

แมกนีเซียมและสุขภาพ

จากความรู้ระดับโมเลกุลสู่คลินิก
ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2



ณรงค์ฤทธิ์ ทองอ่อน
คณะสภเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

แมกนีเซียมและสุขภาพ: จากความรู้ระดับโมเลกุลสู่คลินิก ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2

รองศาสตราจารย์ ดร.ณรงค์ฤทธิ์ ทองอ่อน

กลุ่มวิชาสรีรวิทยา สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

จำนวน 300 เล่ม

ลิขสิทธิ์ของรองศาสตราจารย์ ดร.ณรงค์ฤทธิ์ ทองอ่อน และ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ 2537

ห้ามคัดลอกเนื้อหาก่อนได้รับอนุญาต

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

ณรงค์ฤทธิ์ ทองอ่อน.

แมกนีเซียมและสุขภาพ: จากความรู้ระดับโมเลกุลสู่คลินิก ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2 -- ชาญ :
คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา, 2567.

203 หน้า.

203 หน้า.

1. แมกนีเซียม. 2. แมกนีเซียมในร่างกาย. I. ชื่อเรื่อง.

546.392

ISBN 978-974-384-615-1

ประพันธ์และจัดทำรูปเล่ม: นรงค์ฤทธิ์ ทองอ่อน

รูปประกอบเนื้อเรื่อง: นรงค์ฤทธิ์ ทองอ่อน

ออกแบบและจัดทำหน้าปก: นรงค์ฤทธิ์ ทองอ่อน

รูปประกอบหน้าปก: นรงค์ฤทธิ์ ทองอ่อน และ กุวัณษ ศิริโกศลศักดิ์

คำนำ

แมกนีเซียมมีส่วนสำคัญในการรักษาเสถียรภาพโครงสร้างของดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ ช่วยปกป้องสายดีเอ็นเอจากอนุมูลอิสระในเซลล์ ควบคุมกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ มีฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบ ต้านภาวะเครียดออกซิเดชัน ต้านกระบวนการตายของเซลล์ ยับยั้งเซลล์แก่ และมีส่วนควบคุมกระบวนการระดับเซลล์มากมาย เมื่อเกิดภาวะพร่องแมกนีเซียมในร่างกายจึงส่งผลให้เกิดโรค เช่น โรคสมาธิสั้น โรคอัลไซเมอร์ โรคหลอดเลือดสมอง โรคไมเกรน โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี หัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคความดันโลหิตสูง โรคหอบหืด โรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง โรคกระดูกพรุน โรคลำไส้อักเสบ และโรคเบาหวาน เป็นต้น ดังนั้นจึงควรบริโภคแมกนีเซียมให้เพียงพอ กับระดับความต้องการของร่างกายในแต่ละวัน

หนังสือเรื่องแมกนีเซียมและสุขภาพ: จากความรู้ระดับโมเลกุลสู่คลินิก ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2 ผู้เขียนได้เพิ่มเนื้อหาจากฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1 เรียบเรียงเนื้อหาบทความบทความสำคัญของแมกนีเซียม ต่อการทำงานและการเกิดโรคในระบบอวัยวะสำคัญ 5 ระบบ คือ ระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจ ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ และระบบทางเดินอาหาร เพิ่มเติมพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรค แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วย และงานวิจัยระดับคลินิกที่เป็นปัจจุบัน ผู้เขียนมุ่งหวังให้ผู้อ่านตระหนักถึงบทความบทความสำคัญของแมกนีเซียมต่อสุขภาพ และอาจจะประยุกต์ความรู้กับการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น ทักษะเสียงการบริโภคอาหารแปรรูป ซึ่งเป็นอาหารที่มีปริมาณแมกนีเซียมต่ำ หรือผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคบางประเภทที่ควรตระหนักถึงการบริโภคแมกนีเซียมอย่างเพียงพอเพื่อการป้องกันโรค และหวังว่าแมกนีเซียมจะได้รับความสนใจสำหรับนักวิจัยในประเทศเพิ่มขึ้นกว่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน

รองศาสตราจารย์ ดร.ณรงค์ฤทธิ์ ทองอุ่น

พุทธศักราช 2567

กิตติกรรมประกาศ

ได้รับงบประมาณสนับสนุน จากมหาวิทยาลัยบูรพา
“งบประมาณเงินอุดหนุนจากกองทุนส่งเสริมวิทยาศาสตร์
วิจัยและนวัตกรรม ประเภท Fundamental Fund
ปีงบประมาณ พ.ศ. 2567”

สารบัญ

บทที่ 1	หลักความรู้พื้นฐานของแมกนีเซียม	1
1.	คุณสมบัติทางเคมีของแมกนีเซียม	1
2.	ชีวเคมีระดับเซลล์ของแมกนีเซียม	3
2.1	แมกนีเซียมและนิวคลีโอไทด์	3
2.1.1	แมกนีเซียมและการปกป้องดีเอ็นเอ	4
2.1.2	แมกนีเซียมและการซ่อมแซมดีเอ็นเอ	4
2.1.3	บทบาทของแมกนีเซียมต่ออาร์เอ็นเอ	5
2.2	แมกนีเซียมและการทำงานของเอนไซม์	5
2.3	แมกนีเซียมและภาวะเครียดออกซิเดชัน	5
2.4	แมกนีเซียมและการอักเสบ	6
2.5	แมกนีเซียมและการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์	7
2.6	บทบาทของแมกนีเซียมต่อความชรา	7
3.	วิธีการศึกษาวิจัยแมกนีเซียม	8
3.1	ไอโซโทปของแมกนีเซียม	8
3.1.1	ไอโซโทปเสถียร	8
3.1.2	ไอโซโทปกัมมันตรังสี	8
3.2	การดูดกลืนแสง	9
3.2.1	การวัดความเข้มของสี	9
3.2.2	การดูดกลืนแสงของอะตอมแมกนีเซียม	10
3.3	การเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์	10
3.4	อิเล็กโทรดสำหรับวัดแมกนีเซียม	10
3.5	นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี	11
4.	บทสรุปและข้อเสนอแนะ	11
บทที่ 2	โภชนาการและสมดุลของแมกนีเซียม	16
1.	แมกนีเซียมและอาหาร	16
2.	สมดุลแมกนีเซียมในร่างกายมนุษย์	18
2.1	การดูดซึมแมกนีเซียมในลำไส้	20

2.1.1 การดูซึมแมกนีเซียมแบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์	20
2.1.2 การดูซึมแมกนีเซียมแบบผ่านเซลล์	21
2.1.3 การควบคุมการดูซึมแมกนีเซียม ในลำไส้	22
2.2 การควบคุมแมกนีเซียมโดยไต	23
2.2.1 หลอดไตส่วนต้น	23
2.2.2 หลอดไตขาขึ้นส่วนหนา	24
2.2.3 หลอดไตส่วนปลาย	25
2.3 แมกนีเซียมในกระดูก	26
3. การประเมินสมดุลแมกนีเซียมในมนุษย์	27
3.1 ระดับแมกนีเซียมในน้ำพลาสมา ในปัสสาวะ และในน้ำลาย	27
3.2 ระดับแมกนีเซียมอิสระในพลาสมา	27
3.3 ระดับแมกนีเซียมในเซลล์และเนื้อเยื่อ	27
3.4 การทดสอบให้แมกนีเซียมทางหลอดเลือด	27
3.5 การใช้ไอโซโทปเสถียรเพื่อศึกษาสมดุลแมกนีเซียม	28
4. บทสรุปและข้อเสนอแนะ	28
บทที่ 3 ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำและสูงกว่าปกติ	33
1. ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติ	33
1.1 ความผิดปกติในการดูซึมแมกนีเซียมในลำไส้	35
1.1.1 สาเหตุทั่วไป	35
1.1.2 โรคที่มีผลต่อการดูซึมแมกนีเซียม	35
1.1.3 ผลข้างเคียงของยา	36
1.2 ความผิดปกติในการทำงานของไต	37
1.2.1 การกรองที่โกลเมอรูลัส	37
1.2.2 หลอดไตส่วนต้น	37
1.2.3 หลอดไตขาขึ้นส่วนหนา	38
1.2.4 หลอดไตส่วนปลาย	39
1.3 การป้องกันและรักษาภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ	41
2. ภาวะแมกนีเซียมในเลือดสูงกว่าปกติ	42
2.1 การบริโภคมามากเกินไป	43
2.2 ผลข้างเคียงจากยา	43

2.3 ความผิดปกติในการทำงานของไต	44
3. บทสรุปและข้อเสนอแนะ	44
บทที่ 4 แมกนีเซียมในระบบประสาท	50
1. แมกนีเซียมและตัวรับเอ็นเอ็มดีเอ	50
2. แมกนีเซียมและตัวรับกาบาเอ	52
3. แมกนีเซียมและไซโตม-โพแทสเซียมบีบี	52
4. แมกนีเซียมและความจำ	53
5. ความผิดปกติในระบบประสาทที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม	54
5.1 โรคลมชัก	54
5.1.1 พยาธิสรีรวิทยา	54
5.1.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	54
5.1.3 แมกนีเซียมในโรคลมชัก	55
5.2 โรคอัลไซเมอร์	56
5.2.1 พยาธิสรีรวิทยา	56
5.2.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	56
5.2.3 แมกนีเซียมในโรคอัลไซเมอร์	57
5.3 โรคพาร์กินสัน	57
5.3.1 พยาธิสรีรวิทยา	58
5.3.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	59
5.3.3 แมกนีเซียมในโรคพาร์กินสัน	59
5.4 โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน	61
5.4.1 พยาธิสรีรวิทยา	61
5.4.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	62
5.4.3 แมกนีเซียมในโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน	62
5.5 สมองบาดเจ็บ	63
5.5.1 พยาธิสรีรวิทยา	63
5.5.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	63
5.5.3 แมกนีเซียมในภาวะสมองบาดเจ็บ	64
5.6 โรคไมเกรน	65
5.6.1 พยาธิสรีรวิทยา	65

5.6.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	66
5.6.3	แมกนีเซียมในโรคไมเกรน	67
5.7	โรคซึมเศร้า	67
5.7.1	พยาธิสรีรวิทยา	68
5.7.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	68
5.7.3	แมกนีเซียมในโรคซึมเศร้า	69
5.8	โรคลมชัก	70
5.8.1	พยาธิสรีรวิทยา	70
5.8.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	70
5.8.3	แมกนีเซียมในโรคลมชัก	71
6.	บทสรุปและข้อเสนอแนะ:	72
บทที่ 5 แมกนีเซียมในระบบหัวใจและหลอดเลือด		83
1.	แมกนีเซียมและหัวใจ	83
2.	แมกนีเซียมและหลอดเลือด	86
3.	ความผิดปกติในระบบหัวใจและหลอดเลือดที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม	88
3.1	โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี	88
3.1.1	พยาธิสรีรวิทยา	89
3.1.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	89
3.1.3	แมกนีเซียมในโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี	90
3.2	หัวใจเต้นผิดจังหวะ:	91
3.2.1	พยาธิสรีรวิทยา	91
3.2.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	91
3.2.3	แมกนีเซียมในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ:	92
3.3	ภาวะครรภ์เป็นพิษ	92
3.3.1	พยาธิสรีรวิทยา	92
3.3.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	93
3.3.3	แมกนีเซียมในภาวะครรภ์เป็นพิษ	93
3.4	โรคความดันโลหิตสูง	94
3.4.1	พยาธิสรีรวิทยา	94
3.4.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	95

3.4.3	แมกนีเซียมในโรคความดันโลหิตสูง	96
3.5	ภาวะแคลเซียมสะสมในพวงหาลอดเลือด	97
3.5.1	พยาธิสรีรวิทยา	97
3.5.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์	98
3.5.3	แมกนีเซียมในภาวะแคลเซียมสะสมในพวงหาลอดเลือด	98
4.	บทสรุปและข้อเสนอนะ:	99
บทที่ 6	แมกนีเซียมในระบบหายใจ	107
1.	แมกนีเซียมและการระบายอากาศ	108
1.1	แมกนีเซียมและกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม	108
1.2	แมกนีเซียมและกล้ามเนื้อหายใจ	110
2.	แมกนีเซียม และการอักเสบของทางเดินอากาศ	110
3.	ความผิดปกติในระบบหายใจที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม	111
3.1	โรคหอบหืด	111
3.1.1	พยาธิสรีรวิทยา	111
3.1.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์	112
3.1.3	แมกนีเซียมในโรคหอบหืด	113
3.2	โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง	115
3.2.1	พยาธิสรีรวิทยา	115
3.2.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์	116
3.2.3	แมกนีเซียมในโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง	116
3.3	โรคซิสติก ไฟโบรซิส	117
3.3.1	พยาธิสรีรวิทยา	117
3.3.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์	119
3.3.3	แมกนีเซียมในภาวะแคลเซียมสะสมในพวงหาลอดเลือด	119
4.	บทสรุปและข้อเสนอนะ:	120
บทที่ 7	แมกนีเซียมในระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ	126
1.	แมกนีเซียมและกระดูก	126
2.	แมกนีเซียมและกล้ามเนื้อลาย	127
2.1	แมกนีเซียมและการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย	127
2.2	แมกนีเซียมและมวลกล้ามเนื้อลาย	128

3. ความผิดปกติในระบบกระดูกและกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม	130
3.1 โรคกระดูกพรุน	130
3.1.1 พยาธิสรีรวิทยา	130
3.1.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	131
3.1.3 แมกนีเซียมในโรคกระดูกพรุน	132
3.2 โรคข้อเสื่อม	132
3.2.1 พยาธิสรีรวิทยา	133
3.2.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	133
3.2.3 แมกนีเซียมในโรคข้อเสื่อม	134
3.3 กาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย	135
3.3.1 พยาธิสรีรวิทยา	135
3.3.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	136
3.3.3 แมกนีเซียมในกาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย	136
3.4 ตะคริว	137
3.4.1 พยาธิสรีรวิทยา	137
3.4.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	138
3.4.3 แมกนีเซียมในตะคริว	138
4. บทสรุปและข้อเสนอแนะ	139
บทที่ 8 แมกนีเซียมในระบบทางเดินอาหาร	145
1. ความผิดปกติในทางเดินอาหารที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม	145
1.1 โรคเมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	145
1.1.1 พยาธิสรีรวิทยา	146
1.1.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	147
1.1.3 แมกนีเซียมในโรคเมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	148
1.2 โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง	149
1.2.1 พยาธิสรีรวิทยา	149
1.2.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลผู้ป่วย	150
1.2.3 แมกนีเซียมในโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง	150
1.3 โรคลำไส้แปรปรวน	151
1.3.1 พยาธิสรีรวิทยา	152

1.3.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	152
1.3.3	แมกนีเซียมในโรคลำไส้แปรปรวน	153
2.	ความผิดปกติในอวัยวะเสริมการย่อยอาหารที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม	153
2.1	ตับอ่อนอักเสบ	154
2.1.1	พยาธิสรีรวิทยา	154
2.1.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	155
2.1.3	แมกนีเซียมในภาวะตับอ่อนอักเสบ	155
2.2	โรคเบาหวาน	156
2.2.1	พยาธิสรีรวิทยา	158
2.2.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	160
2.2.3	แมกนีเซียมในโรคเบาหวาน	161
2.3	ภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์	164
2.3.1	พยาธิสรีรวิทยา	164
2.3.2	เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย	164
2.3.3	แมกนีเซียมในภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์	165
3.	บทสรุปและข้อเสนอแนะ	166
	ภาคผนวก 1 เอนไซม์ที่มี Mg^{2+} เป็นโคแฟกเตอร์หรือเป็นตัวกระตุ้น	177
	ภาคผนวก 2 ปริมาณ Mg^{2+} ในอาหารปริมาณ 100 กรัม	186
	ดัชนี (index)	189–203

ຕົວຢ່າງແລະສັນຍາລັກຢ່າງ

2 h-PG	2-h plasma glucose concentration
4EBP1	4E-binding protein 1
5FU	5-fluorouracil
Å	angstrom
AAS	atomic absorption spectrophotometer
A β	amyloid- β
ACE	angiotensin-converting enzyme
ACEIs	ACE inhibitors
ACh	acetylcholine
ADH	autosomal dominant hypomagnesemia
AngII	angiotensin II
ALS	amyotrophic lateral sclerosis
AMPA receptor	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
APC	adenomatous polyposis coli
APP	amyloid precursor protein
ARBs	angiotensin receptor blockers
ASIC1a	acid-sensing ion channel 1a
ASL	airway surface liquid
ASMs	airway smooth muscles
α -Syn	α -synuclein
AT1-AA	angiotensin II type 1 receptor autoantibody
ATLS	advanced traumatic life support
ATP	adenosine triphosphate
AV node	atrioventricular node

β 2-AR	β 2 adrenergic receptor
Ba ²⁺	barium
BER	base excision repair
Big ET1	biologically inactive precursor
BMD	bone mineral density
BMI	body mass index
Ca ²⁺	calcium
Ca ₅ (PO ₄) ₃ OH	hydroxyapatite crystal
CAD	coronary artery disease
CaM	calmodulin
CaSR	calcium-sensing receptors
CCBs	calcium-channel blockers
CCK	cholecystokinin
Cdk5	cyclin-dependent kinase 5
CFTR	cystic fibrosis trans membrane conductance regulator
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
ClC	chloride channel
Cldn	claudin
CNNM4	cyclin M4
COMT	catechol-o-methyltransferase
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRC	colorectal cancer
CSD	cortical spreading depression
CSF	cerebrospinal fluid
DA	dopamin
DBP	diastolic blood pressure
DDS	dextran sulfated sodium

DHP	dihydropyridine receptor
DNA	deoxyribonucleic acid
DRI-Thai	Dietary Reference Intake for Thais
DRI-US	Dietary Reference Intake for US
DSME	diabetes self-management education
DSMS	diabetes self-management support
EAST syndrome	Epilepsy, Ataxia, Sensorineural deafness, and Tubulopathy syndrome
ECE	endothelin converting enzyme
EE	epileptic encephalopathy
EEG	electroencephalography
EGF	epidermal growth factor
ENaC	epithelial Na ⁺ channel
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography
ET1	endothelin 1
FAP	familial adenomatous polyposis
FGF-23	fibroblast growth factor-23
FHHNC	familial primary hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis
FODMAPs	fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols
FoxO	factor forkhead box O
FPG	fasting plasma glucose
FPH	Familial primary hypomagnesemia
G6P	glucose 6-phosphate
GABA	gamma-aminobutyric acid
GDM	gestational diabetes mellitus

GINA	Global Initiative for Asthma
GLUT	glucose transporter
HBO	hyperbaric oxygen therapy
HCO ₃ ⁻	bicarbonate
HGF	hepatocyte growth factor
HIE	hypoxic ischemia encephalopathy
HNPCC	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
HNPCC	hereditary nonpolyposis colorectal cancer
HOMA-IR	homeostasis model assessment-insulin resistance
HPV	hypoxic pulmonary vasoconstriction
HSH	hypomagnesemia with secondary hypocalcemia
IBD	inflammatory bowel diseases
IBS	irritable bowel syndrome
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometer
ICS	Inhaled corticosteroids
IGF-1	Insulin like growth factor-1
IL	interleukin
IP ₃	inositol trisphosphate
IRE1	inositol-requiring kinase-1
IRH	isolated recessive hypomagnesemia
IRS	insulin receptor substrate
J	joule
K ⁺	potassium
K _{ATP} channel	ATP-sensitive potassium channels
KCNQ	potassium voltage-gated channel subfamily Q
Kir	inwardly rectifying potassium channel
Kv	potassium voltage-gated channel subfamily A

LABA	long acting β 2-AR agonist
LAMA	long acting anti-muscarinic agent
LTCCs	long-lasting Ca^{2+} channel
LTRA	leukotriene receptor antagonist
M3-AChR	type 3 muscarinic Ach receptor
MAFbx	muscle atrophy F-box
MAO-B	monoamine oxidase type B
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
MEP	maximum expiratory pressure
Mg^{2+}	magnesium
MGP	matrix Gla protein
MIP	maximum inspiratory pressure
MLCK	myosin light chain kinase
MLCP	myosin light chain phosphatase
MMP	matrix metalloproteinase
MMR	mismatch repair
MPDP ⁺	1-methyl-4-phenyl-2,3-dihydropyridinium
MPP ⁺	methyl-4-phenylpyridinium ion
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro pyridine
mRNA	messenger ribonucleic acid
MSC	mesenchymal stem cell
mTORC1	mammalian target of rapamycin complex 1
MuRF1	muscle ring finger 1
Na^+	sodium
NAC	N-acetylcysteine
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NASH	non-alcoholic steatohepatitis

NER	nucleotide excision repair
NF- κ B	nuclear factor-kappaB
NHE3	sodium–hydrogen exchanger 3
Ni	nikle
NKCC2	Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ cotransporter
NMDA receptor	<i>N</i> -methyl-D-aspartate receptor
NMR	nuclear magnetic resonance microscopy
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
OGR1	ovarian cancer G-protein coupled receptor1
OGTT	oral glucose tolerance test
P2Y ₂	purinergic P2Y receptor type2
P ₃ R	inositol trisphosphate receptor
PI3K	phosphatidylinositide 3-kinase
PKG	protein kinase G
PLC	phospholipase C
PMCA	plasma-membrane Ca ²⁺ ATPase
PPIH	proton pump inhibitors-induced hypomagnesemia
PPIs	proton pump inhibitors
pRTA	proximal renal tubular acidosis
PSCs	pancreatic stellate cells
PTH	parathyroid hormone
PTZ	pentylenetetrazol
RhoA	Ras homolog gene family member A
RNA	ribonucleic acid
ROMK	renal outer medullary potassium channel
ROS	reactive oxygen species
rRNA	ribosomal ribonucleic acid

rtPA	reversed tissue plasminogen activator
RyR	ryanodine receptor
S6K1	S6 kinase 1
SA node	sinoatrial node
SABA	short acting β 2-AR agonist
SBP	systolic blood pressure
SERCA	sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase
SGLT2	sodium-glucose co-transporter type 2
SpO ₂	peripheral oxygen saturation
SR	sarcoplasmic reticulum
Sr ²⁺	strontium
ssNMR	solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy
SSRIs	selective serotonin reuptake inhibitors
SUR1	sulfonylurea receptor-1
SYSADOA	symptomatic slow-acting drug of osteoarthritis
T1DM	type 1 diabetes mellitus
T2DM	type 2 diabetes mellitus
TCAs	tricyclics antidepressants
TNF	tumor necrosis factor
tRNA	transfer ribonucleic acid
TRPM	transient receptor potential melastatin
UFH	unfractionated heparin
UPS	ubiquitin-proteasome system
URTIs	upper respiratory tract infections
VDCC	voltage-dependent Ca^{2+} channel
VDSC	voltage-dependent Na^{+} channel
VEGF	vascular endothelial growth factor

VSMs	vascular smooth muscles
WHO	World Health Organization

บทที่ 1

หลักความรู้พื้นฐานของแมกนีเซียม (Magnesium Basis)

แมกนีเซียม (magnesium หรือ Mg^{2+}) เป็นไอออนประจุบวกที่มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของอวัยวะทั่วร่างกายมนุษย์ เช่น สมอง ปอด กระดูก กล้ามเนื้อ ตับอ่อน หัวใจ และหลอดเลือด ร่างกายมนุษย์จึงพยายามรักษาสมดุล Mg^{2+} ให้เหมาะสม หากสมดุล Mg^{2+} เสียไปย่อมส่งผลให้การทำงานของอวัยวะเหล่านั้นบกพร่องจนเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดโรคได้ รายงานทางการแพทย์หลายฉบับบ่งชี้ว่า การบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกาย และภาวะปริมาณ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ (hypomagnesemia) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลายชนิด เช่น โรคหอบหืด (asthma) โรคซึมเศร้า (depression) โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer) โรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) โรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) โรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) โรคไมเกรน (migraine) โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) ภาวะตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) และโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นต้น [1–4] การให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับการรักษาปกติ หรือการทดลองใช้ Mg^{2+} ในการรักษาเพียงอย่างเดียว มีผลให้อาการของผู้ป่วยและความผิดปกติจากโรคนั้น ๆ ดีขึ้น เมื่อเทียบกับการรักษาที่ไม่มีกรให้ Mg^{2+} เสริม [5–7] นอกจากนี้ Mg^{2+} ยังถูกบรรจุเป็นหนึ่งในการรักษาในแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาคนไข้หลายโรค เช่น โรคไมเกรน โรคลำไส้แปรปรวน โรคหอบหืด ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว หรือโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิดดอร์ซาด เดอปวงต์ เป็นต้น จึงเป็นข้อบ่งชี้เบื้องต้นว่า Mg^{2+} นั้นมีความสำคัญอย่างมากต่อร่างกายมนุษย์

สำหรับบทที่ 1 เรื่องหลักความรู้พื้นฐานของ Mg^{2+} ผู้เขียนเจตนารวบรวมคุณสมบัติทางเคมี คุณสมบัติทางชีวเคมีระดับเซลล์ และวิธีการศึกษาวิจัย Mg^{2+} ที่นิยม เป็นพื้นฐานความรู้เพื่อประโยชน์ในการทำความเข้าใจเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคที่สัมพันธ์กับ Mg^{2+} ในส่วนที่เหลือในหนังสือเล่มนี้ และอาจจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจศึกษาวิจัยด้านสมดุล Mg^{2+} หรือบทบาทของ Mg^{2+} ต่อสุขภาพของมนุษย์ต่อไป

1. คุณสมบัติทางเคมีของแมกนีเซียม (chemical properties of magnesium)

Mg^{2+} ถูกค้นพบครั้งแรกโดย เซอร์ ฮัมฟรีย์ เดวี (Sir Humphry Davy) นักเคมีชาวอังกฤษ ซึ่งได้ประกาศการค้นพบโลหะแอลคาไลน์เอิร์ทชนิดใหม่ของโลก 4 ชนิด ในวันที่ 30 มิถุนายน ปี ค.ศ. 1808 ได้แก่ แมกนีเซียม (magnesium หรือ Mg^{2+}) แคลเซียม (calcium หรือ Ca^{2+}) สตรอนเซียม (strontium หรือ Sr^{2+}) และ แบเรียม (barium หรือ Ba^{2+}) จากการสกัดแยกโลหะเหล่านี้ออกจาก

