

## Aspekt genetyczny niedoboru magnezu *Genetic aspects of magnesium deficiency*

Mikołaj Kopeć, Daniel Głąbowski, Krystian Awgul, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

### Streszczenie

Magnez (Mg) jest jednym z pierwiastków kluczowych dla poprawnego działania naszego organizmu. Konsekwencje hipomagnezemii są bardzo niejednorodne. Objawiać się mogą jako niekontrolowane skurcze, zmęczenie mięśni, a także jako napady padaczkowe, śpiączka czy nawet zgon. Ważną rolę w regulacji homeostazy Mg odgrywiają nerki. Po filtracji kłębuszkowej tylko 20% Mg zostaje zreabsorbowane przez proksymalną część kanaliką krętego. 70% Mg jest reabsorbowane szlakami parakomórkowymi w grubym ramieniu części wstępującej pętli Henlego (TAL). Ostatni etap reabsorpcji (10%) Mg ma miejsce w dalszej części kanaliką krętego (DCT). Genetyczne przyczyny hipomagnezemii są bardzo zróżnicowane. Składają się na nie wady dominujące i recesywne. Lokalizacja poszczególnych genów jest ściśle określona, wszystkie znane geny kodują białka, których ekspresja ma miejsce w DCT i TAL. Określenie genów, których dotyczy mutacja, pozwoliło zrozumieć, które szlaki biochemiczne są zaangażowane w utrzymanie homeostazy Mg. Leczenie opiera się na suplementacji Mg, jednak pogłębianie wiedzy na temat patofizjologii tych defektów, może doprowadzić do odkrycia nowych kierunków terapii. (*Farm Współ 2017; 10: 153-157*)

Słowa kluczowe: magnez, mutacje, geny, DCT, TAL

### Summary

Magnesium (Mg) is one of the key elements for the efficient function of human organism. Consequences of hypomagnesemia are inhomogeneous when it comes to their intensification and can manifest themselves as cramps, muscle fatigue, seizure, coma or even death. Kidneys play important role in magnesium homeostasis. After glomerular filtration only about 20% of magnesium is reabsorbed by proximal convoluted tubes. 70% is reabsorbed by paracellular transport in thick ascending limb (TAL) of Henle's loop. Lastly about 10% of magnesium is reabsorbed in distal convoluted tube (DCT). Genetic causes of magnesium deficiency are very diverse. They consist of dominant as well as recessive mutations. Each gene localization is specific and concerns gene encoding proteins expressed in DCT and TAL. Discovery of mutated genes allowed us to understand biochemical pathways responsible for magnesium homeostasis. Treatment is based on magnesium supplementation, however deepening the knowledge on these defects may lead to the discovery of new treatment methods. (*Farm Współ 2017; 10: 153-157*)

Keywords: magnesium, mutations, genes, DCT, TAL

### Wprowadzenie

Magnez (Mg) jest jednym z pierwiastków kluczowych dla poprawnego działania naszego organizmu. Jest drugim najbardziej liczny kationem wewnątrzkomórkowym, który jest niezbędny do funkcjonowania ponad 600 enzymów, regulacji aktywności kanałów

jonowych i stabilizacji ujemnie naładowanych cząstek, takich jak ATP, ADP, DNA i RNA [1]. W osoczu znajduje się ok. 60 mg Mg, co stanowi niewielką część całości zmagazynowanej w naszym organizmie (24 g). Mimo że tylko około 65% osoczowego Mg jest biologicznie aktywna, to całkowity osoczowy poziom

magnezu jest głównym, używanym na co dzień parametrem mówiącym o gospodarce Mg u pacjenta [1].

Hipomagnezemia rozpoznajemy u pacjentów z osoczym stężeniem  $Mg \leq 0,61$  mmol/L lub  $\leq 1,5$  mg/dL, z kolei stężenia  $\leq 0,75$  mmol/L lub  $\leq 1,8$  mg/dL stanowią kryterium rozpoznania hipomagnezemia przedklinicznej [2,3]. Bezpośrednie konsekwencje hipomagnezemia są bardzo niejednorodne, jeśli chodzi o ich nasilenie. Objawiać się mogą jako skurcze, zmęczenie mięśni, a także jako napady padaczkowe, śpiączka czy nawet zgon. Dodatkowo ostra hipomagnezemia u kobiet w ciąży, może nieść za sobą konsekwencje w postaci malformacji płodu, co wykazano na modelu zwierzęcym [4]. Suplementacja siarczanem magnezu w ciąży jest jedną z metod leczenia zespołu pre eklampsji [5]. Jednostki chorobowe, takie jak choroba Parkinsona czy cukrzyca, także mogą przebiegać z hipomagnezemia.

