

Terápiarefrakter hipomagneziémia rendezése SGLT-2-gátló-terápiával 2-es típusú cukorbetegünkönél – esetbemutató

Horváth Marcell dr., Wittmann István dr., Kun Szilárd dr.

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ és Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum

Kulcsszavak

- 2-es típusú cukorbetegség
- hipomagneziémia
- magnéziumpótlás
- SGLT-2-gátló

Összefoglalás

A 80 éves kettes típusú diabetes mellitus miatt kezelt férfi beteget az elmúlt években számos alkalommal hospitalizáltuk nagy mennyiségű, per os pótlás ellenére parenterális pótlást is igénylő hipomagneziémia miatt. A T2DM miatt eszkaláció céljából kezdett SGLT-2-gátló-terápiát követően a korábban konzekvensen észlelt (0,59–0,72 mmol/l) hipomagneziémia jelentős és tartósan bizonyuló rendeződését észleltük (0,78–0,83 mmol/l). A T2DM-ben gyakoribb a hipomagneziémia, különösen akkor, ha metformin-kezelésben is részesülnek, a hipomagneziémia pedig az inzulinrezisztencia növelésén keresztül ronthatja a szénhidrát-anyagcserét, az SGLT-2-gátlóval történő kezelés erre az ördögi körre adhat megoldást.

Key words

- magnesium deficiency
- SGLT-2 inhibitor
- supplementation using magnesium
- type 2 diabetes mellitus

Therapy refractory magnesium deficiency of a type 2 diabetic patient was corrected by SGLT-2 inhibitor therapy – a case report.

The 80-year-old male patient, treated for type 2 diabetes mellitus, has been hospitalized repeatedly in the recent years due to magnesium deficiency, which required parenteral supplementation beside the significant oral supplementation. After starting SGLT-2 inhibitor therapy due to T2DM, we observed a significant

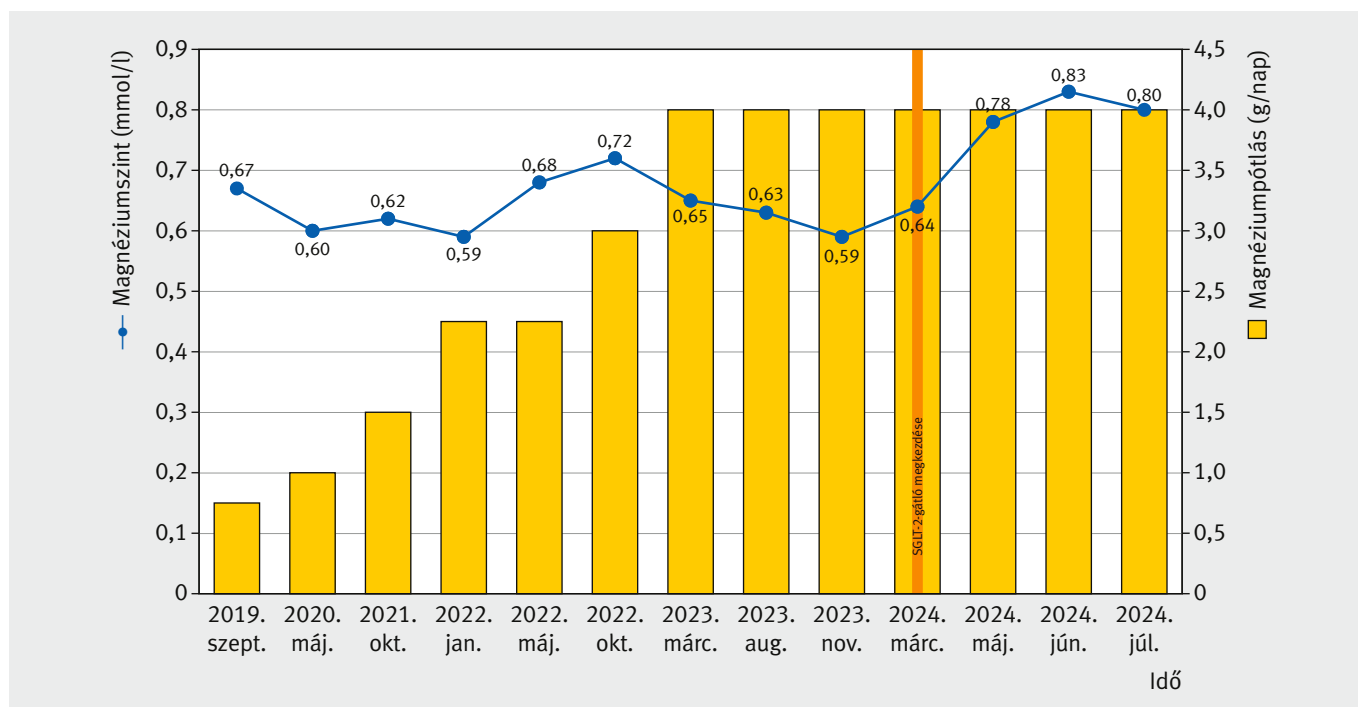
and sustained correction of the magnesium deficiency. Magnesium deficiency is more common in T2DM, especially in patients also receiving metformin treatment. Magnesium deficiency can worsen carbohydrate metabolism by increasing insulin resistance. Treatment with SGLT-2 inhibitors offers a solution to this vicious cycle.

