

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ГИПОПАРАТИРЕОЗ НА ФОНЕ ГИПОМАГНИЕМИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ



© Л.В. Егшатын^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Гастроэзофагельная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – воспалительное поражение дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и (или) дуоденального содержимого. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости ГЭРБ в мире, особенно в развивающихся странах. Лечение ГЭРБ включает рекомендации по изменению образа жизни пациента и медикаментозную терапию – первоначально ингибиторов протонной помпы (ИПП). Длительное применение ИПП связано с различными осложнениями, такими как дефицит железа, гипомagneмия, гипокальциемия, гипокалиемия, остеопороз и переломы костей, хронические заболевания почек, острая почечная недостаточность, пневмония и так далее. В литературе все чаще появляются описания клинических случаев развития гипомagneмии. В феврале 2011 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (Food and Drug Administration) опубликовало сообщение о новом нежелательном явлении при длительном приеме ИПП – гипомagneмии. В статье представлен результат собственного наблюдения 56-летнего пациента, обратившегося за консультацией с жалобами на судороги, тремор, боли в мышцах, нарушение ритма сердечной деятельности, общую слабость, вызванные гипомagneмией, гипокальциемией и гипокалиемией при низком уровне паратиреоидного гормона на фоне длительного применения ИПП по поводу ГЭРБ. На фоне отмены ИПП и назначения препаратов магния отмечено улучшение состояния, восстановление электролитных нарушений и функции околощитовидных желез. Причинно-следственная связь электролитных нарушений с ИПП подтверждена при повторном назначении ИПП и возобновлении гипомagneмии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; гастроэзофагельная рефлюксная болезнь; гипопаратиреоз; паратиреоидный гормон; гипомagneмия; ингибиторы протонной помпы; гипокалиемия

FUNCTIONAL HYPOPARATHYROIDISM SECONDARY TO MAGNESIUM DEFICIENCY IN LONG-TERM USERS OF PROTON PUMP INHIBITOR

© Lilit V. Egshatyan^{1,2}

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a gastrointestinal motility disorder that results from the reflux of stomach contents into the esophagus resulting in symptoms or complications. GERD is now widely prevalent around the world, with clear evidence of increasing prevalence in many developing countries. Treatment for most people with GERD includes lifestyle changes and medication. Proton pump inhibitors (PPIs) are a mainstay therapy for all gastric acid-related diseases. Long-term use of PPIs is associated with hypomagnesaemia, hypokalemia, hypocalcaemia, osteoporosis and bone fractures, chronic renal disease, acute renal disease, and other. Clinical concerns arise from a small but growing number of case reports presenting PPI-induced hypomagnesaemia. In 2011 the U.S. Food and Drug Administration is informing the public that prescription PPI may cause low serum magnesium levels if taken for prolonged periods of time.

In this article, we present the case of a 56-year-old patient with muscle cramps, violation of cardiac rhythm, lethargy and other caused by hypomagnesaemia, hypocalcaemia and hypokalemia with a low parathyroid hormone level while using a PPI. After magnesium repletion abnormalities resolved. A causal relation with PPI use was supported by the recurrence of hypomagnesaemia after re-challenge.

KEYWORDS: case report; gastroesophageal reflux disease; hypoparathyroidism; parathyroid hormone; hypomagnesaemia; proton pump inhibitor; hypokalemia

АКТУАЛЬНОСТЬ

Под термином «гастроэзофагельная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) подразумевают развитие характерных симптомов и (или) воспалительное поражение дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса

в пищевод желудочного и (или) дуоденального содержимого [1]. Тенденция к увеличению заболеваемости ГЭРБ явилась основанием провозгласить на 6-й Европейской гастроэнтерологической неделе лозунг «XX век – век язвенной болезни, XXI – век ГЭРБ» [2]. Проведенный в России ретроспективный анализ первичных заключений



ЭГДС 5107 гастроэнтерологических пациентов за 5-летний период, показал, что эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита наблюдаются у 27,8%, катарального эзофагита – у 17,4%, эрозивного эзофагита – у 10,4% [2].

