

Το μαγνήσιο στην κτηνιατρική κλινική πράξη

Ειρήνη Σαρπεκίδου κτηνίατρος, Αθανάσιος Γραμμενόπουλος κτηνίατρος, Γεώργιος Καζάκος κτηνίατρος, PhD

Κλινική Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

REVIEW – PEER REVIEWED

Magnesium in veterinary clinical practice

Eirini Sarpekidou DVM, Athanasios Grammenopoulos DVM, George Kazakos DVM, PhD

Companion Animal Clinic, School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Περίληψη

Το μαγνήσιο (Mg^{2+}) είναι ένα ενδοκυτταρικό κατιόν με καθοριστικό ρόλο σε μια πληθώρα ζωτικών λειτουργιών. Η συστηματική του σημασία αποτελεί κοινό θέμα έρευνας στην ιατρική, παρά το γεγονός ότι στα ζώα συντροφιάς τα κλινικά και πειραματικά δεδομένα είναι ακόμα περιορισμένα. Η ομοίωση του Mg^{2+} επιτυγχάνεται μέσω της απορρόφησης και επαναρρόφησης από το έντερο και τους νεφρούς, αντίστοιχα. Οι διαταραχές του Mg^{2+} συνδέονται με παρατεταμένη νοσηλεία και αυξημένα επίπεδα θνησιμότητας, ενώ οι ασθενείς προσκομίζονται με έντονα νευρολογικά και καρδιαγγειακά κλινικά συμπτώματα. Η υπερμαγνησαιμία διαγιγνώσκεται σπανίως στην κλινική πράξη και σχετίζεται με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία ή υπερβολική χορήγηση Mg^{2+} που συνήθως εκδηλώνεται με μειωμένα έως απόντα τενόντια αντανακλαστικά και υπόταση. Αντίθετα, η έλλειψη Mg^{2+} συναντάται συχνότερα στην κλινική πράξη και σχετίζεται με υποκείμενη συνυπάρχουσα νόσο. Η υπομαγνησαιμία με ή χωρίς ταυτόχρονες διαταραχές ηλεκτρολυτών είναι πιθανό να οδηγήσει σε συστηματική υπόταση και καρδιακές αρρυθμίες εξαιτίας διαταραχής του δυναμικού δράσης του μυοκαρδίου (φάση αποπόλωσης και αναπόλωσης). Η έλλειψη Mg^{2+} μπορεί επίσης να ευθύνεται για εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και τετανικών συσπάσεων.

Η μέτρηση και ερμηνεία της συγκέντρωσης του Mg^{2+} είναι μια αντικειμενικά δύσκολη διαδικασία εξαιτίας της ενδοκυτταρικής εντόπισής του, καθώς οι μετρήσεις στον ορό του αίματος είναι οι μόνες διαθέσιμες δοκιμές στην κλινική. Νέες τεχνικές έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται σε

Abstract

Magnesium (Mg^{2+}) is an intracellular cation with a pivotal role in multiple vital functions. Its systemic importance is a common subject of research in medicine, although in companion animals, clinical and experimental data are still limited. Mg^{2+} homeostasis is achieved through absorption and reabsorption by the intestine and kidneys, respectively. Mg^{2+} disorders have been associated with prolonged hospitalisation and higher mortality rates, with neurological and cardiovascular clinical signs prevailing at presentation. Hypermagnesaemia is rarely diagnosed in clinical practice and is associated with impaired renal function or excessive Mg^{2+} administration, commonly manifesting as diminished to absent tendon reflexes and hypotension. In contrast, Mg^{2+} deficiency occurs more frequently in clinical practice and is associated with underlying comorbidities. Hypomagnesaemia with or without other concurrent electrolyte disorders, may result in systemic hypotension and cardiac arrhythmias due to a disruption in myocardial action potential (depolarisation and repolarisation phase). Mg^{2+} deficiency can also account for epileptic seizures or tetanic contractions.

Objective measuring and interpreting Mg^{2+} concentration are difficult because of its intracellular localisation, when blood serum Mg^{2+}

πειραματικές μελέτες αλλά δεν είναι ακόμα διαθέσιμες σε κλινικό επίπεδο. Οι ωφέλιμες ιδιότητες των αλάτων Mg^{2+} θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε συστηματικές παθήσεις, αλλά η χορήγησή τους συχνά αποφεύγεται εξαιτίας της ασάφειας των αποτελεσμάτων μέτρησης. Ωστόσο, οι παρενέργειες μπορούν να αποφευχθούν με προσεκτική χορήγηση Mg^{2+} σε υποκείμενες διαταραχές, στις οποίες η συμβολή του ιόντος θα μπορούσε να επιφέρει πιο επιτυχή αποτελέσματα.

measurements are the only tests available for clinicians. New techniques have been developed and used in experimental studies, but they are not yet available in the clinical setting. The beneficial properties of Mg^{2+} salts could be used in systemic diseases, but their administration is often avoided due to ambiguity of concentration measurements. Nevertheless, adverse effects can be avoided with careful administration of Mg^{2+} in underlying disorders in which the ion's contribution could lead to more successful results.

MeSH keywords: cat, dog, magnesium

Εισαγωγή

Το μαγνήσιο (Mg^{2+}) είναι ένα κατιόν με πρωταρχικό ρόλο σε ένα ευρύ φάσμα ζωτικών λειτουργιών στους ζωντανούς οργανισμούς. Σε αντίθεση, με άλλα ιόντα όπως το νάτριο (Na^+), το χλώριο (Cl^-), το ασβέστιο (Ca^{2+}) και το κάλιο (K^+), οι έρευνες που σχετίζονται με τις διαταραχές του Mg^{2+} και η κλινική τους σημασία είναι περιορισμένες. Ο κύριος περιοριστικός παράγοντας για αυτή την εγγενή δυσκολία είναι η μέτρηση των επιπέδων στο αίμα, δεδομένου ότι το 99% του Mg^{2+} βρίσκεται ενδοκυτταρικά. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί τεχνικές μέτρησης των επιπέδων Mg^{2+} με άμεσο ή έμμεσο τρόπο. Μελέτες σε διάφορους τομείς της ιατρικής έχουν αποκαλύψει τον ευεργετικό του ρόλο, συμπεριλαμβανομένης της εντατικής θεραπείας.

Σε ανθρώπους ασθενείς που χρειάστηκαν νοσηλεία σε μονάδες εντατικής θεραπείας, το 20% από αυτούς αποδείχθηκε ότι είχε υπομαγνησαιμία και το 9% υπερμαγνησαιμία (Reinhart & Desbiens 1985). Σε μια άλλη μελέτη, το ποσοστό των ανθρώπων ασθενών με υπομαγνησαιμία ανερχόταν σε 65% (Ryzenet al. 1985). Ο Whang πρότεινε τη μέτρηση των επιπέδων Mg^{2+} στον ορό του αίματος του ασθενούς, συγκεκριμένα όταν συνυπάρχουν διαταραχές στους ηλεκτρολύτες, δεδομένου ότι η μέτρηση του Mg^{2+} αποδείχθηκε ότι συχνά παραλείπεται (Whang & Ryder 1990). Πιο πρόσφατες εκθέσεις έχουν συνδέσει την παρουσία της υπομαγνησαιμίας σε ανθρώπους ασθενείς με σοβαρές διαταραχές Mg^{2+} με διπλάσιο ποσοστό θνησιμότητας, σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους το Mg^{2+} βρισκόταν σε φυσιολογικά επίπεδα. Σε σηπτικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, παρατηρείται συχνά οξεία νεφρική βλάβη εξαιτίας της υποθετικής μη φυσιολογικής μικροκυκλοφορίας, της διάσπασης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της διαταραχής των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων που συχνά οδηγούν σε ανωμαλίες στις τιμές του Mg^{2+} (Meurer & Höcherl 2019).

Introduction

Magnesium (Mg^{2+}) is a cation with a central role in a wide range of vital functions in living organisms. In contrast to other ions like sodium (Na^+), chloride (Cl^-), calcium (Ca^{2+}), and potassium (K^+), research regarding Mg^{2+} disorders and their clinical significance in veterinary practice are limited. The main inhibiting factor for this is the inherent difficulty in measuring blood levels, considering that 99% of Mg^{2+} is intracellular. In recent decades, tests of measuring Mg^{2+} levels directly or indirectly have been developed. Studies in various fields of medicine have revealed its beneficial role, including intensive care treatment.

In human patients that required hospitalisation in intensive care units, 20% of them were found to have hypomagnesaemia and 9% hypermagnesaemia (Reinhart & Desbiens 1985). In another published report, the percentage of human patients with hypomagnesaemia reached 65% (Ryzenet al. 1985). Whang has suggested measuring Mg^{2+} levels in human patient serum, in particular, when other electrolyte disorders co-exist, considering that measuring Mg^{2+} was found to be frequently omitted (Whang & Ryder 1990). More recent reports have associated the presence of hypomagnesaemia in human patients with severe Mg^{2+} disorders with double the mortality rate, as compared with patients in which Mg^{2+} was within normal range. In intensive care hospitalised septic patients, acute kidney injury is often observed due to presumed abnormal microcirculation, glomerular filtration rate disruption and renal tubular epithelial cell dysfunction that often leads to Mg^{2+} disturbances

Σε μελέτη του 1957 που περιείχε περαιτέρω πληροφορίες από πειράματα σε αρουραίους, οι Vitale et al. ανέφεραν αναστολή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης σε κύτταρα του καρδιακού μυός σε αρουραίους, εξαιτίας της έλλειψης Mg^{2+} , αποδεικνύοντας ότι το Mg^{2+} είναι σημαντικό για την παραγωγή ενέργειας σε κυτταρικό επίπεδο και εξασφαλίζει την ομαλή λειτουργία των οργάνων του σώματος. Για το λόγο αυτό, διαταραχές της ομοιόστασης του Mg^{2+} μπορούν να οδηγήσουν σε παθήσεις απειλητικές για τη ζωή (Vitale et al. 1957). Από τις μελέτες σε ανθρώπους και τις πειραματικές δοκιμές σε αρουραίους συμπεραίνεται ότι η σημασία του Mg^{2+} είχε γίνει κατανοητή, για το λόγο αυτό οι μελέτες διεξάγονταν σε ζώα προκειμένου να επιβεβαιωθεί η σημασία του και σε αυτά.

