

Averin E. E.¹, Nikitin A. E.¹, Pozdnyak A. O.², Fedorova E. L.³, Zhuk V. S.⁴, Davydov S. I.⁵, Fridman I. L.⁶, Kompaniets O. G.⁷, Kirpichnikova N. V.⁸, Dudarenkova M. R.⁹, Ginzburg M. L.¹⁰, El Sharif M. A.¹¹, Martemyanova E. G.¹², Sozykin A. V.¹³

¹ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁴ N.I. Pirogov Multidisciplinary Clinic, St. Petersburg, Russia

⁵ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

⁶ Samara Municipal Hospital #4, Samara, Russia

⁷ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁸ Institute for Advanced Training of Health Professionals, Khabarovsk, Russia

⁹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

¹⁰ Lyubertsy District Hospital #2, Lyubertsy, Russia

¹¹ "Medassist" Medical Center, Kursk, Russia

¹² "Healthy Family" Medical Center, Ekaterinburg, Russia

¹³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

EXPERT COUNCIL RESOLUTION. PRACTICAL ASPECTS OF THE DIAGNOSIS AND CORRECTION OF POTASSIUM AND MAGNESIUM DEFICIENCY STATES

The article analyzes properties of potassium and magnesium, which may exert vasodilatory, anti-inflammatory, anti-ischemic, antiaggregant, and antiarrhythmic effects. These are extremely important microelements and potentially beneficial therapeutic agents for treatment of cardiovascular diseases.

Keywords Potassium, magnesium, hypokalemia, hypomagnesemia, risk factors, cardiovascular diseases, therapeutic algorithms, intake from foods, prophylaxis, arrhythmia.

For citation Averin E. E., Nikitin A. E., Pozdnyak A. O., Fedorova E. L., Zhuk V. S., Davydov S. I., Fridman I. L., Kompaniets O. G., Kirpichnikova N. V., Dudarenkova M. R., Ginzburg M. L., El Sharif M. A., Martemyanova E. G., Sozykin A. V. Expert Council Resolution. Practical Aspects of the Diagnosis and Correction of Potassium and Magnesium Deficiency States. *Kardiologiya*. 2020;60(2):155–164. [Russian: Аверин Е. Е., Никитин А. Э., Поздняк А. О., Федорова Е. Л., Жук В. С., Давыдов С. И., Фридман И. Л., Компаниец О. Г., Кирпичникова Н. В., Дударенкова М. Р., Гинзбург М. Л., Эль Шариф М. А., Мартемьянова Е. Г., Созыкин А. В. Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. *Кардиология*. 2020;60(2):155–164]

Corresponding author Averin Eugene. E-mail: averin76@bk.ru

Калий

Калий представляет собой жизненно важный элемент, необходимый для поддержания общего объема жидкости в организме, кислотного и электролитного баланса и нормального функционирования клеток. Рацион наших предков отличался очень высоким содержанием калия, часто превышающим 200 ммоль/сут. В современном обществе уровень потребления калия заметно ниже. Процесс обработки пищевых продуктов снижает содержание калия в пище, а в рационе, состоящем из переработанных продуктов с недостатком свежих фруктов и овощей, часто не хватает калия. Мировые данные указывают на то, что среднее потребление калия во многих странах ниже 70–80 ммоль/сут, т. е. уровня, рекомендованного в 2002 г. Низкое потребление калия связано с артериальной гипертензией (АГ) и инсультом, а повышенный уровень по-

требления может оказывать защитное действие, снижая риск развития этих заболеваний [1].

Влияние калия на уровень артериального давления у лиц с артериальной гипертензией

АГ представляет собой один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульта, поражения почек и затрагивает около 1 млрд людей во всем мире. На развитие АГ влияют факторы образа жизни, в том числе питание [2, 3]. Именно поэтому в ряде рекомендаций по питанию, разработанных для профилактики повышения уровня АД и его контроля, говорится о рациональности увеличения ежедневного потребления калия до 90 ммоль (около 3,5 г) у взрослых и детей [4].

Имеются данные, указывающие на то, что «умеренное» употребление солей калия в качестве пищевых до-

бавок может вести к снижению АД у лиц с АГ, и что этот эффект может быть особенно выражен у лиц, не получающих адекватную лекарственную терапию, потребляющих много натрия и/или исходно потреблявших мало калия (<90 ммоль/сут) [5].

Убедительным подтверждением положительного действия калиевых добавок на уровень АД служат результаты систематического обзора и мета-анализа 36 оригинальных интервенционных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности применения калиевых добавок у пациентов с АГ (n=1900). В целом прием калийсодержащих добавок к пище вел к снижению уровня систолического АД на 4,48 мм рт. ст. (при 95% доверительном интервале – ДИ от 3,07 до 5,90), а диастолического АД – на 2,96 мм рт. ст. (при 95% ДИ от 1,10 до 4,82). Наиболее выраженный антигипертензивный эффект наблюдался в группах пациентов с низким (<90 ммоль/сут) исходным уровнем употребления калия, с высоким уровнем употребления натрия (≥ 4 г/сут), высоким соотношением натрия/калия в рационе и отсутствием любой гипотензивной лекарственной терапии [5].

В отличие от натрия, калий является вазоактивным ионом, способным усиливать кровоток, проявляя вазодилатирующие свойства. Расширение сосудов происходит в результате гиперполяризации мембран клеток гладкой мускулатуры. Ионы калия также высвобождаются эндотелиальными клетками в ответ на нейрогуморальные медиаторы и физические силы (такие, как напряжение сдвига) и вносят вклад в процесс эндотелийзависимой релаксации сосудов [6, 7].