Причинами развития ГЭРБ считаются снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и способности пищевода к самоочищению, неспособность слизистой оболочки противостоять повреждающему действию забрасываемого рефлюктата, нарушение опорожнения желудка и так далее. Лечение ГЭРБ включает рекомендации по изменению образа жизни пациента и медикаментозную терапию – первоначально ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые блокируют H⁺-K⁺-АТФазу париетальных клеток желудка. Немаловажную роль в образовании соляной кислоты и гастрина (G-клетки) в желудке играет Ca²⁺/Mg²⁺-чувствительный рецептор за счет активации H⁺-K⁺-АТФазы [3].

Как любые препараты, ИПП имеют различные побочные эффекты, частота которых невысока, но повышается по мере увеличения длительности приема препарата. Большинство потенциальных побочных эффектов являются результатом прямого влияния ИПП на париетальные клетки желудка. Выявлено, что длительное (более года) применение ИПП связано с повышением риска снижения абсорбции железа, кальция, магния и витамина B12, повышением риска развития пневмоний, кишечных инфекций, остеопороза и переломов костей, развития опухолей и интестициального нефрита и так далее [4–7]. В литературе все чаще появляются описания клинических случаев развития выраженной гипомагниемии на фоне длительного приема ИПП. Механизм этого эффекта пока недостаточно ясен. Возможно, ИПП перекрестно взаимодействуют с другими факторами риска развития гипомагниемии, учитывая высокую ее распространенность (до 10 – 80%). Риск развития гипомагниемии в общей популяции составляет примерно 2%, у госпитализированных пациентов 10–20%, у пациентов отделений интенсивной терапии 50–60%, у пациентов с хроническим алкоголизмом 30–80%, у пациентов с сахарным диабетом (СД) – до 25% [8, 9]. Гипомагниемия часто встречается у пациентов с СД2 [10]. Считается, что причиной гипомагниемии у них является усиление магнеурии при глюкозурии, снижение абсорбции магния в кишечнике и перераспределение магния из плазмы в эритроциты из-за недостатка внутриклеточного магния, обусловленного дефицитом инсулина [11, 12].

Впервые гипомагниемия на фоне длительного приема ИПП была описана в 2006 г. [13]. В феврале 2011 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (англ. Food and Drug Administration) опубликовало сообщение о новом нежелательном явлении при длительном приеме ИПП – гипомагниемии [14]. Согласно рекомендациям FDA, необходимо рассматривать терапию ИПП как возможную причину развития гипомагниемии, особенно у пациентов с ее клиническими проявлениями [14]. Выявлено, что у многих пациентов с гипомагниемией наблюдается неадекватно нормальный или сниженный паратиреоидный гормон (ПТГ) в результате ингибирования его секреции или синтеза, или наблюдается формирование резистентности органов-мишеней к действию ПТГ с развитием дефицита витамина D и гипокальциемии [15–20].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В сентябре 2017 г. обратился на консультацию пациент В. 1961 г.р.

На момент обращения пациент жаловался на общую слабость, раздражительность, судороги, тремор, боли в мышцах, сухость во рту, нарушение ритма сердечной деятельности, снижение концентрации внимания, периодически обмороки.

Из анамнеза известно, что наследственность по эндокринным заболеваниям неотягощена. В 2005 г. диагностирован ГЭРБ, в связи с чем периодически принимал ИПП (омепразол 20–40 мг). В марте 2016 г. отметил ухудшение состояния, появились жалобы на острую боль в гортани, кислые и воздушные отрыжки, жжение и чувство давления в подложечной области, особенно после приема пищи. Пациент самостоятельно увеличил суточную дозу омепразола до 60 мг, которую принимал в течение трех месяцев, далее уменьшил дозу до 40 мг в день.