Στην κτηνιατρική κλινική πράξη, η πρώτη μελέτη δημοσιεύθηκε το 1957 σε βοοειδή μετά την κατανάλωση φρέσκου πράσινου χόρτου, κατά τη διάρκεια της άνοιξης και του φθινοπώρου και την εμφάνιση υπομαγνησαιμιακής τετανίας, τετανίας της χλόης ή τετανίας της άνοιξης (Kemp & Hart 1957). Η παρουσία της υπομαγνησαιμίας είναι πολυπαραγοντική και δεν έχει γίνει απολύτως κατανοητή. Μία από τις κύριες αιτίες είναι η χαμηλή πρόσληψη Mg^{2+} , καθώς και η παρουσία υψηλών επιπέδων K^+ στη διατροφή που εμποδίζουν την απορρόφηση του Mg^{2+} . Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε σκύλους που είχαν εισαχθεί σε μονάδες εντατικής θεραπείας, παρατηρήθηκε παρουσία υπομαγνησαιμίας σε ποσοστό 54% και ο δείκτης θνησιμότητας ήταν 2,5 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με σκύλους με φυσιολογικά επίπεδα Mg^{2+} στον ορό του αίματος (Martin et al. 1994). Χαμηλότερος δείκτης επιβίωσης και μακρά διάρκεια νοσηλείας παρατηρήθηκε και σε γάτες στις οποίες υπήρχε διαταραχή των επιπέδων Mg^{2+} στον ορό του αίματος (Toll et al. 2002). Οι ανωμαλίες του Mg^{2+} στον ορό του αίματος φαίνεται να σχετίζονται με τη νεφρολιθίαση και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γάτες, στην οποία παρατηρήθηκε υπερμαγνησαιμία στο 38,1% (16/42) και υπομαγνησαιμία στο 14,3% (6/42) των περιστατικών (Chacar et al. 2019).

Οι διαταραχές του Mg^{2+} εκδηλώνονται κυρίως με συμπτώματα μεταβολισμού, καρδιαγγειακά και από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Όταν παρατηρούνται τέτοιου είδους συμπτώματα, συστήνεται η επαναφορά των επιπέδων Mg^{2+} σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι πρακτικές εφαρμογές της παροχής συμπληρωμάτων μαγνησίου, ωστόσο, δεν περιορίζονται σε αυτές τις διαταραχές, λαμβάνοντας υπόψη ότι παίζουν ρόλο στην αναισθησία και την αναλγησία, καθώς και στη θεραπεία του τετάνου.

Ο ρόλος του Mg^{2+}

Το Mg^{2+} είναι σημαντικό στα μιτοχόνδρια για τη μεταφορά της ATP και την παραγωγή ενέργειας. Εμπλέκεται στον μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων και πολλών ενζύμων

(Meurer & Höcherl 2019).

Other experimental information in rats has been included in a 1957 study, in which Vitale et al. reported inhibition of oxidative phosphorylation in cardiac muscle cells of rats, due to Mg^{2+} deficiency, indicating that Mg^{2+} is important for energy production on a cellular level and ensures normal organ system function. Therefore, disorders of Mg^{2+} homeostasis may result in life-threatening conditions (Vitale et al. 1957). It can be deduced from studies both in people and experimental rats, that the significance of Mg^{2+} had been clear; therefore, studies in animals were conducted in order to confirm a similar significance.

In veterinary clinical practice, the first report was published in 1957, following the grazing of fresh green grass during the spring and autumn and the advent of hypomagnesaemic tetany, grass tetany or spring tetany in cattle (Kemp & Hart 1957). The presence of hypomagnesaemia is multifactorial and has not been completely understood. A main cause is low dietary Mg^{2+} uptake, as well as the presence of high dietary K^+ levels that prevent Mg^{2+} absorption. In a research study performed in dogs that were admitted to intensive care unit, hypomagnesaemia was reported in 54% of cases, with the mortality rate being 2.5 times higher compared to dogs with normal Mg^{2+} levels in blood serum (Martin et al. 1994). A lower survival rate and prolonged duration of hospitalisation was also found in cats, when disruption of serum Mg^{2+} levels had developed (Toll et al. 2002). In a clinical study, serum Mg^{2+} abnormalities seem to be correlated with nephrolithiasis and chronic kidney disease in cats, in which hypermagnesaemia existed in 38.1% (16/42) and hypomagnesaemia in 14.3% (6/42) of cases (Chacar et al. 2019).

Mg^{2+} disorders are mostly reflected in clinical signs of the metabolism, the cardiovascular and the central nervous system. Restoring Mg^{2+} levels to normal is recommended when such clinical signs are observed. Practical applications of Mg^{2+} supplementation, however, are not limited to such disorders, considering that they also contribute to anaesthesia, analgesia and treatment for tetanus.

The role of Mg^{2+}

Mg^{2+} is important to mitochondria for ATP transport and energy production. It is involved in the metabolism of nucleic acids and many enzymes and contributes to the stability of

και συμβάλλει στη σταθερότητα των φωσφολιπιδικών μεμβρανών. Συναντάται είτε ως ενδοκυτταρικό (οστά, σκελετικοί μύες, καρδιακά μυϊκά κύτταρα) ή εξωκυτταρικό ιόν σε τρεις μορφές: την ιονισμένη ή ελεύθερη μορφή (βιολογικά ενεργή), την συνδεδεμένη με πρωτεΐνες μορφή και, τέλος, τη σύνθετη μορφή. Η κύρια πηγή Mg^{2+} είναι η διατροφική πρόσληψη, μέσω της απορρόφησης από το έντερο, όπου λαμβάνουν χώρα μηχανισμοί ενεργητικής και παθητικής μεταφοράς (Hayashi & Hoshi 1992). Επιπλέον, ο ρόλος των νεφρών στην απέκκριση και επαναρρόφηση του Mg^{2+} είναι ιδιαίτερης σημασίας, δεδομένου ότι η φυσιολογική νεφρική λειτουργία επηρεάζει σημαντικά την ισορροπία του κατιόντος στο σώμα (Quamme & Rouffignac 2000).

Εντερική απορρόφηση του Mg^{2+}

Η απορρόφηση του Mg^{2+} επιτυγχάνεται μέσω παθητικών και ενεργητικών οδών μεταφοράς, κυρίως στον ειλεό και δευτερευόντως στη νηστίδα και το κόλον (Hayashi & Hoshi 1992). Η παθητική απορρόφηση επιτυγχάνεται με τρεις τρόπος. Η εντερική απορρόφηση του Mg^{2+} εξαρτάται από τα ενδοκυτταρικά επίπεδα στα επιθηλιακά κύτταρα και επηρεάζεται από τα επίπεδα της ιονισμένης μορφής στον εντερικό αυλό. Επιπλέον, η επαναρρόφηση νερού κι αλάτων οδηγεί στο σχηματισμό θετικού φορτίου στον εντερικό αυλό, ο δεύτερος παράγοντας που διευκολύνει την παθητική επαναρρόφηση του Mg^{2+} από το έντερο (Kerstan & Quamme 2002). Τέλος, είναι γνωστή η ύπαρξη πρωτεϊνών στους στενούς δεσμούς μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, οι οποίες λειτουργούν ως διάλυτοι ιόντων, παρόλο που δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη συνάφειά τους με το Mg^{2+} (Kerstan & Quamme 2002).

Σύμφωνα με μελέτες σε ανθρώπους, η ενεργητική μεταφορά επιτυγχάνεται μέσω της επίδρασης των πρωτεϊνών μεταφοράς στη μεμβράνη των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων (Bateman 2012). Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα των πρωτεϊνών αυτών είναι η πρωτεϊνική υποκατηγορία M και συγκεκριμένα οι TRPM6 και TRPM7, οι οποίες συνδυάζουν διαύλους ιόντων με μια ενδοκυτταρική πρωτεϊνική κινάση ή ένζυμο. Σε αυτή την περίπτωση, ωστόσο, η Mg-ATP αποτελεί το υπόστρωμα για το ενζυμικό τμήμα αυτού του διαύλου, για το λόγο αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της ενδοκυτταρικής μεταφοράς του Mg^{2+} . Αυτό μπορεί να συμβεί όταν τα κύτταρα είναι πλήρη σε Mg^{2+} οδηγώντας σε παρεμπόδιση του συμπληρωματικού Mg^{2+} ενδοκυτταρικά μέσω των διαύλων αυτών (Bateman 2012).

Είτε ενεργητική είτε παθητική, η μεταφορά Mg^{2+} από τον πεπτικό σωλήνα εξαρτάται άμεσα από τη διατροφική πρόσληψή του. Τα υψηλά διατροφικά επίπεδα του Mg^{2+} διευκολύνουν την παθητική μεταφορά ενώ σε αντίθετη περίπτωση, κυριαρχεί η ενεργητική μεταφορά (Chubanov et al. 2005). Σε παθολογικές καταστάσεις όπως οι διαταραχές δυσαπορρόφησης και η χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, μπορεί να προκληθεί υπομαγνησαιμία.

phospholipid membranes. It can be found either as an intracellular (in bones, skeletal muscles, cardiac muscle cells) or an extracellular ion in the following three forms: the ionised or free form (biologically active), the protein bound form and the complex form. The main source of Mg^{2+} is dietary uptake; it is absorbed by the intestine where mechanisms of active and passive transport occur (Hayashi & Hoshi 1992). Furthermore, the role of kidneys in the excretion and reabsorption of Mg^{2+} is of particular importance, considering that normal renal function greatly affects the cation balance in the body (Quamme & Rouffignac 2000).

Intestinal absorption of Mg^{2+}

Mg^{2+} absorption is accomplished through passive and active routes of transport, principally in the ileum and secondarily in the jejunum and colon (Hayashi & Hoshi 1992). The passive absorption is accomplished in three ways. Intestinal Mg^{2+} absorption depends on intracellular levels in epithelial cells and is affected by ionised form levels in the intestinal lumen. Furthermore, the reabsorption of water and salts results in the formation of positive charge in the intestinal lumen, the second factor that facilitates passive reabsorption of Mg^{2+} from the intestine (Kerstan & Quamme 2002). Finally, it is known that there are proteins in the tight junctions between epithelial cells, which function as ion channels, even though no information for their affinity towards Mg^{2+} is available (Kerstan & Quamme 2002).

According to studies in humans, active transport is accomplished through the effect of transport proteins on the membrane of intestinal epithelial cells (Bateman 2012). M proteins are a typical example of such proteins, and particularly TRPM6 and TRPM7, which combine ion channels with an intracellular protein kinase or enzymes. In this case, however, Mg-ATP (magnesium-adenosine-triphosphate) is the substrate of the enzyme portion of this channel; therefore, it can lead to inhibition of intracellular transport of Mg^{2+} . This can occur when cells are replete in Mg^{2+} , resulting in blocking of the passage of supplementary Mg^{2+} intracellularly through these channels (Bateman 2012).