Калий, риск развития инсульта и ССЗ

Повышение потребления калия может давать и другие полезные эффекты, не зависящие от влияния на АД, например, снижение риска развития цереброваскулярных осложнений, в том числе инсульта, и нарушения ритма сердца. Например, увеличение употребления калия с 60 до 80 ммоль/сут было обратно пропорционально риску смерти от острого нарушения мозгового кровообращения у женщин [8]. Аналогичная связь была выявлена и в мужской популяции. Так, среди американцев многофакторный относительный риск нарушения мозгового кровообращения любого типа для мужчин в группе высокого потребления калия (4,3 г/сут) по сравнению с группой низкого потребления (2,4 г/сут) составил 0,62 [9].

Эпидемиологические исследования также показывают, что высокое потребление калия связано с более низким риском развития ССЗ, и некоторые из этих эффектов могут быть независимыми и дополнительными по отношению к снижающему влиянию калия на АД [10]. Существует гипотеза о положительном влиянии калиевых

добавок на реологические свойства крови. В одном исследовании с участием здоровых добровольцев дополнительный прием калия (60 ммоль/сут) приводил к снижению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов через 3 дня приема [11].

Несколько обсервационных исследований также обнаружили связь между употреблением калия и снижением риска развития ССЗ. В 12-летнем проспективном исследовании [8] увеличение употребления калия на 10 ммоль/сут у 859 мужчин и женщин привело к снижению смертности от инсульта на 40%. Было установлено, что эта связь не зависит от других диетологических переменных, не от факторов риска развития АГ и ССЗ. В двух дополнительных исследованиях с гораздо более крупными когортами – мужчинами-медиками из США (n=43 738) [9] и медсестрами из США (n=85764) [12], высокое потребление калия также привело к снижению риска развития ССЗ.

В недавно проведенном мета-анализе результатов 11 проспективных когортных исследований, включавших 247 510 мужчин и женщин (период наблюдения от 5 до 19 лет), было показано, что увеличение потребления калия на 1,64 г (42 ммоль) в сутки сопровождалось снижением риска развития инсульта на 21% (относительный риск – ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,68 до 0,90; p=0,0007), ишемической болезни сердца – ИБС (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,87 до 0,99; p=0,03) и ССЗ в целом (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,60 до 0,91; p=0,0037) [9, 13, 14].

При аритмии гипокалиемия приводит к удлинению реполяризации, что лежит в основе механизма развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», особенно у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью или гипертрофией левого желудочка. Повышение концентрации калия в сыворотке улучшает реполяризацию желудочков у пациентов с наследственными или приобретенными синдромами удлиненного интервала QT [15]. Риск развития аритмии увеличивается у пациентов с гипертонической болезнью, принимающих некалийсберегающие диуретики. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) у 1403 мужчин с гипертонической болезнью, принимающих диуретики, было выявлено увеличение частоты желудочковой аритмии на 28% на каждые 1 ммоль/сут снижения калия в сыворотке крови [16]. Исследование MRFIT и другие, такие как исследовательская программа SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), показали, что низкий уровень калия в сыворотке, вызванный лечением тиазидным диуретиком, приводил к минимальному или нулевому снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с таковым у пациентов с нормальным уровнем калия в сыворотке [17].

Калий, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, чувствительность к инсулину и сахарный диабет

Нарушение толерантности к глюкозе может быть результатом гипокалиемии, которая может возникнуть при первичном или вторичном альдостеронизме или длительном лечении диуретиками [18–23]. При длительном применении диуретиков, особенно в высоких дозах, тиазиды могут нарушать толерантность к глюкозе и повышать риск развития сахарного диабета (СД) [24–26]. Для тиазидов также характерен общий побочный эффект – снижение уровня калия в сыворотке крови, и данные показывают, что именно гипокалиемия, вызванная диуретиками, может привести к нарушению толерантности к глюкозе через снижение секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [27]. Недостаточное суточное употребление калия с пищей также может приводить к нарушению секреции инсулина и снижению толерантности к углеводам [28, 29]. Роль ионов калия в регуляции уровня глюкозы крови основана на его клеточных эффектах, например, на способности вызывать деполяризацию мембран клеток поджелудочной железы после закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов – индукции потенциалзависимой секреции инсулина [30]. Кроме того, сочетанное применение калиевых добавок с тиазидными диуретиками позволяет избежать нарушений секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, и это еще раз указывает на то, что гипокалиемия может быть существенным фактором, способствующим нарушению углеводного обмена [31].

Взаимосвязь между потреблением калия и риском развития СД была изучена в уже упомянутом проспективном когортном исследовании NHS (Nurse's Health Study), в котором наблюдались женщины-медсестры (n=84360; 34–59 лет). После 6-летнего наблюдения было обнаружено, что высокое потребление калия может быть связано со снижением риска развития СД 2-го типа у женщин с индексом массы тела (ИМТ) ≤ 29 кг/м² [32]. Женщины с самым высоким квинтилем потребления калия имели самый низкий ОР развития СД 2-го типа – 0,62 (для тренда p=0,008).

Сходные данные были получены в рамках анализа результатов исследования CARDIA (The coronary artery risk development in young adults study), в котором была проанализирована связь между уровнем калия в моче и риском развития СД 2-го типа (n=1066) [33]. В многомерных моделях у взрослых в квинтиле с самым низким содержанием калия в моче вероятность развития СД была более чем в 2 раза выше, чем в квинтиле с самым высоким содержанием [33]. Исследователи также обнаружили, что у лиц в квинтиле самого низкого потребления калия вероятность развития СД значительно больше, чем у лиц в квинтиле наивысшего суточного потребле-

ния (p=0,008). Из 4754 участников у 373 (7,8%) развился СД в течение 20 лет наблюдения, и в целом среднее потребление калия у тех, кто заболел СД, было значительно ниже, чем у тех, кто не заболел (3393 мг/сут против 3684 мг/сут; p=0,002) [33].

