MAGNÉZIUM PÓTLÁS JELENTŐSÉGE GYERMEKKORI ATÓPIÁS ASTHMA BRONCHIALEBAN

Ph.D. tézis

Bede Olga M.D.
Szegedi Orvostudományi Egyetem
Gyermekklinika és Gyermekegészségügyi Központ
Szeged
2008.

BEVEZETÉS

A légúti asztmát változó és reverzibilis légúti obstrukció, sokféle stimulusra adott bronchiális hiperreaktivitás jellemzi. A légutakban számos gyulladásos sejt, mint pl.: masztocita, alveoláris makrofág, eozinofil, bazofilsejt, neutrofil granulocita, limfocita, thrombocita található. Ezek a sejtek mediátorokat termelnek, melyek komplex módon interakcióba lépnek egymással és létre hozzák az asztmára jellemző patofiziológiás jellegzetességeket.

Az asztmára a nem vagy alig kompenzált oxidatív stressz jellemző, amely krónikus gyulladással, sejtmembrán és receptor károsodással jár. Oxidatív stressz okozta károsodás akkor lép fel, ha *1:* a szabadgyökök képződése excesszív vagy *2:* az antioxidáns kapacitás alacsony.

Ad 1. A gyulladásos sejtek és az epithelsejtek stimulusok hatására reaktív oxigén metabolitokat termelnek. Az oxigén inkomplett redukciójából származó szuperoxid szuperoxid-dizmutáz hatására gyorsan hidrogén-peroxiddá alakul át, amely Fe^{2+} és szuperoxid jelenlétében hidroxil gyököt képez. Az utóbbi erőteljes membránkárosító molekula. Az oxigén metabolitok a környezetükben lévő sejteket újabb oxigén metabolitok termelésére serkentik.

Ad 2. Számos antioxidáns védelmi mechanizmus létezik. Ezek közé enzimek (szuperoxid-dizmutáz, kataláz, glutathion-peroxidáz), metabolitok tartoznak. A vörösvértestekben az anaerob glikolízis során glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz hatására a glukóz-6-foszfát oxidációja következik be, NADP redukciója mellett. A NADP-ből NADPH képződik, amely redukálja az oxidált glutathiont (GSSG) és képződik belőle redukált glutathion (GSH). Ha csökken a vörösvértestekben a NADP szintézis, csökken a GSSG-GSH átalakulás és a sejt védekezése az oxidatív stresszel szemben.

A glukóz glukóz-6-foszfáttá történő átalakulást katalizáló hexokináz, a GSH szintézist katalizáló glutamát-cisztein-ligáz és glutathion-szintetáz aktivitása

magnézium dependens folyamat. Magnézium deficiencia súlyos biokémiai funkciózavarokhoz vezet. Az egyik legfontosabb mechanizmus, amellyel a hipomagnezémia fokozza a sejt sérülékenységét az oxidatív stresszel szemben, a redukált glutathion depléciója.

A vörösvértestek magnézium koncentrációja inverz korrelációt mutat a vizelettel ürített magnéziummal, így a vizelettel ürített magnézium koncentráció felvilágosítást ad az intracelluláris magnézium koncentrációra.

CÉLKITŰZÉS

Elsődleges célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, vajon a Mg deficiencia megállapítható-e a csökkent magnézium ürítés alapján, és a 12 hetes per os magnézium szupplementáció milyen hatással van a magnézium státuszra, a bronchodilatátor igényre stabil asthma bronchialéban szenvedő gyermekekben. Továbbá, vizsgáltuk ugyanebben a beteg populációban, hogy a hosszantartó magnézium szupplementáció milyen hatással van a vörösvértestek redox rendszerére. Ezek randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, prospektív tanulmányok voltak.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

12 héten át alkalmazott magnézium szupplementáció magnézium homeosztázisra gyakorolt hatását vizsgálatuk 89 atópiás asthma bronchialéban szenvedő 4-16 éves (62 fiú, 27 lány) betegben. A GINA klasszifikáció szerint enyhe és közepesen súlyos, perzisztáló asztmások voltak. Valamint ugyanazon protokoll szerint vizsgáltuk 40 (28 fiú, 12 lány), 4-16 éves, közepesen súlyos, perzisztáló atópiás asztmás gyermekben a hosszantartó magnézium szupplementáció hatását a vörösvértestek redox rendszerére.