Najnowsze doniesienia na temat homeostazy Mg pochodzą z badań nad mutacjami genetycznymi, które poprzez mechanizmy molekularne powodują hipomagnezemia. Przegląd ten traktuje o najważniejszych mutacjach genetycznych powodujących zaburzenia homeostazy Mg z punktu widzenia klinicznego, a także o dyskusji nad dotychczasowym zakresem wiedzy na temat dziedzicznych zespołów z hipomagnezemia.

## Homeostaza magnezu

Dzienna, zalecana ilość spożywanego Mg ustalana jest na podstawie wieku i płci, dla dorosłego mężczyzny wynosi 350 mg/dzień. Około 40% spożytego Mg jest wchłaniane w jelitach, choć w stanach niedoboru wydajność wchłaniania wzrasta nawet do 80%. Większość Mg spożywanego z pokarmem wchłaniana jest w jelicie czczym i krętym szlakiem parakomórkowym. Pozostała część może zostać wchłonięta poprzez nabłonek jelita grubego dzięki obecności kanału jonowego TRPM6 (ang. *transient receptor potential melastin type 6*), a następnie zostać dalej przetransportowana dzięki obecności cykliny CNNM4 (ang. *cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator 4*). Mg następnie dostaje się do krwioobiegu i zostaje dostarczony do komórek, wydany przez nerki lub zmagazynowany w kościach.

Ważną rolę w regulacji homeostazy Mg odgrywają nerki. Po filtracji kłębuszkowej tylko 10-25% Mg zostaje zreabsorbowane przez proksymalną część kanalika krętego (PCT – ang. *proximal convoluted tubes*). Następnie 50-70% Mg jest reabsorbowane szlakami

parakomórkowymi w grubym ramieniu części wstępującej pętli Henlego (TAL – ang. *thick ascending limb*) z udziałem białek – kładyn [6]. Ostatni etap reabsorpcji (5-10%) Mg ma miejsce w dalszej części kanalika krętego (DCT – ang. *distal convoluted tubule*) [7].

## Dziedziczna hipomagnezemia

Genetyczne przyczyny hipomagnezemia są bardzo zróżnicowane. Składają się na nie zarówno mutacje dominujące, jak i recesywne. Lokalizacja poszczególnych genów jest ściśle określona – wszystkie znane geny kodują białka, których ekspresja ma miejsce w DCT i TAL. Genetyczne przyczyny hipomagnezemia można podzielić, opierając się na podobnych objawach, nieprawidłowościach elektrolitowych i lokalizacji zmian patologicznych.

## Hipomagnezemia z hiperkalciurią

Hipomagnezemia z hiperkalciurią to grupa schorzeń, w których TAL jest niezdolne do reabsorpcji dwuwartościowych jonów. Fizjologicznie reabsorpcja jonów  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$  odbywa się poprzez parakomórkowe szlaki TAL. Transport ten jest zależny od przelnobłonnej różnicy potencjałów, a zatem jej zaburzenia będą go upośledzały. W dwóch z czterech typów zespołu Barttera różnica potencjałów jest obniżona, co może być związane z mutacjami w genach CASR, CLDN16 i CLDN19 [6]. Mechanizmy kompensacyjne w DCT mogą być zdolne do zapobieżenia hipomagnezemia (Bartter typu 1 i 2) lub hiperkalciurii (Bartter typu 4) [8]. Zespół Barttera typu 3 jest szczególną jednostką chorobową, w której uszkodzeniu ulega zarówno TAL, jak i DCT. Wymienione choroby mogą skutkować zarówno zwapnieniem nerek, jak i przewlekłą chorobą nerek, jednak zachorowalność i tempo progresji są różne dla każdej z nich [6,8].

Najczęstszą przyczyną hipomagnezemia z hiperkalciurią są mutacje w genach CLDN16 i CLDN19, kodujące białka kładyny. Mutacje te zakłócają wybiórczą przepuszczalność porów w połączeniach międzykomórkowych i upośledzają reabsorpcję  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$  w TAL [9].

## Hipomagnezemia podobna do zespołu Gitelmana

Zespół Gitelmana występuje z częstością 1:40 000 i jest najczęstszą genetyczną przyczyną hipomagnezemia [10]. Jest spowodowany przez recesywną mutację genu SLC12A3, który jest odpowiedzialny za kodowa-

nie kotransportera  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ , którego ekspresja zachodzi na błonie szczytowej DCT [11]. Zespół ten przebiega z objawami takimi jak parestezje, skurcze, a nawet zatrzymanie krążenia, które pojawiają się pod koniec pierwszej dekady życia [12,13].