Заслуживают внимания и результаты анализа данных проспективного когортного исследования ARIC (The atherosclerosis risk in communities study; n=12209). За 9 лет наблюдения у 1475 участников развился СД 2-го типа. В многомерном анализе была обнаружена обратная связь между уровнем калия в сыворотке крови и риском развития СД 2-го типа. По сравнению с лицами с высоким нормальным уровнем калия в сыворотке (5,0–5,5 ммоль/л) взрослые с уровнем калия в сыворотке ниже 4,0; 4,0–4,5 и 4,5–5,0 ммоль/л имели скорректированный ОР развития СД 2-го типа 1,64 (при 95% ДИ от 1,29 до 2,08), 1,64 (при 95% ДИ от 1,34 до 2,01) и 1,39 (при 95% ДИ от 1,14 до 1,71) соответственно. Повышенный риск сохранялся в течение дополнительных 8 лет телефонного мониторинга – ОР от 1,2 до 1,3 для лиц с уровнем калия в сыворотке ниже 5,0 ммоль/л [34].

Связь между уровнем калия и риском развития СД 2-го типа также основана на обратном динамическом балансе уровней инсулина и калия в плазме крови. Повышение уровня инсулина в плазме приводит к увеличению захвата калия клетками – дозозависимому трансцеллюлярному сдвигу концентрации калия из плазмы внутрь клеток. Данный гипокалиемический эффект инсулина не зависит от транспорта глюкозы в клетки [35].

Безопасность применения калиевых препаратов

Мета-анализ РКИ, в которых приведены сведения об изменениях концентраций липидов в крови, показал отсутствие статистически значимого нежелательного влияния повышенного потребления калия на концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности или триглицеридов на концентрации адреналина или норадреналина в плазме крови. Мета-анализы показали, что повышенное употребление калия ведет к статистически незначимому снижению уровня креатинина на 4,86 мкмоль/л [1].

В наиболее новом систематическом обзоре и мета-анализе 20 исследований (1216 участников из 12 стран) прием калийсодержащих добавок от 22 до 140 ммоль/сут продолжительностью от 2 до 24 нед вызывал небольшое, но статистически значимое повышение концентрации калия в крови (взвешенная разность средних 0,14 ммоль/л при 95% ДИ от 0,09 до 0,19; p<0,00001), вне связи с дозой и продолжительностью применения. Средняя суточная экскреция калия с мочой увеличилась на 45,75 ммоль/сут при 95% ДИ от 38,81 до 53,69 (p<0,00001). Прием ка-

лийсодержащих добавок не вызывал изменений концентрации креатинина в крови и функции почек. Согласно выводам анализа «умеренная» добавка калия не вызывает тяжелой гиперкалиемии или ухудшения функции почек у лиц с нормальной функцией почек, даже в присутствии препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Особую осторожность следует соблюдать только у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек [36].

Таким образом, мероприятия общественного здравоохранения, направленные на увеличение употребления калия с пищей, являются возможными экономически эффективными способами сокращения заболеваемости и смертности от неинфекционных заболеваний. Увеличенное употребление калия потенциально полезно для большинства людей без нарушений обмена калия в почках для контроля повышенного АД и профилактики инсульта [1, 37–39].

Магний

Магний содержится во всех клетках, где служит незаменимым кофактором для сотен ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы, синтезе белков и нуклеиновых кислот, в процессе образования и транспорта энергии, и других жизненно важных физиологических процессах, включая регуляцию тонуса гладких мышц сосудов и функции эндотелиальных клеток [40–43].

В связи с ежедневным выведением магния из организма с калом, мочой и потом [44] человеку требуется поступление магния (например, при употреблении богатых магнием продуктов питания, таких как цельные злаки, зеленые листовые овощи и орехи), чтобы поддерживать концентрацию магния в пределах нормы [45, 46].

Зависимость между потреблением магния и клиническими исходами

Несмотря на доступность большинства продуктов питания, богатых магнием, его дефицит (т.е. гипомагниемия, которая диагностируется при концентрации магния в сыворотке крови <0,74 ммоль/л) встречается довольно часто – распространенность гипомагниемии в общей популяции достигает 2,5–15% [47, 48]. Основная причина дефицита магния может быть связана с несбалансированным рационом и/или нарушением всасывания в кишечнике. Магний, поступающий с продуктами питания, всасывается в основном в тонкой кишке пассивным парацеллюлярным транспортом, обусловленным электрохимическим градиентом [49, 50]. Следует отметить, что всасывание магния в кишечнике происходит не прямо пропорционально уровню его потребления, а зависит главным образом от содержания магния в организме [51]. В когортном исследовании J.M. Reasco и соавт. [52] коэффи-

циент корреляции между исходным уровнем потребления магния с пищей и концентрацией магния в сыворотке крови составил 0,053. Даже в экономически развитых странах, таких как США, многие взрослые жители не употребляют магний в рекомендованном ежедневном количестве [53], несмотря на то что эпидемиологические исследования указывают на возможное увеличение риска развития широкого ряда заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких [54], метаболический синдром [55–58], СД 2-го типа [59, 60], болезнь Альцгеймера [61] и ССЗ [62] при низкой концентрации магния в сыворотке крови.

Наиболее современные эпидемиологические данные дозозависимого протективного действия магния в отношении инсульта, сердечной недостаточности, СД и общей смертности представлены в обширном системном мета-анализе 40 наиболее актуальных и качественных проспективных когортных исследований с большим суммарным объемом выборки – более 1 млн участников из 9 стран – и длительным периодом наблюдения (от 4 до 30 лет). Результаты мета-анализа показали, что повышение употребления магния на каждые 100 мг/сут сопровождалось значимым снижением риска развития инсульта на 7% (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,89 до 0,97), сердечной недостаточности на 22% (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,89), СД 2-го типа на 19% (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,77 до 0,86) и общей смертности на 10% (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,81 до 0,99) [63].

В РКИ PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) с участием жителей Средиземноморья с высоким риском развития ССЗ (n=7216) была выявлена обратная зависимость между употреблением магния с пищей и риском общей и онкологической смерти. По сравнению с лицами, употреблявшими меньше магния, у лиц с уровнем потребления магния в верхнем терциле риск смерти был на 34% ниже (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,45 до 0,95; p<0,01) [64].