Either passive or active, Mg^{2+} transport from the digestive tract is directly dependent on dietary uptake. High dietary content of Mg^{2+} facilitates passive transport, whereas, in case of the opposite, active transport predominates

Νεφρική επαναρρόφηση του Mg^{2+}

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι νεφροί συμβάλλουν στην ομοιόσταση του Mg^{2+} στο σώμα. Το 80% του Mg^{2+} το οποίο φιλτράρεται από το σπείραμα εισέρχεται στα εγγύς σωληνάκια, για το Mg^{2+} το ποσοστό φτάνει το 10-15%. Η επαναρρόφηση σε αυτό το τμήμα συμβαίνει μέσω της παθητικής μεταφοράς. Στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle το 60-70% του Mg^{2+} που φιλτράρεται κατά τη διάρκεια της σπειραματικής διήθησης επαναροφάται (Quamme & Rouffignac 2000, Dai et al. 2001). Η μεταφορά νατρίου, χλωρίου και νερού από τον ενδοαυλικό χώρο στον διάμεσο νεφρικό ιστό δημιουργεί ωσμωτική διαφορά που κάνει το Mg^{2+} να τείνει να επαναροφηθεί μέσω των στενών συνδέσεων των επιθηλιακών κυττάρων (παθητική μεταφορά). Μερικές από τις ορμόνες που αυξάνουν την επαπορρόφηση του Mg^{2+} είναι η παραθορμόνη, η γλυκαγόνη, η ινσουλίνη και η αλδοστερόνη (Cole & Quamme 2000). Αντίθετα, η υποκαλιαιμία, η υποφωσφαταιμία και η οξέωση έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα. Παρόλο που τα άπω εσπειραμένα σωληνάκια δεν παίζουν κάποιο ρόλο τόσο σημαντικό όσο το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle για τη μεταφορά του Mg^{2+} , ρυθμίζουν για την απέκκριση και την τελική συγκέντρωση του Mg^{2+} στο ούρο. Η επαναρρόφηση σε αυτό το τμήμα του νεφρού συμβαίνει μόνο μέσα από ενεργές οδούς, οι οποίες είναι όμοιες με αυτές που προαναφέρθηκαν στον γαστρικό σωλήνα. Για το λόγο αυτό, σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας υπάρχει ο κίνδυνος της υπερμαγνησιαιμίας εξαιτίας της διαταραχής στην απέκκριση του Mg^{2+} στο ούρο (Quamme & Rouffignac 2000, Dai et al. 2001).

Περίσσεια Mg^{2+}

Τα αυξημένα επίπεδα Mg^{2+} είναι ασυνήθιστα στην κλινική πράξη και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ιατρογενή ή συμβαίνουν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Zaman & Abreo 2003, Jackson & Drobatz 2004). Η πρώτη δημοσιευμένη αναφορά ιατρογενούς υπερμαγνησιαιμίας σε ζώα συντροφιάς έγινε από τους Jackson και Drobatz, οι οποίοι περιέγραψαν δύο περιπτώσεις υπερμαγνησιαιμίας ύστερα από ενδοφλέβια έγχυση του ιόντος κατά τη διάρκεια θεραπείας υπομαγνησιαιμίας (Jackson & Drobatz 2004). Σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική νόσο, η ιατρογενής χορήγηση αντιόξινων, καθαρτικών και υποκλυσμών που συνήθως περιλαμβάνουν Mg^{2+} μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα Mg^{2+} στο σώμα (Zaman & Abreo 2003, Swaminathan 2003).

Στην υπερμαγνησιαιμία, εκδηλώνονται κλινικά συμπτώματα από το στο νευρομυϊκό και το καρδιαγγειακό σύστημα (Πίνακας 1). Μεταξύ των αρχικών κλινικών συμπτωμάτων

(Chubanov et al. 2005). In pathological conditions such as malabsorption disorders and chronic inflammatory bowel disease, hypomagnesaemia may develop.

Renal reabsorption of Mg^{2+}

As it was mentioned above, kidneys contribute to Mg^{2+} homeostasis in the body. Eighty percent of the Mg^{2+} filtrated by the glomerulus enters the proximal tubule. In contrast to other cations, for which reabsorption can reach 60% in the proximal tubule, the percentage of Mg^{2+} is 10-15%. In this segment, reabsorption occurs through passive transport. At the ascending limb of the loop of Henle, 60-70% of the Mg^{2+} filtered during glomerular filtration is reabsorbed (Quamme & Rouffignac 2000, Dai et al. 2001). The transport of sodium, chloride, and water from the intraluminal space to the intermediate renal tissue creates an osmotic gradient that causes Mg^{2+} to be reabsorbed through the tight junctions of epithelial cells (passive transport). Some of the hormones that increase Mg^{2+} absorption include parathormone, glucagon, insulin and aldosterone (Cole & Quamme 2000). In contrast, hypokalaemia, hypophosphatemia, and acidaemia have the opposite effect. Although the distal convoluted tubule does not have a role as significant as the ascending limb of the loop of Henle in Mg^{2+} transport, it regulates the excretion and final concentration of Mg^{2+} in urine. Reabsorption in this segment of the kidney occurs only through active routes which are similar to those aforementioned, located in the digestive tract. Therefore, in chronic renal failure there is a risk for hypermagnesaemia due to disruption in Mg^{2+} excretion in urine (Quamme & Rouffignac 2000, Dai et al. 2001).

Mg^{2+} excess

Increased Mg^{2+} levels are uncommon in routine clinical practice, with the majority being iatrogenic or developing in patients with chronic renal failure (Zaman & Abreo 2003, Jackson & Drobatz 2004). The first published report on iatrogenic hypermagnesaemia in companion animals belongs to Jackson and Drobatz, describing two cases of hypermagnesaemia following intravenous infusion of the ion during treatment for hypomagnesaemia (Jackson & Drobatz 2004). In

είναι η απουσία των τενόντιων αντανακλαστικών. Είναι επίσης πιθανό να υπάρξει γενικευμένη μυϊκή αδυναμία ή ακόμα και χαλαρή παράλυση, η οποία είναι δυνατό να επηρεάσει τους μυς του αναπνευστικού, οδηγώντας σε υποαερισμό εξαιτίας της αβαθούς αναπνοής (Fassler et al. 1985). Η επίδραση της δράσης του Mg^{2+} στις νευρομυϊκές συνάψεις αντισταθμίζεται από το Ca^{+2} , ενώ τα συμπτώματα της υπερμαγνησιαιμίας είναι πιο οξεία σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας (Swaminathan 2003).

Τα υψηλά επίπεδα Mg^{2+} στο αίμα μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρή υπόταση, δεδομένου ότι το Mg^{2+} μπορεί να προκαλέσει περιφερική αγγειοδιαστολή. Έχει παρατηρηθεί ότι τόσο στα ζώα όσο και σε ανθρώπους ασθενείς οι τιμές υψηλότερες από 3-5 mEq L⁻¹ έχουν οδηγήσει σε εμφάνιση υπότασης (Hoff et al. 1939).

Σε περιπτώσεις χορήγησης Mg^{2+} συστήνεται η στενή παρακολούθηση του καρδιαγγειακού συστήματος για ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες και υπόταση. Σε περιπτώσεις στις οποίες παρατηρούνται ανωμαλίες, η χορήγηση θα πρέπει να διακόπτεται και να γίνεται χορήγηση διουρητικών. Σε σπάνιες περιπτώσεις συστήνεται η χορήγηση γλυκονικού Ca^{2+} προκειμένου να προληφθούν εν μέρει οι καρδιοτοξικές επιδράσεις του Mg^{2+} (Martin 1998, Bateman 2012, Bateman & Mathews 2017).

Σε πειραματική έρευνα το 1999, ο Nakayama και οι

patients with underlying renal disease, iatrogenic administration of antacids, laxatives as well as enemas that frequently contain Mg^{2+} can lead to increased Mg^{2+} levels (Zaman & Abreo 2003, Swaminathan 2003).

In hypermagnesaemia, clinical signs affect the neuromuscular and cardiovascular systems (Table 1). Among the first clinical findings is the absence of tendon reflexes. Generalised muscle weakness or even flaccid paralysis can also develop, affecting the respiratory muscles and resulting in hypoventilation due to shallow breathing (Fassler et al. 1985). The effect of Mg^{2+} activity on neuromuscular synapses is countered by Ca^{+2} , while signs of hypermagnesaemia are more severe in cases of hypocalcaemia (Swaminathan 2003).

High Mg^{2+} levels in the plasma can result in severe hypotension, since Mg^{2+} can cause peripheral vasodilation. It has been observed that both in humans and animal, values higher than 3-5 mEq L⁻¹ have resulted in hypotension (Hoff et al. 1939).

In cases of Mg^{2+} administration, close monitoring of the cardiovascular system is recommended for potential electrocardiographic

Πίνακας 1. Αίτια, κλινικά σημεία και θεραπεία της περίσσειας Mg^{2+} .

Αίτια	Παράγοντες που δεσμεύουν το φωσφόρο με βάσει το ανθρακικό Mg^{2+} Πλεονάζουσα διατροφική πρόσληψη Θεραπεία με λίθιο Νεφρική ανεπάρκεια Ενδοκρινολογικές (υπερπαραθυροειδισμός, υποθυροειδισμός, νόσος του Addison)
Κλινικά σημεία	Καρδιαγγειακό σύστημα (υπόταση, ευαισθησία στη διγοξίνη, καρδιακή ανακοπή) Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα (βραδυκαρδία, παρατεταμένο διάστημα PR) Νευρομυϊκό σύστημα (μείωση ή απουσία νωτιαίων αντανακλαστικών, χαλαρή παράλυση) Γαστρεντερικό σύστημα (εμετός, ειλεός)
Θεραπεία	Διούρηση με χορήγηση 0,9% χλωριούχου νατρίου Γλυκονικό ασβέστιο Περιτοναϊκή διύλιση ειδικά όταν έχει επηρεαστεί η νεφρική λειτουργία Διουρητικά της αγκύλης Γενικότερα, αν η νεφρική λειτουργία είναι ακέραιη, η υπερμαγνησιαιμία είναι γρήγορα αναστρέψιμη

Table 1. Causes, clinical signs, and treatment of Mg^{2+} excess.

Causes	Phosphate-binding agents based on Mg^{2+} carbonate Excessive dietary uptake Lithium treatment Renal failure Endocrine (hyperparathyroidism, hypothyroidism, Addison's disease)
Clinical signs	Cardiovascular system (hypotension, digoxin sensitivity, cardiac arrest) ECG (bradycardia, prolonged P-R) Neuromuscular system (reduction or absence of spinal reflexes, flaccid paralysis) Gastrointestinal system (vomiting, ileus)
Treatment	0.9% NaCl diuresis Calcium gluconate Peritoneal lavage especially when renal function is affected Loop diuretics In general, when renal function is intact hypermagnesaemia is quickly resolved

συνεργάτες του μελέτησαν την επίδραση της ιατρογενούς χορήγησης Mg^{2+} σε σκύλους και συμπέραναν ότι η δοσολογία μεταξύ 0,1-0,2 mEq kg^{-1} δεν προκαλεί αιμοδυναμικές διαταραχές (Nakayama et al. 1999).

Έλλειψη Mg^{2+}

Η έλλειψη Mg^{2+} μπορεί να επηρεάσει πολλαπλά συστήματα οργάνων (Πίνακας 2) και, όπως προαναφέρθηκε, σχετίζεται με παρατεταμένη νοσηλεία και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας σε σκύλους και γάτες (Martin et al. 1994, Toll et al. 2002). Η κατανάλωση διαίτας χαμηλής σε Mg^{2+} έχει συνδεθεί με καθυστερημένη ανάπτυξη, βλάβες στο δέρμα και περιφερικά οιδήματα (Bateman 2012, Bateman & Mathews 2017).