W grupie hipomagnezemiai podobnych do zespołu Gitelmana mutacje dotyczą genów kodujących białka zaangażowane w transport jonów  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  i  $\text{Cl}^-$ , co zaburza różnicę potencjałów błony i tym samym upośledza reabsorpcję Mg w DCT [14]. Podejrzewa się, że za objawy odpowiedzialna jest atrofia DCT [15]. Niezależnie od przyczyny dysfunkcji, wszystkie hipomagnezemia z tej grupy prowadzą do zwiększonej reabsorpcji  $\text{Ca}^{2+}$  zarówno w proksymalnych, jak i dystalnych częściach nefronu, co skutkuje wystąpieniem niskim stężeniem wapnia w moczu [16]. Innymi objawami są obniżone ciśnienie i podwyższone poziomy aldosteronu, co wymusza sekrecję potasu, a następnie prowadzi do hipokaliemii, zasadowicy, wydłużenia odcinka QT i arytmii [12,17].

### Inne hipomagnezemie

Inne typy hipomagnezemiai o heterogennej genecie, mogą być skutkiem mutacji w genie TRPM6 odpowiedzialnym za kodowanie apikalnego transportera Mg w DCT. W tym wypadku charakterystyczne jest występowanie hipomagnezemiai izolowanej, bez objawów wynikających z zaburzeń gospodarki pozostałych jonów [18].

Zmienne objawy mogą też dotyczyć mutacji białek mitochondriów komórek TAL i DCT. Wynika to z wysokiego zapotrzebowania energetycznego tych komórek. Mechanizm patofizjologiczny, w wyniku którego mutacje te prowadzą do hipomagnezemiai, nie został jednoznacznie wytłumaczony, a objawy mogą być różne w zależności od części mitochondrium i tkanki, której komórek dotyczą [19].

Istnieją także rzadsze typy hipomagnezemiai. Mutacja w genie EGF powoduje aktywację nabłonkowego kanału  $\text{Mg}^{2+}$ , co skutkuje zwiększoną utratą Mg [20]. Mutacja w genie HNF-1-B zaburza funkcje cewek, a w następstwie zakłóca gospodarkę jonów magnezu [21]. Z kolei mutacje w PCBD1 są odpowiedzialne za hipomagnezemia w mechanizmie upośledzenia aktywacji białek z rodziny HNF [22]. Do hipomagnezemiai mogą także doprowadzić mutacje w genie kodującym Na-K ATPazę, gdyż odpowiedzialna jest ona, za dostarczenie energii niezbędnej do aktywnego transportu jonów magnezu [22]. Mutacje w genie CNNM2 także

mogą powodować hipomagnezemia w mechanizmie, który wciąż wymaga wyjaśnienia [23].

### Leczenie

Dożylna lub doustna suplementacja Mg jest jedyną dostępną metodą leczenia hipomagnezemiai. W przypadku ostrych, objawowych hipomagnezemiai doustne podanie Mg jest bardzo istotne. U dorosłych, stosuje się 0,8-1,2 g  $\text{Mg}^{2+}$  w pierwszych 24 h, a następnie podaje się 0,4-0,6 g/dzień przez 3-4 dni [24]. W przypadku nieostrej hipomagnezemiai wystarczające jest stosowanie 3 dawek po 120 mg dziennie [25]. W wyniku tej suplementacji i wzrostu osoczkowego poziomu Mg objawy hipomagnezemiai takie jak padaczka i wtórna hipokalcemia ulegają znacznemu złagodzeniu, mimo że prawidłowy poziom osoczkowego Mg jest rzadko osiągnięty [26]. Osiągnięcie pełnej normalizacji poziomów Mg utrudniają żołądkowo-jelitowe efekty uboczne związane z jego doustną suplementacją. Wyższe dawki doustnie podawanego Mg, mogą być szkodliwe z uwagi na występującą po nich intensywną biegunkę [10]. Zalecaną formą suplementacji doustnej jest stosowanie chlorku i glicerofosforanu magnezu, zamiast tlenku i siarczanu magnezu, a także preparatów organicznych (cytrynian, asparaginian) [10].

Z uwagi na to, że hipomagnezemiai często towarzyszy hipokaliemia, można rozważyć leczenie z udziałem blokerów receptora aldosteronowego lub blokerów nabłonkowego kanału sodowego, jednak leczenie to należy prowadzić ostrożnie zwłaszcza u dzieci, gdyż terapia ta będzie zakłócała reabsorpcję sodu w nerkach [27]. Warto także dodać, że napady padaczkowe są znanym skutkiem genetycznie uwarunkowanych hipomagnezemiai i w pierwszej kolejności wynikają z defektu genetycznego, a dopiero później z niedoboru Mg. W związku z tym stosowanie leków przeciwdrgawkowych, takich jak kwas walproinowy lub fenobarbital jest korzystne [28].