Механизмы, лежащие в основе положительных эффектов магния

Существует несколько объяснений выявленных зависимостей. В частности, АД является мощным фактором риска развития ССЗ, а магний, как известно, может снижать АД [65]. Кроме того, употребление магния может подавлять агрегацию тромбоцитов, кальцификацию и ремоделирование артерий, модулировать воспаление и улучшать функцию эндотелия. Все эти механизмы могут благоприятно отражаться на снижении риска развития ССЗ и смертности от них [66–68].

Магний может снижать АД, действуя как естественный блокатор кальциевых каналов. В частности, магний конкурирует с натрием за сайты связывания на клетках

Регулярное применение Калия и Магния способствует повышению результативности терапии:

ИБС и ХСН¹⁻⁶

(в составе комплексной терапии)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 г. №1554н.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.06.2015 г. №405ан

Нарушений сердечного ритма⁷⁻⁸

(особенно в случае использования сердечных гликозидов)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9.11.2012 г. №710н.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.12.2012 г. №1622н

Артериальной гипертензии⁹⁻¹⁴

(особенно в случае использования петлевых и тиазидных диуретиков)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9.11.2012 г. №708н



Панангин® Форте

- **УДВОЕННАЯ ДОЗИРОВКА** - 316 мг Калия и 280 мг Магния
- **УДОБСТВО ПРИЕМА** - 1 таблетка 3 раза в день
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ** - соблюдение пациентом рекомендаций врача

K⁺

Mg²⁺

K⁺

K⁺

НЕ ЗАБУДЬТЕ НАЗНАЧИТЬ ПАНАНГИН® В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ССЗ



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

1. CIRCULATION, 2000 NOV 7;102(19):2353-8 ; 2. XU FENGMEI JIA JIZHEN YANG SUHONG. EFFECT OF PANANGIN ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. JOURNAL OF KAIFENG MEDICAL COLLEGE VOL.19 NO. 3, 2000; 3. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 4. ZHANG XING-PING. CLINICAL OBSERVATION OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS OF CORONARY HEART DISEASE. CHONGQING MEDICAL JOURNAL, JANUARY 2003, VOL. 32, ISSUE; 5. WANG HUIQING, WEI QIDA. PANANGIN'S EFFECT ON UNSTABLE ANGINA PECTORIS. JOURNAL OF TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY 1999 VOL. 5 NO. 3; 6. THERAPEUTIC EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE ON HEART FAILURE TIAN GUOPING, YAN XIBIN, JOURNAL OF HENGYANG MEDICAL COLLEGE VOL. 28 NO. 4 JULY 2000; 7. JACC VOL. 29, NO. 5 APRIL 1997:1028-34; 8. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 9. ЯНКОВСКАЯ Л.В. РИСК РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ: АКЦЕНТ НА МАГНИЙ И КАЛИЙ // МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ЗДОРОВЬЕ. 2015. №6 (18). С. 23-36; 10. BR MED J (CLIN RES ED), 1983 JUN 11;286(6381):1847-9.; 11. TIAN GUO-PING. EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM AND ASPARTATE ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSION. CHINESE JOURNAL OF ARTERIOSCLEROSIS, 2000, VOL. 8 NO. 4: 1007-3949 (2000)-04-0353-03.; 12. EFFICACY COMPARISON STUDY OF EFFECTS OF PANANGIN AND NIFEDIPINE ON ESSENTIAL HYPERTENSION, MED J NAT DEFENDING FORCES IN NORTH CHINA, AUG. 2003, VOL. 15, NO. 4; 13. J INTERN MED. 1994 AUG;236(2):189-95.; 14. СЫЧЁВА Ю.А. "РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ" УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА, VOL. 19, NO. 3, 2012, PP. 62-66. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. РУ в РФ П N013093/02 от 13.08.2007 г.

гладких мышц сосудов, повышает уровень простагландина E, индуцирует эндотелийзависимую вазодилатацию и снижение АД [69–71].

Магний также служит важным кофактором для фермента дельта-6-десатуразы, который является лимитирующей стадией для превращения линолевой кислоты в гамма-линоленовую кислоту [72]. Гамма-линоленовая кислота, в свою очередь, удлиняется с образованием дигомо-гамма-линолевой кислоты. Она, в свою очередь, является предшественником простагландина E1 – мощного вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов [62]. Низкие уровни магния приводят к недостаточному количеству простагландина E1, вызывая сужение сосудов и повышение АД [72]. Кроме АД, магний регулирует внутриклеточный кальций, натрий, калий и рН, а также массу левого желудочка, чувствительность к инсулину и эластичность артериальной стенки [70, 73, 74]. Магний более эффективен в снижении АД при введении в виде комбинации с калием, чем при применении отдельно [75].

Магний может влиять на частоту развития аритмий сердца посредством регуляции трансмембранного транспорта ионов натрия и калия, а также благодаря возможности действовать в качестве агента, блокирующего кальций. В случае дефицита магния клетка не может привлекать калий против трансмембранного градиента концентрации. Причиной может быть то, что дефицит магния мешает функционированию мембранной АТФазы, и, таким образом, откачка натрия из клетки и калия в клетку нарушается. Дефицита магния нарушает равновесие калия между внутри- и внеклеточным пространством и может привести к изменению потенциала покоя мембраны кардиомиоцитов, изменению проницаемости клеточной мембраны для ионов калия, а также к нарушениям фазы реполяризации [76].

Таким образом магний может проявлять сосудорасширяющие, противовоспалительные, антиишемические, антиагрегантные и антиаритмические свойства. Это чрезвычайно важный микроэлемент и потенциально полезный терапевтический агент в лечении ССЗ.

Заключение Экспертного совета от 09.11.2019 г. (Москва)

Возможные формулировки диагноза

Основной (шифруется): ИБС. Стабильная стенокардия 2-го функционального класса

Сопутствующие (не шифруется): Гипокалиемия.