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók (SGLT-2-gátlók) 2012-ben való megjelenése az antidiabetikus terápia egy új korszakát hozta el. Az elmúlt évek során sok tanulmány középpontjában állt ennek a gyógyszercsoportnak a vizsgálata. Jelenlegi tudásunk szerint használatuk alapvetően biztonságna mondható, alkalmazási területük pedig az elmúlt tizenkét év során a 2-es típusú diabetes mellituson túlmutatóan olyan jelentős méretű betegpopulációban is bizonyított, mint az idült vesebetegségben vagy az idült szívelégtelenség valameny nyi formájában szenvedők.^{1,2,3,17} A jelen esetbemutatusunk egy szintén kedvező, kevésbé ismert hatásra világít rá,

a terápiarefrakter hipomagneziémia SGLT-2-gátló-kezelés melletti tartós rendeződési lehetőségére utal.^{4,5}

ESETBEMUTATÁS

Egy 80 éves, a IIIb-IV. stádium határon lévő idült vesebeteg, orális antidiabetikummal kezelt, 2-es típusú diabetes mellitus miatt már két évtizede gondozott férfi betegünk anamnéziséből hipotireózis miatti szubsztitúció, tüdőembólia miatt apixabannal való antikoagulálás és az elmúlt hat évben nagy mennyiségű per os pótlás ellenére



1. ábra. Betegünk magnéziumszintjei az elmúlt években

A narancssárga függőleges vonal jelzi az SGLT-2-gátló megkezdését. A feltüntetett értékek között a parenterális pótlást követő kontrollértékek nem szerepelnek.

perzisztáló hipomagneziemia miatti több alkalommal történt hospitalizáció emelendő ki. A beteg szénhidrát-anyagcseréje megelőzően metformin-monoterápiával egyensúlyban volt, azonban romló HbA_{1c} miatt az OAD-kezelés eszkalációja céljából SGLT-2-gátló terápia is indult. Az elmúlt években ezzel párhuzamosan a betegnek tartós hipomagneziemiáját észleltük, szájon át történő pótlást kezdtünk, melyre átmenetileg javult, de célérték alatt maradt a magnéziumszintje a további dózisémelések ellenére is.

A hipomagneziemia háttérében a pajzsmirigy funkciózavara kizárható volt, a beteg diuretikus terápiában nem részesült, illetve gyógyszerbevitellel vagy gyógyszerfelszívódással kapcsolatos probléma sem merült fel. Lehetséges etiológiaként maga a cukorbetegség, a metformin-szedés és az idült vesebetegség merült fel. Egy kohorszvizsgálat szerint a metformin jelentősen, majdnem négyszeresére növeli a hipomagneziemia előfordulását.⁶

A beteg hospitalizációi során a több alkalommal adott intravénás infúziós terápiát követően a beteg magnéziumszintje átmenetileg normalizálódott, azonban az egy hónappal későbbi laborkontrollok során a korábbi bival megegyező, alacsony szintet észleltünk (1. ábra). Mindez nagy dózisz, per os magnéziumpótlás ellenére történt (napi 4×1 g magnézium-oxid és magnézium-citrát formájában).

Betegünkénél célérték feletti HbA_{1c} miatt az OAD-kezelés eszkalációja részeként kezdtünk idén márciusban dapagliflozint, melynek szedését követően a magnéziumszint tartós és hatékony rendeződését észleltük, és amelyet követően további parenterális pótlást már nem igényelt. Más új gyógyszert nem kezdtünk, az addigi gyógyszeres terápiájában más változtatást nem eszközöltünk, a per os magnézium dózisében tovább nem emeltünk.