Τα κλινικά συμπτώματα είναι εύκολα διακριτά στην κλινική πράξη και συνήθως προέρχονται από το καρδιαγγειακό και το νευρομυϊκό σύστημα, καθώς και το αναπαραγωγικό και το ενδοκρινικό σύστημα. Αναλόγως

abnormalities and hypotension. If abnormalities are observed, administration should be stopped, and diuretics should be administered. In rare cases, Ca^{2+} gluconate is recommended in order to prevent the cardiotoxic effects of Mg^{2+} (Martin 1998, Bateman 2012, Bateman & Mathews 2017).

In an experimental research in 1999, Nakayama and associates studied the effect of iatrogenic administration of Mg^{2+} in dogs and concluded that doses between 0.1-0.2 mEq kg^{-1} do not cause haemodynamic disorders (Nakayama et al. 1999).

Mg^{2+} deficiency

The effect of Mg^{2+} deficiency can involve multiple organ systems (Table 2) and, as it was mentioned above, it is associated with prolonged hospitalisation and high mortality rates in dogs

Πίνακας 2. Αίτια και κλινικά σημεία της έλλειψης Mg^{2+} .

Αίτια	Μειωμένη πρόσληψη Mg^{2+}
	<ul style="list-style-type: none"> • Ανορεξία • Μειωμένη εντερική απορρόφηση • Έμετος • Χρόνια διάρροια • Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου • Σύνδρομο δυσαπορρόφησης • Εντερεκτομή-εντεροαναστόμωση • Οξεία χολοστατική ηπατίτιδα • Παγκρεατική ανεπάρκεια
	Απώλεια σε κοιλότητα του σώματος
	Θεραπεία με ινσουλίνη
	Αύξηση κατεχολαμινών
	Θεραπεία οξέωσης
	Έγχυση γλυκόζης
	Παγκρεατίτιδα
	Αυξημένη απώλεια
	<ul style="list-style-type: none"> • Διούρηση με απώλεια χλωριούχου νατρίου • Διουρητικά • Υπερφωσφαταιμία • Υποκαλιαιμία • Νεφρικές διαταραχές
	Ενδοκρινοπάθειες: σακχαρώδης διαβήτης
	Αναπαραγωγικό σύστημα: κυοφορία
	Φάρμακα θηλασμού
Κλινικά σημεία	Αναπνευστικό σύστημα (βρογχόσπασμος)
	Καρδιαγγειακό σύστημα
	<ul style="list-style-type: none"> • αγγειοσύσπαση • υπέρταση • ευαισθησία στη διγοξίνη
	Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα
	<ul style="list-style-type: none"> • Κολπική ταχυκαρδία • Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία • Torsade de Pointes • Κολπική μαρμαρυγή
	Νευρομυϊκό σύστημα
	<ul style="list-style-type: none"> • Τετανία • Μυϊκές συσπάσεις • Επιληπτική δραστηριότητα

Table 2. Causes and clinical signs of Mg^{2+} deficiency.

Causes	Decreased Mg^{2+} uptake
	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Reduced intestinal absorption • Vomiting • Chronic diarrhoea • Inflammatory bowel disease • Malabsorption syndrome • Enteric resection - anastomosis • Severe cholestatic hepatitis • Pancreatic insufficiency
	Body compartment loss
	Insulin therapy
	Catecholamine increase
	Management of acidosis
	Glucose infusion
	Pancreatitis
	Increased loss
	<ul style="list-style-type: none"> • Saline diuresis • Diuretics • Hyperphosphatemia • Hypocalcaemia • Renal disorders
	Endocrinopathies: diabetes mellitus
	Reproductive system: gestation
	Lactation medications
Clinical signs	Respiratory system (bronchoconstriction)
	Cardiovascular system
	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction • Hypertension • Digoxin sensitivity
	ECG
	<ul style="list-style-type: none"> • Atrial tachycardia • Supraventricular tachycardia • Torsade de Pointes • Atrial fibrillation
	Neuromuscular system
	<ul style="list-style-type: none"> • Tetany • Muscle contractions/fasciculations • Epileptic activity

με την αιτία και τη σοβαρότητα της έλλειψης Mg^{2+} , τα συμπτώματα μπορούν να ποικίλουν από ήπια μέχρι απειλητικά για τη ζωή.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Από φυσιολογική άποψη, η σύσπαση του καρδιακού μυός είναι το αποτέλεσμα ενός σύνθετου μηχανισμού, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την ταχεία ανταλλαγή ενδοκυτταρικών κι εξωκυτταρικών ιόντων. Συγκεκριμένα, ένας βασικός παράγοντας που συμβάλλει σε αυτό το μηχανισμό είναι η ελευθέρωση Ca^{2+} από το σαρκοπλάσματικό δίκτυο ή η είσοδος του από τον εξωκυτταρικό χώρο. Ωστόσο, η μεταφορά Ca^{2+} συνδέεται στενά με τη συγκέντρωση Mg^{2+} (εξωκυτταρική και ενδοκυτταρική ιονισμένη μορφή), που αποτελεί συνένζυμο της Ca^{2+} ATPάσης. Η Ca^{2+} ATPάση είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για τη μεταφορά του Ca^{2+} στο σαρκοπλάσματικό δίκτυο, όταν έχει ολοκληρωθεί η μυϊκή σύσπαση (Martin et al. 1994). Επιπλέον, το εξωκυτταρικό Mg^{2+} μπορεί να λειτουργήσει ως αναστολέας των διαύλων Ca^{2+} , προλαμβάνοντας την κυτταροπλασματική υπερφόρτωση (Iseri et al. 1983). Τέλος, το Mg^{2+} είναι επίσης συνένζυμο των αντλιών ιόντων, οι οποίες μεταφέρουν Na^+ και Ca^{2+} στο εξωτερικό, και K^+ στο εσωτερικό των καρδιακών μυϊκών κυττάρων (Martin et al. 1994).

Η έλλειψη Mg^{2+} είναι πιθανό να οδηγήσει σε αρρυθμίες, όπως η κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και η Torsades de Pointes (Iseri et al. 1992, Bateman 2012, Humphrey et al. 2014), εξαιτίας διαταραχών στην ανταλλαγή μεταξύ των Ca^{2+} και K^+ (εκπόλωση και αναπόλωση) στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα. Κανονικά, κατά τη διάρκεια της φάσης εκπόλωσης (φάση 4) το ενδοκυτταρικό Ca^{2+} αποβάλλεται με τη βοήθεια της Mg-ATPάσης και του ενδοκυτταρικού K^+ που είναι χαμηλό σε αυτό το σημείο και μπορεί να συμπληρωθεί μέσω της εξαρτώμενης από το Mg^{2+} Na^+ - και K^+ -ATPάσης. Όταν υπάρχει έλλειψη Mg^{2+} , ο παραπάνω μηχανισμός δεν λειτουργεί. Επιπλέον, σε περιπτώσεις υπομαγνησαιμίας, είναι δυνατό να προκληθούν μεταδυναμικά εξαιτίας των ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων Ca^{2+} . Τα δυναμικά αυτά μπορούν να προκληθούν και από την περιστασιακή μεταφορά των Ca^{2+} στο σαρκοπλάσματικό δίκτυο. Σε περιπτώσεις έλλειψης Mg^{2+} , δημιουργούνται έκτοπες θέσεις εκπόλωσης σε συνδυασμό με μείωση του K^+ , η μεταφορά του οποίου επίσης καθυστερεί, προκαλώντας υποτροπιάζουσα ταχυκαρδία (Iseri et al. 1983).

Δεν είναι δυνατό να επιβεβαιωθεί αν οι αρρυθμίες που προαναφέρθηκαν προκαλούνται αποκλειστικά από την έλλειψη Mg^{2+} , δεδομένου ότι συχνά υπάρχει ταυτόχρονα υποκαλιαιμία (Huang & Kuo 2007). Σε πειραματική μελέτη σε τρωκτικά που είχαν λάβει τροφή χωρίς Mg^{2+} , παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικά φλεγμο-

and cats (Martin et al. 1994, Toll et al. 2002). Diet poor in Mg^{2+} has been associated with delayed growth, skin lesions and peripheral oedemas (Bateman 2012, Bateman & Mathews 2017).

Clinical signs are readily observed in the clinical setting and usually stem from the cardiovascular and neuromuscular systems, as well as the reproductive and endocrine systems. Depending on the cause and severity of Mg^{2+} deficiency, these can vary from mild to life-threatening.

Cardiovascular system

From a physiological perspective, cardiac muscle contraction is the result of a complicated mechanism, which is characterised by rapid exchange of intracellular and extracellular ions. In particular, a major contributing factor for this mechanism is the release of Ca^{2+} from the sarcoplasmic reticulum or its entry from the extracellular space. However, Ca^{2+} transport is closely associated with Mg^{2+} concentration (the intracellular as well as the extracellular ionised form), which happens to be a coenzyme of Ca^{2+} ATPase. Ca^{2+} ATPase is an enzyme responsible for Ca^{2+} transport back to the sarcoplasmic reticulum, when muscle contraction has been completed (Martin et al. 1994). Moreover, extracellular Mg^{2+} can act as a Ca^{2+} channel blocker preventing cytoplasmic overload (Iseri et al. 1983). Finally, Mg^{2+} is also a coenzyme of ion pumps, which transport Na^+ and Ca^{2+} outside, and K^+ inside the cardiac muscle cells (Martin et al. 1994).

Mg^{2+} deficiency is likely to lead to cardiac arrhythmias, such as atrial tachycardia, atrial fibrillation, supraventricular tachycardia and Torsades de Pointes (Iseri et al. 1992, Bateman 2012, Humphrey et al. 2014) due to disorders in the exchange between Ca^{2+} and K^+ (depolarisation and repolarisation) in cardiac muscle cells. Normally, during the depolarization phase (phase 4), the intracellular Ca^{2+} is expelled through the Mg-ATPase and intracellular K^+ which at this point is low and can be supplemented through the Mg-dependent Na^+ - and K^+ -ATPase. When Mg^{2+} deficiency develops, the above mechanism is not possible. Moreover, in cases of hypomagnesaemia, metadynamics can be caused due to intracellular Ca^{2+} concentrations. Such dynamics may also be caused by the occasional transport of Ca^{2+} through the sarcoplasmic reticulum. In cases of Mg^{2+} deficiency, impulse sites of extranodal origin are created combined with a reduction in K^+ , the transport of which is also delayed, resulting in recurring tachycardia (Iseri et al. 1983).