В декабре 2016 г. обратился к кардиологу с жалобами на повышение артериального давления до 160/90 мм рт. ст., нарушение ритма сердечной деятельности и судороги в икроножных мышцах, состояние хронической усталости. При обследовании на ЭКГ (13.12.16 г): синусовый ритм, ЧСС 100 – 86 ударов в минуту, тахикардия с элементами миграции ритма по предсердиям, горизонтальное положение электрической оси сердца, гипертрофия и перегрузка левого желудочка, электрометаболические изменения миокарда. Кардиологом рекомендована антигипертензивная терапия (иАПФ, бета-блокатор). При лабораторном исследовании выявлена гипокальциемия (кальций общий 1,98 ммоль/л) и гипергликемия (7,3 ммоль/л), пациент направлен к эндокринологу. Со слов пациента, при обследовании в 2015 г., гликемия была в пределах нормы. Эндокринологом диагностирован СД2 (гликированный гемоглобин 7,8%), рекомендована диетотерапия и метформин в суточной дозе 2000 мг; с целью компенсации гипокальциемии – карбонат кальция 1000 мг с колекальциферолом 400 МЕ в день. Учитывая отсутствие положительного эффекта от приема препарата кальция, пациент самостоятельно отменил его в феврале 2017 г.

В связи с ухудшением состояния, появлением жалоб на судороги в теле и снижение концентрации внимания, в августе 2017 г. обратился к невропатологу. При проведении ЭЭГ выявлены вспышки высокоамплитудной медленноволновой активности. При биохимическом исследовании выявлена выраженная гипокальциемия (кальций общий 1,67 ммоль/л), гипокалиемия (3,1 ммоль/л), гипергликемия (7,0 ммоль/л). Рекомендована консультация эндокринолога.

Пациент обратился за консультацией **04.09.2017 г.** Результаты лабораторного исследования представлены в таблице 1.

При осмотре: состояние пациента средней степени тяжести. Кожные покровы умеренно влажные, бледные. Положительные симптомы Труссо (судорога мышц кисти через 2–3 мин после пережатия плеча манжетой тонометра) и Хвостека (судорога лицевых мышц при постукивании в месте выхода лицевого нерва перед наружным слуховым проходом). Артериальное давление

Таблица 1. Результаты лабораторного исследования в день обращения

Показатель	Значение	Норма локальной лаборатории
Кальций общий, ммоль/л	1,82	2,15–2,55
Фосфор, ммоль/л	1,39	0,87–1,45
Альбумин, г/л	40,5	35–52
Магний, ммоль/л	0,31	0,66–1,07
Калий, ммоль/л	3,2	3,5–5,1
Натрий, ммоль/л	143	136–145
Глюкоза, ммоль/л	6,7	4,1–5,9
Гликированный гемоглобин, %	7,1	
Общий холестерин, ммоль/л	5,48	<5,18
Креатинин, мкмоль/л	98	64–111
СКФ, по EPI, мл/мин/1,73м ²	86	
Мочевина, ммоль/л	6,3	2,1–7,1
ПТГ, пмоль/л	0,7	1,6–6,9
25(OH)D, нг/мл	<4	30–100
pH крови	7,39	7,32–7,42
Альбумин/креатинин в утренней моче, мг/г	19	<30

143/85 мм рт. ст., пульс 102 уд. в мин. Индекс массы тела – 26,2 кг/м².

На ЭКГ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, увеличение длительности интервала QT, горизонтальное положение электрической оси сердца, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, электрометаболические изменения миокарда.

На основании проведенного обследования (низкие показатели ПТГ с гипокальциемией) у пациента диагностирован гипопаратиреоз.

- Для основных форм гипопаратиреоза (аутоиммунный, идиопатический, или в составе многокомпонентных генетических заболеваний) дефицит магния и калия не характерен. Гипомагниемия часто сопровождается не только гипокальциемией, но и гипокалиемией с повышенной экскрецией калия, и при тяжелом течении – метаболическим алкалозом [21, 22]. При наличии гипомагниемии и гипокальциемии, первым этапом является коррекция дефицита магния.