PATOFIZIOLÓGIA

A magnézium-homeosztázis két legfontosabb szervrendszere a bélrendszer és a kiválasztó rendszer. A per os bevitt magnézium körülbelül fele szívódik fel, míg egy nap a vesén keresztül a filtrált magnézium túlnyomó többsége, mintegy 95%-a reabszorbalódik, elsősorban a proximális tubulusban és a vastag felszálló Henle-kacson keresztül.¹⁸

A hipomagneziemia gyakran társul olyan betegségekkel, amelyek a magnézium bélben történő felszívódását akadályozzák (pl. malabszorpciós szindrómák, hasmenéses állapotok), továbbá maga az idült vesebetegség is hajlamosít hipomagneziemiára a magnézium-reabszorpció károsodásán és így a magnézium vizelettel történő fokozott vesztesén keresztül. Végstádiumú vesebetegek esetén a magnéziumkiválasztás is jelentősen fokban beszűkül, akik így ellenben hipermagneziemiára hajlamosak.^{15,18}

Akkor beszélünk hipomagneziemiáról, ha a vérszint $0,7$ mmol/l alatti.⁷ Diagnózisa a laboratóriumi meghatározáson alapszik, azonban fontos figyelembe venni a tüneteket is, mint a gyengeség, az izomgörcsök, a remegés, az aritmiák okozta palpációérzés, továbbá súlyos magnéziumhiány esetén görcsroham, tetánia, malignus kamrai ritmuszavarok.¹⁸

A hipomagneziemia növeli az inzulinrezisztenciát,⁸ mivel:

1. Csökkenti az inzulinszekréciót a gátolt ATPáz-, PKC- és glükokináz-aktivitáson, valamint a csökkent sejtmembrán-depolarizáción keresztül.
2. Gátolja az inzulin jelátvitelét, mivel fokozza a szubklinikus gyulladást és az oxidatív stresszt, melyek mitokondriális diszfunkcióhoz és az inzulin receptorához kötődésének csökkenéséhez vezetnek.

A hipomagneziemia növeli az inzulinrezisztenciát és az átlagpopulációhoz képest a hipomagneziemia jelentősen magasabb incidenciát mutat 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben.⁹ Egy retrospektív tanulmány szerint a 2-es típusú cukorbetegek között a nőkben kétszer gyakoribb a hipomagneziemia, továbbá a hipomagneziemiás 2-es típusú cukorbetegekben a vesefunkció gyorsult romlását figyelték meg.^{9,10}

Két randomizált, kettős vak tanulmány szerint is a magnézium fontos oka és kezelési szempontja a 2-es típusú cukorbetegségnek, a javuló magnéziumszint ugyanis javítja az inzulinérzékenységet és így a glikémiás állapotot.^{11,12}

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat igazolta az empagliflozin kardiovaszkuláris és összemortalitást csökkentő hatását. Ebben szerepe lehet a jelenlegi esetbemutatusunk során ismertetett, a cukorbetegséggel gyakran együtt járó hipomagneziemia effektív és tartós javulását okozó SGLT-2-gátló-kezelésnek is.¹³

Összességében elmondható, hogy a hipomagneziémia az inzulinrezisztencia fokozása révén hajlamossá teszi a cukorbetegségre, cukorbetegségben jelentősen gyakoribb a hipomagneziémia előfordulása, azonban az SGLT-2-gátlók a javuló szénhidrátháztartás mellett a magnéziumszintet is növelik, amit az SGLT-2-gátlók pleiotrop hatásának nevezhetünk.^{14,15}

HATÁSMECHANIZMUS

Az SGLT-2-gátló-kezelésre javuló, korábban terápia-refrakter hipomagneziémia javulásának mechanizmusa többkomponensű lehet. A vese fő működési egységén, a nephronon belül a tubulusokon végighaladva az alábbi hatásmechanizmusokat feltételezik: a proximális tubulusban a csökkent nátrum-glükóz visszaszívás hatására megnő az intraluminális elektromos potenciál, ami a magnézium reabszorpcióját elősegíti.