It is not possible to confirm whether the aforemen-

νώδεις αλλοιώσεις του μυοκαρδίου (Kramer et al. 2003). Επιπλέον, η έλλειψη Mg^{2+} μείωσε τον ουδό πρόκλησης ταχυαρρυθμιών από επινεφρίνη, σε αρουραίους που τους είχε χορηγηθεί εισπνευστική αναισθησία (Crawford 2004). Οι συνέπειες των αφύσικων επιπέδων Mg^{2+} στο αίμα είναι εμφανείς και στο περιφερικό καρδιαγγειακό σύστημα. Είναι γεγονός ότι η παρουσία του Mg^{2+} έχει αγγειοδιασταλτική επίδραση, λαμβάνοντας υπόψη ότι επηρεάζει τον κύκλο του Ca^{2+} στα κύτταρα των λείων μυών των περιφερικών αγγείων, οδηγώντας σε αγγειοσύσπαση μέσω αυτού του μηχανισμού, τον οποίο ανατρέπει το Mg^{2+} προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Σε περιπτώσεις έλλειψης Mg^{2+} , επομένως, η συστηματική υπέρταση είναι κάτι το αναμενόμενο (Martin et al. 1994, Laurant & Touyz, 2000).

Αναπαραγωγικό σύστημα

Σε σκύλους με περιγεννητική εκλαμψία, η υπομαγνησιαιμία και η υποκαλιαιμία ήταν ταυτόχρονα παρούσες. Για το λόγο αυτό, σε περιπτώσεις εκλαμψίας, η λήψη συμπληρώματος και των δυο ιόντων επιφέρει πιο αποτελεσματική και ταχύτερη ύφεση των συμπτωμάτων (Aroch et al. 1999).

Ενδοκρινικό σύστημα

Μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) η υπομαγνησιαιμία μπορεί να συνυπάρχει με ανοχή στην ινσουλίνη. Θεωρείται ότι αυτό προκαλείται από τη νεφρική απέκκριση Mg^{2+} μέσω της υπεργλυκαιμικής ωσμωτικής διούρησης (Huerta et al. 2005). Σε μια εργασία σε γάτες με μη επιπλεγμένο ΣΔ και διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) βρέθηκε εμφανής διαφορά ανάμεσα στις τιμές του συνολικού μαγνησίου (tMg) και του ιονισμένου μαγνησίου (iMg) σε προσβεβλημένες γάτες, σε σύγκριση με αυτές τις τιμές σε υγιείς γάτες. Σε προσβεβλημένες γάτες βρέθηκαν χαμηλότερες τιμές στα επίπεδα τόσο του tMg όσο και του iMg. Σε νοσηλεύμενα ζώα ασθενείς με ΣΔ και ΔΚΟ, είναι αναγκαία η στενή παρακολούθηση για πιθανά συμπτώματα υπομαγνησιαιμίας (Norris et al. 1999).

Νευρομυϊκό σύστημα

Όσον αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα και το μυοσκελετικό σύστημα, η υπομαγνησιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιέγερση των νευρώνων και αυξημένη νευρομυϊκή μετάδοση, που συνήθως εκδηλώνονται κλινικά ως επιληπτικές κρίσεις (Anderson et al. 1986). Ωστόσο, εξαιτίας του γεγονότος ότι οι συνέπειές της είναι σπανίως κλινικά εμφανείς στα ζώα συντροφιάς, οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι περιορισμένες. Η τετανία της χλόης στα βοοειδή που προκαλείται από την έλλειψη Mg^{2+} είναι γνωστή εδώ και καιρό (Kemp & Hart 1957). Σε τέτοιες περιπτώσεις, τα χαμηλά επίπεδα Mg^{2+} οδηγούν σε αυξημένη αποδέσμευση ακετυλοχολίνης στις νευρομυϊκές συνάψεις και, επομένως, στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και των τετανικών μυϊκών συσπάσεων.

tioned arrhythmias are exclusively caused by Mg^{2+} deficiency, considering that hypokalaemia is often concomitant (Huang & Kuo 2007). In an experimental study in rodents that were fed diet lacking Mg^{2+} , histopathological findings included inflammatory lesions in the myocardium (Kramer et al. 2003). In addition, Mg^{2+} deficiency decreased the threshold for epinephrine-induced tachyarrhythmias in rats that had been administered inhalational anaesthesia (Crawford 2004). Consequences of abnormal levels of Mg^{2+} in the blood are also evident in the peripheral cardiovascular system. It is a fact that the presence of Mg^{2+} has a vasodilatory effect, considering that it affects the Ca^{2+} cycle in the peripheral vascular smooth muscle cells, resulting in vasoconstriction through this mechanism, which is negated by Mg^{2+} , causing vasodilation. Therefore, in cases of Mg^{2+} deficiency, systemic hypertension is expected (Martin et al. 1994, Laurant & Touyz, 2000).

Reproductive system

In dogs with perinatal eclampsia, hypomagnesaemia was found to be concomitant with hypocalcaemia. As a result, in cases of eclampsia, the supplementation of both ions should lead to more effective and faster remission of clinical signs (Aroch et al. 1999).

Endocrine system

Research studies in humans indicate that in patients with diabetes mellitus (DM) hypomagnesaemia and insulin resistance may develop concurrently. It is considered that this is caused by increased renal excretion of Mg^{2+} through hyperglycaemic osmotic diuresis (Huerta et al. 2005). In a study in cats with uncomplicated DM and diabetic ketoacidosis (DKA), there was a distinct difference between the values of total magnesium (tMg) and ionised magnesium (iMg) in affected cats, compared to those in healthy control cats. In affected cats, lower values of both tMg and iMg levels were found. In hospitalised animal patients with DM and DKA, close monitoring is necessary for potential signs of hypomagnesaemia (Norris et al. 1999).

Neuromuscular system

Regarding the central nervous and musculoskeletal system, hypomagnesaemia may lead to neuron overstimulation and increased neuromuscular transmission, usually clinically evident as epileptic seizures (Anderson et al. 1986). However, due to the fact that the sequelae of hypomagnesaemia

Mg²⁺ και άλλοι ηλεκτρολύτες

Κάλιο

Όπως αναμένεται από όσα προαναφέρθηκαν, οι διαταραχές στην ομοίωση του Mg²⁺ είναι πιθανό να επηρεάσουν την ομοίωση σε άλλα ιόντα του σώματος. Στο σημείο αυτό θα αναφερθούμε αποκλειστικά στους μηχανισμούς με τους οποίους η υπομαγνησαιμία είναι πιθανό να είναι η αιτία της έλλειψης K⁺. Η διαταραχή αυτή οφείλεται στη δυναμική του Mg²⁺ ως συνενζύμου των αντλιών της ΑΤΡάσης. Στην περίπτωση αυτή, η ελλιπής λειτουργία της Na-K-ΑΤΡάσης και του συστήματος μεταφοράς Na-K-Cl είναι ο βασικός λόγος για την περιορισμένη επανεισαγωγή του K⁺ στα κύτταρα και ακόμη μεγαλύτερες απώλειες K⁺ (Whang et al. 1992, Dai et al. 2001). Σε Mg²⁺-εξαρτώμενη υποκαλιαιμία, η κατάσταση γίνεται ακόμα πιο πολύπλοκη, αφού η επαναρρόφηση του Mg²⁺ από τους νεφρούς μειώνεται εξαιτίας της έλλειψης K⁺. Κατά τη διάρκεια της διαχείρισης αυτής της κατάστασης, η χορήγηση K⁺ και μόνο είναι ανεπαρκής, εκτός κι αν αναπληρωθούν και τα επίπεδα Mg²⁺. Σε κλινικές μελέτες από έρευνητες σε σκύλους σε κρίσιμη κατάσταση, βρέθηκε ότι η υπομαγνησαιμία υπήρχε παράλληλα με την υποκαλιαιμία (Khanna et al. 1998).

Ασβέστιο

Σε σκύλους με υποπαραθυροειδισμό υπάρχει σύνδεση μεταξύ της παραθορμόνης (PTH), της υπομαγνησαιμίας και της υποκαλιαιμίας. Μετά τη χορήγηση Mg²⁺, οι τιμές Ca²⁺ και PTH επανήλθαν εντός των φυσιολογικών ορίων (Bush et al. 2001). Σε Yorkshire Terrier, η ταυτόχρονη παρουσία υποκαλιαιμίας και υπομαγνησαιμίας έχει αναφερθεί σε 5 περιστατικά εντεροπάθειας με απώλεια πρωτεϊνών (Kimmel et al. 2000). Η έλλειψη αυτών των ιόντων αποδίδεται σε εντερικές απώλειες, δυσασπορρόφηση και διαταραχές στη βιταμίνη D και την PTH. Σε ζώα με χρόνιες εντεροπάθειες, είναι δυνατό να αναπτυχθούν νευρολογικά συμπτώματα εξαιτίας των προαναφερθεισών ηλεκτρολυτικών διαταραχών, επομένως κρίνεται αναγκαία η επαναφορά των φυσιολογικών επιπέδων τους (Bush et al. 2001).

Διαγνωστική διερεύνηση

Η ενδοκυτταρική εντόπιση του 99% του συνολικού Mg²⁺ παρεμποδίζει τη διαδικασία της αντικειμενικής εκτίμησης του επιπέδου του Mg²⁺ στον ορό. Οι διαγνωστικές μέθοδοι ελέγχου μπορούν να ταξινομηθούν σε δυο κατηγορίες: η πρώτη βασίζεται στους ιστούς των οργάνων, που επιτρέπει τη μέτρηση της συνολικής συγκέντρωσης του Mg²⁺, και η δεύτερη βασίζεται στη ρύθμιση του επιπέδου του Mg²⁺ από τους νεφρούς.

Η επιλογή του πιο αντιπροσωπευτικού ιστού για τη μέτρηση του Mg²⁺ αποτελεί πρόκληση και θέμα μελέτης

are rarely clinically evident in companion animals, there is limited information available. Grass tetany in cattle caused by Mg²⁺ deficiency has been known for a long time (Kemp & Hart 1957). In such cases, low Mg²⁺ levels lead to increased acetylcholine release in neuromuscular junctions and, consequently, to the development of epileptic seizures and tetanic muscle contractions.

Mg²⁺ and other electrolytes

Potassium

As expected after all the aforementioned data, disorders in Mg²⁺ homeostasis are likely to affect the homeostasis of other ions in the body as well. At this point, we will exclusively mention the mechanisms in which hypomagnesaemia may be the cause of K⁺ deficiency. This disorder originates from Mg²⁺ potential as a coenzyme of ATPase pumps. In this case, insufficient function of Na-K-ATPase and the Na-K-Cl transport system is the main reason for limited re-entry of K⁺ in cells and more extensive K⁺ losses (Whang et al. 1992, Dai et al. 2001). In Mg²⁺-dependent hypokalaemia, complications become worse, because the reabsorption of Mg²⁺ by the kidneys is reduced, due to lack of K⁺. During management of this situation, the administration of K⁺ alone is inefficient, unless Mg²⁺ levels are also restored. In clinical research studies in critically ill dogs, it was found that hypomagnesaemia co-existed with hypokalaemia (Khanna et al. 1998).

Calcium

In dogs with hypoparathyroidism, there has been a correlation between parathormone (PTH), hypomagnesaemia and hypocalcaemia. Following administration of Mg²⁺, Ca²⁺ and PTH values were also restored (Bush et al. 2001). In Yorkshire Terriers, the co-existence of hypocalcaemia and hypomagnesaemia has been described in five cases of protein-losing enteropathy (Kimmel et al. 2000). Deficiency of these ions is attributed to intestinal losses, malabsorption, as well as vitamin D and PTH disorders. In animals with chronic enteropathies, neurological signs may develop due to the aforementioned electrolyte disorders, hence, restoring their levels is considered to be necessary (Bush et al. 2001).