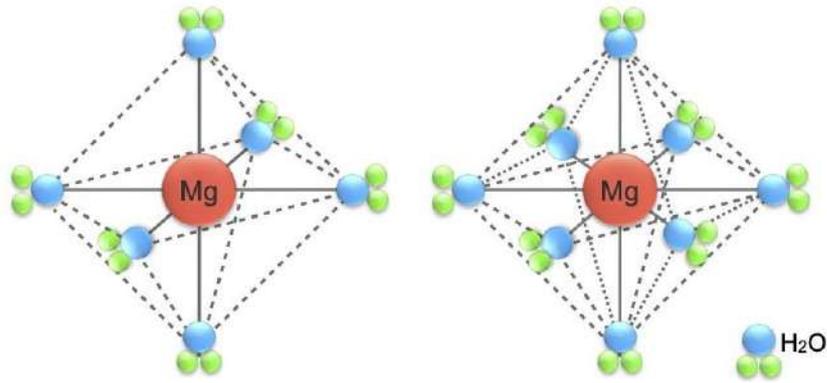
ส่วนผสมอื่นด้วยกระบวนการแยกด้วยไฟฟ้า [8] นับจากนั้นเป็นต้นมาก็มีการศึกษาวิจัยบทบาทและความสำคัญของ Mg^{2+} ในแง่มุมต่าง ๆ เพิ่มขึ้นตามลำดับ

Mg^{2+} เป็นธาตุในหมู่ 2A ตามตารางธาตุ จัดอยู่ในอนุกรมเคมีกลุ่มโลหะแอลคาไลน์เอิร์ท มีเลขอะตอม 12 มวลอะตอม 24.305 กรัมต่อโมล มีจุดหลอมเหลวที่ 648.8 องศาเซลเซียส จุดเดือดที่ 1,090 องศาเซลเซียส ในธรรมชาติจะพบ Mg^{2+} ในรูปไอโซโทปเสถียร (stable isotope) ทั้งสิ้น 3 ไอโซโทป คือ ^{24}Mg (พบร้อยละ 78.7 ของทั้งหมด) ^{25}Mg (พบร้อยละ 10.1 ของทั้งหมด) และ ^{26}Mg (พบร้อยละ 11.2 ของทั้งหมด) Mg^{2+} เป็นแร่ธาตุที่มีมากเป็นอันดับที่ 6 ในเปลือกโลกส่วนธรณีภาค (lithosphere) คือพื้นผิวโลกซึ่งห่อหุ้มด้วยเปลือกแข็ง รองจากออกซิเจน (oxygen หรือ O) ซิลิคอน อะลูมิเนียม เหล็ก และ Ca^{2+} ทั้งนี้มักจะพบ Mg^{2+} อยู่ในรูปของแร่โดโลไมท์ (dolomite) แร่เอปโซไมต์ (epsomite) แร่ประกอบหินโอลิวีน (olivine) และแร่ใยหินโครโซไทล์ (chrysotile) แต่ในเปลือกโลกส่วนอุทกภาค (hydrosphere) คือพื้นผิวโลกซึ่งห่อหุ้มด้วยน้ำ โดยเฉพาะในส่วนที่เป็นน้ำเค็มนั้นจะพบ Mg^{2+} มากเป็นอันดับสองที่ความเข้มข้นประมาณ 55 มิลลิโมลาร์ รองจากโซเดียม (sodium หรือ Na^+) ที่มีความเข้มข้นประมาณ 450 มิลลิโมลาร์ [8, 9]

Mg^{2+} เป็นแร่ธาตุที่สามารถละลายในน้ำได้ดีมาก จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการทางเคมีโดยเมื่อเทียบกับโลหะทรานซิชันชนิดอื่นที่พบมากในร่างกายมนุษย์ ได้แก่ Ca^{2+} โพแทสเซียม (potassium หรือ K^+) และ Na^+ จะพบว่า Mg^{2+} มีความสามารถในการละลายน้ำได้ดีที่สุด และมีค่าดัชนีการยึดเหนี่ยวกับโมเลกุลน้ำ (hydration index) มากที่สุด [8–10] และเมื่อเทียบกับ Ca^{2+} K^+ และ Na^+ จะพบว่า Mg^{2+} มีขนาดและปริมาตรน้อยที่สุดเมื่ออยู่ในสถานะที่ไม่ได้ละลายน้ำ โดยมีปริมาตรอะตอม (atomic volume) ประมาณ 1.2 \AA^3 แต่เมื่อพิจารณาปริมาตรเมื่อละลายน้ำ (hydrated volume) จะพบว่า Mg^{2+} มีปริมาตรมากที่สุดประมาณ 453 \AA^3 หรือมีปริมาตรเพิ่มขึ้นถึง 378 เท่า เมื่อเทียบกับปริมาตรก่อนละลายน้ำ (ตารางที่ 1-1) เนื่องจากมีโมเลกุลของน้ำล้อมรอบโมเลกุลของ Mg^{2+} อยู่ประมาณ 6 – 8 โมเลกุล เป็นชั้นโล่ของน้ำ 2 ชั้น รอบโมเลกุลของ Mg^{2+} (รูปที่ 1-1) และ Mg^{2+} มีแรงยึดเหนี่ยวกับโมเลกุลของน้ำมาก มีค่าพลังงานไฮเดรชัน (hydration energy) สูงที่สุดเมื่อเทียบกับ Ca^{2+} K^+ และ Na^+ [8, 11]

ตารางที่ 1-1 คุณสมบัติของอิเล็กโทรไลต์เมื่อละลายในน้ำ [3, 8–11]

ไอออน	Atomic radius (Å)	Atomic volume (Å ³)	Hydrated volume (Å ³)	Water exchange rate (sec ⁻¹)	Hydration energy (kJ/mol)
Na^+	0.95	3.6	88.3	8×10^8	- 406
K^+	1.38	11.0	52.5	10^9	- 322
Ca^{2+}	0.99	4.1	108	3×10^8	- 1577
Mg^{2+}	0.65	1.2	453	10^5	- 1,921



รูปที่ 1-1 ความสัมพันธ์ระหว่างโมเลกุลของ Mg^{2+} กับโมเลกุลของน้ำ 6 และ 8 โมเลกุล

2. ชีวเคมีระดับเซลล์ของแมกนีเซียม (cellular biochemistry of magnesium)

Mg^{2+} เป็นไอออนประจุบวกที่มีมากเป็นอันดับที่ 4 ในร่างกายมนุษย์ รองจาก Ca^{2+} , K^+ และ Na^+ (เรียงลำดับจากมากไปน้อย) แต่หากพิจารณาภายในเซลล์ Mg^{2+} จะเป็นไอออนประจุบวกที่มีมากเป็นอันดับ 2 รองจาก K^+ ภายในเซลล์ของมนุษย์จะพบ Mg^{2+} อยู่ประมาณ 30 มิลลิโมลาร์ ส่วนมากประมาณร้อยละ 90–98 ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดภายในเซลล์ จะอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว (bound form) และมี Mg^{2+} เหลืออยู่ในรูปไอออนอิสระภายในเซลล์เพียงร้อยละ 2–10 เท่านั้น ที่เป็นเช่นนี้ เพราะ Mg^{2+} มักจะจับอยู่กับประจุลบในโมเลกุลอื่นภายในเซลล์ โดยมักจะจับอยู่กับโปรตีน เอนไซม์ ดีเอ็นเอ (deoxyribonucleic acid หรือ DNA) อาร์เอ็นเอ (ribonucleic acid หรือ RNA) และเอทีพี (adenosine triphosphate หรือ ATP) ทั้งนี้ Mg^{2+} มีค่าคงที่การแลกเปลี่ยนลิแกนด์ (ligand exchange constant) ประมาณ 10^5 ต่อวินาที จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ Mg^{2+} จับกับโมเลกุลอื่นภายในเซลล์ได้แน่น ดังนั้น Mg^{2+} จึงมีบทบาทสำคัญโดยเป็นโคแฟกเตอร์ (cofactor) และโคเอนไซม์ (coenzyme) ของเอนไซม์สำคัญจำนวนมากในร่างกายมนุษย์ แตกต่างจาก Ca^{2+} ที่มีค่าคงที่การแลกเปลี่ยนลิแกนด์ประมาณ 10^9 ต่อวินาที บ่งชี้ว่า Ca^{2+} มีอัตราการเปลี่ยนโมเลกุลที่จับและปล่อยสูงมาก ส่งผลให้ Ca^{2+} มีบทบาทสำคัญในการเป็นตัวส่งสัญญาณครั้งที่ 2 (secondary messenger) ภายในเซลล์ [8–10]

2.1 แมกนีเซียมและนิวคลีโอไทด์

นิวคลีโอไทด์ (nucleotide) คือ องค์ประกอบย่อยของสาย DNA และ RNA ประกอบไปด้วย 3 องค์ประกอบหลัก คือ 1) ไนโตรจีนัสเบส (nitrogenous base) คือเบสที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ ได้แก่ พิวรีน (purines) และไพริมิดีน (pyrimidines) 2) น้ำตาลเพนโทส (pentose sugar) ได้แก่ น้ำตาลดีออกซีไรโบส (deoxyribose sugar) พบในสาย DNA และ น้ำตาลไรโบส (ribose sugar) พบในสาย RNA 3) หมู่ฟอสเฟต เมื่อนิวคลีโอไทด์หลาย โมเลกุลต่อเรียงกันจะถูกเรียกว่า สายโพลีนิวคลีโอไทด์ (polynucleotide) โดยสาย DNA เกิดจากสายโพลีนิวคลีโอไทด์สองสายเข้าคู่กัน แต่ในสาย RNA จะมีสายโพลีนิวคลีโอไทด์เพียงหนึ่งสาย ทั้งนี้ Mg^{2+} จะสร้างพันธะไฮโดรเจนกับ

โมเลกุลออกซิเจนในหมู่ฟอสเฟต และไนโตรเจน (nitrogen หรือ N) ของไนโตรจีนัสเบสของสาย DNA และสาย RNA โดยมีบทบาทดังนี้

2.1.1 แบนด์ซีมและการปกป้อง DNA

DNA มีโพลินิวคลีโอไทด์สองสายเข้าคู่กันบิดเป็นเกลียว ในเกลียวนี้จะพบ ส่วนที่เป็นเกลียวร่องใหญ่ (major groove) และเกลียวร่องเล็ก (minor groove) ตลอดความยาวของสาย DNA จะพบ Mg^{2+} จะจับอยู่ในเกลียวร่องใหญ่ของ DNA ในแบบโครงสร้างแบบบี (B-DNA) โดย Mg^{2+} มีบทบาทสำคัญต่อการคงรูปของโครงสร้างระดับตติยภูมิ (tertiary structure) ของสาย DNA และมีส่วนสำคัญในการปกป้องสาย DNA จากอนุมูลอิสระภายในเซลล์ [12] ในภาวะพร่อง Mg^{2+} ภายในเซลล์ จำนวนโมเลกุลของ Mg^{2+} ที่จับอยู่ในสาย DNA น้อยลง ส่งผลให้อนุมูลออกซิเจนอิสระ (free oxygen radicals) ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์สามารถเข้าจับกับสาย DNA ได้ง่ายขึ้น และก่อให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ในสาย DNA ส่งผลให้สาย DNA เสียหาย เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเซลล์แก่และการเกิดโรคในมนุษย์ได้ [3, 13]

2.1.2 แบนด์ซีมและการซ่อมแซม DNA

กระบวนการซ่อมแซม DNA (DNA repairing) เป็นกระบวนการสำคัญของเซลล์ เพื่อการซ่อมแซมสาย DNA ที่ผิดปกติหรือมีความเสียหายให้กลับสู่โครงสร้างปกติ และสามารถทำงานได้ตามปกติ กระบวนการซ่อมแซมสาย DNA ประกอบด้วย การซ่อมแซมด้วยการตัดเบส (base excision repair หรือ BER) การซ่อมแซมด้วยการตัดนิวคลีโอไทด์ (nucleotide excision repair หรือ NER) และ การซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด (mismatch repair หรือ MMR) ทั้งนี้ เอนไซม์เกือบทุกชนิดในกระบวนการซ่อมแซม DNA ทั้ง 3 กระบวนการนี้ ยกตัวอย่าง เอนไซม์เอนโดนิวคลีเอส (endonuclease) เอนไซม์ดีเอ็นเอพอลิเมอเรส (DNA polymerase) และเอนไซม์ดีเอ็นเอไลเกส (DNA ligase) เป็นต้น ก็ล้วนแต่มี Mg^{2+} เป็นโคแฟกเตอร์ ดังนั้น Mg^{2+} จึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมให้กระบวนการซ่อมแซมสาย DNA เกิดขึ้นโดยสมบูรณ์ [6, 14]

ในภาวะที่ปริมาณ Mg^{2+} ภายในเซลล์ต่ำกว่าระดับปกติย่อมส่งผลให้กระบวนการซ่อมแซมสาย DNA มีประสิทธิภาพน้อยลง และทำให้มีการสะสมสาย DNA ที่ผิดปกติหรือมีความเสียหายภายในเซลล์ เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเซลล์แก่ เซลล์ตาย และก่อให้เกิดโรคได้ การศึกษาโดยการสำรวจในมนุษย์พบว่าผู้ที่มีการบริโภคอาหารที่มี Mg^{2+} ปริมาณต่ำ และได้รับ Mg^{2+} น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกายอย่างต่อเนื่อง จะมีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ และเกิดภาวะพร่อง Mg^{2+} ภายในร่างกาย จะส่งผลให้ประสิทธิภาพของกระบวนการซ่อมแซมสาย DNA ทั้ง 3 กระบวนการลดลง และเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นโรคมะเร็งมากกว่าผู้ที่มีการบริโภคอาหารที่มีปริมาณ Mg^{2+} สูงและได้รับ Mg^{2+} เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย [3, 13]

2.1.3 บทบาทของแมกนีเซียมต่อ RNA

Mg²⁺ สร้างพันธะไฮโดรเจนกับโมเลกุลของออกซิเจน และไนโตรเจนในสาย RNA มีความสำคัญต่อการคงรูปของโครงสร้างระดับตติยภูมิของทีอาร์เอ็นเอ (transfer RNA หรือ tRNA) เอ็มอาร์เอ็นเอ (messenger RNA หรือ mRNA) และอาร์อาร์เอ็นเอ (ribosomal RNA หรือ rRNA) นอกจากนี้ Mg²⁺ ยังมีบทบาทสำคัญในกระบวนการซ่อมแซมสาย tRNA ที่เสียหายให้กลับมาปกติ จากการที่ Mg²⁺ เป็นโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ในกระบวนการเหล่านั้น จึงส่งผลให้ Mg²⁺ มีบทบาทสำคัญต่อสาย RNA ทั้ง 3 ชนิดนี้ ทำให้สามารถทำงานได้สมบูรณ์ ทั้งนี้ tRNA mRNA และ rRNA ทำหน้าที่ในกระบวนการแปลรหัส (translation process) ซึ่งจะแปลรหัสพันธุกรรมออกมาเป็นลำดับกรดอะมิโน เป็นกลไกสำคัญในกระบวนการสังเคราะห์โปรตีนภายในเซลล์ หาก Mg²⁺ ในเซลล์ลดลง ย่อมส่งผลโดยตรงให้กระบวนการสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์บกพร่อง และก่อให้เกิดปัญหาทางสุขภาพได้ [3, 8–10]

2.2 แมกนีเซียมและการทำงานของเอนไซม์

จากฐานข้อมูลด้านเอนไซม์ในปัจจุบันระบุว่า Mg²⁺ เป็นโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์มากกว่า 600 ชนิด และมีเอนไซม์อีกประมาณกว่า 200 ชนิดที่มี Mg²⁺ เป็นตัวกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงาน [15–17] (ผู้เขียนได้รวบรวมเอนไซม์ที่มี Mg²⁺ เป็นโคแฟกเตอร์บางส่วนในภาคผนวก 1) ดังนั้น Mg²⁺ จึงมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการทำงานระดับเซลล์แทบทุกกระบวนการ เช่น การจำลองตัวเองของดีเอ็นเอ (DNA replication) การซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repairing) การถอดรหัสอาร์เอ็นเอ (RNA transcription) การสังเคราะห์โปรตีน (protein synthesis) การซ่อมแซมอาร์เอ็นเอ (RNA repairing) [18] การหดตัวของกล้ามเนื้อ (muscle contraction) การยึดกันของเซลล์ (cell adhesion) การขนส่งไอออนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (transmembrane transport) การตายอย่างเป็นระบบของเซลล์ (apoptosis) กระบวนการไกลโคลิซิส (glycolysis) วัฏจักรเครบส์ (Krebs' cycle) เบต้า-ออกซิเดชัน (β-oxidation) การหลั่งน้ำย่อยจากตับอ่อน และการหายใจระดับเซลล์ (cellular respiration) เป็นต้น การทำงานระดับเซลล์เหล่านี้มีบทบาทสำคัญต่อสุขภาพของมนุษย์โดยตรง ดังนั้นหากเกิดภาวะพร่อง Mg²⁺ ภายในเซลล์ ย่อมส่งผลให้กระบวนการทำงานระดับเซลล์ผิดปกติ [3] จนส่งผลเสียต่อสุขภาพของมนุษย์ในที่สุด

2.3 แมกนีเซียมและภาวะเครียดออกซิเดชัน

ภาวะเครียดออกซิเดชัน เกิดจากความไม่สมดุลระหว่างการเกิดอนุมูลอิสระและกระบวนการต้านอนุมูลอิสระ จึงส่งผลให้มีปริมาณอนุมูลอิสระจำนวนมากเกิดขึ้นในร่างกายมนุษย์ อนุมูลอิสระเหล่านี้สามารถจับกับโปรตีน จับกับไขมันในเยื่อหุ้มเซลล์ และเข้าจับในสาย DNA เหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการโปรตีนเปอร์ออกซิเดชัน (protein peroxidation) ลิพิดเปอร์ออกซิเดชัน (lipid peroxidation) และดีเอ็นเอออกซิเดชัน (DNA oxidation) จึงเกิดความเสียหายแก่โปรตีน เอนไซม์ ไขมันในเยื่อหุ้มเซลล์ และสาย DNA เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคในมนุษย์ เช่น โรค

หลอดเลือดสมองตีบ โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน โรคเบาหวาน และโรคมะเร็ง เป็นต้น จากการศึกษาที่ผ่านมาบ่งชี้ว่าภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของปริมาณอนุมูลอิสระและการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน เพิ่มการสะสมของมาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde) ซึ่งเป็นพิษต่อโครงสร้างโปรตีนในร่างกาย ลดปริมาณสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น กลูตาไธโอน (glutathione) และลดการทำงานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการต้านอนุมูลอิสระ เช่น ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส (superoxide dismutase) กลูตาไธโอนรีดักเทส (glutathione reductase) และกลูตาไธโอนเอสทรานส์เฟอร์เรส (glutathione S-transferase) ในเซลล์ [3, 19–21] นอกเหนือจากนี้ภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายยังมีผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนแคททีโคลามีน (catecholamines) ได้แก่ อีพิเนฟริน (epinephrine) และนอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine) จากต่อมหมวกไต [22] หากมีระดับฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้สูงติดต่อกันเป็นเวลานานจะส่งเสริมการสร้างอนุมูลอิสระกลุ่มที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบสำคัญ (reactive oxygen species หรือ ROS) ส่งผลเพิ่มภาวะเครียดออกซิเดชันในร่างกาย แต่เมื่อได้รับการรักษาโดยให้ Mg^{2+} เสริม จะส่งผลลดปริมาณอนุมูลอิสระ และลดภาวะเครียดออกซิเดชันอย่างมีนัยสำคัญ [23]

2.4 แขนงเชื่อมและการอักเสบ

การอักเสบ เป็นกลไกการตอบสนองในร่างกายจากการบาดเจ็บหรือการติดเชื้อของเนื้อเยื่อในบริเวณต่าง ๆ ในร่างกายของมนุษย์ โดยจะมีการหลั่งสารชักนำการอักเสบที่เรียกว่า โปรอินเฟลมมาทอรี ไซโตไคน์ (proinflammatory cytokine) จากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในบริเวณที่บาดเจ็บ จึงเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวด บวม แดงร้อน ในบริเวณที่เนื้อเยื่อบาดเจ็บ นอกเหนือจากนี้ยังมีการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammation) เป็นกลไกการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายต่อการบาดเจ็บ หรือติดเชื้อ จะมีการหลั่งโปรอินเฟลมมาทอรีไซโตไคน์เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด อาจจะไม่พบการปวด บวม แดงร้อนเฉพาะส่วนอวัยวะ แต่จะพบอาการไข้ได้

ข้อมูลการศึกษาวิจัยชั้นคลินิกบ่งชี้ความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายกับการอักเสบทั่วร่างกาย โดยมีปริมาณโปรอินเฟลมมาทอรีไซโตไคน์ในเลือดสูงกว่าปกติ แต่ไม่สัมพันธ์กับการบาดเจ็บ หรือการติดเชื้อในร่างกาย คณะผู้วิจัยสันนิษฐานว่าอาจจะเกิดจาก 2 กลไกสำคัญคือ 1) Mg^{2+} มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการทำงานของช่องแคลเซียม (Ca^{2+} channel) ในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน ในภาวะที่ Mg^{2+} ในเซลล์ลดลง จะทำให้ช่องแคลเซียมไวต่อการกระตุ้นมากเกินไป จึงทำให้มี Ca^{2+} ไหลเข้าและสะสมในเซลล์ภูมิคุ้มกันมากขึ้น จึงกระตุ้นให้เซลล์ภูมิคุ้มกันเพิ่มการสร้างและหลั่งโปรอินเฟลมมาทอรีไซโตไคน์ โดยไม่มีการบาดเจ็บหรือการติดเชื้อในร่างกาย 2) ในภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย ส่งผลให้มีปริมาณอนุมูลอิสระในเซลล์เพิ่มมากขึ้น จึงเกิดกระบวนการออกซิเดชันของเยื่อหุ้มเซลล์ และกระตุ้นนิวเคลียร์แฟกเตอร์แคปป่าบี (nuclear factor kappa B) ส่งผลกระตุ้นการสังเคราะห์โปรอินเฟลมมาทอรีไซโตไคน์ในเซลล์ภูมิคุ้มกัน [24, 25] เมื่อให้การรักษาโดยให้ Mg^{2+} เสริม เพื่อให้ระดับ Mg^{2+} ในเลือดและในร่างกายกลับมาปกติ มีผลบรรเทาการอักเสบ ลดระดับโปรอินเฟลม

มาทอริโซโตโคนในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ [26, 27]

2.5 แมกนีเซียมและการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์

การตายอย่างเป็นระบบของเซลล์ (apoptosis) คือกลไกปกติในร่างกายมนุษย์เพื่อกำจัดเซลล์ที่ทำหน้าที่ผิดปกติ เซลล์ที่บาดเจ็บจนไม่สามารถซ่อมแซมได้ หรือเซลล์ที่สามารถต่อต้านอันตรายต่อร่างกาย มี 2 กลไก ได้แก่ 1) กลไกผ่านวิถีภายในเซลล์ (intrinsic pathway) เกิดจาก 3 สาเหตุสำคัญ ได้แก่ เกิดการขาดแคลนโกรทแฟคเตอร์ (growth factor withdrawal) เพื่อกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ การเสียหายของสาย DNA ในเซลล์ และการสะสมของโปรตีนที่ผิดปกติในเซลล์ 2) กลไกผ่านวิถีภายนอกเซลล์ (extrinsic pathway) เกิดจากโปรตีนฟาส (fas ligand) ที่อยู่บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) จับกับโปรตีนตัวรับโปรตีนฟาส (fas death receptor) ซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์ที่จะต้องถูกกำจัด และมีการหลั่งสารทูเมอร์เนกโครซิสแฟกเตอร์ (tumor necrosis factor หรือ TNF) จากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครเฟจ (macrophage) จับกับโปรตีนตัวรับ TNF (TNF receptor) ของเซลล์ที่จะต้องถูกกำจัด ทั้ง 2 กลไกนี้จะกระตุ้นกระบวนการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์ ในทางตรงกันข้ามในเซลล์ก็มีโปรตีนที่มีหน้าที่ต่อต้านกระบวนการการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์ เช่น โปรตีนบีซีแอล-เอกซ์แอล (B-cell lymphoma-extra large หรือ Bcl-xL) โปรตีนบีซีแอล-2 (B-cell lymphoma 2 หรือ Bcl-2) และโปรตีนเอ็มซีแอล-1 (myeloid cell leukemia-1 หรือ Mcl-1) เป็นต้น ในภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายมีผลเพิ่มภาวะเครียดออกซิเดชันในเซลล์ มีการสะสมของสาย DNA ที่ผิดปกติ และมีการลดปริมาณโปรตีนกลุ่มที่ต่อต้านการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์ ส่งผลเพิ่มการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์ การรักษาโดยการให้ Mg^{2+} เสริม จนทำให้ระดับ Mg^{2+} ในเซลล์กลับเป็นปกติ จะส่งเสริมปริมาณและประสิทธิภาพของโปรตีนต่อต้านการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์ ลดปริมาณสาย DNA ที่ผิดปกติ และลดการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์ได้ [28–31]

