $p=0.03$

الاستنتاج: بينت هذه الدراسة أن هناك علاقة عكسية (ذات دلالة هامة احصائياً) بين مغنيزيوم المصل وهرمون جارات الدرق عند مرضى التحال الدموي.

الكلمات المفتاحية : هرمون جارات الدرق ، الداء الكلوي المزمن ، المغنيزيوم ، التحال الدموي.

* مدرس ، كلية الطب، جامعة تشرين ، اللاذقية، سورية. faisalredwan@tishreen.edu.sy

مقدمة

يعتبر فرط نشاط جارات الدرق من الاختلالات الشائعة عند مرضى الداء الكلوي المزمن ، ويتصف باضطراب في كالسيوم وفوسفور المصل والفيتامين D [1] ، ويترافق مع زيادة المراضة والوفيات القلبية الوعائية [3] [2]، كما يشكل مشكلة اقتصادية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن [4] .

يحدث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى الداء الكلوي المزمن كاستجابة لنقص الكالسيوم ونقص فيتامين D الفعال (1،25، ثنائي هيدروكسي كالسيفيرول) واحتباس الفوسفور بسبب تدهور الوظيفة الكلوية [5]. ولذلك فإن الدراسات ركزت على دور الكالسيوم والفوسفور في التحكم بفرط جارات الدرق الثانوي [7] [6].

حالياً بينت العديد من الدراسات أن المغنيزيوم يلعب دوراً هاماً في الفيزيولوجيا المرضية للمراضة والوفيات القلبية الوعائية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن [9] [8]، كما بينت الدراسات وجود ترافق بين نقص المغنيزيوم وزيادة التكلس الوعائي والوفيات القلبية الوعائية عند مرضى الداء الكلوي النهائي [11] [10]، كما أن العلاج بالمستحضرات الحاوية على المغنيزيوم كان لها دور في إنقاص إفراز هرمون جارات الدرق [12].

بينت الدراسات كذلك وجود علاقة بين تركيز المغنيزيوم في المصل وتركيزه في سائل التحال عند مرضى التحال الدموي ، فعند تغيير تركيز مغنيزيوم سائل التحال من 1.8 ملغ/دل إلى 0.5 ملغ /دل ، انخفض تركيز مغنيزيوم المصل من 2.7 ملغ/دل إلى 2.2 ملغ/دل ، وحدث ارتفاع في مستويات هرمون جارات الدرق لدى هؤلاء المرضى [14] [13]. ولذلك زاد الاهتمام بدراسة العلاقة بين مغنيزيوم المصل وهرمون جارات الدرق ، حيث يعتقد أن للمغنيزيوم دوراً مشابهاً للكالسيوم في تنظيم إفراز هرمون جارات الدرق [15].

بينت الدراسات أن دور فرط المغنيزيوم في تثبيط إفراز هرمون جارات الدرق يكون أعظماً في حالة نقص الكالسيوم المعتدل ، بينما كان هذا التثبيط غير هام في فرط كالسيوم المصل أو في نقصه الشديد [16]، وكذلك فإن نقص مغنيزيوم المصل الشديد (أقل من 0.5 ممول /ل كان له تأثيراً مثبطاً لإفراز هرمون جارات الدرق ، حيث يؤدي إلى تثبيط البروتين Gai/q ، ويؤدي الى تفعيل بنيوي للمستقبل الحساس للكالسيوم CaSR ، وهذا التأثير ثابت مهما تغيرت قيم كالسيوم المصل [18] [17].

الهدف :

الهدف الرئيس من هذه الدراسة تحديد العلاقة بين مغنيزيوم المصل ومستويات هرمون جارات الدرق عند مرضى التحال الدموي .

طرائق البحث ومواده

هذه الدراسة وصفية رصدية مقطعية عرضانية أجريت على مرضى التحال الدموي المزمن الذين مضى على بدئهم التحال الدموي (3) أشهر على الأقل في مشفى تشرين الجامعي في عامي 2019 - 2020 ، استبعد من الدراسة المرضى الذين أجروا استئصال جارات الدرق الكلي أو الجزئي ، ومرضى الخبثات والمرضى الذين يتلقون مستحضرات تحوي المغنيزيوم .