Diagnostic investigation

Intracellular location of 99% of total Mg²⁺ impedes the process of accurate Mg²⁺ serum level assessment.

για πολλούς ερευνητές. Ο ορός του αίματος είναι προτιμότερος, δεδομένου ότι είναι το μέσο μεταφοράς του κατιόντος, εξαιτίας του ότι είναι ευκολότερο να ληφθεί και ο πιο εύκολα προσιτός ιστός στην κλινική πράξη (Bateman 2012). Στον ορό μπορεί να μετρηθεί το tMg και το iMg, που αποτελούν το 1% και 0,2-0,3% στο σώμα, αντίστοιχα. Για το λόγο αυτό, τα αποτελέσματα δεν είναι πάντα αντιπροσωπευτικά της πραγματικής περίσσειας ή έλλειψης Mg^{2+} . Παραδείγματα αποτελούν οι χρόνιες περιπτώσεις απώλειας Mg^{2+} , στις οποίες οι αποθήκες Mg^{2+} κινητοποιούνται οδηγώντας σε φυσιολογικές τιμές tMg και iMg, παρόλο που η έλλειψη κατιόντος μπορεί ακόμα να υφίσταται. Αντιθέτως, σε οξείες περιπτώσεις απώλειας Mg^{2+} , είναι πιθανή η μέτρηση χαμηλών επιπέδων Mg^{2+} στον ορό, παρόλο που μπορεί να μην υπάρχει έλλειψη (Wooldridge & Gregory 1999, Norris et al. 1999).

Η διαγνωστική μέθοδος που βασίζεται στη νεφρική ρύθμιση του Mg^{2+} περιορίζεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (Bateman 2012). Προκειμένου να αξιολογηθεί η νεφρική ρύθμιση του Mg^{2+} , είναι αναγκαία η μέτρηση της κάθαρσης και κλασματικής απέκκρισης του Mg^{2+} στα ούρα, καθώς και ο βαθμός συνολικής κάθαρσης σε διάστημα 24 ωρών. Η απουσία του εύρους αναφοράς του Mg^{2+} σε ζώα καθιστά τις διαγνωστικές μεθόδους που βασίζονται στις μετρήσεις απέκκρισης στα ούρα προς το παρόν αναξιόπιστες (Norris et al. 1999).

Έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται νέες μέθοδοι μέτρησης των επιπέδων Mg^{2+} , όπως η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού και οι φθορίζοντες ενδοκυτταρικοί ανιχνευτές, προσφέροντας πιο αντικειμενικά αποτελέσματα, καθώς εστιάζουν στη μέτρηση των συγκεντρώσεων του ενδοκυτταρικού ιόντος (Liu et al. 2018, Cameron et al. 2019). Οι δυο αυτές προαναφερθείσες μέθοδοι δεν έχουν ακόμα εφαρμογή στην κλινική πρακτική. Προς το παρόν, η ερμηνεία των επιπέδων Mg^{2+} σε κλινικά περιστατικά θα πρέπει να συνδυάζεται με την αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων και των υποκείμενων νοσημάτων.

Ενδείξεις της θεραπείας με άλατα Mg^{2+} και πρακτική εφαρμογή

Στην κτηνιατρική κλινική πρακτική οι σκύλοι και οι γάτες με φυσιολογικές διατροφικές συνήθειες δεν διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης αυτής της παθολογικής κατάστασης, επειδή τα εγκεκριμένα πρότυπα διαίτας είναι πλούσια σε Mg^{2+} . Αντίθετα, ασθενείς με ανορεξία ή σημαντική απώλεια Mg^{2+} από το ουροποιητικό σύστημα ή τον πεπτικό σωλήνα είναι πιθανό να εμφανίσουν υπομαγνησιαιμία. Επιπλέον, πολλές μελέτες ιδιαίτερα σε ανθρώπους ασθενείς έχουν δείξει ότι η επαναφορά των επιπέδων Mg^{2+} καθώς και άλλων διαταραχών στους ηλεκτρολύτες οδηγούν σε αποκατάσταση της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακές αρρυθμίες (Iseri et al. 1992,

Diagnostic testing methods are classified in two categories; the first is based on organ tissues enabling the measurement of total concentration of Mg^{2+} , and the second is based on the regulation of Mg^{2+} level by the kidneys.

Selection of the most suitable tissue for the measurement of Mg^{2+} is a challenge and has been a subject of study for several researchers. Blood serum is preferred, considering that it is the transport medium for the cation, as it is easier to obtain and the most accessible tissue in clinical practice (Bateman 2012). In blood serum, tMg and iMg are measured, which comprise 1% and 0.2-0.3% of tMg in the body, respectively. Therefore, results are not always representative of the actual deficiency or excess of Mg^{2+} . Examples are chronic cases of Mg^{2+} loss, in which Mg^{2+} stores are mobilised, causing tMg and iMg values to be within normal range, even though cation deficiency may still exist. In contrast, in acute cases of Mg^{2+} loss, it is possible to measure low levels in serum, even though there may be no deficiency (Wooldridge & Gregory 1999, Norris et al. 1999).

The diagnostic method that is based on renal Mg^{2+} regulation is limited in patients with renal dysfunction (Bateman 2012). In order to evaluate renal regulation of Mg^{2+} , measuring of clearance and fractional excretion of Mg^{2+} in the urine, as well as the degree of total clearance in 24 hours are necessary. The absence of Mg^{2+} reference range in animals makes diagnostic methods that are based on urinary excretion measurements currently unreliable (Norris et al. 1999).

New methods of measuring Mg^{2+} levels, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy and fluorescent intracellular probes emerge, offering more objective results, as they focus on measuring intracellular ion concentrations (Liu et al. 2018, Cameron et al. 2019). Both of the aforementioned methods have not yet been applied in clinical practice. For the moment, the interpretation of Mg^{2+} levels in clinical cases should be combined with the evaluation of clinical signs and underlying comorbidities.

Indications of treatment with Mg^{2+} salts and practical applications

In veterinary clinical practice, dogs and cats with normal dietary habits are in no risk of developing this particular pathological condition, because approved dietary plans are rich in Mg^{2+} . In contrast,

Bateman 2012).

Στο σακχαρώδη διαβήτη, ακόμα και σε περιπτώσεις κετοξέωσης, φαίνεται ότι η αποκατάσταση της ομοιόστασης του Mg^{2+} μπορεί να έχει υποστηρικτικό ρόλο στον πιο αποτελεσματικό έλεγχο του διαβήτη (Norris et al. 1999, Huerta et al. 2005).

Ενδείξεις για τη θεραπευτική χρήση των αλάτων Mg^{2+} σε βρογχικό άσθμα παρουσιάστηκαν πρώτη φορά από τον Trendelenburg το 1912, ο οποίος παρατήρησε τις βρογχοδιασταλτικές ιδιότητές του *in vitro*. Στον άνθρωπο φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των κρίσεων άσθματος. Ωστόσο, αυτό δεν έχει ακόμα διερευνηθεί στα ζώα συντροφιάς (Trendelenburg 1912, Bateman 2012, Humphrey et al. 2014).

Σε πειραματική μελέτη σε αρουραίους, ο Vink παρατήρησε ότι μετά από εγκεφαλικό τραύμα τα πειραματόζωα εμφάνισαν μείωση του ενδοκυτταρικού Mg^{2+} στον εγκεφαλικό ιστό. Σε αυτά τα ζώα που χορηγήθηκε προληπτική θεραπεία μεθειικό μαγνήσιο και τα επίπεδα Mg^{2+} παρέμειναν υψηλά και είχαν επίσης βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης (Vink et al. 1988).

Τα άλατα Mg^{2+} έχουν ένα ευρύ περιθώριο ασφαλείας (με εξαίρεση τους ασθενείς με νεφρικές δυσλειτουργίες), για το λόγο αυτό η χορήγηση Mg^{2+} στην κλινική πράξη δεν θα πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας της έλλειψης εκτενών μελετών. Η χορήγηση αλάτων Mg^{2+} μπορεί να επιτευχθεί μέσω διαφόρων οδών (Πίνακας 3). Σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, είναι πιθανή η χορήγηση υψηλής δόσης μέσα σε διάστημα λίγων λεπτών. Διαφορετικά, η ίδια δόση μπορεί να εγχυθεί τις πρώτες 24 ώρες και έπειτα με βραδύτερο ρυθμό τις επόμενες ημέρες, έως ότου η διατροφική πρόσληψη Mg^{2+} να μπορεί να διατηρήσει τα επίπεδα του Mg^{2+} στο φυσιολογικό. Ωστόσο, τα διαλύματα αλάτων Mg^{2+} με περιεκτικότητα μεγαλύτερη του 20% (200 mg ml^{-1}) θα πρέπει να αποφεύγονται. Το Mg^{2+} είναι συμβατό με το διάλυμα δεξτρόζης 5%, το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% και το Lactated Ringer's, καθώς και με τη γενταμικίνη, την κεφαζολίνη και τη μετρονιδαζόλη. Αντιθέτως, δεν έχει ουδεμία φυσική συμβατότητα με τα γαλακτώματα λιπών 10%, το γλυκονικό ασβέστιο, την αμφοτερικίνη, την κεφεπίμη, τη σιπροφλοξασίνη, την κλινδαμυκίνη, την κυκλοσπορίνη, τη δοβουταμίνη, τη νατριούχο φωσφορική υδροκορτιζόνη, την πολυμιξίνη, την προκαΐνη, το όξινο άλας φωσφορικού καλίου και το φωσφορικό νάτριο (Bateman 2012, Humphrey et al. 2014, Bateman & Mathews 2017).

Χορήγηση Mg^{2+} ως συμπληρωματική θεραπεία σε διάφορες κλινικές καταστάσεις

Τέτανος

Ο τέτανος χαρακτηρίζεται από έντονες μυϊκές συσπάσεις,

patients with anorexia or cases with significant Mg^{2+} losses from the urinary or digestive tract are likely to develop hypomagnesaemia. Furthermore, multiple research studies, especially in human patients, have indicated that restoring of Mg^{2+} levels, as well as other electrolyte imbalances, leads to restoration of electrophysiological activity in patients with congestive heart failure and cardiac arrhythmias (Iseri et al. 1992, Bateman 2012).

In diabetes mellitus, even in cases of ketoacidosis, it appears that the restoration of Mg^{2+} homeostasis can play a supportive role in more efficient diabetic control (Norris et al. 1999, Huerta et al. 2005).

Indications regarding the therapeutic use of Mg^{2+} salts in bronchial asthma were first reported by Trendelenburg in 1912, who observed its bronchodilating effects *in vitro*. In human patients it appears to lessen the frequency and severity of asthma attacks. However, this has not yet been investigated in companion animals (Trendelenburg 1912, Bateman 2012, Humphrey et al. 2014).