Az asztma diagnózisát a klinikai tünetek, légzésfunkció, bőrpróba, emelkedett össz-IgE, nem-specifikus bronchus provokációval igazolt bronchiális hiperreaktivitás és a reverzibilitás igazolására szolgáló broncholízis teszt alapján állítottuk fel.

A bevonási kritériumok az alábbiak voltak: asztmájuk >6 hónapja fennállt, étrendjükön nem változtathattak, a 4-hetes bevezető periódusban magnézium tartalmú szereket nem kaphattak, nehézlégzés, zihálás esetén rövid-hatású béta2-mimetikumot használhattak, inhalációs szteroidot vagy más asztma-ellenes szert sem kaphattak, szérum magnézium szintjük ≤ 0.83 mmol/l volt. A vizsgálati periódus 12 hétig tartott. 4 hetente történtek a kontroll vizsgálatok. Ekkor kapták meg a

következő 4 hetes periódusra elegendő placebót vagy magnézium tartalmú kapszulákat a randomizált, kettős-vak protokoll előírás szerint. 7 éves kor alatt 200 mg, 7 éves kor felett 290 mg magnézium citrátot illetve 260 mg glukózt, mint placebot tartalmazó kapszulákból esténként egyet kellett bevenniük. Szükség esetén rövid-hatású béta2-mimetikumot alkalmazhattak. Megfigyelési naplót vezettek, melybe naponta pontosan beírták a bronchodilatátor dózisát és a tüneti score-okat.

A vizsgálati periódus elején és végén vérvétel történt az alábbiakra: szérum össz-és szabad-magnézium, teljes vér oxidált és redukált glutathion, oxihaemoglobin, methaemoglobin, hemichrom valamint plazma haemoglobin, bilirubin, oxihaemoglobin, methaemoglobin és hemichrom meghatározásokra és 24 órás vizeletgyűjtés Mg meghatározásra. Minden egyes kontroll során légzésfunkciós és fizikális vizsgálat is történt.

Eredmények

Magnézium státusz enyhe és közepesen súlyos asztmásokban

A 12 hetes kezelési periódus végére mindkét csoportban valamint a placebóval és magnéziummal kezeltekben egyaránt szignifikánsan emelkedett a szérum össz-magnézium koncentrációja. Az enyhe asztmásokon belül a magnézium csoportban ez a növekedés statisztikailag jelentősebb volt, mint a placebo csoportban.

A szérum szabad magnézium koncentrációja szignifikáns csökkenést mutatott klinikai relevancia nélkül a 12 hetes kezelés végén a magnéziummal kezelt csoportban, az enyhe asztmások között.

A 24-órás vizelet magnézium tartalma az enyhe asztmásokban nem változott szignifikánsan egyik csoportban sem. A közepesen súlyos, perzisztáló asztmások között a magnéziummal kezeltek csoportjában szignifikánsan emelkedett a vizelet magnézium szintje, míg a placebóval kezeltekben szignifikánsan csökkent.

FEV1 változás, bronchodilatátor használat, tüneti score változás enyhe és közepesen súlyos asztmásokban

Mindkét csoportban szignifikánsan javult a FEV1 a 12 hetes kezelési periódus végére mind a magnéziummal, mind pedig a placebóval kezeltek között. Ugyanazt a légzésfunkciós javulást a placebo csoportokban a szignifikánsan gyakoribb béta2-mimetikum használattal lehetett elérni. A nappali tünetek szignifikáns enyhülését lehetett tapasztalni a 8. hét végén a magnéziummal kezeltek csoportjában a közepesen súlyos asztmásokban, ami megmaradt a 12. héten is.

VÁLTOZÁS A REDOX RENDSZERBEN

Redukált és oxidált glutathion koncentrációk a vérben

A magnéziummal kezeltek csoportjában szignifikánsan emelkedett a GSH szintje a 12. hét végére. A GSSG koncentráció nem változott szignifikánsan sem a magnéziummal, sem pedig a placebóval kezeltek csoportjában.