Возможные формулировки диагноза при выявлении дефицитных состояний:

Международная классификация болезней МКБ-10

- Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)

- Нарушения обмена веществ (E70–E90)
- Другие нарушения водно-солевого обмена или кислотно-щелочного равновесия (E87)
- Гипокалиемия (E87.6) (Гипокалиемия 5C57 по МКБ-11)
- Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)
- Другие виды недостаточности питания (E50–E64)
- Недостаточность других элементов питания (E61)
- Недостаточность магния (E61.2) (Гипомагниемия 5C44.41 по МКБ-11)

На кого обратить внимание

Группы риска развития гипокалиемии/гипомагниемии:

- женщины;
- пациенты, принимающие диуретики, сердечные гликозиды;
- больные с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением;
- пациенты, поступающие в отделение реанимации;
- злоупотребляющие алкоголем;
- пациенты с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом;
- пациенты с нарушениями ритма сердца;
- пациенты с артериальной гипертензией и/или хронической сердечной недостаточностью;
- пациенты с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких, использующие агонисты бета₂-адренорецепторов;
- люди с «быстрым/нерациональным питанием» (употребляющие большое количество кофе или газированных напитков) – алиментарные причины;
- лица, придерживающиеся диеты;
- беременные и подростки;
- лица, активно занимающиеся спортом, фитнесом и т. п.;
- пациенты с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поджелудочной железы;
- пациенты с диспластическим синдромом.

Основные причины гипокалиемии (факторы, способствующие развитию гипокалиемии)

Алиментарные (недостаточное употребление калия с пищей – нерациональная диета, диеты с целью коррекции массы тела).

Использование лекарственных препаратов (тиазидные, петлевые, осмотические диуретики, слабительные препараты, некоторые классы антибиотиков (цефтриаксон, азитромицин, цiproфлоксацин, ванкомицин), теофиллин, дигоксин, агонисты бета₂-адренорецепторов, глюкокортикостероиды (ГКС), противогрибковые препараты (амфотерицин В).

Чрезмерные потери калия с мочой (метаболический алкалоз, высокая концентрация и активность альдосте-

рона/кортизола – любые клинические состояния, связанные с избыточной продукцией альдостерона и других ГКС в клубочковой зоне коры надпочечников – при синдроме Кушинга, первичном альдостеронизме, врожденной гиперплазии надпочечников; потребление веществ, повышающих активность кортизола, например, глицирризина; врожденные синдромы, связанные с повышенной выработкой ренина и альдостерона – синдром Бартера, синдром Гителмана; синдромы с неадекватно высокой реабсорбцией натрия – синдром Лиддла).

Чрезмерные потери через ЖКТ (длительная рвота, хроническая диарея, хронический прием слабительных).

Нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы (панкреатит).

Внутриклеточный сдвиг – трансцеллюлярное перемещение калия в клетки (ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет, введение инсулина, стимуляция/гиперактивность симпатической нервной системы, избыточная секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников, тиреотоксикоз, семейный периодический паралич).

Симптомы гипокалиемии включают мышечную слабость, полиурию, судороги, фасцикуляции, кишечную непроходимость, а при тяжелой гипокалиемии – гиповентиляцию, гипотонию, нарушения ритма сердца и проводимости.

Симптомы гипомagneмии включают анорексию, тошноту, рвоту, сонливость, общую слабость, изменения личности, тетанию (например, положительные симптомы Хвостека и Труссо или спонтанный карпопедальный спазм, гиперрефлексию), а также тремор и мышечные подергивания.

Диагностика

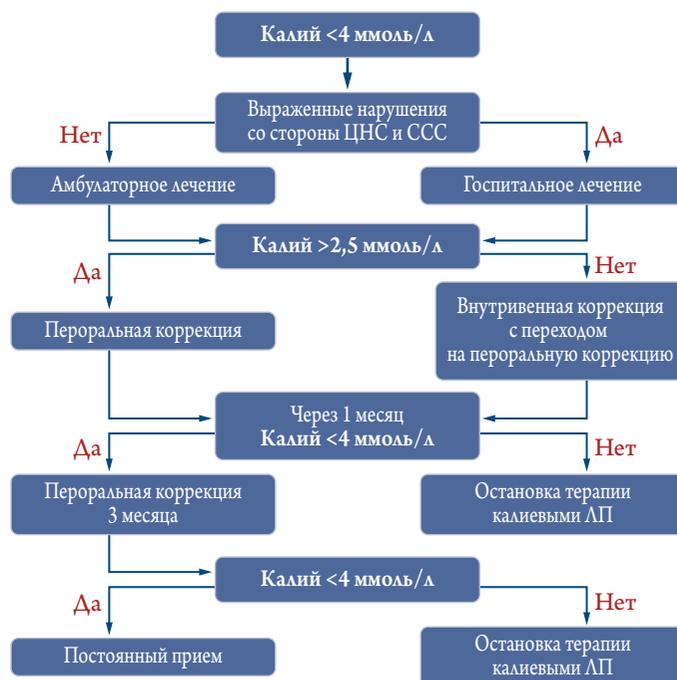
Измерение уровня калия в сыворотке

Обнаружение уровня калия менее 4,0 ммоль/л.

ЭКГ-диагностика: депрессия сегмента ST, уплощение или инверсия зубца T, появление U-волны, нарушение ритма и проводимости. При гипокалиемии часто встречаются наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, желудочковые и предсердные тахикардии, а также атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени. С нарастанием тяжести гипокалиемии нарушения ритма усугубляются, возможно развитие фибрилляции желудочков. Риск нарушений ритма сердца и проводимости в результате даже легкой гипокалиемии возрастает у пациентов с предрасположенными сердечными заболеваниями и у пациентов, принимающих диуретики и/или дигоксин.

Алгоритм действий при обнаружении уровня калия менее 4 ммоль/л представлен на рис. 1.