شملت الدراسة (82) مريضاً لديهم داء كلوي مزمن انتهائي معالجين بالتحال الدموي بمعدل جلسنتين أسبوعياً باستخدام فلتر بولي سلفون عالي التنقية (a high-flux polysulfone dialyzer) على جهاز التحال الدموي (Fresenius)

4008S) ، وكان معدل جريان الدم 200-250 مل / د ، ومعدل جريان سائل التحال 500 مل / د ، وتركيز مغنيزيوم سائل التحال 0.5 ممول /ل و قبل البدء بجلسة التحال أجريت المقاييسات لكل من: المغنيزيوم وهرمون جارات الدرق. كان المجال الطبيعي للمغنيزيوم في هذه الدراسة (1.7- 2.5 مغ/دل) والمجال الطبيعي لهرمون جارات الدرق (8.7- 79 بيكوغرام /مل) ، واعتبرت مستويات هرمون جارات الدرق PTH ضمن المجال المقبول بحسب مجموعة عمل تحسين النتائج العالمية للداء الكلوي المزمن بين (2 - 9 أضعاف الحد الأعلى للمجال الطبيعي) أي (158- 711 بيكوغرام / مل).

العائد: العتاد المستخدم لمقايسة المغنيزيوم هو: QCA ذي المنشأ الاسباني بينما العتاد المستخدم لمقايسة هرمون جارات الدرق فهو: AYA360 ذي المنشأ الياباني.

التحليل الإحصائي :

تم توصيف العينة وعرض المعلومات في جداول تكرارية ورسوم بيانية ، تم تمثيل المتغيرات الكمية بالمتوسط الحسابي والانحراف المعياري وتم تحليل الاختلاف بينها باستخدام اختبار Student's t-test ، وتم التعبير عن المتغيرات النوعية بالتكرارات و النسب المئوية وتم تحليل الاختلاف بينها باستخدام اختبار chi-square test ، وفي حال المقارنة بين أكثر من مجموعتين تم استخدام اختبار تحليل التباين One way ANOVA for independent measures كما استخدم معامل الارتباط ل:بيرسون (Pearson correlation) لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية واعتبرت النتائج هامة إحصائيا عندما: $P\text{-value} < 0.05$ كما اعتمد البرنامج IBM SPSS statistics (Version 22) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة

النتائج :

يبين الجدول (1) نتائج دراسة المعالم المخبرية الروتينية والديمغرافية للمرضى المشمولين بالدراسة ، حيث كان متوسط عمر المرضى (51.62 ± 15.13 سنة) ، منهم (49) ذكراً ، و (33) أنثى ، وكان متوسط مغنيزيوم المصل (2.78 ± 0.49 mg/dl) ، ومتوسط هرمون جارات الدرق iPTH (295 ± 131.52 pg/ml) ، كان (65) مريضاً يتلقون الفيتامين D الفعال ، و (67) مريضاً يتلقون كربونات الكالسيوم كرابط للفوسفور .