2.6 บทบาทของแมกนีเซียมต่อความชรา

เซลล์แก่ (cellular senescence) คือเซลล์เสื่อมสภาพจนไม่สามารถซ่อมแซมหรือแบ่งตัวสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นมาทดแทนได้ จนเกิดเซลล์ตายในที่สุด การสะสมของเซลล์แก่ในร่างกายมนุษย์เป็นปัจจัยสำคัญในกลไกความชราภาพและก่อให้เกิดโรคในผู้สูงอายุ กลไกสำคัญที่ก่อให้เกิดเซลล์แก่ คือ การอักเสบ ภาวะเครียดออกซิเดชันในเซลล์ การสะสมของสาย DNA ที่ผิดปกติในเซลล์ และการสั้นลงของเทโลเมียร์ (telomere shortening) การศึกษาที่ผ่านมามีพบว่าภาวะพร่อง Mg^{2+} ในเซลล์จะส่งผลให้ระดับเอนไซม์เทโลเมอเรส (telomerase) ซึ่งมีหน้าที่รักษาความยาวของเทโลเมียร์มีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญ [32] จนทำให้เทโลเมียร์สั้นลง อีกทั้งมีการอักเสบ ภาวะเครียดออกซิเดชัน และมีการสะสมของสาย DNA ที่ผิดปกติในเซลล์ จึงส่งผลให้เกิดภาวะเซลล์แก่ก่อนเวลาอันควร (premature cellular senescence) [3, 13, 33, 34] นอกจากนี้การศึกษาในผู้สูงอายุพบว่า ประสิทธิภาพของการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ของผู้สูงอายุลดลง และเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะพร่อง

Mg²⁺ ในร่างกาย ส่งเสริมให้เกิดเซลล์แก่และก่อโรคในผู้สูงอายุ [35] ดังนั้นการรักษาระดับ Mg²⁺ ในร่างกายและในเซลล์ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม การบริโภค Mg²⁺ อย่างเพียงพอต่อระดับความต้องการของร่างกาย จะช่วยชะลอภาวะเซลล์แก่ มีส่วนลดอัตราการเกิดโรคในผู้สูงอายุ และอาจจะมีศักยภาพในการช่วยชะลอวัยได้

3. วิธีการศึกษาวิจัยแมกนีเซียมทางวิทยาศาสตร์

3.1 ไอโซโทปของแมกนีเซียม

3.1.1 ไอโซโทปเสถียร

ในธรรมชาติจะพบไอโซโทปเสถียรของ Mg²⁺ อยู่ 3 ไอโซโทป คือ ²⁴Mg, ²⁵Mg และ ²⁶Mg ในปริมาณสัดส่วนที่ต่างกันดังที่กล่าวถึงข้างต้น ทั้งนี้สามารถวัดปริมาณ Mg²⁺ แต่ละไอโซโทปโดยใช้เครื่องอินดักทีฟลี คัพเปิลพลาสมา แมสสเปคโตรมิเตอร์ (inductively coupled plasma mass spectrometer หรือ ICP-MS) หรือเครื่องโซลิดสเตทนิวเคลียร์ แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี (solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy หรือ ssNMR) การจะศึกษา Mg²⁺ ในระบบชีวภาพโดยใช้ไอโซโทปเสถียรสามารถทำได้โดยการวัดปริมาณของ ²⁴Mg ²⁵Mg และ ²⁶Mg หรือคำนวณค่าสัดส่วนระหว่างไอโซโทปเสถียร เช่น ²⁵Mg/²⁴Mg หรือ ²⁶Mg/²⁴Mg เช่น หากต้องการศึกษาการนำ Mg²⁺ เข้าสะสมในเซลล์กลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ให้ทำการผสม ²⁵Mg ในอาหารเลี้ยงเซลล์ทั้ง 2 กลุ่ม จากนั้นทำการกระตุ้นกระบวนการนำ Mg²⁺ เข้าเซลล์ในกลุ่มทดลอง ทำการเก็บเซลล์ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองเพื่อวัดปริมาณ ²⁵Mg หรือ ²⁵Mg/²⁴Mg ในเซลล์ทั้ง 2 กลุ่ม ความแตกต่างของปริมาณ ²⁵Mg หรือ ²⁵Mg/²⁴Mg ในเซลล์ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองจะบ่งชี้ปริมาณ Mg²⁺ ที่ถูกนำเข้าสู่เซลล์เพิ่มขึ้นได้ [36, 37]

3.1.2 ไอโซโทปกัมมันตรังสี

การใช้ไอโซโทปกัมมันตรังสีนั้นเป็นวิธีการที่มีความแม่นยำสูง สามารถศึกษาไอออนในปริมาณน้อย ๆ ได้ โดยไอโซโทปกัมมันตรังสีของ Mg²⁺ คือ ²⁸Mg สามารถใช้เป็นตัวแทนของ Mg²⁺ ในการศึกษาการขนส่ง Mg²⁺ หรือการสะสมของ Mg²⁺ ได้ แต่ ²⁸Mg มีข้อจำกัดสำคัญในการใช้งาน เนื่องจาก ²⁸Mg มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ที่สั้นมากที่ 21.3 ชั่วโมง จำเป็นต้องนำ ²⁸Mg มาใช้ในการวิจัยให้แล้วเสร็จโดยไวหลังจากผลิตก่อนที่ประสิทธิภาพและปริมาณจะลดลง นอกจากนี้ ²⁸Mg ยังเป็นไอโซโทปกัมมันตรังสีที่มีราคาที่สูง ประมาณ 1.5 ล้านบาท ต่อ 1 มิลลิคูรี (millicurie) เนื่องจากไม่สามารถผลิตในจำนวนมาก จำเป็นต้องผลิตตามคำสั่งซื้อ จากข้อจำกัดนี้นักวิทยาศาสตร์จึงได้พยายามใช้ไอโซโทปกัมมันตรังสีของไอออนชนิดอื่นที่คุณสมบัติคล้ายคลึง Mg²⁺ เช่น การใช้ไอโซโทปกัมมันตรังสีของนิกเคิล (nikle หรือ Ni) คือ ⁶³Ni เพื่อศึกษาการทำงานของโปรตีนคอร์เอ (CorA) ซึ่งเป็นช่องแมกนีเซียม (Mg²⁺ channel) ที่ทำหน้าที่นำ Mg²⁺ เข้าสู่เซลล์ เนื่องจากโปรตีนคอร์เอมีกลไกการขนส่ง Ni คล้ายคลึงกับการขนส่ง Mg²⁺ จึงสามารถใช้ทดแทนกันได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูล

สนับสนุนว่าจะสามารถใช้ ^{63}Ni ทดแทน ^{28}Mg ในการศึกษากลไกการรักษาสมดุล Mg^{2+} ด้วยกลไกอื่นได้ [8, 37]

3.2 การดูดกลืนแสง

3.2.1 การวัดความเข้มของสี

วิธีการวัดความเข้มของสี (colorimetric method) เป็นวิธีการพื้นฐานที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และเป็นวิธีการตามปกติ (routine method) ที่ใช้ในการหาปริมาณ Mg^{2+} ในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลและห้องวิจัย เนื่องจากเป็นวิธีการที่ง่าย รวดเร็ว และมีราคาไม่แพง โดยใช้สารที่มีคุณสมบัติในการจับกับ Mg^{2+} แล้วเปลี่ยนสี เช่น เอริโครมแบลคที (eriochrome black T) ฟาสต์บลูบีจี (fast blue BG) ไททันเยลโล (titan yellow) เมทิลไทมอลบลู (methylthymol blue) แคลมาไกต์ (calmagite) และไซลิดิลบลู (xylydyl blue) เป็นต้น เมื่อนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงจากสีที่เปลี่ยนไปจึงทำให้สามารถเทียบเป็นความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในตัวอย่างได้ [38]

xylydyl blue เป็นสารที่ใช้ตรวจวัดปริมาณ Mg^{2+} ที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในปัจจุบัน ปกติเมื่ออยู่ในสถานะสารละลายจะมีสีแดง มีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดที่ความยาวคลื่นแสง 600 นาโนเมตร เมื่อมี Mg^{2+} ในระบบ xylydyl blue จำนวน 2 โมเลกุล จะจับกับ Mg^{2+} จำนวน 1 โมเลกุล แล้วเปลี่ยนสีไปเป็นสีม่วงอมแดง มีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดที่ความยาวคลื่นแสง 510 นาโนเมตร การหาปริมาณ Mg^{2+} สามารถเทียบจากการลดลงของค่าการดูดกลืนแสงที่ 600 นาโนเมตร หรือการเพิ่มขึ้นของค่าการดูดกลืนแสงที่ 510 นาโนเมตร อย่างไรก็ตามการวัดปริมาณ Mg^{2+} ด้วยวิธีนี้ก็มีข้อควรระวัง เนื่องจาก xylydyl blue สามารถจับกับ Ca^{2+} ได้ดีพอ ๆ กับ Mg^{2+} ดังนั้นหากในสารละลายตัวอย่างมี Ca^{2+} ผสมอยู่ด้วย เช่นพลาสมา จำเป็นต้องกำจัด Ca^{2+} โดยการเติมสารอีจีทีเอ (ethylene glycol-bis(β -aminoethyl ether)-N,N',N',N'-tetraacetic acid หรือ EGTA) ซึ่งสามารถจับกับ Ca^{2+} แต่จับกับ Mg^{2+} ได้น้อย เพื่อป้องกัน Ca^{2+} รบกวนการวัดปริมาณ Mg^{2+} ในตัวอย่าง ควรเติมอีจีทีเอให้มีระดับความเข้มข้นสุดท้ายในหลอดทดลองให้เท่ากับความเข้มข้นสุดท้ายของ Ca^{2+} ในหลอดทดลอง

calmagite เป็นสารอีกชนิดที่นิยมใช้ตรวจวัดปริมาณ Mg^{2+} เมื่ออยู่ในสถานะสารละลายจะดูดกลืนแสงสูงสุดที่ความยาวคลื่นแสง 610 นาโนเมตร เมื่อจับกับ Mg^{2+} จะเปลี่ยนสีและมีค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดที่ความยาวคลื่นแสง 510 ถึง 550 นาโนเมตร วิธีการวัด Mg^{2+} เหมือนกันกับการใช้ xylydyl blue ดังอธิบายข้างต้น

methylthymol blue เคยเป็นสารได้รับความนิยมนำมาวัดปริมาณ Mg^{2+} ในอดีต เพียงแต่มีข้อด้อยสำคัญ 2 ประการคือ methylthymol blue สามารถจับกับบิลิรูบิน (bilirubin) ได้ดี จึงทำให้ประสิทธิภาพในการวัดปริมาณ Mg^{2+} ต่ำลงไป จึงไม่เหมาะสมที่จะใช้ในทางคลินิกเพื่อวัดความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในเลือด แต่หากวัดปริมาณ Mg^{2+} ในตัวอย่างอื่นที่ไม่มีบิลิรูบินก็ได้ผลดี ข้อด้อยประการที่ 2 คือ เมื่อจับ Mg^{2+} ในหลอดทดลอง จะมีความเสถียรต่ำและแยกตัวได้ง่าย จำเป็นต้องทำการวัดค่าการดูดกลืนแสงอย่างรวดเร็วหลังจากผสมตัวอย่างกับ methylthymol blue ทันที

3.2.2 การดูดกลืนแสงของอะตอมแมกนีเซียม

การศึกษาการดูดกลืนแสงของอะตอม Mg^{2+} นั้นทำได้โดยใช้เครื่องอะตอมมิก แอปซอบซัน สเปคโตรโฟโตมิเตอร์ (atomic absorption spectrophotometer หรือ AAS) เป็นเครื่องมือทางวิทยาศาสตร์ที่มีความไวสูงมาก สามารถวัดปริมาณ Mg^{2+} ปริมาณน้อย ในระดับหนึ่งส่วนในล้านส่วน (part per million หรือ ppm) ได้ มีความแม่นยำในการวัดสูง โดยอาศัยหลักการให้ความร้อนเพื่อทำให้ตัวอย่างกลายเป็นไอ ทำให้เกิดอะตอมอิสระของ Mg^{2+} ในสถานะที่เป็นแก๊ส จากนั้นจะให้แสงจากแหล่งกำเนิดแสง (cathode lamp) ที่สร้างคลื่นแสงที่มีความยาวคลื่นเฉพาะสำหรับอะตอมของ Mg^{2+} ซึ่งมีความยาวคลื่น 285.2 นาโนเมตร ทำให้อะตอม Mg^{2+} ดูดกลืนคลื่นแสงนี้ แล้วตรวจวัดค่าการดูดกลืนคลื่นแสงเทียบกับกราฟมาตรฐานเพื่อคำนวณหาปริมาณ Mg^{2+} นอกจากนี้ยังสามารถใช้เครื่อง AAS ในการวัดปริมาณ Mg^{2+} พร้อมกับปริมาณไอออนชนิดอื่นได้ เช่น Ca^{2+} โดยใช้ cathode lamp ที่สร้างคลื่นแสงที่มีความยาวคลื่นครอบคลุมความยาวคลื่นเฉพาะสำหรับอะตอมของ Mg^{2+} ที่ 285.2 นาโนเมตร และ Ca^{2+} ที่ 422.7 นาโนเมตร [10, 8, 38]

อย่างไรก็ตามเทคนิค AAS มีข้อควรระวังสำคัญในการใช้งาน เนื่องจากต้องมีการเผาตัวอย่างให้กลายเป็นไอโดยใช้แก๊ส 2 ชนิด คือ ออกซิเจน สำหรับการติดไฟ และอะเซทิลีน (acetylene) หรือ ไนตรัสออกไซด์ (nitrous oxide) เป็นแก๊สเชื้อเพลิง สำหรับแก๊สอะเซทิลีนจะให้ความร้อนจากการเผา มีค่าสูงถึงประมาณ 2,150–2,300 องศาเซลเซียส ในการใช้เครื่อง AAS จึงต้องมีการจัดการพื้นที่อย่างเข้มงวดต้องอยู่ห่างจากวัสดุหรือสารเคมีที่ติดไฟง่าย และต้องมีการระบายความร้อนที่ดี นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงจากการระเบิดของแก๊สเชื้อเพลิงได้ด้วย ในปัจจุบันมีทางเลือกเพื่อลดความเสี่ยงในการระเบิดโดยใช้การผสมระหว่างอะเซทิลีนและไนตรัสออกไซด์ เนื่องจากแก๊สผสมชนิดนี้จะไม่เกิดการระเบิดที่อุณหภูมิน้อยกว่า 3,000 องศาเซลเซียส ซึ่งสูงกว่าค่าอุณหภูมิสูงสุดของการเผาไหม้แก๊สเชื้อเพลิงทั้งสองชนิดนี้

3.3 การเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์

การตรวจวัดการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ เป็นวิธีที่สามารถใช้ตรวจวัดปริมาณ Mg^{2+} อิสระ ที่มีประสิทธิภาพสูง โดยใช้สารเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ (fluorescence probe) เช่น แมก-ฟูรา 2 (Mag-Fura-2) และแมก-อินโด (Mag-Indo) เป็นต้น เมื่อมี Mg^{2+} อิสระในตัวอย่างและจับกับสารเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ จะเกิดการกระตุ้นให้ปล่อยแสงฟลูออเรสเซนซ์ จากนั้นจึงทำการตรวจวัดความเข้มของแสงฟลูออเรสเซนซ์ที่ถูกปลดปล่อยออกมา โดยระดับความเข้มของแสงฟลูออเรสเซนซ์จะสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในสารละลายตัวอย่าง การคำนวณหาระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในตัวอย่าง ทำได้โดยการเทียบกับกราฟมาตรฐานที่ถูกเตรียมไว้ก่อนการทดลอง [39, 40]

3.4 อิเล็กโทรดสำหรับวัดแมกนีเซียม

อิเล็กโทรดสำหรับวัดปริมาณ Mg^{2+} (Mg^{2+} -selective electrode) เป็นอีกวิธีการตรวจวัด Mg^{2+} อิสระที่ได้รับการพัฒนามาเป็นลำดับ โดยอาศัยหลักการของเซลล์กัลวานิก (galvanic

cell) ตรงปลายของไมโครอิเล็กโทรดจะมีแผ่นเมมเบรนเป็นตัวกั้นระหว่างสารละลายภายในและภายนอกอิเล็กโทรด โดยที่เมมเบรนจะมีสารชักนำ Mg^{2+} (Mg^{2+} ionophore) เช่น N,N',N''-Tris[3-(heptylme-thyl-amino)-3-oxopropionyl]-8,8'-iminodioctylamine ซึ่งจะมีความจำเพาะต่อ Mg^{2+} เท่านั้น ด้านในอิเล็กโทรดจะบรรจุสารละลายที่มีส่วนผสมของ $MgCl_2$ และ $AgCl$ และมีลวด $Ag/AgCl$ อยู่แกนกลาง เมื่อนำด้านปลายของอิเล็กโทรดจุ่มลงในสารละลายที่ไม่ทราบความเข้มข้นของ Mg^{2+} ความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของ Mg^{2+} ระหว่างภายนอก และภายในอิเล็กโทรดจะเหนี่ยวนำให้เกิดศักย์ไฟฟ้าบริเวณเมมเบรนตรงปลายอิเล็กโทรด จากนั้นสัญญาณไฟฟ้านี้จะถูกส่งผ่านไปสู่วัด $Ag/AgCl$ สู่เครื่องวัดศักย์ไฟฟ้า เพื่อคำนวณหาค่าความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในสารละลาย ตัวอย่างที่เทียบกับการมาตรฐาน เป็นหลักการเดียวกันกับการทำงานของเครื่องวัดความเป็นกรด-ด่าง (pH meter) ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในห้องปฏิบัติการ อาจเรียกรวมวิธีการวัดความเข้มข้นของสารวิธีนี้ว่า วิธีโพเทนชิโอเมตริก (potentiometric method) [41]

3.5 นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ไฮเปอร์ไฟน์

นิวเคลียร์แมกเนติก เรโซแนนซ์ ไมโครสโคปี (nuclear magnetic resonance microscopy หรือ NMR) เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดไอโซโทปเสถียรของ ^{25}Mg และ ^{26}Mg ที่มีปริมาณน้อยในสารละลายและมีไอออนหรือสารชนิดอื่นผสมอยู่ในตัวอย่าง หลักการพื้นฐานคือ เครื่อง NMR จะส่งสัญญาณคลื่นวิทยุทุกความถี่ในช่วงที่สนใจเข้าไปยังตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ เป็นผลให้นิวเคลียสของไอออนทุกชนิดในตัวอย่างดูดกลืนพลังงานคลื่นวิทยุที่ให้ แล้วเปลี่ยนระดับพลังงานของนิวเคลียสไปสู่ระดับพลังงานที่สูงขึ้น เรียกสถานะของนิวเคลียสดังกล่าวว่า สถานะถูกกระตุ้น (excited state) และเรียกการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้ว่า การเกิดเรโซแนนซ์ (resonance) หลังจากนั้นนิวเคลียสจะปลดปล่อยพลังงานจากการกระตุ้นนี้ออก แล้วกลับเข้าสู่สถานะปกติก่อนถูกกระตุ้น (ground state) พลังงานที่นิวเคลียสปล่อยออกมาจะอยู่ในรูปของคลื่นวิทยุ พลังงานจากนิวเคลียสของไอออนแตกต่างชนิดกันจะปล่อยพลังงานที่มีความถี่ต่างกัน เครื่อง NMR จะทำการตรวจจับ แยกค่าความถี่ และระดับความเข้มของพลังงานนี้ เพื่อวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของไอออนในตัวอย่าง ทั้งนี้การวิเคราะห์ปริมาณ Mg^{2+} ในตัวอย่างสามารถพิจารณาจากค่าความสูงจากกราฟสเปกตรัมในตำแหน่งความถี่จำเพาะของ Mg^{2+} [42]

4. บทสรุปและข้อเสนอแนะ

จากข้อมูลข้างต้นสรุปได้ว่า Mg^{2+} มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของเอนไซม์ระดับเซลล์มากกว่า 800 ชนิด ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการทำงานระดับเซลล์มากมาย Mg^{2+} ช่วยรักษาเสถียรภาพของโครงสร้างของ DNA และ RNA ช่วยปกป้องสาย DNA ควบคุมกระบวนการซ่อมแซม DNA และ RNA มีฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบ ต้านภาวะเครียดออกซิเดชัน ต้านกระบวนการตายของเซลล์ และยับยั้งเซลล์แก่ จึงควรตระหนักถึงบทบาทของ Mg^{2+} ในร่างกาย และการรักษาสมดุล Mg^{2+} ในร่างกายให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมเพื่อสุขภาพที่ดี (รายละเอียดอธิบายในบทที่ 2)

สำหรับผู้ที่สนใจศึกษาบทบาทของ Mg^{2+} ในสาขาวิทยาศาสตร์ชีวภาพหรือวิทยาศาสตร์การแพทย์ การเลือกวิธีการศึกษาวิจัย ควรพิจารณาจากตัวอย่างเป็นสิ่งสำคัญ เช่น หากตัวอย่างเป็นสารละลายปกติ การเลือกใช้วิธีวัดความเข้มข้นของสีจะเป็นวิธีที่เหมาะสม ง่าย และประหยัดงบประมาณ แต่หากตัวอย่างเป็นชิ้นเนื้อหรือกระดูก Mg^{2+} ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว วิธีวัดความเข้มข้นของสีหรือการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์จะไม่สามารถตรวจวัด Mg^{2+} ทั้งหมดได้ ควรเลือกใช้เครื่อง AAS จะทำให้สามารถวัดปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดในตัวอย่างได้

เอกสารอ้างอิง

- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ (2015) Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 95(1):1–46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
- Hansen BA, Bruserud Ø (2018) Hypomagnesemia in critically ill patients. *J Intensive Care* 6:21. doi: 10.1186/s40560-018-0291-y. eCollection 2018.
- Long S, Romani AM (2014) Role of Cellular Magnesium in Human Diseases. *Austin J Nutr Food Sci* 2(10):1051. PMID: 25839058
- Swaminathan R (2003) Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 24(2):47–66.
- Kharitonova M, Iezhitsa I, Zheltova A, Ozerov A, Spasov A, Skalny A (2015) Comparative angioprotective effects of magnesium compounds. *J Trace Elem Med Biol* 29: 227–34.
- Mahabir S, Wei Q, Barrera SL, Dong YQ, Etzel CJ, Spitz MR, Forman MR (2008) Dietary magnesium and DNA repair capacity as risk factors for lung cancer. *Carcinogenesis* 29(5):949-56.
- Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C (2017) Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS One* 12(6): e0180067. doi: 10.1371/journal.pone.0180067. eCollection 2017.
- Wolf FI, Cittadini A (2003) Chemistry and biochemistry of magnesium. *Mol Aspects Med* 24(1-3):3–9.
- Maguire ME, Cowan JA (2002) Magnesium chemistry and biochemistry. *Biomaterials* 15(3):203–210.
- Wolf FI, Torsello A, Fasanella S, Cittadini A (2003) Cell physiology of magnesium. *Mol Aspects Med* 24(1-3):11–26.
- Du J, Min F, Zhang M, Peng C (2018) Study on hydration of illite in K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , and Al^{3+} electrolyte solutions. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 233(5); 721–735.
- Guérault M, Boittin O, Mauffret O, Etchebest C, Hartmann B (2012) Mg^{2+} in the major groove modulates B-DNA structure and dynamics. *PLoS One* 7(7): e41704. doi: 10.1371/journal.pone.0041704.
- Tiwari V, Wilson III DM (2019) DNA damage and associated DNA repair

- defects in disease and premature aging. *Am J Hum Genet* 105(2):237–257.
14. Adhikari S, Toretzky JA, Yuan L, Roy R (2006) Magnesium, essential for base excision repair enzymes, inhibits substrate binding of N-methylpurine-DNA glycosylase. *J Biol Chem* 281(40):29525–29532.
 15. Bairoch A (2000) The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res.* 28:304–305.
 16. Caspi R, Altman T, Dreher K, Fulcher CA, Subhraveti P, Keseler IM, Kothari A, Krummenacker M, Latendresse M, Mueller LA, Ong Q, Paley S, Pujar A, Shearer AG, Travers M, Weerasinghe D, Zhang P, Karp PD (2012) The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway and genome databases. *Nucleic Acids Res* 40: D742–D753.
 17. Pilotelle-Bunner A, Cornelius F, Sebban P, Kuchel PW, Clarke RJ (2009) Mechanism of Mg²⁺ binding in the Na⁺/K⁺-ATPase. *Biophys J* 96(9):3753–3761.
 18. Scheper GC, van der Knaap MS, Proud CG (2007) Translation matters: protein synthesis defects in inherited disease. *Nat Rev Genet* 8(9):711–723.
 19. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A (2006) Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 52:601–623.
 20. Kuzniar A, Mitura P, Kurys P, Szymonik-Lesiuk S, Florianczyk B, Stryjecka-Zimmer M (2003) The influence of hypomagnesemia on erythrocyte antioxidant enzyme defence system in mice. *Biometals* 16:349–357.
 21. Mak IT, Komarov AM, Wagner TL, Stafford RE, Dickens BF, Weglicki WB (1996) Enhanced NO production during Mg deficiency and its role in mediating red blood cell glutathione loss. *Am J Physiol* 271:C385–C390.
 22. Joborn H, Akerström G, Ljunghall S (1985) Effects of exogenous catecholamines and exercise on plasma magnesium concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 23:219–226.
 23. Cernak I, Savic V, Kotur J, Prokic V, Kuljic B, Grbovic D, Veljovic M (2000) Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. *Magnes Res* 13(1):29–36.
 24. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Daveau M, Gueux E, Linard C, Rock E, Lebreton J, Mazur A, Rayssiguier Y (2000) Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1501(2-3):91–98.
 25. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y (2007) Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys* 458:48–56.
 26. Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M (2019) The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology* 27(4):649–661.
 27. Spasov AA, Iezhitsa IN, Kravchenko MS, Kharitonova MV (2007) Study of anti-inflammatory activity of some organic

- and inorganic magnesium salts in rats fed with magnesium-deficient diet. *Vopr Pitan* 76:67–73.
28. Feng H, Guo L, Gao H, Li XA (2011) Deficiency of calcium and magnesium induces apoptosis via scavenger receptor Bl. *Life Sci* 88(13-14):606–612.
 29. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Gueux E, Kuryszko J, Rock E, Rayssiguier Y, Mazur A (1999) Accelerated thymus involution in magnesium-deficient rats is related to enhanced apoptosis and sensitivity to oxidative stress. *Br J Nutr* 81(5):405–411.
 30. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Rock E, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y (1999) Enhanced tumor necrosis factor- α production following endotoxin challenge in rats is an early event during magnesium deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1453 (1):35–40.
 31. Martin H, Richert L, Berthelot A (2003) Magnesium deficiency induces apoptosis in primary cultures of rat hepatocytes. *J Nutr* 133:2505–2511.
 32. Shah NC, Shah GJ, Li Z, Jiang XC, Altura BT, Altura BM (2014) Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. *Int J Clin Exp Med* 7(3):497–514.
 33. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ (2009) Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res* 22(4):235–246.
 34. Killilea DW, Maier JAM (2008) A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies. *Magnes Res* 21(2):77–82.
 35. Xu X, Hall J, Byles J, Shi Z (2017) Dietary pattern, serum magnesium, ferritin, C-reactive protein and anaemia among older people. *Clin Nutr* 36(2):444–451.
 36. Coudray C, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Mazur A, Rayssiguier Y (2005) Stable isotopes in studies of intestinal absorption, exchangeable pools and mineral status: the example of magnesium. *J Trace Elem Med Biol* 19: 97–103.
 37. Reddy ST, Soman SS, Yee J (2018) Magnesium balance and measurement. *Adv Chronic Kidney Dis* 25(3):224–229.
 38. Ryan MF, Barbour H (1998) Magnesium measurement in routine clinical practice. *Ann Clin Biochem* 35: 449-459.
 39. Kowatz T, Maguire ME (2019) Loss of cytosolic Mg^{+} binding sites in the *Thermotoga maritima* CorA Mg^{+} channel is not sufficient for channel opening. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863(1):25–30.
 40. Szmackinski H, Lakowicz JR (1996) Fluorescence lifetime characterization of magnesium probes: Improvement of Mg^{2+} dynamic range and sensitivity using phase-modulation fluorometry. *J Fluoresc* 6(2):83–95.
 41. Spichiger UE, Eugster R, Haase E, Rumpf G, Gehrig P, Schmid A, Rusterholz B, Simon W (1991) Critical parameters and

optimization of a magnesium-selective liquid membrane electrode for application to human blood serum. *Fresenius J Anal Chem* (1991) 341:727–731.