Figure 1. Алгоритм ведения пациентов при гипокалиемии



Целевые уровни калия и магния

- Оптимальный плазменный диапазон калия 4,0–5,0 ммоль/л.
- Гипокалиемией должно признаваться состояние, при котором в биохимическом анализе крови обнаружен уровень калия ниже 4,0 ммоль/л.
- Целевой уровень калия более 4,0 ммоль/л.
- Оптимальный диапазон уровня магния в плазме 0,85–1,10 ммоль/л.
- Соответственно недостаточностью магния можно считать состояние, при котором в биохимическом анализе крови уровень магния ниже 0,85 ммоль/л.
- Целевой уровень магния более 0,85 ммоль/л.
- Проводить оценку уровня калия предпочтительно в первой половине дня натощак, в связи со снижением уровня калия в плазме крови под действием инсулина. Неправильная техника забора крови для определения концентрации калия может приводить к искажению результатов, например, к выявлению псевдогиперкалиемии. Так, длительное пережатие жгутом выше места венопункции или «работа» кулаком (сжатие–разжимание) приводит к гипоксии тканей и способствует выходу калия из клеток в плазму. Существуют суточные колебания уровня калия в плазме крови, которые могут составлять до 0,6 ммоль/л. Самые низкие значения определяются в ночное время.
- Уровень калия, определяемый в сыворотке крови, обычно на 0,1–0,3 ммоль/л выше, чем в плазме крови.
- Гипокалиемия часто сопровождается гипомagneмией. В большинстве таких сочетаний оба состояния

имеют общие причины (прием диуретиков, диарея), но и гипомагниемия также может увеличивать почечные потери калия.

Медикаментозная коррекция гипокалиемии

Терапия гипокалиемии сводится к восполнению дефицита калия, устранению причин данного состояния и профилактике гипокалиемии в дальнейшем.

Медикаментозная коррекция

- Если уровень калия в сыворотке крови 2,5–3,9 ммоль/л – показан прием пероральных препаратов калия.
- Если уровень калия в сыворотке крови <2,5 ммоль/л – показана госпитализация, инфузионная терапия с последующим переходом на прием пероральных препаратов калия.

Выбор дозы пероральных препаратов калия

- Рекомендуемая суточная доза – согласно инструкции лекарственного препарата.
- Терапию можно начинать с калия и магния аспарагината (панангин).

Выбор курса терапии:

- при уровне калия плазмы 3,5–3,9 ммоль/л рекомендуется прием лекарственных препаратов не менее 4 нед;
- при уровне калия плазмы 2,6–3,4 ммоль/л рекомендуется прием лекарственных препаратов не менее 12 нед.

Поскольку однократный прием высоких доз калия может вызвать нарушение ритма сердца, раздражение ЖКТ и даже кровотечение, дозы обычно разделяют на несколько приемов. При приеме раствора хлорида калия перорально концентрация калия повышается уже в первые 1–2 ч, но этот препарат обладает горьким вкусом и плохо переносится, особенно в дозах >25–50 ммоль. Для снижения риска кровотечений из ЖКТ предлагается использовать органические соединения калия с аминокислотами с дробным при-

емом в течение дня. Один из таких препаратов, калия/магния аспарагинат (панангин), содержит примерно 1 ммоль калия в каждой таблетке, в случае Форте формы – примерно 2 ммоль калия. Соответственно в суточной дозе калия/магния аспарагината будет содержаться 5–6 ммоль калия.

Рационально разделить суточную дозу препарата на 2–3 приема для повышения биодоступности и снижения риска побочных эффектов. Например, по 2 таблетки 2–3 раза в день панангина или по 1 таблетке 2–3 раза в день панангина форте.

Снижение уровня калия в сыворотке на 1 ммоль/л отражает уменьшение его общих запасов в организме на 200–400 ммоль. Исходя из этого можно определить срок, в течение которого можно восполнить общий дефицит калия. Если принимать дополнительно по 6 ммоль калия/сут, потребуется от 4 до 8 нед для повышения уровня калия в сыворотке крови на 1 ммоль/л.

Что и как часто необходимо контролировать

Через 1 мес необходимо определить креатинин (для оценки функции почек) и уровень калия.

После достижения целевого уровня калия рекомендуется провести повторный анализ для определения уровня калия через 3–6 мес. Если при повторном анализе определяется нормальный уровень калия в крови (более 4,0 ммоль/л), то дальнейший его контроль можно проводить 1 раз в год.

В случае если через 3–6 мес после достижения целевого уровня калия при повторном анализе вновь диагностирована гипокалиемия (<4,0 ммоль/л), рекомендуется назначить пролонгированный курс пероральных препаратов калия длительностью до 6 мес и скорректировать факторы, способствующие развитию гипокалиемии.

The article was received on 01/12/19

REFERENCES

1. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346(3):f1378–f1378. DOI: 10.1136/bmj.f1378
2. World Health Organization. A global brief of hypertension. Silent killer, global public health crisis. World health day. 2013. [Document number : WHO/DCO/WHO/2013.2. Available at: http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf]
3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
4. World Health Organization. Guideline: potassium intake for adults and children. -Geneva: WHO;2012. - 52 p. ISBN 978-92-4-150482-9
5. Filippini T, Violi F, D'Amico R, Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;230:127–35. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.048
6. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;290(3):R546–52. DOI: 10.1152/ajpregu.00491.2005
7. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly Rectifying Potassium Channels: Their Structure, Function, and Physiological Roles. *Physiological Reviews*. 2010;90(1):291–366. DOI: 10.1152/physrev.00021.2009
8. Khaw K-T, Barrett-Connor E. Dietary Potassium and Stroke-Associated Mortality. A 12-year prospective population study. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(5):235–40. DOI: 10.1056/NEJM198701293160502
9. Ascherio A, Rimm EB, Hernán MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ et al. Intake of Potassium, Magnesium, Calcium, and Fiber and Risk of Stroke Among US Men. *Circulation*. 1998;98(12):1198–204. DOI: 10.1161/01.CIR.98.12.1198
10. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: Beneficial effects of potassium. *BMJ*. 2001;323(7311):497–501. DOI: 10.1136/bmj.323.7311.497