In an experimental study in rats, Vink observed that after cerebral trauma, laboratory animals developed a reduction of intracellular Mg^{2+} in cerebral tissue. These animals were administered prophylactic treatment with magnesium sulfate and the Mg^{2+} levels remained high; they also had an improved survival rate (Vink et al. 1988).

Mg^{2+} salts have a wide safety margin (patients with renal disorders are an exception), therefore Mg^{2+} administration in the clinical setting should not be avoided due to lack of extensive studies. Mg^{2+} salts can be administered via various routes (Table 3). In emergency situations, it is possible to administer a high dose within a few minutes. Otherwise, the same dose can be infused in the first 24 hours and then over the next few days at a slower rate, until the Mg^{2+} dietary uptake can maintain Mg^{2+} levels within normal range. However, Mg^{2+} salt solutions with a content higher than 20% (200 mg ml^{-1}) should be avoided. Mg^{2+} is compatible with dextrose 5%, with 0.9% saline solution and Lactated Ringer's solution, as well as with gentamicin, cefazolin and metronidazole. In contrast, it has no physical compatibility with 10% fat emulsions, calcium gluconate, amphotericin, cefepime, ciprofloxacin, clindamycin, cyclosporine, dobutamine, hydrocortisone sodium phosphate, polymyxin, procaine, potassium phosphoric acid salt, and sodium phosphate (Bateman 2012, Humphrey et al. 2014, Bateman & Mathews 2017).

οι οποίες συμβαίνουν εξαιτίας της αναστολής ελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών, όπως η γλυκίνη και το γ-αμινο-βουτυρικό οξύ. Το θειικό μαγνήσιο έχει χορηγηθεί υποστηρικτικά σε σκύλους με γενικευμένη τετανία, στοχεύοντας στη μείωση των τετανικών μυϊκών συσπάσεων και οδηγώντας σε μυϊκή χαλάρωση, σε συνδυασμό με μυοχαλαρωτικά (Simmonds et al. 2011). Κατά τη διάρκεια της χορήγησης, συστήνεται η συχνή παρακολούθηση των επιπέδων Mg^{2+} στο ορό και η αξιολόγηση του αντανακλαστικού της επιγονατίδας, καθώς η μείωση ή απουσία του είναι ενδεικτική της υπερμαγνησαιμίας. Το Mg^{2+} φαίνεται ότι συμβάλλει στη μυϊκή χαλάρωση, καθώς αποτρέπει την εισχώρηση του ασβεστίου στις προσυναπτικές απολήξεις προκαλώντας μείωση της ελευθέρωσης ακετυλοχολίνης και επίσης μειώνοντας την ευαισθησία των προσυναπτικών απολήξεων στην επίδραση της ακετυλοχολίνης (Simmonds et al. 2011, Fawcett & Irwin 2014).

Αναισθησία κι αναλγησία

Έχει αναφερθεί ότι το Mg^{2+} συμμετέχει στην αναισθησία λειτουργώντας ως ανταγωνιστής στους υποδοχείς του Ν-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA) και τους διαύλους Ca^{2+}

Administration of Mg^{2+} as adjunctive therapy in various clinical conditions

Tetanus

Tetanus can cause severe muscle contractions, occurring due to the inhibition of release of neurotransmitters, such as glycine and γ-aminobutyric acid. Magnesium sulphate has been supportively administered in dogs with generalised tetany, aiming in reducing tetanic muscle contractions and resulting in muscle relaxation, combined with muscle relaxants (Simmonds et al. 2011). During administration, it is recommended to monitor Mg^{2+} serum levels frequently and assess the patellar reflex because its reduction or absence might be an indication of hypermagnesaemia. Mg^{2+} seems to contribute to muscle relaxation, because it prevents Ca^{2+} entry in presynaptic terminals, resulting in the

Πίνακας 3. Εύρος δοσολογίας των αλάτων Mg^{2+} (Bateman 2012).

Ενδοφλέβια χορήγηση		mEq g ⁻¹	mEq kg ⁻¹ ημέρα ⁻¹	mEq kg ⁻¹ ώρα ⁻¹	mg kg ⁻¹ ώρα ⁻¹
Ταχεία αναπλήρωση	MgSO ₄	8,12	0,75-1	0,03-0,04	3,7-4,9
	MgCl ₂	9,25	0,75-1	0,03-0,04	3,2-4,3
Αργή αναπλήρωση	MgSO ₄	8,12	0,3-0,5	0,013-0,02	1,6-2,5
	MgCl ₂	9,25	0,3-0,5	0,013-0,02	1,4-2,2
		mEq kg ⁻¹	Mg kg ⁻¹	Διάρκεια	
Δόση σε επείγουσες καταστάσεις	MgSO ₄	0,15-0,3	19-37	5 λεπτά-1 ώρα ημερησίως	
	MgCl ₂	0,15-0,3	16-32		
Χορήγηση από του στόματος	Διάφορα άλατα	1-2 mEq kg ⁻¹ ημέρα (στο σκύλο, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία για γάτες)			

MgSO₄: θειικό μαγνήσιο, MgCl₂: χλωριούχο μαγνήσιο

Table 3. Mg^{2+} salts dose range (Bateman 2012).

Intravenous administration		mEq g ⁻¹	mEq kg ⁻¹ day ⁻¹	mEq kg ⁻¹ hr ⁻¹	mg kg ⁻¹ hr ⁻¹
Rapid replacement	MgSO ₄	8.12	0.75-1	0.03-0.04	3.7-4.9
	MgCl ₂	9.25	0.75-1	0.03-0.04	3.2-4.3
Slow replacement	MgSO ₄	8.12	0.3-0.5	0.013-0.02	1.6-2.5
	MgCl ₂	9.25	0.3-0.5	0.013-0.02	1.4-2.2
		mEq kg ⁻¹	mg kg ⁻¹	Duration	
Emergency dose	MgSO ₄	0.15-0.3	19-37	5 min – 1 h daily	
	MgCl ₂	0.15-0.3	16-32		
Oral administration	Several salts	1-2 mEq kg ⁻¹ day (in dogs, no published data about cats)			

MgSO₄: magnesium sulphate, MgCl₂: magnesium chloride

(Sasaki et al. 2002). Σε πειραματικό μοντέλο σε αρουραίους παρατηρήθηκε ότι η αύξηση των επιπέδων Mg^{2+} μείωσε τις απαιτούμενες συγκεντρώσεις σε εισπνευστικά αναισθητικά (Thomson et al. 1988).

Ο πιθανός μηχανισμός για την επίδραση του Mg^{2+} βασίζεται στην αναστολή των προσυναπτικών διαύλων Mg^{2+} του ιππόκαμπου που ρυθμίζουν τους νευροδιαβιβαστές του κεντρικού νευρικού συστήματος (Sasaki et al. 2002). Η πρόκληση αναισθησίας με εισπνευστικά αναισθητικά προκύπτει μέσω της αναστολής αυτών των διαύλων. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, η απαιτούμενη συγκέντρωσή τους μειώνεται σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση Mg^{2+} έχει προηγηθεί της χορήγησης του εισπνευστικού αναισθητικού, δεδομένου ότι ένα τμήμα των διαύλων αυτών είναι κατειλημμένο (Sasaki et al. 2002).

Σε μια κλινική μελέτη βρέθηκε ότι η ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση Mg^{2+} και κατόπιν η συνεχής έγχυση μείωσε την ποσότητα του απαιτούμενου αλοθανίου σε σκύλους υπό αναισθησία για ωοθηκυστερεκτομή (Anagnostou et al. 2008).

Η αναλγητική επίδραση του Mg^{2+} έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης τόσο στον άνθρωπο όσο και σε ζώα ασθενείς μετά από ενδοφλέβια και επισκληρίδια έγχυση (Bateman 2012). Παρόλο που υπάρχει διαφωνία μεταξύ των ερευνητών, το Mg^{2+} φαίνεται να μειώνει την ευαισθησία στον πόνο ανταγωνιζόμενο το Ca^{2+} για τους αντίστοιχους διαύλους, την ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA και τη ρύθμιση της ελευθέρωσης μεσολαβητών από τους προσυναπτικούς υποδοχείς (Iseri et al. 1983, Sasaki et al. 2002). Επιπλέον, το Mg^{2+} εμποδίζει την κεντρική ευαισθητοποίηση μέσω της αναστολής των NMDA υποδοχέων στο ραχιαίο κέρασ, σε περιπτώσεις τραυματισμού και φλεγμονής (Adami et al. 2016). Ωστόσο, προς το παρόν το Mg^{2+} δεν συνιστάται ως αναλγητικό και ειδικά μόνο του.

Το Mg^{2+} φαίνεται ότι παίζει ρόλο και στην τοπική αναισθησία. Σε μια μελέτη, ο συνδυασμός Mg^{2+} με ροπιβακαΐνη σε επισκληρίδια αναισθησία σε σκύλους που είχαν υποβληθεί σε οστεοτομία του κνημιαίου κυρτώματος, μείωσε τις περιεχειρητικές απαιτήσεις σε φαιντανύλη (Adami et al. 2016). Σε πειραματική μελέτη, το Mg^{2+} συνέβαλε στη μείωση του διαβητικού νευροπαθητικού πόνου σε πειραματικό μοντέλο σε αρουραίους (Rondon et al. 2010).

Συμπέρασμα

Το Mg^{2+} είναι ένας ηλεκτρολύτης πρωταρχικής σημασίας για τους ζωντανούς οργανισμούς, καθώς κατέχει πρωτεύοντα ρόλο σε μια ποικιλία από ζωτικές λειτουργίες, επηρεάζοντας κάθε σύστημα του οργανισμού άμεσα ή έμμεσα. Παρόλα αυτά, η έλλειψη τεκμηριωμένων

decrease of acetylcholine release and the reduction of presynaptic terminals sensitivity to the effect of acetylcholine (Simmonds et al. 2011, Fawcett & Irwin 2014).

Anaesthesia and analgesia

Mg^{2+} is reported to play a role in anaesthesia, by acting as an antagonist to N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and Ca^{2+} channels (Sasaki et al. 2002). In an experimental model in rats, it was shown that an increase in Mg^{2+} levels decreased the required concentrations in inhaled anaesthetics (Thomson et al. 1988).

The potential mechanism underlying the effects of Mg^{2+} is based on blocking presynaptic Ca^{2+} channels in the hippocampus that regulate neurotransmitters of the central nervous system (Sasaki et al. 2002). Induction of anaesthesia through inhaled anaesthetics occurs by blocking these channels. As a result, their required concentration is reduced in cases when Mg^{2+} administration has preceded the inhaled anaesthetic administration, taking into account that part of these channels will be occupied (Sasaki et al. 2002).

In a clinical study, intravenous bolus infusion of Mg^{2+} , followed by constant rate infusion, was found to reduce the amount of required halothane in dogs that were anaesthetised for ovariohysterectomy (Anagnostou et al. 2008).