42. Forsén S, Lindman B (1981) Calcium and Magnesium NMR in Chemistry and Biology. *Annual Reports on NMR Spectroscopy* 11: 183–226.

บทที่ 2

โภชนาการและสมดุลของแมกนีเซียม (Nutrition and Homeostasis of Magnesium)

1. แมกนีเซียมและอาหาร

ในแต่ละวันร่างกายมนุษย์จำเป็นต้องได้รับ Mg^{2+} จากอาหารที่บริโภค เพื่อคงปริมาณ Mg^{2+} ในร่างกาย ทั้งนี้ปริมาณความต้องการ Mg^{2+} ในแต่ละวันมีความแตกต่างกันในแต่ละช่วงวัยและเพศ ดังนั้นจึงควรบริโภค Mg^{2+} ให้เพียงพอกับความต้องการตามช่วงอายุและเพศ สำหรับคนไทย สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ได้เผยแพร่หนังสือ ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563 (Dietary Reference Intake for Thais 2020 หรือ DRI-Thai 2020) [1] และได้กำหนด ปริมาณ Mg^{2+} อ้างอิงที่ควรได้รับประจำวัน เพื่อเป็นแนวทางการบริโภคของประชาชน อย่างไรก็ตามค่าปริมาณ Mg^{2+} อ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันได้จากการคำนวณโดยอ้างอิงน้ำหนักและส่วนสูงมาตรฐานของประชากรชาวไทย เช่น ในช่วงอายุ 20 ปี เพศชาย มีส่วนสูงมาตรฐานที่ 170.8 เซนติเมตร น้ำหนักมาตรฐาน 61 กิโลกรัม มีค่าปริมาณ Mg^{2+} อ้างอิงที่ควรได้รับ คือ 310 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ที่มีน้ำหนักและส่วนสูงไม่อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานของคนไทย (อ้างอิงจากหนังสือ DRI-Thai 2020) ปริมาณความต้องการ Mg^{2+} ต่อวันอาจจะต่ำกว่าหรือสูงกว่าที่กำหนดไว้ ยกตัวอย่าง ในประชากรประเทศสหรัฐอเมริกา เพศชาย อายุ 20 ปี มีส่วนสูงเฉลี่ยที่ 175.5 เซนติเมตร น้ำหนักเฉลี่ยที่ 89.77 กิโลกรัม ซึ่งสูงกว่าค่าเกณฑ์มาตรฐานของคนไทย จึงมีค่าปริมาณความต้องการ Mg^{2+} ต่อวันสำหรับประชากรประเทศสหรัฐอเมริกา (Dietary Reference Intake for US หรือ DRI-US) คือ 400 มิลลิกรัมต่อวัน [2] ทั้งนี้ผู้เขียนได้เปรียบเทียบ DRI-Thai และ DRI-US ตารางที่ 2-1 เพื่อให้ผู้สนใจได้ใช้เป็นข้อมูลต่อไป

ตารางที่ 2-1 ปริมาณ Mg^{2+} อ้างอิงที่ควรได้รับต่อวัน ในหน่วยมิลลิกรัมต่อวัน [1, 2]

DRI-Thai [1]		DRI-US [2]	
วัยทารก			
0 ถึง 5 เดือน	30	0 ถึง 6 เดือน	30
6 ถึง 11 เดือน	60	7 ถึง 12 เดือน	75
วัยเด็ก			
1 ถึง 3 ปี	60	1 ถึง 3 ปี	80
4 ถึง 5 ปี	80	4 ถึง 8 ปี	130
6 ถึง 8 ปี	120		

DRI-Thai [1]		DRI-US [2]	
วัยรุ่น เพศชาย			
9 ถึง 12 ปี	170	9 ถึง 13 ปี	240
13 ถึง 15 ปี	240	14 ถึง 18 ปี	410
16 ถึง 18 ปี	290		
วัยรุ่น เพศหญิง			
9 ถึง 12 ปี	170	9 ถึง 13 ปี	240
13 ถึง 15 ปี	220	14 ถึง 18 ปี	360
16 ถึง 18 ปี	250		
วัยผู้ใหญ่ เพศชาย			
19 ถึง 30 ปี	310	19 ถึง 30 ปี	400
31 ถึง 50 ปี	320	31 ถึง 50 ปี	420
51 ถึง 70 ปี	300	มากกว่า 50 ปี	420
มากกว่า 70 ปี	280		
วัยผู้ใหญ่ เพศหญิง			
19 ถึง 30 ปี	250	19 ถึง 30 ปี	310
31 ถึง 50 ปี	260	31 ถึง 50 ปี	320
51 ถึง 70 ปี	260	มากกว่า 50 ปี	320
มากกว่า 70 ปี	240		
หญิงตั้งครรภ์			
ไตรมาสที่ 1	+30	14 ถึง 18 ปี	+40
ไตรมาสที่ 2	+30	19 ถึง 30 ปี	+40
ไตรมาสที่ 3	+30	31 ถึง 50 ปี	+40

แหล่งอาหารสำคัญที่มี Mg^{2+} ปริมาณสูงคือ กุ้งทะเลตากแห้ง ถั่ว เมล็ดพืช และผักใบเขียว [3] ซึ่งเป็นอาหารพื้นฐานที่สามารถหารับประทานได้ง่ายและมีราคาไม่แพง ดังนั้นประชาชนทั่วไปควรจะได้รับ Mg^{2+} เพียงพอต่อความต้องการในแต่ละวัน แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาบ่งชี้ว่าประชากรทั่วโลก รวมถึงประชากรในประเทศไทย มีการบริโภค Mg^{2+} เพียงร้อยละ 60 ของปริมาณอ้างอิงที่ควรได้รับต่อวัน [4-8] ค่าเฉลี่ยระดับ Mg^{2+} ในเลือดของคนไทยคือ 0.73 มิลลิโมลต่อลิตร ยังอยู่ในช่วงระดับปกติที่ 0.7 – 1.1 มิลลิโมลต่อลิตร แต่ระดับ Mg^{2+} ในเซลล์ เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว กลับมีค่าน้อยกว่าค่าปกติ บ่งชี้ว่ามีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในเซลล์และในร่างกาย [1] เรียกภาวะเฉพาะนี้ว่า normo-magnesemic Mg^{2+} depletion เนื่องจากกลไกรักษาสมดุล Mg^{2+} ในร่างกายมุ่งเน้นรักษาระดับ Mg^{2+} ในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ ดังนั้นเมื่อมีการบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าความต้องการของร่างกาย จะมีการนำ Mg^{2+} ออก

จากแหล่งสะสมคือ กระดูก กล้ามเนื้อ และเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกาย เพื่อคงระดับ Mg^{2+} ในเลือด หากยังคงบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าความต้องการของร่างกายอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาสั้น จะส่งผลให้เกิดภาวะพร่อง Mg^{2+} ในอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย [9–11] ข้อมูลวิจัยในชั้นคลินิกบ่งชี้ว่าภาวะ normomagnesemic Mg^{2+} depletion พบมากถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยในทั้งหมดที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และพบเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 60 ในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก [12, 13] ข้อมูลข้างต้นนี้บ่งชี้ว่าประชาชนทั่วไปยังบริโภค Mg^{2+} น้อย มีความเสี่ยงต่อภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายอีกด้วย อาจสามารถสรุปสาเหตุสำคัญที่ทำให้ประชาชนทั่วไปบริโภค Mg^{2+} น้อย ดังนี้

1. ปริมาณ Mg^{2+} ในดินลดลง เนื่องจากวิธีการทำเกษตรยุคใหม่ที่ทำให้การเพาะปลูกพืชชนิดเดียว แต่ปลูกจำนวนมาก มีการใช้ปุ๋ยเคมีที่มีธาตุอาหารจำเพาะคือ ไนโตรเจน ฟอสฟอรัส และโพแทสเซียม เพื่อเร่งการเจริญเติบโตของพืช ทำให้การเพาะปลูกซ้ำ ๆ โดยขาดการดูแลและฟื้นฟูดินในพื้นที่เพาะปลูก ส่งผลให้ปริมาณ Mg^{2+} ในดินจึงลดลงเรื่อย ๆ เป็นผลให้ปริมาณ Mg^{2+} ในพืชผัก และผลไม้ ลดลงอย่างต่อเนื่อง เช่น ปริมาณ Mg^{2+} ในกะหล่ำปลีลดลงมากถึงร้อยละ 84 ในระยะเวลา 30 ปีที่ผ่านมา [14]

2. กระบวนการแปรรูปอาหาร เป็นปัจจัยหลักสำคัญที่ทำให้ Mg^{2+} ในอาหารลดลง เช่น การสีข้าวทำให้ Mg^{2+} ในข้าวสารขาวมีน้อยกว่าข้าวกล้องถึงร้อยละ 69 การแปรรูปเมล็ดพืชเป็นแป้งทำให้ปริมาณ Mg^{2+} ลดลงประมาณร้อยละ 80 ถึง 95 จะเห็นว่าการแปรรูปอาหารที่ไม่ซับซ้อนเช่นนี้กลับส่งผลให้ปริมาณ Mg^{2+} ลดลงไปมาก ดังนั้นในอาหารแปรรูปสูง (ultra-processed food) ยิ่งทำให้สูญเสีย Mg^{2+} ในอาหารไปอีกหลายเท่าตัว [14, 15]

3. พฤติกรรมการบริโภคอาหารในปัจจุบัน ที่นิยมบริโภคอาหารสำเร็จรูป อาหารขยะ และอาหารที่ให้พลังงานสูง มีวางขายอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน อาหารเหล่านี้โดยส่วนมากเป็นอาหารที่ผ่านกระบวนการแปรรูปหลายขั้นตอน ส่งผลให้ปริมาณ Mg^{2+} ในอาหารเหล่านี้ลดน้อยลงไปมาก [6, 8]

4. ประชาชนส่วนมากอาจจะขาดความตระหนักถึงประโยชน์ของ Mg^{2+} ที่มีต่อสุขภาพของตนเอง รวมถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคต่าง ๆ หากบริโภค Mg^{2+} ไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย [1, 7, 9]

2. สมดุลแมกนีเซียมในร่างกายมนุษย์

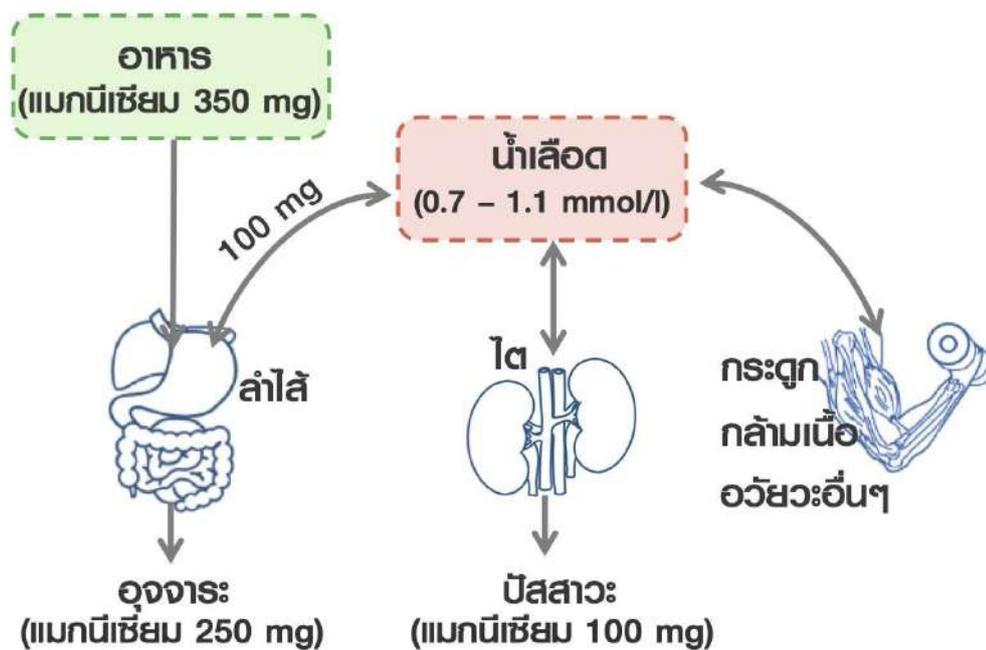
ในร่างกายมนุษย์มี Mg^{2+} อยู่ทั้งหมดประมาณ 24 กรัม หรือประมาณ 1 โมล กระจายอยู่ตามอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย ดังแสดงในตารางที่ 2-2 จะเห็นว่า Mg^{2+} ประมาณร้อยละ 99.8 สะสมอยู่ในกระดูก กล้ามเนื้อ เม็ดเลือดแดง และอวัยวะอื่น ๆ ทั่วร่างกาย ส่วนในพลาสมา มี Mg^{2+} อยู่เพียงร้อยละ 0.2 ของทั้งหมดในร่างกาย มีความเข้มข้นประมาณ 0.7 – 1.1 มิลลิโมลต่อลิตร โดยอยู่ในรูปอิสระประมาณร้อยละ 55 ส่วนที่เหลือจะจับและรวมตัวอยู่กับโมเลกุลอื่น ร่างกายมนุษย์มีกลไกเพื่อการรักษาระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมคือ 0.7 – 1.1 มิลลิโมลต่อลิตร โดยอาศัยการทำงานของลำไส้ในการดูดซึม Mg^{2+} จากอาหารเข้าสู่ร่างกาย ไตทำหน้าที่ขับ Mg^{2+} ส่วนเกินออกจาก

ร่างกายทางปัสสาวะ โดยมีกระดูก กล้ามเนื้อ และเซลล์ในอวัยวะอื่น ๆ ทั่วร่างกาย เป็นแหล่งสะสม Mg^{2+} ในร่างกายมนุษย์ (รูปที่ 2-1) หากปริมาณ Mg^{2+} ที่บริโภคมีน้อย Mg^{2+} จากแหล่งสะสมในร่างกายจะถูกนำออกมาเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในพลาสมา [16–20]

ตารางที่ 2-2 การกระจายตัวของ Mg^{2+} ในอวัยวะต่าง ๆ อ้างอิงจากร่างกายเพศชาย สูง 170 เซนติเมตร น้ำหนัก 70 กิโลกรัม [16–20]

	น้ำหนัก Mg^{2+} (มิลลิกรัม)	ปริมาณ Mg^{2+} (มิลลิโมล)	ร้อยละ
พลาสมา	48	2	0.2
เม็ดเลือดแดง	120	5	0.5
อวัยวะอื่น ๆ	4,632	193	19.3
กล้ามเนื้อ	6,480	270	27
กระดูก	12,720	530	53
รวม	24,000	1,000	100

อาจจะมี ความเข้าใจคลาดเคลื่อนว่าการรักษาสมดุลของ Mg^{2+} นั้นเหมือนกับการรักษาสมดุลของ Ca^{2+} เนื่องจากเป็นไอออนประจุ 2 บวก ที่มีมากในร่างกายเหมือนกัน และร่างกายก็มี Ca^{2+} sensing receptor ที่สามารถตอบสนองต่อระดับ Ca^{2+} และ Mg^{2+} ในหลอดเลือด แต่ความจริงนั้นกลไกการรักษาสมดุลของไอออนทั้ง 2 ชนิด แตกต่างกันอย่างมากระหว่างการกระจายตัวในอวัยวะต่าง ๆ ก็แตกต่างกัน (ตารางที่ 2-3)



รูปที่ 2-1 กลไกการรักษาสมดุลแมกนีเซียมในร่างกายมนุษย์

ตารางที่ 2-3 เปรียบเทียบการกระจายตัวของ Mg^{2+} และ Ca^{2+} ในร่างกายมนุษย์ อ้างอิงจากร่างกายเพศชาย สูง 170 เซนติเมตร น้ำหนัก 70 กิโลกรัม [7, 11]

	Ca^{2+}	Mg^{2+}
ปริมาณทั้งหมดในร่างกาย	1,000 กรัม	24 กรัม
ปริมาณในกระดูก	> 990 กรัม >99% ของทั้งหมดในร่างกาย	12.72 กรัม 53% ของทั้งหมดในร่างกาย
ปริมาณในเซลล์อวัยวะอื่น ๆ	<40 มิลลิกรัม	11,232 มิลลิกรัม
ความเข้มข้นภายในเซลล์	0.1 ไมโครโมลต่อลิตร	0.65 มิลลิโมลต่อลิตร
ปริมาณในพลาสมา	1,400 มิลลิกรัม	48 มิลลิกรัม
ความเข้มข้นในพลาสมา	2.2 – 2.6 มิลลิโมลต่อลิตร	0.7 – 1.1 มิลลิโมลต่อลิตร

2.1 การดูดซึมแมกนีเซียมในลำไส้

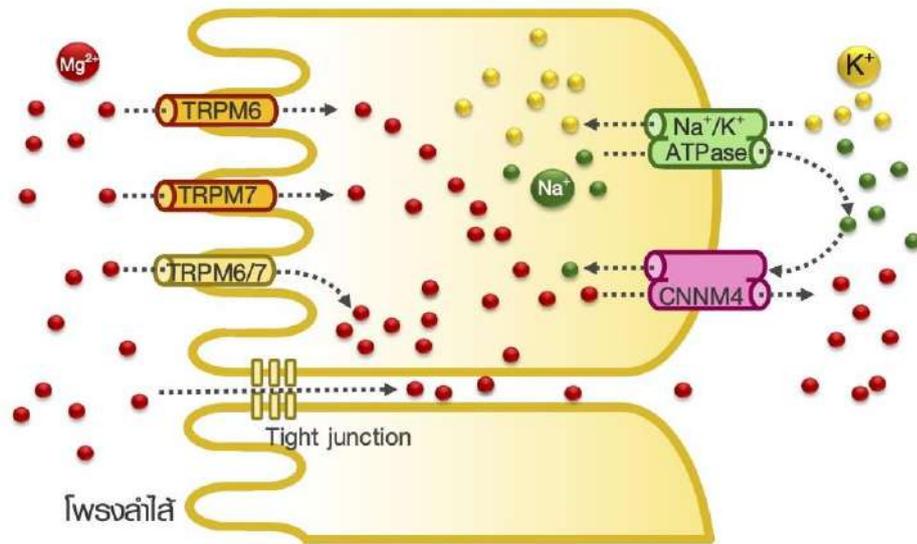
เนื่องจากร่างกายมนุษย์จะได้รับ Mg^{2+} จากการรับประทานอาหารเท่านั้น จึงกล่าวได้ว่าการทำงานของลำไส้มีความสำคัญที่สุดในกลไกการรักษาสมดุล Mg^{2+} ในร่างกาย จากการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองทางคณิตศาสตร์พบว่า หากการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ของมนุษย์ลดลงเพียงร้อยละ 1 เมื่อเทียบกับปริมาณการดูดซึมในภาวะปกติ ในระยะเวลาเพียง 1 ปี ก็สามารถทำให้ปริมาณ Mg^{2+} ในร่างกายลดลงมากถึงร้อยละ 80 ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดของร่างกายในภาวะปกติได้ [21] ประมาณร้อยละ 90 ของการดูดซึม Mg^{2+} ทั้งหมดเกิดขึ้นในลำไส้เล็ก ที่เหลืออีกประมาณร้อยละ 10 เกิดขึ้นในลำไส้ใหญ่ โดยเซลล์เยื่อบุลำไส้ทั้งลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ มีการดูดซึม Mg^{2+} ผ่านทาง 2 กลไกหลัก คือ การดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (paracellular Mg^{2+} absorption) และการดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านเซลล์ (transcellular Mg^{2+} absorption) (รูปที่ 2-2)

2.1.1 การดูดซึมแมกนีเซียมแบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์

การดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ เป็นกลไกที่ไม่ใช้พลังงาน (passive transport) อาศัยความลาดทางความเข้มข้นของ Mg^{2+} โดยที่ในโพรงลำไส้มีความเข้มข้นของ Mg^{2+} มากกว่าในช่องว่างระหว่างเซลล์เยื่อบุลำไส้ด้านที่ชิดหลอดเลือด จึงเป็นแรงขับเคลื่อนการขนส่งให้ Mg^{2+} เคลื่อนผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์เยื่อบุลำไส้ การดูดซึมด้วยกลไกนี้ส่วนมากเกิดขึ้นในลำไส้เล็ก ทั้ง 3 ส่วน ได้แก่ ดูโอดินัม (duodenum) เจจูนัม (jejunum) และไอเลียม (ileum) ส่วนในลำไส้ใหญ่มีการดูดซึมด้วยกลไกนี้ปริมาณเล็กน้อย [22]

สมมติฐานจากข้อมูลงานวิจัยก่อนหน้านี้บ่งชี้ว่าโปรตีนคลอดิน (claudin หรือ Cldn) ในไทท์จังก์ชัน (tight junction) ซึ่งเป็นจุดยึดระหว่างเซลล์บุลำไส้ น่าจะมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ [23, 24] เช่น การกลายพันธุ์ของ Cldn-16 ส่งผลให้การ

ขนส่ง Mg^{2+} แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์เยื่อหุ้มหลอดไตลดลง อย่างไรก็ตาม Cldn-16 ไม่พบการแสดงออกในเซลล์เยื่อบุลำไส้ การศึกษาจากกลุ่มวิจัยของผู้เขียนในแบบจำลองลำไส้มนุษย์ที่ผ่านมาพบว่าการเปลี่ยนแปลงระดับการแสดงออกของ Cldn-2 Cldn-7 และ Cldn-12 มีผลเปลี่ยนแปลงการดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ลำไส้ [25] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่า Cldn ชนิดใดที่มีส่วนสำคัญต่อการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้มนุษย์ และบทบาทของ Cldn ต่อกลไกควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ลำไส้ยังต้องมีการศึกษาวิจัยในเชิงลึกต่อไป



รูปที่ 2-2 กลไกการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้; TRPM, transient receptor potential melastatin; CNNM4, cyclin M4

2.1.2 การดูดซึมแมกนีเซียมแบบผ่านเซลล์

การดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านเซลล์เป็นกลไกที่เกิดขึ้นในลำไส้ทุกส่วน โดยมีอัตราการดูดซึมใกล้เคียงกัน [22] เป็นกลไกการดูดซึมที่ต้องอาศัยพลังงาน (active transport) จากการสลายเอทีพี (adenosine triphosphate หรือ ATP) โดย Mg^{2+} ในโพรงลำไส้จะเคลื่อนเข้าสู่เซลล์เยื่อบุลำไส้ผ่านทางโปรตีนทรานเซียนส์ รีเซพเตอร์ โฟเทนเซียล เมลาสแตติน (transient receptor potential melastatin หรือ TRPM) 6 และ TRPM7 โดย TRPM6 มีหน้าที่หลักในการดูดซึม Mg^{2+} ในเซลล์ลำไส้ หาก TRPM6 ผิดปกติ จะทำให้การดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ลดลงจนเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าระดับปกติ (hypomagnesemia) ดังเช่นในโรค hypomagnesemia with secondary hypocalcemia (HSH) เกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่เก็บรหัสพันธุกรรมของ TRPM6 [24, 26] ส่วน TRPM7 นั้น มีการแสดงออกกระจายอยู่ทุกอวัยวะ และมีหน้าที่ในการรักษาปริมาณ Mg^{2+} ในเซลล์ทั่วร่างกาย แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการทำงานของ TRPM6 นั้นจำเป็นจะต้องมีการเข้าคู่ระหว่าง TRPM6 และ TRPM7 (TRPM6/7 heterodimer) เนื่องจากการทำงานของ TRPM6 จะถูกยับยั้งด้วย Mg^{2+} ภายในเซลล์ หากปริมาณ Mg^{2+} ในเซลล์เพิ่มขึ้น แต่ TRPM6/7 heterodimer นั้นจะลดการ

ตอบสนองต่อ Mg^{2+} ภายในเซลล์ ทำให้การดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านเซลล์เกิดขึ้นได้อย่างต่อเนื่อง [27, 28]