В день обращения пациента омепразол был отменен и начата парентеральная терапия солями магния: первоначально магния сульфат внутримышечно в дозе 5,0 г (20 мл 25% раствора), в последующем – внутривенно капельно в дозе 4,0 г в разведении на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида каждые 4 ч. Через 1–2 часа после начала терапии, пациент отметил уменьшение тремора и тахикардии. **При осмотре** состояние пациента было относительно удовлетворительным, отмечено уменьшение выраженности симптомов Труссо и Хвостека. **На контрольной ЭКГ** была зарегистрирована положительная динамика с уменьшением тахикардии и длительности интервала QT.

На следующий день терапии отмечено улучшение состояния пациента со значительным уменьшением эпизодов судорог, тремора и тахикардии. Выявлена нормализация не только уровня магния (0,67 ммоль/л), но и ПТГ (4,3 пмоль/л), что исключает наличие хрониче-

ского гипопаратиреоза. Отмечено также незначительное увеличение концентрации кальция крови (кальций общий 1,91 ммоль/л).

- На фоне восполнения дефицита магния уровень кальция крови нормализуется не так быстро, как ПТГ.

Парентеральное введение магния сульфата в дозе 4–8 мл 25% (1–2 г) раствора продолжено в виде внутримышечных инъекций каждые 6 ч. в течение трех последующих дней, с переходом на пероральный прием. Динамика лабораторных показателей представлена на рисунке 1.

Поскольку у пациента исходно был выраженный дефицит витамина D, несмотря на компенсацию гипомагниемии, сохранялась легкая гипокальциемия (кальций 2,13 ммоль/л) с увеличением уровня ПТГ до высоконормальных значений (см. рис. 1). С целью коррекции дефицита витамина D и профилактики развития вторичного гиперпаратиреоза, рекомендован прием колекальциферола в недельной дозе 50.000 ME.

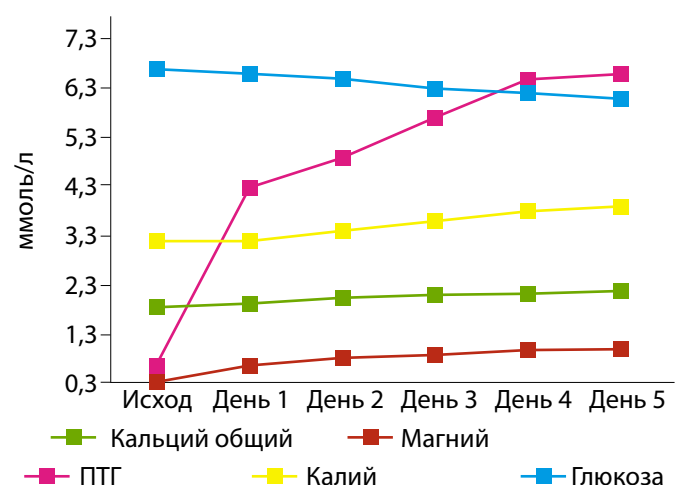


Рис. 1. Динамика результатов лабораторных исследований на фоне терапии препаратами магния в течение первых пяти дней наблюдения

Без изменения доз метформина и назначения препаратов калия, выявлена тенденция к снижению гипергликемии и повышение уровня калия крови (см. рис. 1). Также наблюдалась тенденция к гипотонии, в связи с чем скорректирована антигипертензивная терапия.

Через 1 месяц (05.10.17 г.) на фоне терапии препаратами магния и колекальциферолом у пациента активных жалоб не было. **При осмотре** пациента состояние было удовлетворительным, симптомы Труссо и Хвостека – отрицательными. **Результаты лабораторных исследований** показали нормализацию всех показателей: ПТГ 6,0 пмоль/л, кальций общий 2,17 ммоль/л, магний 1,01 ммоль/л, калий 4,2 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л.