The analgesic effect of Mg^{2+} has been studied both in human and animal patients after intravenous and intrathecal infusion (Bateman 2012). Despite the disagreement among researchers, Mg^{2+} seems to reduce sensitivity to pain through antagonising Ca^{2+} for the corresponding channels, the activation of NMDA receptors and the regulation of mediator release from presynaptic receptors (Iseri et al. 1983, Sasaki et al. 2002). Furthermore, Mg^{2+} prevents central sensitisation due to NMDA receptor inhibition in the dorsal horn, in cases of tissue trauma or inflammation (Adami et al. 2016). Nevertheless, currently Mg^{2+} is not recommended as an analgesic and, particularly, as a sole analgesic agent.

Mg^{2+} use seems to play a role in local anaesthesia as well. In a study, the combination of Mg^{2+} with ropivacaine in epidural anaesthesia in dogs that underwent tibial plateau levelling osteotomy reduced perioperative requirements of fentanyl (Adami et al. 2016). In an experimental study, Mg^{2+} contributed to a reduction in diabetic neuropathic pain in an experimental model in rats (Rondon et al. 2010).

μελετών στα ζώα συντροφιάς αποτελεί εμπόδιο στην κατανόηση της σημασίας του Mg^{2+} για την κτηνιατρική πράξη. Η αποσαφήνιση ζητημάτων όπως οι συνέπειες της έλλειψης Mg^{2+} στα ζώα συντροφιάς, καθώς και η ανάπτυξη αξιόπιστων μεθόδων για τη μέτρηση των επιπέδων Mg^{2+} θα μπορούσε να αλλάξει τη διάγνωση και τη διαχείριση ενός μεγάλου αριθμού παθολογικών διαταραχών. Παρά τη σύγχυση που περιβάλλει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μέτρησης του Mg^{2+} , η συνδυασμένη εκτίμηση των επιπέδων Mg^{2+} με περιπτώσεις που εμφανίζουν συμπτώματα θα μπορούσε να συμβάλει στην εύρεση μιας πιο αποτελεσματικής λύσης.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

Conclusion

Mg^{2+} is an electrolyte of primary importance for living organisms, because it plays a central role in a variety of vital functions, affecting all body systems, directly or indirectly. However, the lack of substantiated studies in companion animals poses an obstacle in understanding the significance of Mg^{2+} in veterinary clinical practice. The elucidation of matters such as the consequences of Mg^{2+} deficiency in companion animals, as well as the development of reliable methods for measuring Mg^{2+} levels, could alter the diagnosis and management of multiple pathological disorders. Despite the confusion surrounding the interpretation of Mg^{2+} measurement results, the combined evaluation of Mg^{2+} levels with cases developing clinical signs may contribute to a more effective solution.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Βιβλιογραφία / References

- Adam C, Casoni D, Noussitou F et al. (2016) Addition of magnesium sulphate to ropivacaine for spinal analgesia in dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomy. *Vet J* 209, 163–168.
- Anagnostou T, Savvas I, Kazakos GM et al. (2008) Thiopental and halothane dose-sparing effects of magnesium sulphate in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 93–99.
- Anderson WW, Lewis DV, Swartzwelder HS et al. (1986) Magnesium-free medium activates seizure-like events in the rat hippocampal slice. *Brain Res* 398, 215–219.
- Aroch I, Srebro H, Shpigel NY (1999) Serum electrolyte concentrations in bitches with eclampsia. *Vet Rec* 145, 318–321.
- Bateman S (2012) Disorders of magnesium: magnesium deficit and excess. In: S. P. Di Bartola. *Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice*. 4th ed. Elsevier Saunders, St. Louis, pp. 212–224.
- Bateman S, Mathews KA (2017) Magnesium. In: K. A. Mathews. *Veterinary Emergency+ Critical Care Manual*. 3rd ed. Ontario: LifeLearn, Guelph, pp. 543–548.
- Bush WW, Kimmel SE, Wosar MA, et al. (2001) Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesaemia in a dog with protein-losing enteropathy. *J Am Vet Med Assoc* 219, 1732–1734.
- Chacar FC, Kogika MM, Ferreira AC et al. (2019) Total serum magnesium in cats with chronic kidney disease with nephrolithiasis. *J Feline Med Surg* 12, 1172–1180.
- Cameron D, Welch AA, Adelnia F et al. (2019) Age and muscle function are more closely associated with intracellular magnesium, as assessed by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy, than with serum magnesium. *Front Physiol* 10, 1–13.
- Crawford MW, Ho DS, Shams M et al. (2004) Magnesium deficiency alters the threshold for epinephrine-induced arrhythmias during halothane or sevoflurane anesthesia in the rat. *Cardiothorac Vasc Anesth* 18, 313–316.
- Chubanov V, Gudermann T, Schlingmann KP (2005) Essential role for TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. *Pflugers Arch* 451, 228–234.
- Cole EC, Quamme GA (2000) Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol* 11, 1937–1947.
- Dai L, Ritchie G, Kerstan D et al. (2001) Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 81, 51–84.
- Fassler CA, Rodriguez M, Badesch DB et al. (1985) Magnesium toxicity as a cause of hypotension and hypoventilation. Occurrence in patients with normal renal function. *Arch Intern Med* 145, 1604–1606.
- Fawcett A, Irwin P (2014) Diagnosis and treatment of generalised tetanus in dogs. *In Pract* 36, 482–493.
- Hayashi H, Hoshi T (1992) Properties of active magnesium flux across the small intestine of guinea pig. *Jpn J Physiol* 42, 561–575.
- Hoff HE, Smith PK, Winkler AW (1939) The relation of blood pressure and concentration in serum of potassium, calcium and magnesium. *Am J Physiol* 127, 722–730.
- Huang C, Kuo E (2007) Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 18, 2649–2652.
- Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML et al. (2005) Insulin resistance in obese children. *Diabetes Care* 28, 1175–1181.

- Humphrey S, Kirby R, Rudloff E (2014) Magnesium physiology and clinical therapy in veterinary critical care. *J Vet Emerg Crit Care* 25, 210–225.
- Iseri LT, Allen BJ, Ginkel ML et al. (1992) Ionic biology and ionic medicine in cardiac arrhythmias with particular reference to magnesium. *Am Heart J* 123, 1404–1409.
- Iseri LT, French JH (1983) Magnesium: blocker Nature's physiologic calcium. *Am Heart J* 108, 188–193.
- Jackson CB, Drobatz KJ (2004) Iatrogenic magnesium overdose: 2 case reports. *J Vet Emerg Crit Care* 14, 115–123.
- Kemp A, Hart ML (1957) Grass tetany in grazing milking cows. *Neth J Argi Sci* 5, 4–17.
- Khanna C, Lund EM, Raffe M et al. (1998) Hypomagnesaemia in 188 dogs: A hospital population-based prevalence study. *J Vet Intern Med* 12, 304–309.
- Kimmel SE, Waddell LS, Michel KE (2000) Hypomagnesaemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire Terriers: five cases (1992 – 1998). *J Am Vet Med Assoc* 217, 503–506.
- Kramer JH, Mak IT, Phillips TM et al. (2003) Dietary magnesium intake influences circulating pro-inflammatory neuropeptide levels and loss of myocardial tolerance to postischemic stress. *Exp Biol Med* 228, 665–673.
- Laurat P, Touyz RM (2000) Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens* 18, 1177–1191.
- Liu M, Yu X, Li M et al. (2018) Fluorescent probes for the detection of magnesium ions (Mg²⁺): from design to application. *R Soc Chem* 8, 12573–12587.
- Martin LG (1998). Hypercalcemia and Hypermagnesiemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28, 565-585.
- Martin LG, Wingield WE, Van Pelt DR et al. (1994) Abnormalities of Serum Magnesium in Critically III Dogs: Incidence and Implications. *J Vet Emerg Crit Care* 4, 15–20.
- Meurer M, Höcher IK (2019) Deregulated renal magnesium transport during lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice. *Pflugers Arch* 471, 619–631.
- Kerstan D, Quamme GA (2002) Intestinal Absorption of Magnesium. In: H. Mori et al., eds. *Calcium in Internal Medicine*. 1st ed. London: Springer-Verlag, London, pp. 171-183.
- Nakayama T, Nakayama H, Miyamoto M et al. (1999) Hemodynamic and Electrocardiographic Effects of Magnesium Sulfate in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med* 13, 485–490.
- Norris CR, Nelson RW, Christopher MM (1999) Serum total and ionized magnesium concentrations and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *J Am Vet Med Assoc* 215, 1455–1459.
- Quamme GA, de Rouffignac C (2000) Epithelial Magnesium Transport and Regulation by the Kidney. *Front Biosci* 5, 694–711.
- Reinhart RA, Desbiens NA (1985) Hypomagnesiemia in patients entering the ICU. *Crit Care Med* 13, 506–507.
- Rondon LJ, Privat AM, Daulhac L et al. (2010) Magnesium attenuates chronic hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat model of diabetic neuropathic pain. *J Physiol* 588, 4205–4215.
- Ryzen E, Wagers WP, Singer RF et al. (1985) Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 13, 19–21.
- Sasaki R, Hirota K, Roth SH et al. (2002) Extracellular magnesium ion modifies the actions of volatile anesthetics in area CA1 of rat hippocampus. *Anesthesiology* 96, 681–687.
- Simmonds EE, Alwood AJ, Costello MF (2011) Magnesium sulfate as an adjunct therapy in the management of severe generalized tetanus in a dog. *J Vet Emerg Crit Care* 21, 542–546.
- Swaminathan R (2003) Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 24, 47–66.
- Thomson SW, Moscicki JC, Di Fazio CA (1988) The anesthetic contribution of magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride in rats. *Anesth Analg* 67, 31–34.
- Trendelenburg P (1912) Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur. *Arch Exp Path Pharm* 69, 79-107.
- Toll J, Erb H, Birnbaum N et al. (2002) Prevalence and incidence of serum magnesium abnormalities in hospitalized cats. *J Vet Intern Med* 16, 217–221.
- Vink R, McIntosh TK, Demedluk P et al. (1988) Decline in intracellular free Mg²⁺ is associated with irreversible tissue injury after brain trauma. *J Biol* 263, 757–761.
- Vitale JJ, Nakamura M, Hegsted DM (1957) The effect of magnesium deficiency on oxidative phosphorylation. *J Biol Chem* 228, 573–576.
- Whang R, Whang DD, Ryan MP (1992) Refractory potassium repletion a consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 152, 40–45.
- Whang R, Ryder KW (1990) Frequency of hypomagnesaemia and hypermagnesaemia. Requested vs routine. *JAMA* 263, 3063–3064.
- Wooldridge JD, Gregory CR (1999) Ionized and total serum magnesium concentrations in feline renal transplant recipients. *Vet Surg* 28, 31–37.
- Zaman F, Abreo K (2003) Severe hypermagnesaemia as a result of laxative use in renal insufficiency. *South Med J* 96, 102–103.

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Ειρήνη Σαρπεκίδου
e.sarpekidou@gmail.com

Corresponding author:

Eirini Sarpekidou
e.sarpekidou@gmail.com