Továbbá, az SGLT-2-gátlók az extracelluláris volumen csökkentése révén a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszert aktiválják és az akut angiotenzinszekréció javítja a magnézium visszaszívását.¹⁵

Emellett az SGLT-2-gátlók kezdeti alkalmazásakor okozott kismértékű eGFR-csökkenés a magnéziumszint csökkent kiválasztását eredményezi, hosszú távon pedig a tubuloglomeruláris feedback javulásán keresztül növeli az arteriola afferens tónusát.¹⁶

Egyéb mechanizmusokon keresztül az SGLT-2-gátlók növelik a magnézium reabszorpcióját, megváltoztatják a magnézium-transzporterek működését a vesében és a bélrendszerben, a tubulusok magnézium-reabszorpcióért felelős szegmensének hipertrófiáját okozzák és

megváltoztatják a magnézium reabszorpciójáért felelős jelátviteli utakat.¹⁵

Az, hogy az SGLT-2-gátlót nem diabéteszes, hipomagneziémiás betegekben is alkalmazni lehessen, egyelőre további kutatást igényel, azonban a DAPA-HF vizsgálat óta ismert, hogy az SGLT-2-gátlóval kezelt, nem diabéteszes betegekben nem volt gyakoribb az adverz események száma, így a nem diabéteszes betegekben is biztonságosnak mondhatók.¹⁷

Egy metaanalízis már 2016-ban igazolta, hogy az SGLT-2-gátlók a normál vesefunkciójú, 2-es típusú diabéteszes betegekben javítják a hipomagneziémiát.⁶

MEGBESZÉLÉS

Esetünkben az addig metformin-monoterápián lévő T2DM-es, évek óta parenterális pótlást indokló, terápia-refrakter, hipomagneziémiás betegünknek OAD-eszkaláció céljából indítottunk SGLT-2-gátló-terápiát.

Hipomagneziémiára hajlamosító tényezőként a cukorbetegsége, a metformin szedése és az idült vesebetegsége szerepelhetett.

A hipomagneziémia jelentőségét a kardiális és neuromuszkuláris tüneteken és panaszokon túl az adja, hogy az inzulinhatás károsításán keresztül tovább rontja a szénhidrát-anyagcserét, továbbá irodalmi adatokat szerint a hipomagneziémiás idült vesebetegek gyorsult vese-funkció-romlása volt várható.

Betegünknel az SGLT-2-gátló-terápiát követően észleltük a hipomagneziémia prompt és tartós rendeződését, amit követően további parenterális pótlásra nem szorult.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; HbA_{1c}: hemoglobín A_{1c}; OAD: orális antidiabetikum; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Nelinson DS, Sosa JM, Chilton RJ: SGLT-2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *J Osteopath Med* 2021; 121(2): 229-239. doi:10.1515/jom-2020-0153
2. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al.: Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int* 2024; 105(4): 684-701. doi:10.1016/j.kint.2023.10.016
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.: 2023 focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
4. Shah CV, Sparks MA, Lee CT: Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and magnesium homeostasis: A review. *Am J Kidney Dis* 2024; 83(5): 648-658. doi:10.1053/j.ajkd.2023.11.006
5. Tang H, Zhang X, Zhang J, et al.: Elevated serum magnesium associated with SGLT-2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2016; 59(12): 2546-2551. doi:10.1007/s00125-016-4101-6
6. Chen F, Mangano KM, Garelnabi M, et al.: Associations among diabetes medication use, serum magnesium, and insulin resistance in a cohort of older Puerto Rican adults. *Am J Clin Nutr* 2024; 119(6): 1523-1532. doi:10.1016/j.ajcnut.2024.04.005
7. Pham PC, Pham PM, Pham SV, et al.: Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(2): 366-373. doi:10.2215/CJN.02960906
8. de Sousa Melo SR, Dos Santos LR, da Cunha Soares T, et al.: Participation of magnesium in the secretion and signaling pathways of insulin: an updated review. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200(8): 3545-3553. doi:10.1007/s12011-021-02966-x
9. Pham PC, Pham PM, Pham PA, et al.: Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Nephrol* 2005; 63(6): 429-36. doi:10.5414/cnp63429
10. Sheehan JP: Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Magnes Trace Elem* 1991; 10(2-4): 215-219.
11. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, et al.: Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab* 2015; 41(3): 202-207. doi:10.1016/j.diabet.2015.03.010
12. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F: Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1147-1152. doi:10.2337/diacare.26.4.1147
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
14. Ray EC, Boyd-Shiawski CR, Liu P, et al.: SGLT-2 Inhibitors for treatment of refractory hyponmagnesemia: A case report of 3 patients. *Kidney Med* 2020; 2(3): 359-364. doi:10.1016/j.xkme.2020.01.010
15. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ et al.: Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle? *Diabetes* 2016; 65(1): 3-13. doi:10.2337/db15-1028
16. Thomson SC, Vallon V: Renal effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors. *Am J Cardiol* 2019; 124(1): S28-S35. doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.027
17. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.: DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
18. Adomako EA, Yu ASL: Magnesium disorders: Core curriculum 2024. *Am J Kidney Dis* 2024; 83(6): 803-815. doi:10.1053/j.ajkd.2023.10.017