С целью подтверждения связи между омега-3 и развитием гипомагниемии, пациенту был рекомендован прием омега-3 в дозе 40 мг в день на фоне перорального приема препаратов магния в течение 1 недели. Через неделю, уровень магния крови снизился до 0,69 ммоль/л., следовательно, рекомендован прием омега-3 в минимально эффективной дозе, строго по рекомендации гастроэнтеролога и под контролем уровня магния крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными причинами развития гипомагниемии являются: применение диуретиков (петлевые и тиазидные), аминокгликозидов, иммуносупрессоров (такролимус, циклоспорин, рапамицин), а также хронический алкоголизм, чрезмерная потливость, недостаточность питания, сахарный диабет, гипертиреоз, нарушение всасывания в кишечнике при хроническом дуодените, синдроме мальабсорбции (целиакия, диарея), болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и так далее. Из перечисленных причин у данного пациента на уровень магния могло повлиять только наличие СД2 [11, 12]. Однако следует отметить, что в крупнейшем проспективном исследовании с включением более 127 тыс. человек без СД2 выявлена значительная обратная зависимость между потреблением магния и риском развития СД2. За период наблюдения (18 лет) СД2 развился у 4,3% [23]. У представленного пациента наследственность по СД2 не отягощена и впервые гипергликемия выявлена в 2016 г. Возможно, с одной стороны СД2 был осложнением гипомагниемии, с другой – отягощал ее выраженность. В пользу этой теории указывает то, что после компенсации дефицита магния, без изменения доз метформина, отмечена тенденция к снижению гликемии. Таким образом, исходя из анамнеза, только длительный прием омега-3 (периодический в течение 12 лет, постоянный и в больших дозах в течение года) мог быть основной причиной развития гипомагниемии. Данная связь была доказана рецидивом гипомагниемии при повторном назначении омега-3 (после его отмены и компенсации гипомагниемии).

В настоящее время, точный механизм развития гипомагниемии на фоне приема ИПП неясен. Считается, что данный побочный эффект связан с уменьшением абсорбции магния в кишечнике из-за воздействия на плотные контакты между эпителиоцитами или с нарушением функции ионных каналов TRPM-6 и TRPM-7 при измене-

нии pH кишечного содержимого (развитие атрофического гастрита) [24].

Большинство пациентов с гипомагниемией не имеют клинических проявлений. К признакам легкой гипомагниемии относятся состояние хронической усталости, повышенная утомляемость, раздражительность, депрессивные состояния, апатия, снижение памяти, головокружение и т.д. Чаще всего явные клинические проявления возникают при снижении уровня магния крови менее 0,5 ммоль/л. Еще в 1932 г. выявлено повышение нервно-мышечной возбудимости при гипомагниемии [25]. Выраженность клинических проявлений (мышечные спазмы, судороги мышц, нарушение ритма сердца и т.д.) зависят также от параллельного снижения кальция и калия крови. У представленного пациента тяжелая гипомагниемия сопровождалась гипокальциемией и гипокалиемией. Сочетание электролитных нарушений определяло клинические проявления.

Обеспеченность организма магнием способствует сохранению депо витамина D, гомеостаза кальция [26] и нормальному функционированию околощитовидных желез. Физиологические колебания концентрации магния не отражаются на секреции околощитовидных желез, но резкие колебания нарушают секрецию ПТГ. У многих пациентов с гипомагниемией наблюдается неадекватно нормальный или сниженный ПТГ [17]. Объяснение этого парадокса заключается в том, что тяжелая хроническая гипомагниемия служит маркером общего дефицита магния в организме. Дефицит магния нарушает нормальные секреторные механизмы и чувствительность тканей к ПТГ, влияя на функцию фосфоинозитольной системы и/или уменьшение активности аденилатциклазы в околощитовидных железах и органах-мишенях, поскольку оба процесса магний-зависимы. Также продемонстрировано, что для индукции резистентности органов-мишеней требуется большая степень недостаточности магния, чем для изменения секреции ПТГ [27-30]. При резистентности костей и почек к ПТГ наблюдается развитие гипокальциемии в результате отсутствия стимуляции 1 α -гидроксирования витамина D в почках паратгормоном, что приводит к дефициту витамина D и снижению резорбции костной ткани [20].