การนำ Mg^{2+} ออกจากเซลล์ลำไส้เข้าสู่หลอดเลือดนั้นเป็นหน้าที่ของโปรตีนไซคลิน เอ็ม 4 (cyclin M4 หรือ CNNM4) ที่จะนำ Mg^{2+} ออกจากเซลล์ต้านความลาดเอียงทางความเข้มข้นของ Mg^{2+} เพราะความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในพลาสมาที่ประมาณ 1 มิลลิโมลต่อลิตรสูงกว่าความเข้มข้นของ Mg^{2+} ภายในเซลล์ที่มีความเข้มข้นประมาณ 0.65 มิลลิโมลต่อลิตรจึงต้องใช้พลังงานสะสมในรูปความลาดเอียงทางความเข้มข้นของ Na^+ ที่เกิดจากการทำงานของโซเดียม-โพแทสเซียมปั๊ม (Na^+ - K^+ pump หรือ Na^+ / K^+ ATPase) เป็นการขนส่งแบบใช้พลังงานทุติยภูมิ (secondary active transport)

2.1.3 การควบคุมการดูดซึมแมกนีเซียมในลำไส้

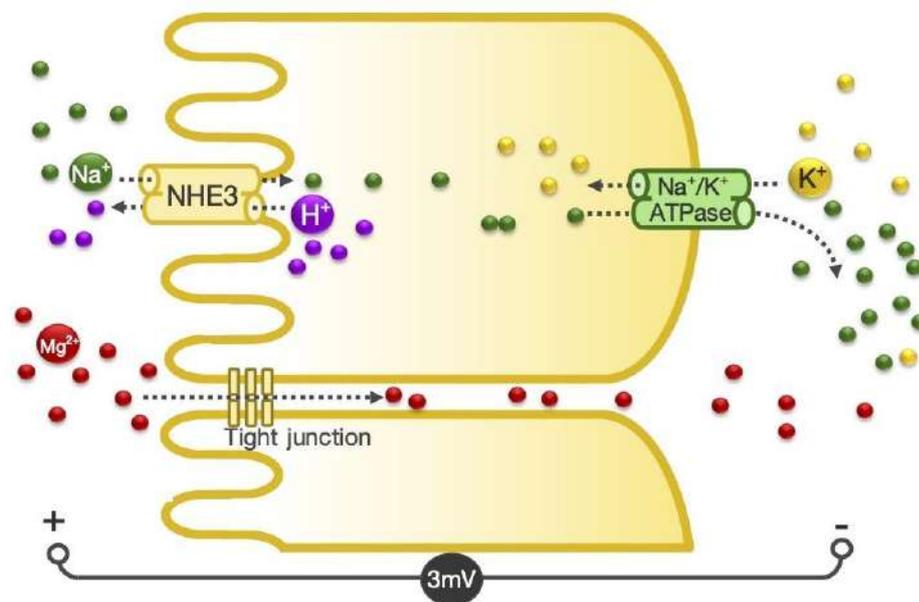
ถึงแม้ว่าลำไส้จะมีส่วนสำคัญต่อการรักษาสมดุล Mg^{2+} ในมนุษย์ แต่องค์ความรู้เกี่ยวกับกลไกควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} กลับมีน้อยมาก โดยก่อนหน้านี้มีการเสนอสมมุติฐานว่าลำไส้เล็กมีการดูดซึม Mg^{2+} แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์เท่านั้น และไม่มีกลไกควบคุมแต่อย่างใด ในทางตรงกันข้ามในลำไส้ใหญ่มีการดูดซึม Mg^{2+} ด้วยกลไกแบบใช้พลังงานเพียงกลไกเดียว จึงเป็นบริเวณที่น่าจะมีการควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} โดยฮอร์โมน และอาหาร [26] แต่จากงานวิจัยล่าสุดของผู้เขียนกลับพบว่าในลำไส้เล็กมีการดูดซึม Mg^{2+} ทั้งแบบใช้พลังงานและไม่ใช้พลังงาน โดยมีอัตราการดูดซึมแบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์มากกว่า ในลำไส้ใหญ่ก็พบว่าอัตราการดูดซึม Mg^{2+} ทั้งแบบใช้พลังงานและไม่ใช้พลังงาน โดยทั้ง 2 กลไกเกิดขึ้นในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน [22, 29] ซึ่งขัดแย้งสมมุติฐานข้างต้น นอกจากนี้กลุ่มวิจัยของผู้เขียนยังพบว่าพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone หรือ PTH) และ ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์-23 (fibroblast growth factor-23 หรือ FGF-23) มีฤทธิ์ควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้เล็กส่วนดูโอเดนิมและเจจูนัม โดยฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดมีฤทธิ์ลดการดูดซึม Mg^{2+} [29, 30] แต่หากมีการให้ Mg^{2+} เสริมทางการรับประทานร่วมกับ PTH หรือ FGF-23 กลับพบว่าการดูดซึม Mg^{2+} และระดับ Mg^{2+} ในพลาสมากลับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Mg^{2+} เสริมเพียงอย่างเดียว [29] ซึ่งเป็นองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับการควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ และอยู่ระหว่างการวิจัยเพื่อค้นหาการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้

นอกจากนี้กลุ่มวิจัยของผู้เขียนได้ทำการศึกษาในแผ่นเซลล์เพาะเลี้ยงที่เป็นแบบจำลองลำไส้เล็กของมนุษย์ พบว่าระดับความเป็นกรดด้านโพรงลำไส้มีอิทธิพลควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ กล่าวคือภายในโพรงลำไส้เล็กส่วนดูโอเดนิม และเจจูนัม ของมนุษย์มีความเป็นกรดที่ค่า pH ประมาณ 5.5 – 7.0 และจะมีค่าประมาณ 7.4 – 8.0 ในลำไส้เล็กส่วนไอเลียม [31] เมื่อเหนี่ยวนำให้ด้านโพรงลำไส้มีความเป็นกรดที่ค่า pH 5.5, 6.0, 6.5, และ 7.0 สามารถเพิ่มการดูดซึม Mg^{2+} ได้อย่างมีนัยสำคัญ [41] นอกจากนี้ยังพบว่าโปรตีนตัวรับกรด (acid sensors) ในเซลล์เยื่อบุลำไส้คือ โอจีอาร์1 (ovarian cancer G-protein coupled receptor1 หรือ OGR1) เอเอสไอซี1เอ (acid-sensing ion channel 1a หรือ ASIC1a) และ พี2วาย2 (purinergic P2Y receptor type2 หรือ P2Y₂) [32]

สามารถควบคุมการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้เล็กได้ โดยเมื่อกระตุ้นการทำงานของ OGR1 ซึ่งจะทำงานเต็มที่เมื่อ pH 6.8 สามารถเพิ่มการดูดซึม Mg^{2+} อย่างมีนัยสำคัญ [33] ในทางตรงกันข้ามหากกระตุ้นการทำงานของ ASIC1a และ P2Y₂ ที่จะทำงานในช่วง pH ที่เป็นกรดมากกว่า จะมีผลลดการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ เนื่องจากการกระตุ้น ASIC1a และ P2Y₂ จะกระตุ้นการขับไบคาร์บอเนต (HCO_3^-) จากเซลล์เยื่อบุลำไส้เข้าสู่โพรงลำไส้ อาจจะทำให้เกิดการตกตะกอนแมกนีเซียมคาร์บอเนต ($MgCO_3$) จึงลดปริมาณ Mg^{2+} ในโพรงลำไส้ เมื่อทำการยับยั้งการทำงานของ ASIC1a หรือ P2Y₂ ก็สามารถเพิ่มการดูดซึม Mg^{2+} ผ่านแผ่นเซลล์เยื่อบุลำไส้ได้อย่างมีนัยสำคัญ [33, 34]

2.2 การควบคุมแมกนีเซียมโดยไต

ในแต่ละวันจะมี Mg^{2+} ประมาณ 2,400 มิลลิกรัม ถูกกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) ผ่านโบว์แมนแคปซูล (Bowman's capsule) เข้าสู่หลอดไต (renal tubule) จากนั้นจะมีการดูดกลับ Mg^{2+} (Mg^{2+} reabsorption) ในหลอดไตกลับเข้าสู่หลอดเลือดประมาณ 2,300 มิลลิกรัม หรือประมาณร้อยละ 95 ของปริมาณที่ถูกกรอง ยังคงเหลือ Mg^{2+} อีกประมาณ 100 มิลลิกรัมที่ยังคงค้างอยู่ในหลอดไต และจะถูกขับทิ้งออกจากร่างกายทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตามการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตนั้นจะถูกควบคุมเพื่อรักษาสมดุล Mg^{2+} ในร่างกาย เช่น หากร่างกายขาด Mg^{2+} ปริมาณการดูดกลับในหลอดไตอาจจะเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 99 ของปริมาณ Mg^{2+} ที่ถูกกรองเข้าสู่หลอดไตเพื่อลดการสูญเสีย Mg^{2+} ในทางตรงกันข้ามหากมีการบริโภค Mg^{2+} มากเกินไป การดูดกลับ Mg^{2+} จะลดลงเพื่อเพิ่มการขับ Mg^{2+} ส่วนเกินนี้ออกจากร่างกาย [7, 11, 26]



รูปที่ 2-3 กลไกการดูดกลับ Mg ในหลอดไตส่วนต้น; NHE3, sodium–hydrogen exchanger 3

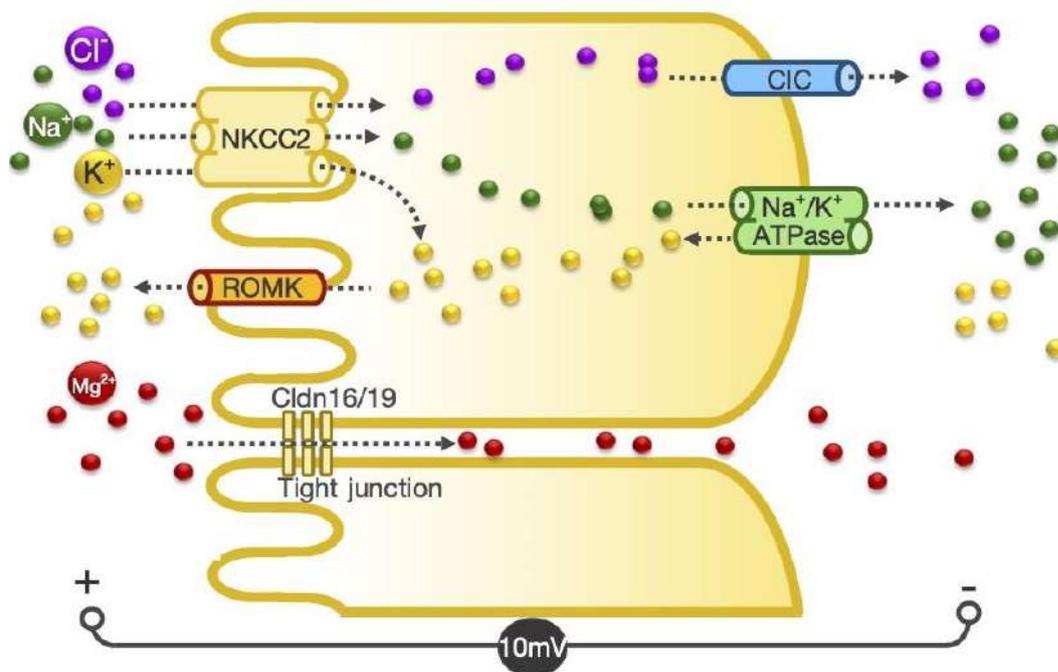
2.2.1 หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule)

การดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนต้นเป็นการดูดกลับในสัดส่วนที่คงที่ คือดูดกลับประมาณร้อยละ 20 ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดที่ถูกกรองเข้ามาในหลอดไต เป็นการดูดกลับ

Mg²⁺ แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (รูปที่ 2-3) โดยในโพรงหลอดไตส่วนต้นมีความเข้มข้นของ Mg²⁺ มากกว่า และมีค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าเป็นบวกประมาณ 3 มิลลิโวลต์ จึงเกิดแรงผลักทางไฟฟ้าต่อ Mg²⁺ ทั้งความลาดเอียงทางความเข้มข้นและความลาดเอียงทางศักย์ไฟฟ้านี้เป็นแรงขับเคลื่อนให้ Mg²⁺ ถูกดูดกลับคืนสู่หลอดเลือด [7, 11, 26]

2.2.2 ทลอดไตขาขึ้นส่วนหนา (thick ascending limb)

ทลอดไตขาขึ้นส่วนหนา (thick ascending limb) เป็นองค์ประกอบในส่วนของห่วงเฮนเล (loop of Henle) การดูดกลับ Mg²⁺ ในทลอดไตส่วนนี้มีปริมาณมากที่สุด เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 70 ของปริมาณ Mg²⁺ ทั้งหมดที่ถูกกรองเข้าสู่ทลอดไต ผ่านกลไกการขนส่ง Mg²⁺ แบบผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ในไทท์จังก์ชัน เนื่องจากค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าของเซลล์เยื่อบุทลอดไตด้านในโพรงทลอดไตเป็นบวกประมาณ 10 มิลลิโวลต์ เมื่อเทียบกับด้านที่ติดกับหลอดเลือด เกิดจากการขับ K⁺ เข้าสู่โพรงทลอดไตโดยโปรตีนอาร์โอเอ็มเค (renal outer medullary potassium channel หรือ ROMK) จึงมีการสะสมของ K⁺ และเกิดความต่างศักย์ไฟฟ้าจนเป็นแรงผลัก Mg²⁺ ซึ่งเป็นไอออนประจุบวก กลับคืนสู่หลอดเลือดผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ [35] (รูปที่ 2-4) เชื่อกันว่า Cldn-16 และ Cldn-19 ในไทท์จังก์ชัน คือโปรตีนสำคัญที่มีอิทธิพลต่อช่องว่างระหว่างเซลล์สำหรับการขนส่ง Mg²⁺ ที่จำเพาะในทลอดไตส่วนนี้ เพราะไม่พบ Cldn ทั้ง 2 ชนิดนี้ในเซลล์เยื่อบุลำไส้ และถ้าหาก Cldn-16 และ/หรือ Cldn-19 ทำงานผิดปกติ หรือเกิดการกลายพันธุ์ จะทำให้การดูดกลับ Mg²⁺ ใน



รูปที่ 2-4 กลไกการดูดกลับ Mg²⁺ ในทลอดไตขาขึ้นส่วนหนา; NKCC2, Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter; ClC, chloride channel; ROMK, renal outer medullary potassium channel; Cldn, Claudin

หลอดไตส่วนนี้เสียไป จนเกิดการสูญเสีย Mg^{2+} ไปทางปัสสาวะ เป็นผลให้ Mg^{2+} ในหลอดเลือดลดลงได้ ดังที่พบในโรคเอเฟอเซอเฮนซี (familial primary hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis หรือ FHHNC) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมอันเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนของ Cldn-16 และ Cldn-19 ส่งผลให้โปรตีนทั้งสองชนิดนี้ไม่สามารถทำงานในไทท์จันชันได้ [23, 24] นอกเหนือจากที่กล่าวถึงข้างต้น การดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนนี้ยังต้องอาศัยการทำงานของตัวขนส่งร่วมโซเดียม-โพแทสเซียม-คลอไรด์ ($Na^+K^+-2Cl^-$ cotransporter หรือ NKCC2) ซึ่งจะขนส่ง Na^+ 1 โมเลกุล K^+ 1 โมเลกุล และ Cl^- 2 โมเลกุล จากโพรงหลอดไตเข้าสู่เซลล์ ช่องคลอไรด์ (chloride channel หรือ ClC) จะนำ Cl^- จากเซลล์กลับเข้าสู่หลอดเลือด และ Na^+/K^+ ATPase จะรักษาระดับความเข้มข้นของ Na^+ และ K^+ ภายในเซลล์ ดังแสดงในรูปที่ 2-4 [7, 11, 26]

2.2.3 หลอดไตส่วนปลาย (distal convoluted tubule)

หลอดไตส่วนปลายดูดกลับ Mg^{2+} ประมาณร้อยละ 5-10 ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดที่ถูกกรองเข้าสู่หลอดไต สามารถควบคุมปริมาณการดูดกลับได้เมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยฮอร์โมน สภาพแวดล้อมในหลอดไตบริเวณนี้ไม่เหมาะสมต่อการดูดกลับ Mg^{2+} เนื่องจากค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าของเซลล์เยื่อหุ้มหลอดไตด้านในโพรงหลอดไตเป็นลบประมาณ 5 มิลลิโวลต์ และความเข้มข้นของ Mg^{2+} ด้านในโพรงหลอดไตประมาณ 0.2 ถึง 0.6 มิลลิโมลต่อลิตร มีค่าต่ำกว่าเข้มข้นของ Mg^{2+} ภายในเซลล์ที่ 0.7 มิลลิโมลต่อลิตรและในหลอดเลือดที่ 1 มิลลิโมลต่อลิตร จึงไม่มีแรงขับในการดูดกลับ Mg^{2+} ดังนั้นจึงต้องอาศัยการทำงานของช่องโพแทสเซียม (K^+ channel) ชนิด ROMK, เควี1.1 (potassium voltage-gated channel subfamily A member 1 หรือ Kv1.1) และเคไออาร์ 4.1 (inwardly rectifying potassium channel subunit 4.1 หรือ Kir4.1) ในการขับ K^+ เข้าสู่โพรงหลอดไต อาศัย K^+ ที่เป็นไอออนประจุบวกในการผลัก Mg^{2+} ที่เป็นไอออนประจุบวกเช่นกันผ่าน TRPM6 และ TRPM6/7 เข้าสู่เซลล์เยื่อหุ้มหลอดไต ส่วนการนำ Mg^{2+} ออกจากเซลล์เข้าสู่หลอดเลือดนั้นอาศัยความลาดเอียงทางความเข้มข้นของ Na^+ เป็นแรงผลัก Mg^{2+} ด้านความลาดเอียงทางความเข้มข้น แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่สามารถระบุได้ว่าอาศัยการทำงานของโปรตีนชนิดใด เบื้องต้นสันนิษฐานว่าอาจจะเป็นโปรตีน CNNM2 (รูปที่ 2-5) [7, 11, 26]

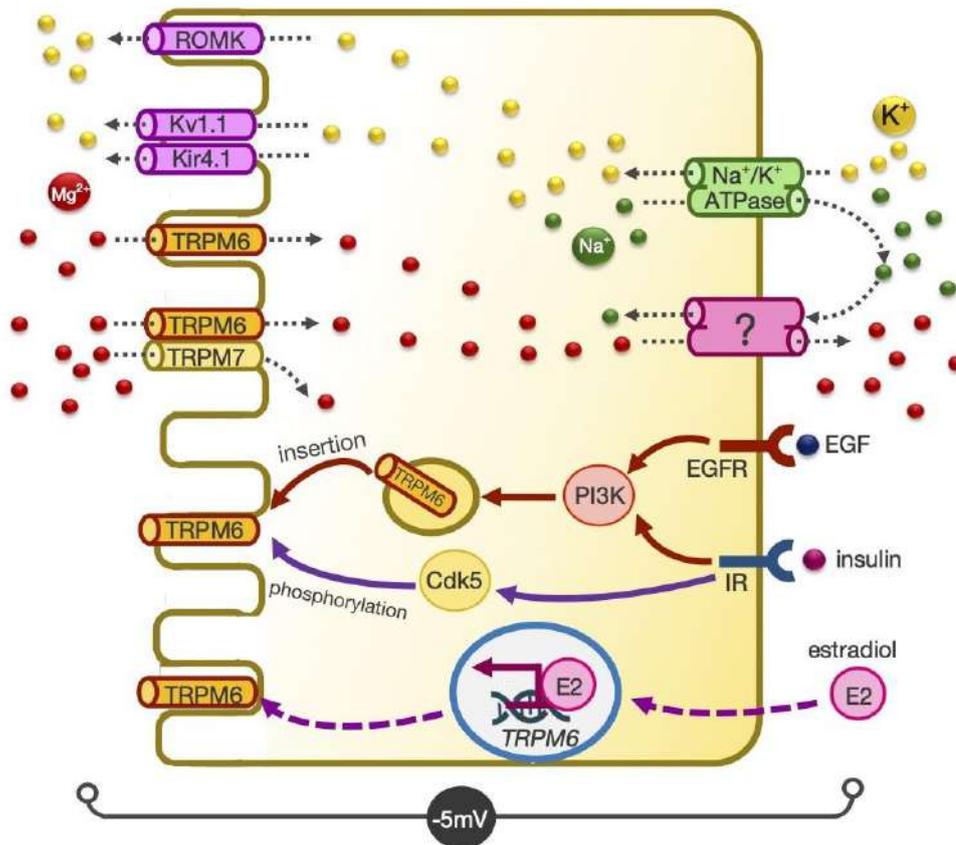
การดูดกลับ Mg^{2+} ของหลอดไตส่วนปลายถูกควบคุมภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมน 3 ชนิด ฮอร์โมนทั้ง 3 ชนิด ซึ่งมีฤทธิ์เพิ่มการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนปลาย ได้แก่ [7, 11, 26]

1. ฮอร์โมนอีพิเดอร์มอล โกรท แฟคเตอร์ (epidermal growth factor หรือ EGF) เมื่อ EGF จับกับโปรตีนตัวรับ EGF (EGR receptor หรือ EGFR) บนเยื่อหุ้มเซลล์เยื่อหุ้มหลอดไตส่วนปลาย จะกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านวิถีฟอสโฟอินซิไทด์ 3-ไคเนส (phosphatidylinositide 3-kinase หรือ PI3K) มีผลให้ TRPM6 ภายในเซลล์เยื่อหุ้มหลอดไตเคลื่อนที่เข้าสู่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านโพรงหลอดไต แล้วแทรกตัว (insertion) บนเยื่อหุ้มเซลล์ จึงเพิ่มจำนวน TRPM6 บนเยื่อหุ้มเซลล์

2. ฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) เมื่อจับกับตัวรับ (insulin receptor หรือ IR) จะกระตุ้นการแทรก

ตัวของ TRPM6 บนเยื่อหุ้มเซลล์เยื่อบุหลอดไตด้านโพรงหลอดไต ผ่านวิถี PI3K ฮอโรโมนอินซูลินยังมีฤทธิ์กระตุ้นผ่านวิถีไซคลินดีเพนเดนท์ ไคเนส5 (cyclin-dependent kinase 5 หรือ Cdk5) เพื่อเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้แก่ TRPM6 บนผนังเซลล์เยื่อบุหลอดไต มีผลกระตุ้นการทำงานของ TRPM6

3. ฮอโรโมนเอสตราไดออล (estradiol หรือ E2) มีฤทธิ์กระตุ้นการสังเคราะห์ TRPM6 ขึ้นมาใหม่ จึงเพิ่มปริมาณการแสดงออกของ TRPM6 ในเยื่อหุ้มเซลล์เยื่อบุหลอดไต



รูปที่ 2-5 กลไกการดูดกลับ Mg²⁺ ในหลอดไตส่วนปลาย; TRPM, transient receptor potential melastatin; ROMK, renal outer medullary potassium channel; Kv1.1, potassium voltage-gated channel subfamily A member 1; Kir4.1, inwardly rectifying potassium channel subunit4.1; EGF, epidermal growth factor; EGFR, EGF receptor; PI3K, phosphatidylinositol 3 kinase; IR, insulin receptor; Cdk5, cyclin-dependent kinase 5; E2, estradiol.