جدول (1): نتائج دراسة المعالم المخبرية والديمغرافية لدى مرضى الدراسة

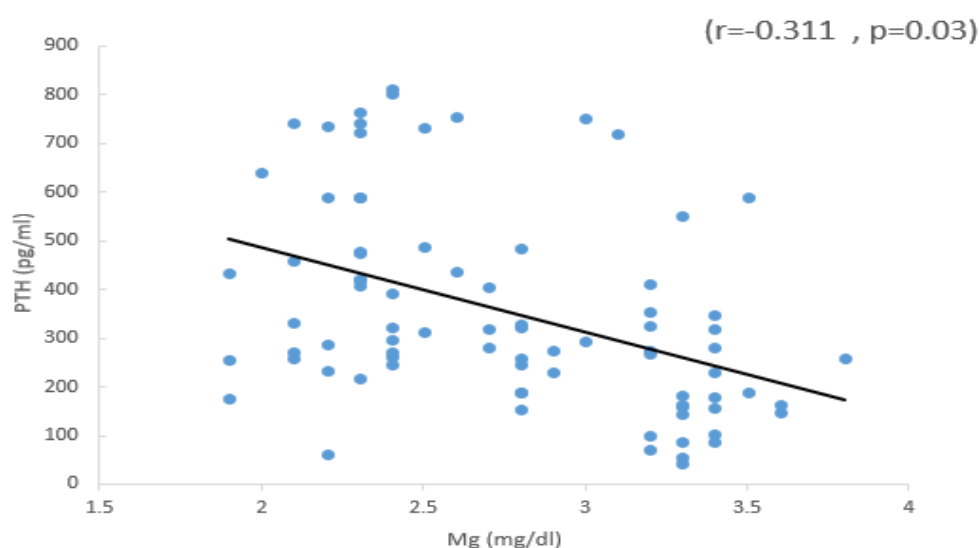
Age(year)	51.62 ± 15.13
Sex(female/male) (n)	33 / 49
Time on dialysis(year)	4.09 ± 2.14
Receive Vitamin D(n)	65
Receive Calcium carbonate(n)	67
Magnesium(mg/dl)	2.78 ± 0.49
iPTH (pg/ml)	295 ± 131.52

قسم المرضى الى مجموعتين بحسب تركيز مغنيزيوم المصل: المجموعة الأولى (30) مريضاً بمغنيزيوم مصل طبيعي ($Mg \leq 2.5$ mg/dL) ، والمجموعة الثانية (52) مريضاً بمغنيزيوم مصل أعلى من المجال الطبيعي ($Mg > 2.5$ mg /dl)

جدول (2): نتائج مقارنة المرضى بحسب مغنيزيوم المصل

	Magnesium > 2.5 (mg/dl) n=52	Magnesium ≤ 2.5 (mg/dl) n=30	P.value	Test
Age(year)	52.6 ±15.1	49.8 ±15.1	0.2	T student
Time on dialysis(year)	4.2 ± 2.1	3.8 ± 2.3	0.25	T student
Sex(male)(n)	30	19	0.61	chi
Diabetes(n)	18	8	0.45	chi
Receive Vitamin D(n)	36	29	0.13	chi
Receive Calcium carbonate(n)	45	22	0.13	chi
iPTH (pg/ml)	272.3 ± 43	339.4 ± 68	0.01	T student

من الجدول (2) وجد اختلافاً هاماً احصائياً بالنسبة لهرمون جارات الدرق بين المجموعتين ، بينما لم يلاحظ أي اختلاف ذي أهمية إحصائية بالنسبة لباقي المتغيرات بين المجموعتين. ولدى دراسة العلاقة بين مغنيزيوم المصل ومستويات هرمون جارات الدرق لدى مرضى الدراسة باستخدام معامل بيرسون وجدت علاقة ارتباط سلبية ضعيفة بينهما وذلك مع دلالة إحصائية هامة ($r = -0.311$; $P = 0.01$) أي مع ارتفاع قيم المغنيزيوم تنخفض قيم هرمون جارات الدرق iPTH كما في الشكل



شكل يوضح العلاقة بين مغنيزيوم المصل ومستويات هرمون جارات الدرق عند عينة المرضى

كان متوسط تركيز هرمون جارات الدرق iPTH في الدراسة (295) بيكوغرام /مل ، تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين بحسب هرمون جارات الدرق كما في الجدول (3)