У данного пациента выявлена магний-зависимая супрессия ПТГ с развитием транзиторного гипопаратиреоза с гипокальциемией. Развитие гипопаратиреоза на фоне гипомагниемии и его транзиторность была доказана после нормализации магния крови. Возможно, дефицит витамина D также является результатом гипомагниемии и функционального гипопаратиреоза, однако учитывая высокую распространенность его дефицита в общей популяции, утверждать о наличии только данной связи невозможно.

Внутриклеточный дефицит магния приводит к снижению активности аденозинтрифосфата, в связи с чем калиевые каналы не ингибируются, а их количество увеличивается [21]. Также дефицит магния приводит к повышению активности калиевых каналов клеток лимба [22]. В результате развивается гипокалиемия, рефрактерная к препаратам калия, которая устраняется только при коррекции дефицита магния. Представленному пациенту с целью коррекции гипокалиемии препараты калия не назначались, нормализация калия достигнута

за счёт терапии препаратами магния и компенсации гипомагниемии.

Причинно-следственная связь электролитных нарушений с приемом омепразола подтверждена рецидивом гипомагнемии при повторном его назначении, несмотря на прием препаратов магния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный случай напоминает о важности магния в организме человека, который в виде иона Mg^{2+} поступает с пищей, водой и солью. При уменьшении его абсорбции в кишечнике, например, при длительном приеме ИПП, наблюдаются различные электролитные нарушения (гипокальциемия, гипокалиемия, гипергликемия), ассоциированные с дефицитом