2.3 แมกนีเซียมในกระดูก

ในกระดูกมี Mg²⁺ สะสมอยู่ทั้งหมดประมาณ 12,720 มิลลิกรัม คิดเป็นร้อยละ 53 ของปริมาณ Mg²⁺ ทั้งหมดในร่างกายมนุษย์ ถือเป็นแหล่งเก็บสะสม Mg²⁺ แหล่งใหญ่ที่สุดในร่างกายมนุษย์ โดยแยกออกเป็น 2 ส่วน คือส่วนที่ไม่สามารถแลกเปลี่ยนได้ (un-exchangeable Mg²⁺ pool)

คือ Mg^{2+} ที่รวมอยู่บริเวณผิวของผลึกไฮดรอกซีแอพาไทต์ในเนื้อกระดูก ต้องมีการสลายกระดูกเท่านั้น จึงจะสามารถนำ Mg^{2+} ส่วนนี้ออกมาได้ และส่วนที่สามารถแลกเปลี่ยนได้อิสระ (exchangeable Mg^{2+} pool) คือ Mg^{2+} ที่อยู่บริเวณผิวกระดูก เมื่อปริมาณ Mg^{2+} ในหลอดเลือดลดลง Mg^{2+} ตรงผิวกระดูกจะเข้าไปในหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับ Mg^{2+} ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมอย่างรวดเร็ว [36, 37]

3. การประเมินสมตุลแมกนีเซียมในมนุษย์

3.1 ระดับแมกนีเซียมในพลาสมา ในปัสสาวะ และในน้ำลาย

การวัดระดับ Mg^{2+} ในพลาสมา ในปัสสาวะ และในน้ำลาย เป็นเทคนิคที่ทำได้ง่าย และมีราคาถูก ในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลนิยมใช้วิธีการวัดความเข้มของสีซึ่งมีชุดตรวจให้เลือกใช้ เช่น Magnesium Colorimetric Assay kit หรือ Magnesium Calmagite kit นอกจากนี้ยังสามารถใช้เทคนิคอื่นในการวัดระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาได้ เช่น การดูคลื่นแสงของอะตอม Mg^{2+} [38] (รายละเอียดอธิบายไว้ในบทที่ 1)

3.2 ระดับแมกนีเซียมอิสระในพลาสมา

มีข้อมูลจากงานวิจัยบ่งชี้ว่าระดับ Mg^{2+} อิสระในพลาสมา (free ionized Mg^{2+}) มีความสัมพันธ์กับระดับ Mg^{2+} ในร่างกาย และอาจใช้เป็นดัชนีบ่งบอกสถานะ Mg^{2+} ในร่างกายได้ดีกว่า การวัดระดับ Mg^{2+} ทั้งหมดในพลาสมา โดยใช้ไมโครอิเล็กโทรดสำหรับวัด Mg^{2+} หรือ นิวเคลียร์แมกเนติก เรโซแนนซ์ ไมโครสโคปี [16, 38, 39]

3.3 ระดับแมกนีเซียมในเซลล์และเนื้อเยื่อ

การวัดระดับ Mg^{2+} ในเม็ดเลือดแดง ลิ้มโฟไซต์ กล้ามเนื้อลาย กระดูก ฟัน หรือเส้นผม เป็นการวัดที่สามารถบ่งบอกสถานะ Mg^{2+} ในร่างกายได้ดี สามารถวัดโดยหลายเทคนิค เช่น นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี การเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ ไมโครอิเล็กโทรด หรือการดูคลื่นแสงของอะตอม [38] อย่างไรก็ตามเทคนิคที่ใช้ที่กล่าวมาข้างต้นค่อนข้างยุ่งยาก และมีราคาสูง จึงมักพบเฉพาะในการศึกษาวิจัย

3.4 การทดสอบให้แมกนีเซียมทางหลอดเลือด

การทดสอบให้แมกนีเซียมทางหลอดเลือด (Mg^{2+} infusion test) เป็นเทคนิคที่ใช้เพื่อระบุปริมาณ Mg^{2+} สะสมในร่างกายโดยตรง ผู้ถูกทดสอบจะได้รับ 5% dextrose ทางหลอดเลือด 100 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง และให้ $MgSO_4$ ผ่าน 5% dextrose โดยให้ทุก 1 ชั่วโมง 30 นาที เพิ่มความเข้มของ $MgSO_4$ เป็นลำดับขั้นคือ 2, 4, 8, 12 และ 16 มิลลิโมลต่อลิตร ทำการเก็บเลือดและปัสสาวะ ทุก 1 ชั่วโมง 30 นาที ทำการวัดระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในพลาสมาและในปัสสาวะ และคำนวณหาปริมาณ Mg^{2+} ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ การระบุปริมาณ Mg^{2+} ในร่างกาย จะพิจารณาจาก

ปริมาณ Mg^{2+} ที่ถูกขับออกจากร่างกายในปัสสาวะ เทียบกับปริมาณ Mg^{2+} ที่ให้ทางหลอดเลือด หากปริมาณ Mg^{2+} ในปัสสาวะมีน้อย จะบ่งชี้ว่าอวัยวะต่าง ๆ ได้กักเก็บ Mg^{2+} ที่ให้ทางหลอดเลือดนี้เพื่อทดแทน Mg^{2+} ที่เสียไป บ่งชี้ว่ามีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย โดยหากมีปริมาณ Mg^{2+} ในปัสสาวะน้อยกว่าปริมาณที่ให้ทางหลอดเลือดน้อยกว่าร้อยละ 25 ถือว่าสถานะ Mg^{2+} ในร่างกายผู้ถูกทดสอบปกติ หากปริมาณ Mg^{2+} ในปัสสาวะน้อยกว่าปริมาณที่ให้ทางหลอดเลือดที่ร้อยละ 25 ถึง 50 บ่งชี้ว่ามีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายระดับเริ่มต้น หากมีปริมาณ Mg^{2+} ในปัสสาวะน้อยกว่าปริมาณที่ให้ทางหลอดเลือดร้อยละ 50 – 75 บ่งชี้ว่ามีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายในระดับปานกลาง และหากมีปริมาณ Mg^{2+} ในปัสสาวะน้อยกว่าปริมาณที่ให้ร้อยละ 75 ขึ้นไป บ่งชี้ว่ามีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายในระดับรุนแรง อย่างไรก็ตามการทดสอบด้วยเทคนิคนี้ใช้ได้ในกรณีที่ถูกทดสอบไม่มีโรคไตเท่านั้น [19, 40]

3.5 การใช้ไอโซโทปเสถียรเพื่อศึกษาสมดุลแมกนีเซียม

การศึกษาสมดุล Mg^{2+} ในร่างกายมนุษย์โดยไอโซโทปเสถียรอาจจะไม่เหมาะสมในการใช้ทางคลินิก แต่วิธีนี้สามารถศึกษาปริมาณ Mg^{2+} สะสมในร่างกาย พร้อมกับศึกษาการทำงานของลำไส้และไตได้พร้อมกันได้ จึงอาจจะเป็นวิธีทางเลือกในการวิจัยเพราะนักวิจัยจะสามารถวิเคราะห์และประมวลผลการศึกษากลไกการรักษาสมดุล Mg^{2+} ในร่างกายแบบบูรณาการ โดยผู้ถูกทดสอบจะได้รับ ^{25}Mg ทางการรับประทาน และ ^{26}Mg ทางหลอดเลือด จากนั้นทำการเก็บเลือดและปัสสาวะ ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง ทำการวิเคราะห์ปริมาณ $^{25}Mg/^{24}Mg$ และ $^{26}Mg/^{24}Mg$ โดยระดับ $^{25}Mg/^{24}Mg$ ในพลาสมา เทียบกับระดับ $^{25}Mg/^{24}Mg$ ที่รับประทาน บ่งชี้ถึงปริมาณการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ ระดับ $^{26}Mg/^{24}Mg$ และ $^{25}Mg/^{24}Mg$ ในปัสสาวะ เทียบกับระดับ $^{26}Mg/^{24}Mg$ และ $^{25}Mg/^{24}Mg$ ในพลาสมา สามารถวิเคราะห์สถานะ Mg^{2+} ในร่างกาย และใช้บ่งชี้ถึงการทำงานของไตได้ [41]

4. บทสรุปและข้อเสนอแนะ

การบริโภค Mg^{2+} อย่างเพียงพอมีผลดีต่อร่างกายอย่างมาก การศึกษาในมนุษย์จำนวน 14,338 คน พบว่าการบริโภค Mg^{2+} อย่างเพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย มีผลให้ปริมาณไขมันดี (high density lipoprotein หรือ HDL) ในหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ลดการอักเสบในร่างกาย ลดระดับฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ลดค่าดัชนีมวลกาย (body mass index หรือ BMI) ลดความดันโลหิต ลดความเสี่ยงที่จะเกิดโรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับผู้ที่มีการบริโภค Mg^{2+} น้อย [6] ในทางตรงกันข้ามผลการศึกษาในผู้ป่วย โดยการสำรวจชนิดอาหาร ปริมาณ Mg^{2+} ในอาหาร และระดับ Mg^{2+} ในร่างกายผู้ป่วย พบว่าการบริโภค Mg^{2+} ปริมาณต่ำกว่าความต้องการของร่างกายต่อวันอย่างต่อเนื่อง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคซึมเศร้า โรคเบาหวาน และโรคความดันโลหิตสูง อย่างมีนัยสำคัญ [42– 47] ดังนั้นเพื่อคงปริมาณการบริโภค Mg^{2+} ให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ควรลดหรือหลีกเลี่ยงการบริโภคอาหารสำเร็จรูป อาหารขยะ รวมถึงอาหารที่ผ่านกระบวนการแปรรูปหลายขั้นตอน เมื่อต้องเลือกซื้ออาหารที่ผ่านการแปรรูปควร

เลือกซื้ออาหารแปรรูปที่มีการระบุปริมาณสารอาหารและปริมาณแร่ธาตุ รวมถึง Mg^{2+} ในฉลากสินค้า เพราะในขั้นตอนของการผลิตผู้ผลิตได้ทำการเติมแร่ธาตุที่สูญเสียไประหว่างการแปรรูปอาหารนั้น ๆ ควรเพิ่มการบริโภคผัก ผลไม้ ที่ได้จากวิธีเกษตรอินทรีย์ เช่น บริโภคข้าวกล้องเพิ่มขึ้น หรืออาจจะผสม ข้าวกล้องและข้าวขาว คำนึงถึงการบริโภคอาหารที่ให้ Mg^{2+} ปริมาณสูง เช่น เมล็ดพืชทอง และกุ้งแห้ง (ทั้งนี้ผู้เขียนได้รวบรวมอาหารที่ให้ Mg^{2+} ปริมาณสูงไว้ในภาคผนวก 2) เพื่อคงสมดุล Mg^{2+} ในร่างกาย ให้เป็นปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข (2563) ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ, ห้างหุ้นส่วนจำกัด เอ.วี. โพรเกรสซีฟ.
2. Institute of Medicine (1997) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC, USA: National Academies Press.
3. สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล (2558) Thai food composition database 2015, สืบค้นวันที่ 5 ตุลาคม 2563, <https://inmu.mahidol.ac.th/thaifcd/home.php>
4. Ivanovitch K, Klaewkla J, Chongsuwat R, Viwatwongkasem C, Kitvorapat W (2014) The intake of energy and selected nutrients by Thai urban sedentary workers: an evaluation of adherence to dietary recommendations. J Nutr Metab 145182. doi: 10.1155/2014/145182.
5. King DE, Mainous AG, 3rd Geesey ME, Woolson RF (2005) Dietary magnesium and C-reactive protein levels. J Am Coll Nutr 24: 166–171.
6. Papanikolaou Y, Brooks J, Reider C, Fugoni VL 3rd (2014) Dietary magnesium usual intake is associated with favorable diabetes-related physiological outcomes and reduced risk of metabolic syndrome: an NHANES 2001–2010 analysis. J Hum Nutr Food Sci 2:1044–53
7. Vormann J (2003) Magnesium: nutrition and metabolism. Mol Aspects Med 24(1-3):27–37.
8. Xu X, Hall J, Byles J, Shi Z (2017) Dietary pattern, serum magnesium, ferritin, C-reactive protein and anaemia among older people. Clin Nutr 36(2):444–451.
9. Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A, Wallace TC, Guerrero-Romero F, Hruby A, Lutsey PL, Nielsen FH, Rodriguez-Moran M, Song Y, Van Horn LV (2016) Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. Adv Nutr 7:977–993.
10. Di Nicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W (2018) Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. Open Heart 5(1):e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.

11. Ryzen E, Nelson TA, Rude RK (1987) Low blood mononuclear cell magnesium content and hypocalcemia in normomagnesemic patients. *West J Med* 147(5):549–553.
12. Escuela MP, Guerra M, Anon JM, Martinez-Vizcaino V, Zapatero MD, Garcia-Jalon A, Celaya S (2005) Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 31: 151–156.
13. Hansen B-A, Bruserud Ø (2018) Hypomagnesemia in critically ill patients. *J Intensive Care* 6:21. doi: 10.1186/s40560-018-0291-y
14. Worthington V (2001) Nutritional quality of organic versus conventional fruits, vegetables, and grains. *J Altern Complement Med* 7(2):161–173.
15. da Costa Louzada ML, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, Moubarac J-C, Cannon G, Carlos Monteiro CA (2015) Impact of ultra-processed foods on micronutrient content in the Brazilian diet. *Rev Saude Publica* 49:45. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049006211.
16. Altura BT, Shirey TL, Young CC, Hiti J, Dell'Orfano K, Handwerker SM, Altura BM (1992) A new method for the rapid determination of ionized Mg^{2+} in whole blood, serum and plasma *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 14(4):297–304.
17. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (2008) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt a. d. Weinstraße, 1. Auflage, 3. korrigierter Nachdruck.
18. Jahnen-Dechent W, Ketteler M (2012) Magnesium basics. 5(Suppl 1): i3–i14.
19. Reddy ST, Soman SS, Yee J (2018) Magnesium Balance and Measurement. *Adv Chronic Kidney Dis* 25(3):224–229.
20. Rude RK (1993) Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22(2):377–395.
21. Bai JP, Hausman E, Lionberger R, Zhang X (2012) Modeling and simulation of the effect of proton pump inhibitors on magnesium homeostasis. 1.Oral absorption of magnesium. *Mol Pharm* 9(12): 3495–3505.
22. Suksridechacin N, Kulwong P, Chamniansawat S, Thongon N (2020) Effect of prolonged omeprazole administration on segmental intestinal Mg^{2+} absorption in male Sprague-Dawley rats. *World J Gastroenterol* 26(11):1142–1155.
23. Felix Claverie-Martin F (2015) Familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: clinical and molecular characteristics. *Clin Kidney J* 8(6): 656–664.
24. Nadler JL, Rude RK (1995) Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24(3):623–641.
25. Thongon N, Krishnamra N (2012) Apical acidity decreases inhibitory effect of omeprazole on Mg^{2+} absorption and claudin-7 and -12 expression in Caco-2

- monolayers. *Exp Mol Med* 44(11):684–693.
26. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ (2015) Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 95(1):1–46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
 27. Chubanov V, Waldegger S, Schnitzler MM, Vitzthum H, Sassen MC, Seyberth HW, Konrad M, Gudermann T (2004) Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(9):2894–2899.
 28. Groenestege WMT, Hoenderop JG, van den Heuvel L, Knoers N, Bindels RJ (2006) The epithelial Mg^{2+} channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg^{2+} content and estrogens. *J Am Soc Nephrol* 17(4):1035–1043.
 29. Suksridechacin N, Thongon N (2022) Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone suppress small intestinal magnesium absorption. *Physio Rep* 2022; 11: e15247. doi: 10.14814/phy2.15247.
 30. Chamniansawat S, Suksridechacin N, Thongon N (2023) Current opinion on the regulation of small intestinal magnesium absorption. *World J Gastroenterol* 29(2):332–342.
 31. Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF (2001) Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut* 48:571–577.
 32. Holzer P (2009) Acid-sensitive ion channels and receptors. *Handb Exp Pharmacol* 194:283–332.
 33. Thongon N, Ketkeaw P, Nuekchob C (2014) The roles of acid-sensing ion channel 1a and ovarian cancer G protein-coupled receptor 1 on passive Mg^{2+} transport across intestinal epithelium-like Caco-2 monolayers. *J Physiol Sci* 64(2):129–139.
 34. Thongon N, Chamniansawat S (2019) The inhibitory role of purinergic P2Y receptor on Mg^{2+} transport across intestinal epithelium-like Caco-2 monolayer. *J Physiol Sci* 69(1):129–141.
 35. Greger R, Velazquez H (1987) The cortical thick ascending limb and early distal convoluted tubule in the urinary concentrating mechanism. *Kidney Int* 31: 590–596.
 36. Alfrey AC, Miller NL, Trow R (1974) Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. *J Clin Invest* 54(5): 1074–1081.
 37. Feillet-Coudray C, Coudray C, Tressol JC, Pépin D, Mazur A, Abrams SA, Rayssiguier Y (2002) Exchangeable magnesium pool masses in healthy women: effects of magnesium supplementation. *Am J Clin Nutr* 75(1):72–78.
 38. Witkowski M, Hubert J, Mazur A (2011) Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnes Res* 24(4):163–180.

39. Mimouni FB (1996) The ion-selective magnesium electrode: a new tool for clinicians and investigators. *J Am Coll Nutr* 15(1):4–5.
40. Cundy T, Dissanayake A (2008) Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69(2):338–341.
41. Sabatier M, Pont F, Arnaud MJ, Turnlund JR (2003) A compartmental model of magnesium metabolism in healthy men based on two stable isotope tracers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285(3):R656–R663.
42. Itokawa Y (2005) Magnesium intake and cardiovascular disease. *Clin Calcium* 15(2):154–159.
43. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Daveau M, Gueux E, Linard C, Rock E, Lebreton J, Mazur A, Rayssiguier Y (2000) Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1501(2-3):91–98.
44. Meyer TE, Verwoert GC, Hwang SJ, Glazer NL, Smith AV, van Rooij FJ, Ehret GB, Boerwinkle E, Felix JF, Leak TS, et al. (2010) Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six loci influencing serum magnesium levels. *PLoS Genet* 2010;6: e1001045. doi: 10.1371/journal.pgen.1001045.
45. Sun C, Wang R, Li Z, Zhang D (2019) Dietary magnesium intake and risk of depression. *J Affect Disord* 246:627-632.
46. Wang JL, Shaw NS, Yeh HY, Kao MD (2005) Magnesium status and association with diabetes in the Taiwanese elderly. *Asia Pac J Clin Nutr* 14(3):263–269.
47. Winther G, Pyyndt Jørgensen BM, Elfving B, Nielsen DS, Kihl P, Lund S, Sørensen DB, Wegener G (2015) Dietary magnesium deficiency alters gut microbiota and leads to depressive-like behaviour. *Acta Neuropsychiatr* 27(3): 168–176.

บทที่ 3

ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำและสูงกว่าปกติ (Hypomagnesemia and Hypermagnesemia)

1. ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติ (hypomagnesemia)

ในภาวะปกติระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาของมนุษย์จะถูกควบคุมให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมประมาณ 0.7–1.1 มิลลิโมลต่อลิตร ดังนั้นหากระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาต่ำกว่า 0.7 มิลลิโมลต่อลิตร จะถือว่าเป็นภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ (hypomagnesemia) จากรายงานการสำรวจทางการแพทย์ที่ผ่านมาบ่งชี้ว่าพบผู้ป่วยที่มีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติประมาณร้อยละ 12 ของผู้ป่วยในทั้งหมดในโรงพยาบาล และพบเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยวิกฤติมากถึงร้อยละ 65 ของจำนวนผู้ป่วยวิกฤติทั้งหมด [1] ทั้งนี้สามารถแบ่งระดับความรุนแรงตามระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาออกเป็น 3 ระดับ คือ **1)** ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำระดับเริ่มต้น (mild hypomagnesemia) มีระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาที่ 0.58 – 0.69 มิลลิโมลต่อลิตร **2)** ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำระดับปานกลาง (moderate hypomagnesemia) มีระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาที่ 0.41 – 0.57 มิลลิโมลต่อลิตร **3)** ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำระดับรุนแรง (severe hypomagnesemia) มีระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาต่ำกว่า 0.41 มิลลิโมลต่อลิตร สาเหตุสำคัญที่ทำให้ระดับ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติเกิดจาก 2 สาเหตุสำคัญคือ ความผิดปกติของการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ และความผิดปกติของการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไต [2–4]

อาการและอาการแสดงของภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติระดับเริ่มต้นถึงปานกลาง จะพบความผิดปกติของระบบประสาท และกล้ามเนื้อ เป็นหลัก เนื่องจากในภาวะพักของเซลล์ประสาทและเซลล์กล้ามเนื้อ Mg^{2+} จะมีหน้าที่ยับยั้งการถูกกระตุ้นในเซลล์ทั้ง 2 ชนิดนี้ เมื่อระดับ Mg^{2+} ต่ำลง เซลล์ประสาทและกล้ามเนื้อจะไวต่อการกระตุ้น จึงเกิดความผิดปกติในรูปแบบที่มีการทำงานมากกว่าปกติหรือทำงานเองโดยไม่ได้ตั้งใจ เช่น ตะคริว โยกล้ามเนื้อสั่นกระตุก หรือ การชัก เป็นต้น (ดังสรุปไว้ในตารางที่ 3-1) นอกจากนี้ในภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ ยังก่อให้เกิดความผิดปกติของเกลือแร่ชนิดอื่นในร่างกายคือ มีภาวะ K^+ ในหลอดเลือดต่ำกว่าปกติ (hypokalemia) และภาวะ Ca^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ (hypocalcemia) เนื่องจากเมื่อระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาต่ำลง ร่างกายจะปรับตัวโดยเพิ่มการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนปลาย เพื่อลดการสูญเสีย Mg^{2+} ไปกับน้ำปัสสาวะ การเพิ่มการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนนี้ จะเพิ่มการขับ K^+ ผ่านช่องโพแทสเซียม (K^+ channel) ได้แก่ อาร์โอเอ็มเค (renal outer medullary potassium channel หรือ ROMK) และ เควี1.1 (potassium voltage-gated channel subfamily A member 1 หรือ Kv1.1) เข้าสู่หลอดไตส่วนปลาย เพื่อเพิ่มศักย์ทางไฟฟ้าบวกในโพรงหลอดไตเพื่อผลัก Mg^{2+} จากหลอดไตกลับเข้าสู่หลอดเลือด แต่กลไกนี้กลับมีผลข้างเคียงคือทำให้สูญเสีย K^+ ทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น จนทำให้ระดับ K^+ ในเลือดต่ำ สำหรับกลไกการ

เกิดภาวะ Ca^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ ถึงแม้ว่าภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติฉบับพลันจะมีผลเพิ่มการผลิตพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone หรือ PTH) แต่ถ้าหากภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติเกิดเรื้อรัง จะมีผลลดระดับ PTH เนื่องมาจากการลดการแสดงออกของโปรตีนซีเอสอาร์ (calcium-sensing receptors หรือ CaSR) จึงทำให้ต่อมพาราไทรอยด์ลดการตอบสนองต่อระดับ Ca^{2+} ในหลอดเลือด เมื่อ PTH ต่ำลง มีผลให้การสังเคราะห์วิตามินดีที่ไตลดลงด้วย เป็นผลให้การดูดซึม Ca^{2+} ในลำไส้และการดูดกลับ Ca^{2+} ในหลอดไตลดลง นอกจากนี้ยังมีผลให้กระดูกลดการตอบสนองต่อ PTH จึงลดการสลายกระดูก จากทั้ง 3 กลไกนี้จึงเป็นผลให้ระดับ Ca^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ [3, 5]

หากภาวะ Mg^{2+} ในหลอดเลือดต่ำอย่างรุนแรง จะพบว่าอาการทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อจะทวีความรุนแรงมากขึ้น จะเกิดอาการชักและเกร็งตัว (seizures and tetany) และจะเกิดความผิดปกติของระบบหัวใจ เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) [2-5]

ตารางที่ 3-1 อาการและอาการแสดงของภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ [2-6]

<p>ภาวะอิเล็กโทรไลต์ผิดปกติ (Electrolyte disorders)</p> <p>ภาวะ K^+ ในพลาสมาต่ำกว่าปกติ (Hypokalemia)</p> <p>ภาวะ Ca^{2+} ในพลาสมาต่ำกว่าปกติ (Hypocalcemia)</p>
<p>ระบบกล้ามเนื้อ (Muscular system)</p> <p>กล้ามเนื้อฝ่ามือ นิ้วมือและนิ้วเท้าหดเกร็ง (Carpopedal spasm)</p> <p>ตะคริว (Muscle cramps)</p> <p>โยกกล้ามเนื้อสั่นกระตุก (Muscle fasciculations)</p> <p>ชักเกร็ง (Tetany)</p>
<p>ระบบประสาท (Nervous system)</p> <p>ภาวะบกพร่องทางการสื่อความ (Aphasia)</p> <p>การกระตุก ไม่เป็นจังหวะ ไม่มีแบบแผนที่แน่นอน (Choreoathetosis)</p> <p>ภาวะสับสนเฉียบพลัน (Delirium)</p> <p>ภาวะซึมเศร้า (Depression)</p> <p>อัมพฤกษ์ครึ่งซีก (Hemiparesis)</p> <p>ตากระตุกในแนวราบ และแนวตั้ง (Nystagmus)</p> <p>ชัก (Seizures)</p>
<p>ระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular system)</p> <p>ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (Supraventricular tachycardia)</p> <p>ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรง (Torsade de point)</p> <p>ภาวะหัวใจห้องล่างสั่นจากการเต้นผิดจังหวะ (Ventricular arrhythmia)</p>

1.1 ความผิดปกติในการดูดซึมแมกนีเซียมในลำไส้

ร่างกายมนุษย์ได้รับ Mg^{2+} จากการดูดซึมในลำไส้เท่านั้น หากกระบวนการดูดซึมในลำไส้ผิดปกติ ย่อมมีผลโดยตรงให้ระดับ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ

1.1.1 สาเหตุทั่วไป

การบริโภค Mg^{2+} ในปริมาณต่ำ คือสาเหตุหลักที่ส่งผลให้การดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ลดลง ข้อมูลทางการวิจัยบ่งชี้ว่ามีประชากรทั่วไปบริโภค Mg^{2+} ต่ำกว่าระดับที่ร่างกายต้องการถึงร้อยละ 60 ของประชากรทั้งหมด สาเหตุสำคัญมาจากการลดลงของปริมาณ Mg^{2+} ในพืชผัก รวมถึงการนิยมบริโภคอาหารที่ผ่านการแปรรูปและอาหารขยะ ดังอธิบายไว้ในบทที่ 2 การอาเจียนหรือภาวะท้องร่วงเรื้อรังเป็นอีกสาเหตุที่ทำให้ปริมาณการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ลดลง [2–6] นอกจากนี้ยังมีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างโรคพิษสุราเรื้อรัง (alcoholism) กับภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ โดยมีอัตราการเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติที่ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรังทั้งหมด และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 85 ในผู้ป่วยโรคพิษสุราที่มีภาวะอาการทางจิตฉับพลัน (delirium tremens) เนื่องจาก 3 สาเหตุ ได้แก่ 1) การบริโภคอาหารน้อยลง และการอาเจียนของผู้ป่วย 2) แอลกอฮอล์มีฤทธิ์ขัดขวางการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้โดยตรง และ 3) แอลกอฮอล์มีฤทธิ์เพิ่มการขับ Mg^{2+} ออกทางปัสสาวะ จากการศึกษาในมนุษย์ที่สุขภาพแข็งแรงและผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรังพบว่าการดื่มแอลกอฮอล์มีฤทธิ์เพิ่มความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในปัสสาวะ และกระตุ้นการขับปัสสาวะ จึงทำให้มีการสูญเสีย Mg^{2+} ปริมาณมากในผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรัง [7, 8]

1.1.2 โรคที่มีผลต่อการดูดซึมแมกนีเซียม

โรคเอสเอสเอส (hypomagnesemia with secondary hypocalcemia หรือ HSH) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้ยาก เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีนที่เก็บรหัสพันธุกรรมของโปรตีนทรานเซียนส์ รีเซพเตอร์ โฟเทนเซียล เมลาสแตติน (transient receptor potential melastatin หรือ TRPM) 6 ทำให้ TRPM6 ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาไม่สามารถทำหน้าที่ในการดูดซึม Mg^{2+} ผ่านเซลล์เยื่อบุลำไส้ จึงลดการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้อย่างมีนัยสำคัญ [5, 8, 9]

โรคตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ข้อมูลวิจัยในชั้นคลินิกพบว่าผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบจะมีการหลั่งน้ำย่อยจากตับอ่อน (pancreatic juice) ปริมาณสูงกว่าปกติ และมีระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในน้ำย่อยจากตับอ่อนสูงกว่าปกติ จึงทำให้มี Mg^{2+} ปริมาณสูงถูกขับออกมาจากตับอ่อนเข้าสู่โพรงลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม และเกิดปฏิกิริยาซาพอนนิฟิเคชัน (saponification) คือ Mg^{2+} รวมตัวกับกรดไขมันในโพรงลำไส้เล็ก จึงลดปริมาณ Mg^{2+} และลดการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ [10–12]

โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease หรือ IBD) เช่น โรคโครห์น (Crohn's disease) จะมีการอักเสบของแผ่นเซลล์เยื่อบุโพรงลำไส้เรื้อรัง ส่งผลให้ผนังลำไส้ฝ่อ (villous atrophy) ลดพื้นที่การดูดซึมในลำไส้ และลดการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ [13]

โรคลำไส้รั่ว (enterocutaneous fistula) คือโรคที่เกิดรอยรั่วหรือรูในทางเดินอาหาร ในผู้ป่วยที่มีสารน้ำในลำไส้ไหลรั่วออกมากกว่า 500 มิลลิลิตรต่อวัน (high output fistula) มีการอักเสบในลำไส้ การปล่อยยาระยะเลเยการรักษา และมีอาการคลื่นไส้อาเจียน จะทำให้การดูดซึมในลำไส้ลดลง จนเกิดภาวะปริมาณ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติได้ [14]

1.1.3 พลาซังเคียมของยา

ยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร (proton pump inhibitors หรือ PPIs) เช่น ยาโอเมพราโซล (omeprazole) ยาแลนโซพราโซล (lansoprazole) ยาแพนโทพราโซล (pantoprazole) ยาอีโซเมพราโซล (esomeprazole) และ ยาราปีพราโซล (rabeprazole) เป็นกลุ่มยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการกวดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร เข้าถึงง่าย ใช้กันอย่างแพร่หลาย และมียอดขายเป็นอันดับ 5 ของยาขายดีทั่วโลก มีผู้ป่วยที่ใช้ยา PPIs ติดต่อกันมากกว่า 6 เดือนหลายล้านคน นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 มีรายงานทางการแพทย์หลายฉบับแสดงผลข้างเคียงของการใช้ยา PPIs ติดต่อกันมีผลให้เกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ (PPIs-induced hypomagnesemia หรือ PPIH) จากการทดสอบในชั้นคลินิกพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ PPIH น่าจะเกิดจากการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ลดลง ร่วมกับมีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในแหล่งสะสมในร่างกาย [15–20] จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านของผู้เขียนพบว่า การใช้ยาโอเมพราโซลติดต่อกันมีผลลดการดูดซึม Mg^{2+} ทั้งกลไกแบบใช้พลังงานและไม่ใช้พลังงาน โดยมีผลกับลำไส้เล็กมากกว่าลำไส้ใหญ่ [21] พบว่ายาโอเมพราโซลจะมีฤทธิ์เพิ่มการขับไบคาร์บอเนต (bicarbonate หรือ HCO_3^-) จากเซลล์เยื่อบุลำไส้เข้าสู่โพรงลำไส้มากขึ้น อาจส่งผลเพิ่มการตกตะกอน $MgCO_3$ จึงลดปริมาณ Mg^{2+} อิสระในโพรงลำไส้ และมีผลลดการดูดซึม Mg^{2+} เมื่อเกิดการขับ HCO_3^- ก็สามารถเพิ่มการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ได้อย่างมีนัยสำคัญ [22] นอกจากนี้ยังพบว่าการรับประทานยาโอเมพราโซลติดต่อกันมีผลให้เกิดการอักเสบเรื้อรังในลำไส้ จึงทำให้ผนังลำไส้ฝ่อ (villous atrophy) และลดพื้นที่การดูดซึมในลำไส้ [23] ซึ่งอาจจะเกิดจุลินทรีย์ในลำไส้เล็กเจริญมากเกินไป และมีปริมาณจุลินทรีย์ที่ยับยั้งกระบวนการอักเสบคือ *Faecalibacterium* ในลำไส้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ [24, 25] นอกจากนี้มีงานวิจัยของนักวิจัยกลุ่มอื่นพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน TRPM6 ชนิดที่เปลี่ยนนิวคลีโอไทด์เพียงตำแหน่งเดียว หรือ single nucleotide polymorphisms (SNPs) ในผู้ป่วยที่รับประทานยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารติดต่อกันเป็นเวลานาน จึงน่าจะเป็นอีกสาเหตุที่ทำให้ TRPM6 ไม่สามารถทำงานได้ปกติ และลดการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ [26]

ผลข้างเคียงจากยากลุ่มพาทิโรเมอร์ (patiromer) คือยาลดระดับ K^+ ในเลือด ใช้รักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการขับ K^+ ออกทางปัสสาวะได้น้อย ยาชนิดนี้ไม่สามารถดูดซึมโดยเซลล์เยื่อบุลำไส้ เมื่อรับประทานเข้าไปตัวยาคงทำการจับกับ K^+ ในทางเดินอาหาร จึงขัดขวางการดูดซึม K^+ ในลำไส้ ใช้เพื่อลดระดับ K^+ ในเลือด แต่ยาชนิดนี้สามารถจับกับ Mg^{2+} ได้เช่นกัน จึงลดการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ รายงานทางการแพทย์พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาพาทิโรเมอร์มีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติประมาณร้อยละ 5.3 และไม่มีรายงานผลข้างเคียงต่ออิเล็กโทรไลต์ชนิดอื่น [27, 28]

1.2 ความผิดปกติในการทำงานของไต

ในแต่ละวันจะมี Mg^{2+} ประมาณ 2.4 กรัม ถูกกรองจากโกลเมอรูลัส ผ่านโบริวแมน แคปซูลเข้าสู่หลอดไต และจะมีกลไกการดูดกลับ Mg^{2+} นำเข้าสู่เลือดประมาณ 2.3 กรัม หรือคิดเป็นร้อยละ 95 ของปริมาณทั้งหมดที่ถูกกรอง ดังนั้นหากกลไกการกรอง และการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตผิดปกติ ย่อมส่งผลให้มี Mg^{2+} คงเหลือในหลอดไตมากกว่าปกติ ทำให้มีการสูญเสีย Mg^{2+} ไปทางปัสสาวะมากเกินไป จึงเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ และภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายได้

1.2.1 การกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration)

การกรองที่โกลเมอรูลัสมากกว่าปกติ (glomerular hyper filtration) เป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้มีการสูญเสีย Mg^{2+} ทางปัสสาวะ จนเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำ [29, 30] (ตารางที่ 3-2) ซึ่งพบความผิดปกติเหล่านี้ได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus หรือ T2DM) และผู้ป่วยภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) โดยมีรายงานความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำในผู้ป่วยทั้ง 2 โรคนี้ ในผู้ป่วย T2DM นั้นจะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) และระดับอินซูลินในเลือดสูง เป็นสาเหตุให้มีการหลั่งไซโตไคน์ (cytokine) และโกรทแฟคเตอร์ (growth factor) หลายชนิด ส่งผลให้หลอดเลือดแดงนำเข้าสู่โกลเมอรูลัส (afferent arteriole) ขยายตัว ในขณะที่หลอดเลือดแดงนำออกจากโกลเมอรูลัส (efferent arteriole) หดตัว มีผลให้แรงดันในโกลเมอรูลัสเพิ่มขึ้น จึงเพิ่มแรงขับการกรองในโกลเมอรูลัสโดยตรง นอกจากนี้ไซโตไคน์ และโกรทแฟคเตอร์ยังส่งผลให้หลอดเลือดส่วนต้นขยายขนาด มีผลทางอ้อมในการเพิ่มพื้นที่ในการกรอง และลดแรงต้านทานการกรองในโกลเมอรูลัส [31–33] สำหรับผู้ป่วยภาวะเลือดเป็นกรด การเพิ่มขึ้นของกรด และการลดลงของด่างในหลอดเลือด มีผลให้หลอดเลือดแดงนำเข้าสู่โกลเมอรูลัสขยายตัว และเพิ่มการซึมผ่าน (permeability) ในโกลเมอรูลัส ด้วยสาเหตุนี้จึงทำให้เกิดการกรองที่โกลเมอรูลัสมากกว่าปกติ [34]

1.2.2 หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule)

กลุ่มอาการแฟนโคนี (Fanconi syndrome) เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติของไตชนิดที่พบได้น้อย ผู้ป่วยมีความผิดปกติในกลไกการดูดกลับในหลอดไตส่วนต้น มีผลเพิ่มค่าออสโมลาริตี (osmolality) ในหลอดไตส่วนต้น จึงขัดขวางกระบวนการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนต้น นอกจากนี้ Mg^{2+} ในโพรงหลอดไตยังรวมตัวกับ HCO_3^- เป็นตะกอน $MgCO_3$ จึงลดปริมาณ Mg^{2+} อิสระในโพรงหลอดไต ด้วยสาเหตุหลัก 2 ประการนี้ จึงส่งผลให้การดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนต้นลดลง [3, 35]

ภาวะเลือดเป็นกรดจากหลอดไตส่วนต้น (proximal renal tubular acidosis หรือ pRTA) คือโรคที่มีความผิดปกติบริเวณหลอดไตส่วนต้นไม่สามารถดูดกลับ HCO_3^- เข้าสู่หลอดเลือดได้ ผู้ป่วย

จึงมีภาวะเลือดเป็นกรด และทำให้ปริมาณ HCO_3^- สะสมในเลือดไตส่วนต้นมากกว่าปกติ จึงมีค่าออสโมลาริตีในเลือดไตสูงขึ้น และมีผลขัดขวางการดูดกลับ Mg^{2+} ด้วยกลไกที่คล้ายคลึงกับที่ผู้เขียนได้อธิบายไว้ก่อนหน้านี้ในกลุ่มอาการแฟนโคนี นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะ pRTA มักจะมีกลุ่มอาการแฟนโคนีร่วมด้วย [35, 36]

นอกจากโรคที่กล่าวถึงข้างต้น ยังมีรายงานทางการแพทย์ระบุว่าภาวะเลือดไตส่วนต้นเป็นพิษจากผลข้างเคียงของการใช้ยาซิสพลาติน (cisplatin) ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ยาเจนตามัยซิน (gentamicin) เป็นยาปฏิชีวนะต้านเชื้อแบคทีเรีย และยาเพนทามิดีน (pentamidine) ซึ่งเป็นยาด้านจุลชีพโปรโตซัว จะก่อให้เกิดการเสียหายต่อเซลล์เยื่อบุของหลอดเลือดส่วนต้น ทำให้การดูดกลับ Mg^{2+} ลดลง และเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติได้ [3, 35]

1.2.3 กลอดไตขาขึ้นส่วนหนา (thick ascending limb)

โรคเอฟเอชเอชเอ็นซี (Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephron-calcinosis หรือ FHHNC) เป็นโรคทางพันธุกรรม จากการกลายพันธุ์ของโปรตีนคลอดิน (claudin หรือ Cldn) คือ Cldn-16 และ Cldn-19 ในหลอดเลือดขาขึ้นส่วนหนา ซึ่งในภาวะปกติ Cldn-16 และ Cldn-19 จะมีความสำคัญที่ทำให้สภาพแวดล้อมภายในช่องว่างระหว่างเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเหมาะสมสำหรับการขนส่ง Mg^{2+} ในหลอดเลือด เมื่อโปรตีนทั้งสองผิดปกติจึงทำให้การดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดเลือดส่วนนี้ลดลง จนเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ [3, 35, 36]

กลุ่มอาการบาร์ตเตอร์ (Bartter syndrome) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้ยาก ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติในการทำงานของหลอดเลือดขาขึ้นส่วนหนา มีอาการและอาการแสดงหลายอย่าง อันเกิดจากภาวะเสียสมดุลอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย และมีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติร่วมด้วย สาเหตุสำคัญเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิดที่มีบทบาทต่อการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดเลือดขาขึ้นส่วนหนา จึงส่งผลให้การดูดกลับ Mg^{2+} ลดลง ทั้งนี้สามารถแบ่งชนิดของโรคตามการกลายพันธุ์ดังนี้

1. กลุ่มอาการบาร์ตเตอร์ชนิดที่ 1 (Bartter syndrome type I) เกิดการกลายพันธุ์ในยีนของตัวขนส่งร่วมโซเดียม-โพแทสเซียม-คลอไรด์ ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ cotransporter หรือ NKCC2) เป็นผลให้ลดการนำ K^+ จากโพรงหลอดเลือดกลับเข้าสู่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ทำให้สูญเสีย K^+ ไปทางน้ำปัสสาวะ และปริมาณ K^+ ในเลือดต่ำลง ส่งผลให้การขับ K^+ ผ่าน ROMK เข้าสู่โพรงหลอดเลือดลดลง จึงลดค่าศักย์ไฟฟ้าที่เป็นบวกในด้านโพรงหลอดเลือด ส่งผลลดแรงขับในการขนส่ง Mg^{2+} ผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด [37]

2. กลุ่มอาการบาร์ตเตอร์ชนิดที่ 2 (Bartter syndrome type II) เกิดการกลายพันธุ์ในยีนของ ROMK ทำให้ไม่สามารถขับ K^+ เข้าสู่โพรงหลอดเลือด จึงลดค่าศักย์ไฟฟ้าที่เป็นบวกในด้านโพรงหลอดเลือด และลดการขนส่ง Mg^{2+} ผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด [3, 35]

3. กลุ่มอาการบาร์ตเตอร์ชนิดที่ 3 (Bartter syndrome type III) เกิดการกลายพันธุ์ในยีนของช่องคลอไรด์ (chloride channel หรือ CLC) ทำให้ลดการนำ Cl^- จากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเข้า

หลอดเลือด จึงมี Cl^- สะสมอยู่ในเซลล์เยื่อบุหลอดไต ขัดขวางการทำงานของ NKCC2 ลดการนำ K^+ จากโพรงหลอดไตกลับเข้าสู่เซลล์เยื่อบุหลอดไต จึงส่งผลลดการทำงานของ ROMK ทำให้การขับ K^+ ผ่าน ROMK เข้าสู่โพรงหลอดไตลดลง จึงลดค่าศักย์ไฟฟ้าที่เป็นบวกในด้านโพรงหลอดไต ส่งผลลดแรงขับในการขนส่ง Mg^{2+} ผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์เยื่อบุหลอดไต [3, 35]

4. กลุ่มอาการบาร์ตเตอร์ชนิดที่ 4 (Bartter syndrome type IV) เกิดการกลายพันธุ์ในยีนของ CaSR มีผลให้ CaSR ทำงานมากเกินไป ในภาวะปกติหากมีปริมาณ Mg^{2+} ในโพรงหลอดไตส่วนนี้มาก บ่งบอกว่าการบริโภค Mg^{2+} มากเกินไป Mg^{2+} ในโพรงหลอดไตจะกระตุ้น CaSR จากนั้นจะมีการส่งสัญญาณคำสั่งภายในเซลล์ไปยับยั้งการทำงานของ ROMK และลดปริมาณการแสดงออกของ Cldn-16 เพื่อลดการดูดกลับ Mg^{2+} [38] แต่ในกลุ่มอาการบาร์ตเตอร์ ชนิดที่ 4 นี้ CaSR จะทำงานมากกว่าปกติจึงทำให้มีการลดการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตอย่างต่อเนื่อง [39]

ยาขับปัสสาวะลูปไดยูเรติก (loop diuretic) มีฤทธิ์กีดการทำงานของ NKCC2 ทำให้ลดการดูดกลับ Na^+ K^+ และ Cl^- ในหลอดไตขาขึ้นส่วนหนา ไอออนทั้ง 3 ชนิดนี้สะสมอยู่ในโพรงหลอดไต เพิ่มการดูดน้ำเข้าสู่โพรงหลอดไต และเพิ่มการขับปัสสาวะ แต่ก็เป็นการเพิ่มการขับ K^+ ออกจากร่างกายเช่นกัน เป็นผลให้การทำงานของ ROMK ลดลง จึงลดการขับ K^+ เข้าสู่โพรงหลอดไต จึงมีผลลดค่าศักย์ไฟฟ้าที่เป็นบวกในด้านโพรงหลอดไต ลดแรงในการขับการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไต [3, 4, 35]

ยารักษาไมซิน (rapamycin) เป็นหนึ่งในยากลุ่มกดภูมิคุ้มกัน (immune suppressor) นิยมใช้ในผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะ หรือใช้ในผู้ป่วยที่ต้องใส่อุปกรณ์พิเศษเข้าไปในร่างกาย เช่น ลิ้นหัวใจเทียม เป็นต้น เพื่อลดการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ลดการต่อต้านอวัยวะที่ปลูกถ่ายในร่างกาย แต่ในปัจจุบันมีการใช้เพื่อหวังผลในการชะลอวัยเพื่อลดความหย่อนคล้อยของผิวหนัง แต่ยาชนิดนี้มีผลข้างเคียงคือ มีฤทธิ์กีดการแสดงออกของตัวขนส่งร่วม NKCC2 ในหลอดไต จึงทำให้การดูดกลับ Mg^{2+} ลดลง [40] ด้วยกลไกคล้ายคลึงกับที่เกิดขึ้นในกลุ่มอาการบาร์ตเตอร์ชนิดที่ 1 และผลข้างเคียงจากยาขับปัสสาวะ

1.2.4 ทาอดไตส่วนปลาย (distal convoluted tubule)

ความผิดปกติในการทำงานของ TRPM6 ในหลอดไตส่วนปลาย เป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ ไม่ว่าจะเกิดโรค HSH เป็นโรคที่มีการกลายพันธุ์ของยีน TRPM6 ยาซิซุซิมแมบ (cetuximab) ที่ยับยั้งโปรตีนตัวรับอีพีเดอร์มอล โกรทแฟกเตอร์ (epidermal growth factor หรือ EGF) จึงมีผลกีดการทำงานของ TRPM6 และยาอีกหลายชนิดที่กีดการแสดงออกของ TRPM6 ในหลอดไตส่วนปลาย ได้แก่ ยาไซโคลสปอริน เอ (cyclosporine A) ยาทาโครลิมีส (tacrolimus) ยาซิสพลาติน (cisplatin) ยาคาร์โบพลาติน (carboplatin) ยารักษาไมซิน (rapamycin) จึงลดการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนปลาย และเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ (ตารางที่ 3-2)

โรคทางพันธุกรรมที่มีผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่บรรจรหัสพันธุกรรมของโปรตีนที่จำเป็นต่อการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนปลาย และทำให้เกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำ ดังนี้

1. โรคเอฟพีเอช (Familial primary hypomagnesemia หรือ FPH) ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ในยีนของ CNNM2 ส่งผลให้การนำ Mg^{2+} จากเซลล์เยื่อบุหลอดไตเข้าสู่หลอดเลือดลดลง จึงลดการดูดกลับ Mg^{2+} [41]
2. โรคเอดีเอช (autosomal dominant hypomagnesemia หรือ ADH) เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีนของช่องโพแทสเซียมชนิด Kv1.1 จึงลดการขับ K^+ เข้าสู่โพรงหลอดไต และลดแรงขับในการดูดกลับ Mg^{2+} [3, 35]
3. โรคเอสอีเอสเอเอ็มอี (Seizures, Sensorineural deafness, Ataxia, Mental retardation, and Electrolyte imbalance หรือ SeSAME syndrome) เกิดการกลายพันธุ์ในยีนช่องโพแทสเซียมชนิดเคไออาร์4.1 (inwardly rectifying potassium channel subunit 4.1 หรือ Kir4.1) จึงลดการขับ K^+ เข้าสู่โพรงหลอดไต และลดแรงขับในการดูดกลับ Mg^{2+} [3, 35]
4. โรคอีเอเอสที (Epilepsy, Ataxia, Sensorineural deafness, and Tubulopathy หรือ EAST syndrome) เกิดการกลายพันธุ์ในยีนของ Kir4.1 มีผลลดการขับ K^+ เข้าสู่โพรงหลอดไต [3, 35]
5. โรคไออาร์เอช (isolated recessive hypomagnesemia หรือ IRH) เกิดการกลายพันธุ์ในยีนของ EGF มีผลให้ EGF ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ในภาวะปกติ EGF มีฤทธิ์กระตุ้นการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนปลายดังอธิบายในบทที่ 2 ดังนั้นในโรคไออาร์เอชจึงขาดการกระตุ้นการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนปลาย [3, 35]

ตารางที่ 3-2 ความผิดปกติในการทำงานของไตในภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำ [3, 31–41]

บริเวณที่ผิดปกติ	กลไก หรือ โปรตีนที่ผิดปกติ	สาเหตุ: โรค และ ยา
โกลเมอรูลัส (glomerulus)	hyperfiltration	<ul style="list-style-type: none"> • โรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) • ภาวะกรดจากกระบวนการเผาผลาญ (metabolic acidosis)
หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule)	กีด paracellular Mg^{2+} transport	<ul style="list-style-type: none"> • Fanconi syndrome • proximal renal tubular acidosis (pRTA) • ยาซิสพลาติน (Cisplatin) • ยาเจนตามัยซิน (Gentamicin) • ยาเพนทามิดีน (Pentamidine)
หลอดไตขาขึ้น ส่วนหนา thick ascending limb (loop of Henle)	Claudin16/19	<ul style="list-style-type: none"> • Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC)
	NKCC2	<ul style="list-style-type: none"> • Antenatal Batter syndrome type I • ยาฟูโรซีไมด์ (Furosemide) • ยารามาไมซิน (Rapamycin)

	ROMK	<ul style="list-style-type: none"> Antenatal Batter syndrome type II ภาวะ K^+ ในพลาสมาต่ำกว่าปกติ (ลดการขับ K เข้าโพรงหลอดไต)
	CIC	<ul style="list-style-type: none"> Classic Batter syndrome type III
	CaSR	<ul style="list-style-type: none"> Batter syndrome type IV
หลอดไตส่วนปลาย distal tubule	TRPM6	<ul style="list-style-type: none"> Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia (HSH) ยาขับปัสสาวะกลุ่มไธอะไซด์ไดยูเรติก (Thiazide Diuretics) ยาไซโคลสปอริน เอ (Cyclosporine A) ยาทาโครลิมัส (tacrolimus) ยาซีทูซิแมบ (Cetuximab) ยาซิสพลาติน (Cisplatin) ยาคาร์โบพลาติน (Carboplatin) ยารามาไมซิน (Rapamycin)
	CNNM2	<ul style="list-style-type: none"> Familial primary hypomagnesemia
	Kv1.1	<ul style="list-style-type: none"> Autosomal dominant hypomagnesemia
	Kir4.1	<ul style="list-style-type: none"> SeSAME syndrome (Seizures, Sensorineural deafness, Ataxia, Mental retardation, and Electrolyte imbalance) EAST syndrome (Epilepsy, Ataxia, Sensorineural deafness, and Tubulopathy)
	EGF	<ul style="list-style-type: none"> Isolated recessive hypomagnesemia (IRH)

NKCC2, Na-K-Cl cotransporter; ROMK, renal outer medullary potassium channel; CIC, chloride channel; CaSR, Calcium-sensing receptor; TRPM6, transient receptor potential melastatin 6; CNNM2, cyclin M2; Kv1.1, potassium voltage-gated channel subfamily A member 1; Kir4.1, inwardly rectifying potassium channel subunit4.1; EGF, epidermal growth factor

1.3 การป้องกันและรักษาภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ

การป้องกันภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำสามารถทำได้โดยการปรับพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหาร ลดการทานอาหารขยะและอาหารที่ผ่านกระบวนการหลายขั้นตอน งดการดื่มสุรา เลือktanอาหารที่ให้ Mg^{2+} ในปริมาณสูง เช่น เม็ดมะม่วงหิมพานต์แห้ง กุ้งทะเลแห้ง ถั่วลิสงคั่ว ผักหวาน ยอดสะเดา ผักโขม หอยขม สมอไทย และสะตอ เป็นต้น ทั้งนี้ข้อมูลอาหารที่มีปริมาณ Mg^{2+} สูงรวบรวมไว้ในภาคผนวก 2 หรืออาจพิจารณาบริโภคอาหารเสริม Mg^{2+} โดยอาหารเสริม Mg^{2+} ที่มีจำหน่ายมักจะ

อยู่ในรูปสารประกอบอินทรีย์ (organic compound) ซึ่งมีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบหลัก หรือ อยู่ในรูปสารประกอบอนินทรีย์ (inorganic compound) ซึ่งไม่มีคาร์บอนในองค์ประกอบ โดยอาหารเสริม Mg^{2+} ทุกรูปแบบมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับ Mg^{2+} ในเลือดได้ อย่างไรก็ตามอาหารเสริม Mg^{2+} ที่อยู่ในรูปสารประกอบอินทรีย์จะสามารถละลายในทางเดินอาหารได้ดีกว่า จึงพบว่าสามารถเพิ่มปริมาณ Mg^{2+} ในเลือดได้เร็วกว่าอาหารเสริม Mg^{2+} ที่อยู่ในรูปสารประกอบอนินทรีย์ [42–45]

2. ภาวะแมกนีเซียมในเลือดสูงกว่าปกติ (hypermagnesemia)

ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติ คือภาวะที่ปริมาณ Mg^{2+} ในพลาสมาสูงกว่า 1.1 มิลลิโมลต่อลิตร เป็นความผิดปกติที่พบได้น้อยมาก ไม่มีโรคทางพันธุกรรมใดส่งผลให้เกิดความผิดปกติรูปแบบนี้ ต้องเกิดจากบริโรค Mg^{2+} มากเกินไป และไตไม่สามารถขับ Mg^{2+} ส่วนเกินออกทางปัสสาวะได้อย่างเพียงพอ เนื่องจาก Mg^{2+} มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Ca^{2+} ในเซลล์ อาการและอาการแสดงในภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติ จึงมีลักษณะก่การทำงานของอวัยวะสำคัญ เกิดความผิดปกติในระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจ และระบบทางเดินอาหาร ดังรวบรวมไว้ในตารางที่ 3-3 [3, 5, 46, 47]