الجدول (3) : نتائج مقارنة المرضى بحسب قيم هرمون جارات الدرق

	iPTH >295 (pg/ml) n=47	iPTH <295 (pg/ml) n=35	P.value	Test
Age(year)	50.5 ± 14.8	52 ± 15.8	0.45	T student
Time on dialysis(year)	4.3 ±2.15	3.75 ± 2.06	0.46	T student
Sex(male)(n)	31	18	0.68	Chi 2
Diabetes(n)	15	11	0.68	Chi 2
Recive Vitamin D(n)	37	28	0.13	Chi 2
Recive Calcium carbonate(n)	43	24	0.83	Chi 2
Magnesium(mg/dl)	2.69 ± 0.47	3.10 ± 0.41	< 0.01	T student

وجد اختلافاً هاماً إحصائياً بالنسبة للمغنيزيوم بين المجموعتين، حيث كان مغنيزيوم المصل أعلى لدى المرضى ذوي

هرمون جارات الدرق iPTH الأخفض (3.10 vs 2.69, $P < 01$)

وبالتحليل المتعدد المتغيرات بالنسبة ل قيم هرمون جارات الدرق iPTH ، وجد أن تركيز مغنيزيوم المصل مرتبط بشكل

مستقل مع مستويات هرمون جارات الدرق (iPTH $\beta = -0.21$, $P.value = 0.013$) كما في الجدول (4)

الجدول (4): التحليل المتعدد المتغيرات بالنسبة لهرمون جارات الدرق

Model	Multivariate- β	P.value
Mg	-0.21	0.013

المناقشة :

كان تركيز مغنيزيوم المصل مرتفعاً عند أغلب مرضى دراستنا هذه ، ولم يكن هناك أي مريض لديه مغنيزيوم أقل من المجال الطبيعي وهذا ما اتفق مع دراسات أخرى وجدت أن فرط المغنيزيوم هو الغالب لدى مرضى التحال الدموي كما في دراسة [19]، ودراسة [20] وتفسر هذه النتائج بأن التحال الدموي قد يكون هو الطريقة الوحيدة لطرح المغنيزيوم مع إهمال وجود وظيفة كلوية متبقية لدى هؤلاء المرضى وخاصة أن مرضى هذه الدراسة يجرون جلستي تحال فقط في الأسبوع ، كما وجد بدراستنا هذه علاقة سلبية ضعيفة هامة إحصائياً بين المغنيزيوم وهرمون جارات الدرق ($r=-0.311$) ($P. value = 0.03$) ، وهذه النتيجة تتفق مع دراسات أخرى وجدت علاقة عكسية بين المغنيزيوم وهرمون جارات الدرق عند مرضى التحال الدموي [19, 21] ، كما أن التحليل متعدد المتغيرات بالنسبة ل هرمون جارات الدرق أظهر أن المغنيزيوم مرتبط بشكل مستقل معه بعد تعديل باقي العوامل ، وهذا يتفق مع دراسة [20] حيث وجد أن المغنيزيوم عامل ارتباط مستقل مع هرمون جارات الدرق لدى المرضى اليوريميائيين ، كما وجد بدراسة [19] علاقة عكسية هامة إحصائياً بين المغنيزيوم و هرمون جارات الدرق عند مرضى التحال الدموي

($r = -0.48$; $P < 0.001$) ، بينما لم تجد دراسة [22] أي علاقة بين المغنيزيوم وهرمون جارات الدرق لدى مرضى التحال الدموي . وتفسر هذه النتائج بأن عدة اضطرابات تساهم في تطور فرط نشاط جارات الدرق عند مرضى الداء الكلوي المزمن ، مثل نقص الكالسيوم ونقص الفيتامين D ، وارتفاع الفوسفور وارتفاع عامل نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23) ، و يعتبر الكالسيوم العامل الأهم في تفعيل المستقبل الحساس للكالسيوم (CaSR) في الغدة جارات

الدرق حيث يؤدي تفعيله الى تثبيط إفراز هرمون جارات الدرق، ويمكن للمغنيزيوم كذلك أن يفعل هذا المستقبل بكفاءة أقل من الكالسيوم ب 2- 3 مرات ، ولذلك فإن المغنيزيوم يمكن أن يكون له دوراً في تنظيم إفراز وهرمون جارات الدرق.