магния. Встречаемость данного побочного эффекта невысока, но повышается по мере увеличения длительности приема ИПП, как продемонстрировано у описанного пациента. Назначение ИПП, как и любого другого препарата, необходимо проводить только по показаниям, изложенным в соответствующих клинических рекомендациях и указанным в инструкциях по применению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Трухманов А.С. Место ингибиторов протонного насоса в лечении рефлюкс-эзофагита. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – №. 5. – с. 99-103. [Trukhmanov AS. Mesto ingibitorov protonnogo nasosa v lechenii refluks-ehzofagita. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1997;0(5):99 – 103 (In Russ.)]
2. Масловский Л.В., Мишушкин О.Н. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2008. – №. 1. – с. 2-7. [Minushkin ON, Maslovskij LV, Loshhinina YN, et al. Omeprazol v lechenii bol'nykh gastroehzofageal'noj refluksnoj bolezni. *Effektivnaya farmakoterapiya v gastroenterologii*. 2009;0(1):22-28 (In Russ.)]
3. Kopic S, Geibel JP. Gastric Acid, Calcium Absorption, and Their Impact on Bone Health. *Physiol. Rev.* 2013;93(1):189-268. doi: 10.1152/physrev.00015.2012.
4. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The Relationship Between Proton Pump Inhibitor Use and Longitudinal Change in Bone Mineral Density: A Population-Based From the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *The American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(9):1361-1369. doi: 10.1038/ajg.2012.200.
5. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J. Bone Miner. Res.* 2010;25(12):2786-2795. doi: 10.1002/jbmr.166.
6. Hess MW, Hoenderop GJG, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;36(5):405-413. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05201.x.
7. Herzig SJ. Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital-Acquired Pneumonia. *JAMA*. 2009;301(20):2120. doi: 10.1001/jama.2009.722.
8. Whang R. Frequency of Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. *JAMA*. 1990;263(22):3063. doi: 10.1001/jama.1990.03440220087036.
9. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes. Res.* 2001;14(4):283-290.
10. Ma B, Lawson AB, Liese AD, et al. Dairy, Magnesium, and Calcium Intake in Relation to Insulin Sensitivity: Approaches to Modeling a Dose-dependent Association. *Am. J. Epidemiol.* 2006;164(5):449-458. doi: 10.1093/aje/kwj246.
11. Tosiello L. Hypomagnesemia and Diabetes Mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1996;156(11):1143. doi: 10.1001/archinte.1996.00440100029005.
12. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. *Biol. Trace Elem. Res.* 2009;134(2):119-129. doi: 10.1007/s12011-009-8465-z.
13. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesemic Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(17):1834-1836. doi: 10.1056/NEJMc066308.
14. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). 2011 March [cited 2017 November 2]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm>.
15. Hermans C, Lefebvre C, Devogelaer JP, Lambert M. Hypocalcaemia and chronic alcohol intoxication: Transient hypoparathyroidism secondary to magnesium deficiency. *Clin. Rheumatol.* 1996;15(2):193-196. doi: 10.1007/bf02230340.
16. Chase LR, Slatopolsky E, Krinski T. Secretion and Metabolic Efficacy of Parathyroid Hormone in Patients with Severe Hypomagnesemia. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1974;38(3):363-371. doi: 10.1210/jcem-38-3-363.
17. Rude RK, Oldham SB, Sharp CF, Singer FR. Parathyroid Hormone Secretion in Magnesium Deficiency*. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1978;47(4):800-806. doi: 10.1210/jcem-47-4-800.
18. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, et al. Effect of Experimental Human Magnesium Depletion on Parathyroid Hormone Secretion and 1,25-Dihydroxyvitamin D Metabolism*. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1991;73(5):1067-1072. doi: 10.1210/jcem-73-5-1067.
19. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional Hypoparathyroidism and Parathyroid Hormone End-Organ Resistance in Human Magnesium Deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1976;5(3):209-224. doi: 10.1111/j.1365-2265.1976.tb01947.x.
20. Rude RK, Adams JS, Ryzen E, et al. Low Serum Concentrations of 1,25-Dihydroxyvitamin D in Human Magnesium Deficiency. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1985;61(5):933-940. doi: 10.1210/jcem-61-5-933.
21. Nichols CG, Ho K, Hebert S. Mg(2+)-dependent inward rectification of ROMK1 potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *The Journal of Physiology*. 1994;476(3):399-409. doi: 10.1113/jphysiol.1994.sp020141.
22. Kelepouris E. Cytosolic Mg2+ modulates whole cell K+ and Cl- currents in cortical thick ascending limb (TAL) cells of rabbit kidney. *Kidney Int.* 1990;37(1):564. doi: 10.1038/ki.1990.25.
23. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, et al. Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes in Men and Women. *Diabetes Care*. 2003;27(1):134-140. doi: 10.2337/diacare.27.1.134.
24. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008;69(2):338-341. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03194.x.
25. Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, et al. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption. *Magnes. Res.* 1999;12(4):257-267.
26. Deng X, Song Y, Manson JE, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med.* 2013;11(1). doi: 10.1186/1741-7015-11-187.
27. Litosch I. G protein regulation of phospholipase C activity in a membrane-solubilized system occurs through a Mg2(+)- and time-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* 1991;266(8):4764-4771.
28. Northup JK, Smigel MD, Gilman AG. The guanine nucleotide activating site of the regulatory component of adenylate cyclase. Identification by ligand binding. *J. Biol. Chem.* 1982;257(19):11416-11423.
29. Volpe P, Alderson-Lang BH, Nickols GA. Regulation of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca2+ release. I. Effect of Mg2+. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1990;258(6):C1077-C1085. doi: 10.1152/ajpcell.1990.258.6.C1077.
30. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, et al. Evidence for Skeletal Resistance to Parathyroid Hormone in Magnesium Deficiency. *J. Clin. Invest.* 1979;64(5):1238-1244. doi: 10.1172/jci109578.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н. [**Lilit V. Egshatyan**, MD, PhD] адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская 20, стр. 1 [address: 20\1 Delegatskaya ul., 127473, Moscow, Russia]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм.Ульянова, д.11. [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8817-1901> eLibrary SPIN: 4552-5340; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Егшатын Л.В. Функциональный гипопаратиреоз на фоне гипомagneмиемии при длительном приеме ингибитора протон-ной помпы // Остеопороз и остеопатии. — 2017. — Т. 20. — №3. — С.102-107. doi: 10.14341/osteo20173102-107

TO CITE THIS ARTICLE:

Egshatyan LV. Functional hypoparathyroidism secondary to magnesium deficiency in long-term users of proton pump inhibitor. *Osteoporosis and bone diseases*. 2017;20(3):102-107. doi: 10.14341/osteo20173102-107