Glutathion stabilitási teszt

A GSH stabilitási teszt megmutatta a vörösvértestek reziduális GSH kapacitását akut oxidatív stressz hatására, *in vitro* körülmények között, melyet acetil-fenil-hidrazinnal (APH) végeztünk. A reziduális GSH tartalom 42% volt a vizsgálati periódus elején, amely szignifikáns csökkenést mutatott a 12 hetes periódus végén végzett APH teszt során. Ez a csökkent antioxidáns kapacitásra és az oxidatív stresszre való fokozott szenzitivitásra utalt.

Oxidációs haemoglobin származékok a plazmában

A plazma oxihaemoglobin koncentrációja nem változott szignifikánsan, a methaemoglobin, hemichrom és bilirubin értékek szignifikánsan csökkentek a 12 hetes kezelési periódus végére mindkét csoportban.

Haemoglobin koncentrációk teljes vérben és plazmában

A plazma haemoglobin szintek eltérő mértékben, de szignifikánsan csökkentek, ezzel párhuzamosan a teljes vér haemoglobin koncentrációja szignifikánsan emelkedett mind a magnéziummal kezeltek, mind pedig a placebóval kezeltek csoportjában.

Oxihaemoglobin, methaemoglobin és hemichrom koncentrációk teljes vérben

Az oxihaemoglobin, methaemoglobin és hemichrom szintek mérése a GSH meghatározás után történt. Nem volt szignifikáns eltérés a kezdeti értékhez viszonyítva egyik csoportban sem. Az APH-val végzett *in vitro* akut oxidatív stresszt követően az oxihaemoglobin koncentráció jelentősen csökkent mindkét csoportban. A methaemoglobin szint magasabb volt a magnéziummal, mint a placeboval kezeltekben. Nem változtak jelentősen a hemichrom értékek egyik csoportban sem (kivéve a placebo csoportban észlelt emelkedő tendenciát).

Lineáris regresszió analízis a plazma haemoglobin koncentráció és methaemoglobin, hemichrom értékek között

Az analízis pozitív korrelációt mutatott a szignifikánsan csökkent plazma methaemoglobin, hemichrom és a jelentősen csökkent haemoglobin értékek között a magnéziummal kezeltek csoportjában a 12 hetes periódus végén.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az enyhén és közepesen súlyos, perzisztáló asztmás gyermekekben, akik normál diétát tartanak a szérum össz-, szabad magnézium szintek illetve a vizelettel ürített Mg koncentrációk a normál tartomány alsó értékéhez közeliek.
2. A szérum magnézium szintek meghatározása önmagában nem elégséges a magnézium státusz korrekt jellemzésére.
3. A 24 órás vizelet magnézium tartalmának meghatározása fontos és egyszerű módszer a magnézium deficit megítélésére.
4. Magnézium deficienciát lehetett detektálni a mérsékelten súlyos, perzisztáló asztmásokban, akik *pro renata* rövid-hatású béte2-mimetikumot használtak asztmás tünetek esetén.
5. A szignifikánsan gyakrabban használt rövid-hatású béta2-mimetikum eredményezte a FEV1 javulását a placebo csoportban a vizsgálat későbbi fázisában.
6. A magnéziummal kezeltek csoportjában szignifikánsan kevesebb rövid-hatású béta2-mimetikumot igényeltek a betegek.
7. A nappali tünetek mérsékelt javulását lehetett megfigyelni a 12 hetes periódus alatt a magnéziummal kezeltekben.
8. A vörösvértestek GSH kapacitása 42% körüli a mérsékelten súlyos, perzisztáló asztmásokban.
9. A redukált glutathion koncentráció szignifikánsan emelkedett a magnézium szupplementáció hatására, jelezve, hogy olyan kompenzatórikus mechanizmusok aktiválódtak, amelyek biztosítják a normál GSH szint fenntartását a mérsékelten súlyos, perzisztáló asztmásokban.
10. A plazmában zajló biokémiai események érzékeny mutatói a redox rendszerben bekövetkezett változásoknak. A magnéziummal kezelt betegekben a plazma haemoglobin koncentráció szignifikáns csökkenése pozitív korrelációt mutatott a plazma methaemoglobin és hemichrom értékeivel. Ez a magnézium jótékony hatásával hozható összefüggésbe.

Általánosságban elmondható, hogy a magnézium szupplementáció hatásosan befolyásolja az asthma bronchialében kialakuló Mg deficienciát és annak következményeit.