11. Kimura M, Lu X, Skurnick J, Awad G, Bogden J, Kemp F et al. Potassium Chloride Supplementation Diminishes Platelet Reactivity in Humans. *Hypertension*. 2004;44(6):969–73. DOI: 10.1161/01.HYP.0000147660.58694.6f
12. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA et al. Prospective Study of Calcium, Potassium, and Magnesium Intake and Risk of Stroke in Women. *Stroke*. 1999;30(9):1772–9. DOI: 10.1161/01.STR.30.9.1772
13. D’Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium Intake, Stroke, and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(10):1210–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.070
14. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary Potassium Intake and Risk of Stroke: A Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Stroke*. 2011;42(10):2746–50. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.622142
15. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strelch KR, Sanguinetti MC, Green LS et al. Genetically Defined Therapy of Inherited Long-QT Syndrome: Correction of Abnormal Repolarization by Potassium. *Circulation*. 1996;94(5):1018–22. DOI: 10.1161/01.CIR.94.5.1018
16. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, Daniels KA. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *The American Journal of Cardiology*. 1987;60(7):548–54. DOI: 10.1016/0002-9149(87)90303-1
17. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255–64. PMID: 2046107
18. He FJ, MacGregor GA. Beneficial effects of potassium on human health. *Physiologia Plantarum*. 2008;133(4):725–35. DOI: 10.1111/j.1399-3054.2007.01033.x
19. Averin E.E., Nikitin I.G., Nikitin A.E. Hypokalemia: review of current state of problem. *Medical Alphabet*. 2018;3(32 (369)):12–8. [Russian: Аверин Е.Е., Никитин И.Г., Никитин А.Э. Гипокалиемия: обзор современного состояния проблемы. *Медицинский алфавит*. 2018;3(32(369)):12–8]
20. Baryshnikova G.A., Averin E.E. Aldosterone in hypertension: new therapeutic possibilities. *Consilium Medicum*. 2013;15(10):18–23. [Russian: Барышников Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013;15(10):18–23]
21. Kompaniets O.G., Averin E.E. Priorities for choosing diuretics in the treatment of hypertensive disease: Evidence-based medicine, recommendation documents, and real clinical practice. *Systemic Hypertension*. 2013;10(1):62–5. [Russian: Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии*. 2013;10(1):62–5]
22. Baryshnikova G.A., Averin E.E. Diuretics in arterial hypertension: benefits of torasemide. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;33:24–32. [Russian: Барышников Г.А., Аверин Е.Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. Эффективная фармакотерапия. 2013;33:24–32]
23. Averin E.E. Torasemide safety in complex therapy of chronic cardiac insufficiency: results of randomized cross study. *Medical Council*. 2016;13:81–4. [Russian: Аверин Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. *Медицинский совет*. 2016;13:81–4]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-13-81-84
24. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension*. 2006;48(2):219–24. DOI: 10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa
25. Goldner MG, Zarowitz H, Akgun S. Hyperglycemia and Glycosuria Due to Thiazide Derivatives Administered in Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1960;262(8):403–5. DOI: 10.1056/NEJM196002252620807
26. Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Averin E.E. New possibilities of arterial hypertension pharmacotherapy. *Russian Medical Journal*. 2012;20(25):1264–8. [Russian: Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии. *Русский Медицинский Журнал*. 2012;20(25):1264–8]
27. Chatterjee R, Yeh H-C, Edelman D, Brancati F. Potassium and risk of Type 2 diabetes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2011;6(5):665–72. DOI: 10.1586/eem.11.60
28. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism*. 1980;29(6):498–502. DOI: 10.1016/0026-0495(80)90074-8
29. Sagild U, Andersen V, Andreassen PB. Glucose Tolerance and Insulin Responsiveness in Experimental Potassium Depletion. *Acta Medica Scandinavica*. 2009;169(3):243–51. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1961.tb07829.x
30. Ekmekcioglu C, Elmadfa I, Meyer AL, Moeslinger T. The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2016;72(1):93–106. DOI: 10.1007/s13105-015-0449-1
31. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D et al. Prevention of the Glucose Intolerance of Thiazide Diuretics by Maintenance of Body Potassium. *Diabetes*. 1983;32(2):106–11. DOI: 10.2337/diab.32.2.106
32. Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;55(5):1018–23. DOI: 10.1093/ajcn/55.5.1018
33. Chatterjee R, Colangelo LA, Yeh HC, Anderson CA, Daviglius ML, Liu K et al. Potassium intake and risk of incident type 2 diabetes mellitus: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Diabetologia*. 2012;55(5):1295–303. DOI: 10.1007/s00125-012-2487-3
34. Chatterjee R, Yeh H-C, Shafi T, Selvin E, Anderson C, Pankow JS et al. Serum and Dietary Potassium and Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(19):1745–51. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.362
35. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1980;238(5):E421–7. DOI: 10.1152/ajpendo.1980.238.5.E421
36. Cappuccio FP, Buchanan LA, Ji C, Siani A, Miller MA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials on the effects of potassium supplements on serum potassium and creatinine. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011716. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011716
37. Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., Sozykin A.V. The place of ramipril in modern guidelines for the management of patients with cardiovascular diseases. *Medical Council*. 2019;21:34–41. [Russian: Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкин А.В. Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018;21:34–41]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-34-41
38. Averin E.E. Safety of chronic heart failure complex therapy: results of randomized crossover study BASTion. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;4(11):40–6. [Russian: Аверин Е.Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования БАСТион. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):40–6]
39. Averin E.E. Social and legal aspects of rehabilitation of cardiac patients. *The Doctor*. 2010;7:19–22. [Russian: Аверин Е.Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. *Врач*. 2010;7:19–22]
40. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2015;95(1):1–46. DOI: 10.1152/physrev.00012.2014
41. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium Research*. 2004;17(2):126–36. PMID: 15319146