في هذه الدراسة وجد أن (62) مريضاً (75.6%) كانت لديهم قيم هرمون جارات الدرق ضمن المجال المقبول، بينما كانت هذه القيم أعلى من المجال المقبول لدى (13) مريضاً (16%)، بينما يدراسة [23] فقد كانت قيم هرمون جارات الدرق ضمن المجال المقبول لدى (39.1%) من مرضى التحال الدموي، بينما كانت هذه القيم أعلى من المجال المقبول لدى (29.7%)

الخلاصة: أظهرت هذه الدراسة ارتفاع مغنيزيوم المصل بشكل شائع لدى مرضى التحال الدموي حيث أظهرت وجود علاقة عكسية هامة إحصائياً بين المغنيزيوم وهرمون جارات الدرق لدى مرضى التحال الدموي.

Reference

- 1) Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease. results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007 Jan;71(1):31-8
- 2) De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(11):2762-9
- 3) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001 Oct;12(10):2131-8
- 4) Lee A, Belozeroff V, Song X, Diakun D, Goodman W. Costs of treatment and clinical events for secondary hyperparathyroidism. *Am J Pharm Benefits* 2013;5(2):e24-e35
- 5) Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 Mar;18(3):875-85. DOI: /10.1681/ ASN.2006070771
- 6) West SL, Swan VJ, Jamal SA. Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(Suppl1):S41-S47.
- 7) El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, et al. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: Role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int*. 2009;75:1297-1307
- 8) Champagne CM. Magnesium in hypertension, cardiovascular disease, metabolic syndrome, and other conditions: A review. *Nutr Clin Pract*. 2008;23:142-151.
- 9) Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: The Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7: 59-69
- 10) Kanbay M, Yilmaz MI, Apetrii M, et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol*. 2012;36:228-237.
- 11) Salem S, Bruck H, Bahlmann FH, et al. Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification. *Am J Nephrol*. 2012;35:31-39.

- 12) McGonigle RJ, Weston MJ, Keenan J, et al. Effect of hypermagnesemia on circulating plasma parathyroid hormone in patients on regular hemodialysis therapy. *Magnesium*. 1984;3:1–7.
- 13) Nilsson P, Johansson SG, Danielson BG: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 1984;37:25–29.
- 14) Navarro JF, Mora C, García J, Macía M, Gallego E, Chahin J, et al: Hypermagnesemia in CAPD. Relationship with parathyroid hormone levels. *Perit Dial Int* 1998;18:77–80.
- 15) Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, Martínez-Moreno JM, et al:: Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 282–289.
- 16) Oxford Textbook of Clinical Nephrology FOURTH EDITION. CHAPTER 115.P916.
- 17) Quitterer U, Hoffmann M, Freichel M, Lohse MJ. Paradoxical block of parathormone secretion is mediated by increased activity of G alpha subunits. *J Biol Chem* 2001; 276: 6763–6769.
- 18) Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 403–410.
- 19) Navarro JF, Mora C, Jimenez A, Torres A, Macia M, Garcia J. Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 43–48.
- 20) Ohya M, Negi S, Sakaguchi T, et al. Significance of serum magnesium as an independent correlative factor on the parathyroid hormone level in uremic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:3873–3878
- 21) Baradaran A, Nasri H: Correlation of serum magnesium with serum parathormone levels in patients on regular hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17:344–350.
- 22) Amir Mohammed El okely, Ahmed Ghareeb Menshawy, Mohamoud Hosny Zahran . Correlation between Serum Magnesium and Parathyroid Hormone in Hemodialysis Patients . *Benha medical journal, special issue (Internal medicine and Hepatology)*, 2020; vol. 37
- 23) Zuo L, Wang M; , for Beijing Blood Purification Quality Control and Improvement Center. Current status of maintenance hemodialysis in Beijing, China. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 May;3(2):167-169. doi: 10.1038/kisup.2013.6. PMID: 25018982; PMCID: PMC4089754