### Przyszłość – co dalej, a co teraz?

Podsumowując, rozpoznanie różnych, genetycznie uwarunkowanych hipomagnezemiai, pomogło zrozumieć istotną rolę nerki, a w szczególności TAL i DCT w utrzymaniu homeostazy Mg. Na podstawie zwiększonego wydalania Mg przez nerki, w połączeniu z rodzinnym występowaniem i całą gamą dodatkowych objawów, możliwe jest stwierdzenie, czy dana hipomagnezemia ma podłoże genetyczne i wstępne określenie, do jakiej grupy defektów należy. Określenie

genów, których dotyczy mutacja i kodowanych przez nie białek, pozwoliło zrozumieć które szlaki biochemiczne są zaangażowane w utrzymanie homeostazy Mg. Hipomagnezemia z hiperkalciurią jest często objawem defektu w obrębie TAL, podczas gdy defekt w hipomagnezemia podobnej do zespołu Gitelmana dotyczy DCT. Leczenie opiera się na suplementacji Mg, jednak pogłębianie wiedzy na temat patofizjologii tych defektów, może doprowadzić do odkrycia nowych kierunków terapii w przyszłości. Istotne jest także precyzyjne wyjaśnienie mechanizmów, w których mutacje odpowiedzialne za wady mitochondriów powodują hipomagnezemia.

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Mikołaj Kopec

Katedra i Zakład Fizjologii PUM

Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

✉ pawand@poczta.onet.pl

### Piśmiennictwo

1. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95:1-46
2. Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med.* 1990;29:36872.
3. Chernow B, Bamberger S, Stoiko M i wsp. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest.* 1989;95:3917.
4. Schlegel RN, Cuffe JS, Moritz KM, Paravicini TM. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta.* 2015;36:750-8.
5. Hall DG. Serum magnesium in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1957;9:158-62.
6. Hou J, Goodenough DA. Claudin-16 and claudin-19 function in the thick ascending limb. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:483-8.
7. Brunette MG, Vigneault N, Carriere S. Micropuncture study of magnesium transport along the nephron in the young rat. *Am J Physiol* 1974;227:891-6.
8. Jeck N, Schlingmann KP, Reinalter SC i wsp. Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R782-95.
9. Yu AS. Claudins and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:11-9.
10. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;3:22.
11. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ i wsp. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996;12:24-30.
12. Foglia PE, Bettinelli A, Tosetto C i wsp. Cardiac work up in primary renal hypokalaemia-hypomagnesaemia (Gitelman syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1398-1402.
13. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ i wsp. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* 2001;59:710-7.
14. McCormick JA, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Compr Physiol.* 2015;5:45-98.
15. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW i wsp. Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2005;115:1651-8.
16. Loffing J, Vallon V, Loffing-Cueni D i wsp. Altered renal distal tubule structure and renal Na<sup>(+)</sup> and Ca<sup>(2+)</sup> handling in a mouse model for Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2276-88.
17. Topol EJ, Lerman BB. Hypomagnesemic torsades de pointes. *Am J Cardiol.* 1983;52:1367-8.
18. Walder RY, Landau D, Meyer P i wsp. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet.* 2002;31:171-4.
19. Belostotsky R, Ben-Shalom E, Rinat C i wsp. Mutations in the mitochondrial seryl-tRNA synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis, HUPRA syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011;88:193-200.
20. Groenesteghe WM, Thébaud S, van der Wijst J i wsp. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2007;117:2260-7.
21. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA i wsp. HNF1B Mutations Associate with Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1123-31.
22. Ferré S, de Baaij JHF, Ferreira P i wsp. Mutations in PCBD1 Cause Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:574-86.

23. Arjona FJ, de Baaij JHF, Schlingmann KP i wsp. CNNM2 Mutations Cause Impaired Brain Development and Seizures in Patients with Hypomagnesemia. *PloS Genetics*. 2014;10:e1004267.
24. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4:195-206.
25. Gullestad L, Oystein Dolva L, Birkeland K i wsp. Oral versus intravenous magnesium supplementation in patients with magnesium deficiency. *Magnes Trace Elem*. 1991;10:11-6.
26. Schlingmann KP, Sassen MC, Weber S i wsp. Novel TRPM6 mutations in 21 families with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3061-9.
27. Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other saltlosing tubulopathies. *Nephron Physiol*. 2006;104:p73-8.
28. Cross JH, Arora R, Heckemann RA, Gunny R, Chong K, Carr L, Baldeweg T, Differ AM, Lench N, Varadkar S i wsp. Neurological features of epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55:846-56.