42. Günther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnesium Research*. 2010;23(1):5–18. DOI: 10.1684/mrh.2009.0195
43. Champagne CM. Magnesium in Hypertension, Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome, and Other Conditions: A Review. *Nutrition in Clinical Practice*. 2008;23(2):142–51. DOI: 10.1177/0884533608314533
44. Wester PO. Magnesium. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1987;45(5):1305–12. DOI: 10.1093/ajcn/45.5.1305
45. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnesium Research*. 2007;20(2):107–29. PMID: 18062585
46. Song Y, Liu S. Magnesium for cardiovascular health: time for intervention. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95(2):269–70. DOI: 10.3945/ajcn.111.031104
47. Ayuk J, Gittoes NJ. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2014;51(2):179–88. DOI: 10.1177/0004563213517628
48. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA*. 1990;263(22):3063–4. PMID: 2342219
49. Aliaga IL, Miller DL, Wilson HD, Schedl HP. Effects of resection on absorption and secretion of divalent cations by small intestine of rat. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;52(5):867–71. DOI: 10.1093/ajcn/52.5.867
50. Graham LA, Caesar JJ, Burgen AS. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg 28 in man. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1960;9:646–59. PMID: 13848379
51. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clinical Kidney Journal*. 2012;5(Suppl 1):i15–24. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr164
52. Peacock JM, Folsom AR, Arnett DK, Eckfeldt JH, Szklo M. Relationship of Serum and Dietary Magnesium to Incident Hypertension. *Annals of Epidemiology*. 1999;9(3):159–65. DOI: 10.1016/S1047-2797(98)00040-4
53. Ford ES, Mokdad AH. Dietary Magnesium Intake in a National Sample of U.S. Adults. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(9):2879–82. DOI: 10.1093/jn/133.9.2879
54. Bhatt SP, Khandelwal P, Nanda S, Stoltzfus JC, Fioravanti GT. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2008;102(7):999–1003. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.02.010
55. Sarrafzadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Lotfizadeh M, Pourmogaddas A, Salehi-Abargouei A. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016;32(4):409–17. DOI: 10.1016/j.nut.2015.09.014
56. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR et al. Magnesium Intake in Relation to Systemic Inflammation, Insulin Resistance, and the Incidence of Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2604–10. DOI: 10.2337/dc10-0994
57. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia*. 1990;33(9):511–4. DOI: 10.1007/BF00404136
58. Simmons D, Joshi S, Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010;87(2):261–6. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.11.003
59. Chambers EC, Heshka S, Gallagher D, Wang J, Pi-Sunyer FX, Pierson RN. Serum Magnesium and Type-2 Diabetes in African Americans and Hispanics: A New York Cohort. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006;25(6):509–13. DOI: 10.1080/07315724.2006.10719566
60. Xun P, Wu Y, He Q, He K. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(6):1543–54. DOI: 10.3945/ajcn.113.065565
61. Çilliler AE, Öztürk Ş, Özbakır Ş. Serum Magnesium Level and Clinical Deterioration in Alzheimer's Disease. *Gerontology*. 2007;53(6):419–22. DOI: 10.1159/000110873
62. Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, Völzke H, Reinthaler M, Petersmann A et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):280–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.038
63. Fang X, Wang K, Han D, He X, Wei J, Zhao L et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Medicine*. 2016;14(1):210. DOI: 10.1186/s12916-016-0742-z
64. Guasch-Ferré M, Bulló M, Estruch R, Corella D, Martínez-González MA, Ros E et al. Dietary Magnesium Intake Is Inversely Associated with Mortality in Adults at High Cardiovascular Disease Risk. *The Journal of Nutrition*. 2014;144(1):55–60. DOI: 10.3945/jn.113.183012
65. Sanjuliani AF, de Abreu Fagundes VG, Francischetti EA. Effects of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. *International Journal of Cardiology*. 1996;56(2):177–83. DOI: 10.1016/0167-5273(96)02716-7
66. Adamopoulos C, Pitt B, Sui X, Love TE, Zannad F, Ahmed A. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensity-matched study. *International Journal of Cardiology*. 2009;136(3):270–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.05.006
67. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Mandal A, Das S, Ghosh S. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2002;238(1/2):163–79. DOI: 10.1023/A:1019998702946
68. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, Meigs JB, Hoffmann U, McKeeown NM. Magnesium Intake Is Inversely Associated With Coronary Artery Calcification. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(1):59–69. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.10.006
69. Jee SH, Miller ER, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *American Journal of Hypertension*. 2002;15(8):691–6. PMID: 12160191
70. Bo S, Pisu E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. *Current Opinion in Lipidology*. 2008;19(1):50–6. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282f33ccc
71. Uzui H, Lee J-D. Role of magnesium in hypertension therapy. *Clinical Calcium*. 2005;15(11):117–22. DOI: 10.1016/j.ccc.2005.11.1884
72. Das UN. Essential fatty acids: biology and their clinical implications. *Asia Pacific Journal of Pharmacology*. 1991;6:317–30
73. Touyz R. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*. 2003;24(1–3):107–36. DOI: 10.1016/S0098-2997(02)00094-8
74. Resnick LM. Magnesium in the pathophysiology and treatment of hypertension and diabetes mellitus: where are we in 1997? *American Journal of Hypertension*. 1997;10(3):368–70. DOI: 10.1016/S0895-7061(97)00021-6
75. Preuss HG. Diet, genetics and hypertension. *Journal of the American College of Nutrition*. 1997;16(4):296–305. DOI: 10.1080/07315724.1997.10718690
76. Dyckner T, Wester PO. Relation between Potassium, Magnesium and Cardiac Arrhythmias. *Acta Medica Scandinavica Suppl*. 2009;209(647):163–9. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1981.tb02652.x