ตารางที่ 3-3 อาการและอาการแสดงของภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูง [3, 5, 46]

ระดับ Mg^{2+} ในเลือด (mmol/L)	อาการ และอาการแสดง			
	ระบบประสาท และ กล้ามเนื้อ	ระบบหัวใจ และหลอดเลือด	ระบบทางเดิน อาหาร	ระบบหายใจ
1.2 – 2.4		หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ	ลำไส้ไม่ทำงาน (paralytic ileus)	
2.5 – 3.0	<ul style="list-style-type: none"> อาการง่วงซึม ลดปฏิกิริยาตอบสนองของเอ็นกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง พูดไม่ชัด 	<ul style="list-style-type: none"> ผิวหน้าร้อนแดง ความดันต่ำ หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 	<ul style="list-style-type: none"> คลื่นไส้ อาเจียน 	
3.1 – 5	<ul style="list-style-type: none"> ง่วงนอนซึมตอนกลางวัน สับสน สูญเสียปฏิกิริยาตอบสนองของเอ็นกล้ามเนื้อ แขนขาอ่อนแรง 	<ul style="list-style-type: none"> ความดันต่ำ หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ 		
> 5	<ul style="list-style-type: none"> แขนขาอ่อนแรงทั้งสองข้าง โคมา เสียชีวิต 	<ul style="list-style-type: none"> ความดันต่ำ สัญญาณไฟฟ้าหัวใจถูกขัดขวางแบบสมบูรณ์ หัวใจหยุดเต้น 		<ul style="list-style-type: none"> หยุดหายใจ ก่การหายใจ ภาวะหยุดหายใจ

2.1 การบริโภคมากเกินไป

ดีเกลือฝรั่ง (Epsom salt) หรือเกลือสปา เป็นเกลือแมกนีเซียมซัลเฟต ($MgSO_4$) นิยมนำมาใช้เพื่อการเสริมความสวยงาม เช่น ขัดผิว และ ทำสปาผิว หรือใช้เพื่อการรักษาเบื้องต้นเช่น ท้องผูก และระงับกลิ่นปาก เป็นต้น รายงานทางการแพทย์พบผู้ป่วยที่มีประวัติสุขภาพแข็งแรง ไม่มีประวัติการใช้สิ่งเสพติด มาโรงพยาบาลด้วยอาการหมดสติ ผลการตรวจร่างกายพบปริมาณ Mg^{2+} ในเลือด 9.8 มิลลิโมลต่อลิตร ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตและเสียชีวิต การซักประวัติจากญาติใกล้ชิดพบว่าผู้ป่วยมีความกังวลเรื่องกลิ่นปาก มีการใช้ดีเกลือฝรั่งถูปากอย่างต่อเนื่องประมาณ 1 เดือนก่อนเกิดอาการ โดยมีการเพิ่มปริมาณดีเกลือฝรั่งอย่างต่อเนื่อง ก่อนถูกนำตัวส่งโรงพยาบาลด้วยอาการหมดสติ ผู้ป่วยถูปากด้วยดีเกลือฝรั่งทั้งหมด 2 วันติดต่อกัน แพทย์สันนิษฐานว่าผู้ป่วยอาจจะเผลอกินโดยไม่ตั้งใจ และไตไม่สามารถกำจัด Mg^{2+} ส่วนเกินได้ จึงเกิด Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติเช่นนี้ [48]

ในน้ำทะเลมีปริมาณ Mg^{2+} มากเป็นอันดับ 2 รองจาก Na^+ การสำลักรน้ำทะเลเข้าไปมากก็เป็นผลให้ระดับ Mg^{2+} ในเลือดเพิ่ม ดังเช่นมีรายงานทางการแพทย์พบปริมาณ Mg^{2+} ในเลือดผู้ป่วยที่สำลักรน้ำในทะเล dead sea สูงถึง 13.4 มิลลิโมลต่อลิตร [49]

2.2 ยาบังคียงจากยา

ยาถ่าย (cathartics) ยาระบาย (laxatives) และยาสวน (enema) ส่วนมากจะมี Mg^{2+} เป็นองค์ประกอบหลัก ได้แก่ MgO หรือ $Mg(OH)_2$ หลักการคือเพิ่มปริมาณ Mg^{2+} ในลำไส้ใหญ่ ในปริมาณสูงเพื่อเหนี่ยวนำให้มีการดูดน้ำเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ มีผลทำให้อุจจาระอ่อนตัว และง่ายต่อการขับถ่าย นอกจากนี้ยังมียาลดกรดในกระเพาะอาหารที่มีแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์เป็นส่วนประกอบ ตัวอย่างที่ไปจับกับกรด HCl ในกระเพาะอาหารเพื่อลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร และในลำไส้ทำให้เป็นกลางมากขึ้น การได้รับยาเหล่านี้มากเกินไปอาจจะก่อให้เกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงได้ [47]

ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) คือภาวะความดันโลหิตสูงที่จำเพาะกับการตั้งครรภ์ ร่วมกับการชักเกร็ง ถือเป็นภาวะที่มีความร้ายแรงอาจส่งผลให้แม่เสียชีวิตได้ การรักษาภาวะครรภ์เป็นพิษทำได้โดยการยับยั้งการทำงานของระบบประสาท และกล้ามเนื้อ โดยการให้ $MgSO_4$ ทางหลอดเลือด (Mg^{2+} infusion) ที่ความเข้มข้น 2.5 ถึง 3.5 มิลลิโมลต่อลิตร แต่ในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก ความเข้มข้นของ Mg^{2+} ที่ให้อาจจะเพิ่มขึ้นมาก จึงส่งผลให้เกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงทั้งในแม่และทารกในครรภ์ได้ [47]

ลิเทียม (lithium) เป็นสารที่นำมาใช้รักษาความผิดปกติทางจิตใจ (mental disorders) เช่น โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) โรคซึมเศร้า (depression) และโรคจิตเภท (schizophrenia) มีรายงานทางการแพทย์บ่งชี้ว่ามีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติ เป็นภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมในการรักษาเป็นเวลานาน กลไกการเกิดผลข้างเคียงนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อกันว่าลิเทียมมี

ผลเพิ่มความอยากอาหาร จึงมีการบริโภคอาหารที่อาจจะมี Mg^{2+} มากขึ้น และอาจจะลดการขับ Mg^{2+} ส่วนเกินออกทางปัสสาวะ จึงทำให้ระดับ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติ [47, 50, 51]

2.3 ความผิดปกติในการทำงานของไต

ในภาวะปกติ ไตจะมีหน้าที่กำจัด Mg^{2+} ส่วนเกินทางปัสสาวะ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease หรือ CKD) การทำงานของไตบกพร่อง มีการขับปัสสาวะน้อยลง และไม่สามารถกำจัด Mg^{2+} ส่วนเกินออกจากร่างกาย จึงเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติ [52]

3. บทสรุปและข้อเสนอแนะ

การป้องกันภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ สามารถทำได้โดยการบริโภค Mg^{2+} อย่างเพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย หรือ เลือกรับประทานผลิตภัณฑ์อาหารเสริม Mg^{2+} ที่มีวางจำหน่ายอย่างแพร่หลาย มีให้เลือกใช้หลายชนิด ทั้งที่เป็น Mg^{2+} ที่อยู่ในรูปสารประกอบอนินทรีย์ เช่น $MgCl_2$, $MgSO_4$ และ MgO หรือ Mg^{2+} ที่อยู่ในรูปสารประกอบอินทรีย์ เช่น Mg^{2+} -pidolate, Mg^{2+} -citrate, Mg^{2+} -gluconate, Mg^{2+} -lactate, Mg^{2+} -aspartate, Mg^{2+} -malate และ Mg^{2+} -glycinate เป็นต้น การบริโภคผลิตภัณฑ์อาหารเสริม Mg^{2+} สามารถบริโภคควบคู่แร่ธาตุหรือสารอาหารชนิดอื่น ไม่มีผลต่อการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ ยกเว้นสังกะสี (Zn) หากบริโภคสังกะสี 142 มิลลิกรัมต่อวัน หรือมากกว่า จะขัดขวางการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ [53] การบริโภคอาหารเสริม Mg^{2+} ในมนุษย์นั้น มีความปลอดภัยสูง การศึกษาในระดับคลินิก โดยการบริโภคอาหารเสริม Mg^{2+} ในรูปของ sucrosomial[®]magnesium, ChronoMag[®]($MgCl_2$), Mg^{2+} -carbonate, Mg^{2+} -citrate, Mg^{2+} -bisglycinate, MgO หรือ $MgSO_4$ พบว่าตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมงหลังบริโภค อาหารเสริมทุกรูปแบบมีผลเพิ่มระดับ Mg^{2+} ในเลือด แต่ก็ไม่สูงเกินกว่า 1.1 มิลลิโมลต่อลิตร หรือ ก่อให้เกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติ เนื่องจากร่างกายมนุษย์จะเพิ่มการขับ Mg^{2+} ส่วนเกินออกทางปัสสาวะ เพื่อรักษาระดับ Mg^{2+} ในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ [43–45] ถึงแม้จะมีความพยายามพัฒนาอาหารเสริม Mg^{2+} รูปแบบใหม่ ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมในลำไส้ เช่น sucrosomial[®]magnesium แต่เมื่อมีการดูดซึมในลำไส้มากกว่า สามารถเพิ่มระดับ Mg^{2+} ในเลือดได้เร็วกว่า ก็จะมีการขับ Mg^{2+} ส่วนเกินทางปัสสาวะมากกว่าและเร็วกว่า เพื่อรักษาสมดุล Mg^{2+} ในร่างกาย [43] อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคไตที่การทำงานของไตในการขับ Mg^{2+} อาจขาดประสิทธิภาพ ไม่ควรจัดหาอาหารเสริม Mg^{2+} หรือแร่ธาตุชนิดอื่น ๆ มาบริโภคด้วยตนเอง ควรปรึกษาแพทย์ เพราะอาจจะเกิดผลเสียต่อร่างกายจากภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงได้

นอกจากการให้ Mg^{2+} เสริมแล้ว หากเกิดผลข้างเคียงของยา ต้องมีการจัดการที่สาเหตุนั้นๆ โดยอาจพิจารณาเปลี่ยนตัวยาที่ใช้ในการรักษา [3, 35] เช่น

1. เปลี่ยนจาก Loop diuretic furosemide เป็น Mg^{2+} -sparing diuretic amiloride
2. เปลี่ยนจาก thiazide diuretic เป็น Mg^{2+} -sparing diuretic amiloride

3. เปลี่ยนจาก EGFR inhibitor cetuximab เป็น erlotinib ที่จะยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของ EGFR
4. เปลี่ยนจาก PPIs เป็น histamine2 receptor antagonists

การป้องกันภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูง คือ การไม่บริโภคน้ำ Mg^{2+} มากเกินไป ระวังการใช้ดีเกลือฝรั่ง เมื่อเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูง จำเป็นต้องกำจัด Mg^{2+} ส่วนเกินออกจากเลือดโดยทันที เช่น การฟอกเลือด (hemodialysis) โดยใช้เครื่องไตเทียม [47] หากเกิดผลข้างเคียงของยาก็ต้องมีการจัดการที่สาเหตุ นั้น ๆ โดยการเปลี่ยนตัวยาที่ใช้ [3, 35] เช่น

1. เปลี่ยนจากยาถ่าย $MgSO_4$ เป็น polyethyleneglycol lavage solution
2. เปลี่ยนจากยาระบาย $MgSO_4$ $Mg_3(C_6H_5O_7)_2$ หรือ $Mg(OH)_2$ เป็น bulk forming laxatives ที่มีฤทธิ์เพิ่มปริมาณอุจจาระ มักเป็นสารประเภทไฟเบอร์ (fiber supplements) เมื่อถูกน้ำจะพองตัว แล้วไปเพิ่มปริมาณอุจจาระ รวมทั้งทำให้อุจจาระอ่อนตัว เช่น ยาไซเลียม (psyllium) ยาพอลิคาร์บอฟิล (calcium polycarbophil) หรือ ยาเมทิล เซลลูโลส (methyl-cellulose Fiber)
3. เปลี่ยนจากยาสวนที่เป็น $MgSO_4$ เป็นยาสวนที่เป็น Na_3PO_4

เอกสารอ้างอิง

1. Hansen BA, Bruserud Ø (2018) Hypomagnesemia in critically ill patients. *J Intensive Care* 6:21. doi: 10.1186/s40560-018-0291-y. eCollection 2018
2. Agus ZS (2016) Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 25(4):301–307.
3. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ (2015) Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 95(1):1–46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
4. Gröber U, Schmidt J, Kisters K (2015) Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 7(9):8199–8226.
5. Jahnen-Dechent W, Ketteler M (2012) Magnesium basics. *5(Suppl 1): i3–i14.*
6. Ahmed F, Mohammed A (2019) Magnesium: the forgotten electrolyte-A review on hypomagnesemia. *Med Sci (Basel)* 7(4):56. doi: 10.3390/medsci 704 0056.
7. Kalbfleisch JM, Lindeman RD, Ginn HE, Smith WO (1963) Effects of ethanol administration on urinary excretion of magnesium and other electrolytes in alcoholic and normal subjects. *J Clin Invest* 42(9):1471–1475.
8. Martin KJ, González EA, Slatopolsky E (2009) Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 20(11):2291–2295.
9. Romani A.M.P. (2013) Magnesium in Health and Disease. In: Sigel A., Sigel H., Sigel R. (eds) *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. Metal Ions in Life Sciences*, vol 13. Springer, Dordrecht.

24. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R (2018) Intestinal dysbiosis secondary to proton-pump inhibitor use. *Digestion* 97(2):195–204.
25. Takagi T, Naito Y, Inoue R, Kashiwagi S, Uchiyama K, Mizushima K, Tsuchiya S, Okayama T, Dohi O, Yoshida N, Kamada K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Okuda K, Tsujimoto Y, Ohnogi H, Itoh Y (2018) The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study. *J Clin Biochem Nutr* 62(1):100–105.
26. Hess MW, de Baaij JH, Broekman MM, Bisseling TM, Haarhuis BJ, Tan AC, Te Morsche RH, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP (2017) Common single nucleotide polymorphisms in transient receptor potential melastatin type 6 increase the risk for proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: a casecontrol study. *Pharmacogenet Genomics* 27: 83–88
27. Kim ES, Deeks ED (2016) Patiromer: a review in hyperkalemia. *Clin Drug Investig* 36(8):687–694.
28. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B (2015) Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 372(3): 211–221.
29. Park M, So R, Joo KW, Yoon HJ (2016) Association between lower serum bicarbonate and renal hyperfiltration in the general population with preserved renal function: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 17: 3. doi: 10.1186/s12882-015-0218-y.
30. Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT (2014) Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:219–230.
31. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, de Baaij JHF (2016) Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle? *Diabetes* 65(1):3–13.
32. Premaratne E, Verma S, Ekinci EI, Theverkalam G, Jerums G, Maclsaac RJ (2015) The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab* 41:5–17.
33. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA (2017) Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 28(4):1023–1039.
34. Tammaro G, Zacchia M, Zona E, Zacchia E, Capasso G (2018) Acute and chronic effects of metabolic acidosis on renal function and structure. *J Nephrol* 31(4):551–559.
35. Swaminathan R (2003) Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 24(2):47–66.
36. Swaminathan R. Disorders of metabolism 2. In: *Textbook of Adverse Drug Reactions*, Eds: Davies DM, RE Ferner, H de Glanville. 5th ed. Chapman & Hall Medical, London 1998; 442–540.
37. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP (1996)

- Dead Sea water. *Nephron* 47(3):199–201.
50. Grandjean EM, Aubry JM (2009) Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs* 23(5):397-418.
51. Cascella M, Vaqar S (2024) Hypermagnesemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549811/>
52. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Tsuchida T, Yamakawa T, Shioi A, Inaba M, Nishizawa Y (2007) Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemo dialysis patients. *Clin Nephrol* 68(4): 222–227.
53. Spencer H, Norris C, Williams D (1994) Inhibitory effects of zinc on magnesium balance and magnesium absorption in man. *J Am Coll Nutr* 13(5):479–484.

บทที่ 4

แมกนีเซียมในระบบประสาท (Magnesium in Nervous System)

ระบบประสาทของมนุษย์เป็นระบบอวัยวะที่มีความซับซ้อนสูง ประกอบไปด้วยหน่วยเซลล์ประสาทอย่างน้อย 84,000 ล้านเซลล์ มีการติดต่อระหว่างเซลล์ผ่านจุดประสานประสาท (synapse) ประมาณ 164 ล้านล้านจุด [1] แสดงให้เห็นถึงความซับซ้อนของการติดต่อสื่อสารของเซลล์ประสาท ระบบประสาทแบ่งออกเป็น 2 ส่วนตามตำแหน่งและการทำงาน คือ 1) ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system หรือ CNS) ประกอบด้วยสมองและไขสันหลัง และ 2) ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system หรือ PNS) ประกอบด้วยเส้นประสาท (nerve) และ ปมประสาท (ganglion) การทำงานของระบบประสาทส่วนกลางมีหลายหน้าที่ ทั้งการควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย การแปลผลความรู้สึก การคิดวิเคราะห์ การสร้างความจำ อารมณ์ การมีสมาธิ จดจ่อกับการทำกิจกรรม การใช้ภาษา การหลับการตื่น เป็นต้น ดังนั้นหากมีความผิดปกติขึ้นในเซลล์ประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง ย่อมทำให้เกิดปัญหาทางสุขภาพในมนุษย์

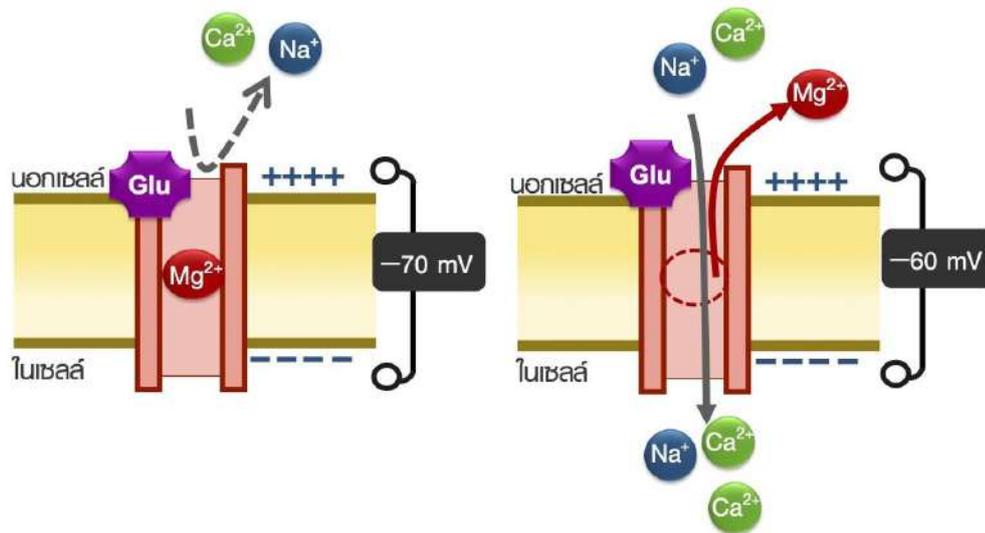
ระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid หรือ CSF) ของมนุษย์มีค่าประมาณ 1.6 มิลลิโมลต่อลิตร ซึ่งมากกว่าในหลอดเลือดที่มีค่าความเข้มข้นของ Mg^{2+} ประมาณ 0.7 – 1.1 มิลลิโมลต่อลิตร [2] อาจจะเป็นข้อบ่งชี้เบื้องต้นว่า Mg^{2+} มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของระบบประสาท

1. แมกนีเซียมและตัวรับเอ็นเอ็มดีเอ (NMDA receptor)

กลูตาเมต (glutamate หรือ Glu) เป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น (excitatory neurotransmitter) ที่ถูกใช้มากที่สุดในการถ่ายทอดสัญญาณประสาทในระบบประสาทกลาง เมื่อมีการหลั่ง Glu ในจุดประสานประสาท จะกระตุ้นการทำงานของเซลล์หลังจุดประสานประสาท โดยจับกับโปรตีนตัวรับ Glu (Glu receptors) ซึ่งมีทั้งหมด 3 ชนิด ได้แก่ 1) ตัวรับแอมพา (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor หรือ AMPA receptor) 2) ตัวรับเอ็นเอ็มดีเอ (N-methyl-D-aspartate receptor หรือ NMDA receptor) และ 3) ตัวรับไคเนต (Kainate receptors หรือ KARs) โดย NMDA receptor ได้รับความสนใจในการศึกษาวิจัยมากในปัจจุบันเนื่องจากมีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับการทำงานขั้นสูงของสมอง (higher brain function) โดยเฉพาะเรื่องการเรียนรู้และความจำ [3]

ในโครงสร้างของ NMDA receptor ที่แทรกตัวอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทและพร้อมทำงานจะมีองค์ประกอบ 4 หน่วยย่อยรวมอยู่ด้วยกัน ในปัจจุบันค้นพบองค์ประกอบย่อยของ NMDA receptor ทั้งหมด 7 ชนิด จำแนกออกเป็น 3 อนุวงศ์ (subfamily) ได้แก่ 1) กลูเอ็น1 (GluN1) 2) กลู

เอ็น2 (GluN2) ประกอบด้วย กลูเอ็น2เอ (GluN2A) กลูเอ็น2บี (GluN2B) กลูเอ็น2ซี (GluN2C) และกลูเอ็น2ดี (GluN2D) 3 และ กลูเอ็น3 (GluN3) ประกอบด้วย กลูเอ็น3เอ (GluN3A) และกลูเอ็น3บี (GluN3B) ในภาวะพักที่ศักย์ไฟฟ้าระยะพักของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทมีค่าประมาณ -70 มิลลิโวลต์ NMDA receptor จะไม่สามารถตอบสนองต่อการกระตุ้น เนื่องจากมี Mg^{2+} จับอยู่ในโพรงด้านใน NMDA receptor (รูปที่ 4-1) โดยอาศัยแรงดึงดูดทางไฟฟ้าระหว่างประจุลบบริเวณผนังเยื่อหุ้มเซลล์ด้านในเซลล์ กับประจุบวกของ Mg^{2+} เป็นการขัดขวางการไหลของ Ca^{2+} และ Na^+ เข้าสู่เซลล์ประสาท จำเป็นต้องอาศัยการทำงานของ AMPA receptor ที่สามารถตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย Glu ก่อน เป็นผลให้ AMPA receptor ทำงาน และยอมให้ Na^+ ไหลผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้น จึงเปลี่ยนค่าศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทเป็น -60 มิลลิโวลต์ เรียกกลไกนี้ว่าการลดขั้วทางไฟฟ้า (depolarization) และเป็นการลดแรงดึงดูดทางไฟฟ้า Mg^{2+} จึงหลุดออกจาก NMDA receptor จากนั้น NMDA receptor จึงสามารถตอบสนองต่อจากกระตุ้นด้วย Glu ได้ ทำให้ Ca^{2+} และ Na^+ ไหลผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ประสาท และควบคุมการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ประสาท (neural plasticity) เป็นกลไกสำคัญในการทำงานขั้นสูงของสมอง โดยเฉพาะการสร้างความจำระยะยาว [1, 3, 4] NMDA receptor ยังมีบทบาทสำคัญในการนำสัญญาณความเจ็บปวดทั้งในสมอง และในระดับไขสันหลัง โดยที่ NMDA receptor มีการแสดงออกและการทำงานในบริเวณคอร์ซัลฮอร์น (dorsal horn) ของไขสันหลัง [5] และมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของเซลล์เกลีย (glia cell) ในระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ แอสโตรไซต์ (astrocyte) และ โอลิโกเดนโดรไซต์ (oligodendro cyte) อีกด้วย [6]



รูปที่ 4-1 กลไกการทำงานของ NMDA receptor; Glu, glutamate

ในภาวะที่ปริมาณ Mg^{2+} ในสมองต่ำกว่าระดับปกติ จะทำให้การยับยั้งการทำงานของ NMDA receptor ลดลง เป็นผลให้ NMDA receptor ตอบสนองต่อ Glu ได้ง่าย และมีการทำงานมากกว่าปกติ ทำให้ Ca^{2+} ไหลเข้าและสะสมในเซลล์ประสาทมากกว่าปกติ เหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ประสาท [7] จนก่อให้เกิดความผิดปกติหรือก่อโรคได้ เช่น ภาวะสมองบาดเจ็บ (traumatic

brain injury) การปวดเรื้อรัง (chronic pain) โรควินสัน (Parkinson's disease) และโรคฮันติงตัน (Huntington's disease) เป็นต้น [5, 8]

2. แอ็กซีซอนและตัวรับกาบาเอ (GABA_A receptor)

กาบา (GABA หรือ gamma-aminobutyric acid) เป็นสารสื่อประสาทยับยั้ง (inhibitory neurotransmitter) ใช้มากที่สุดในระบบประสาทส่วนกลาง มีโปรตีนตัวรับ GABA (GABA receptor) ในเซลล์ประสาทอยู่ 2 กลุ่มคือ 1) ตัวรับกาบาเอ (GABA_A receptor) จัดเป็นตัวรับแบบช่องไอออน (ionotropic receptors) เมื่อถูกกระตุ้น GABA_A receptor จะตอบสนองและยอมให้ Cl⁻ ไหลผ่านเข้าสู่เซลล์ประสาทเพิ่มขึ้น จึงเพิ่มความเป็นลบของศักย์ไฟฟ้าภายในเยื่อหุ้มเซลล์ เรียกว่า การเพิ่มขั้วไฟฟ้า (hyperpolarization) ถือเป็นกลไกการยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาท เนื่องจากเซลล์ประสาทจะตอบสนองต่อสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้นได้ยากขึ้น GABA_A receptor ทำงานเด่นในสมองบริเวณสมองใหญ่ (cerebral cortex) ซีรีรัม (cerebrum) อินฟีเรียร์คอลลิคูลัส (inferior colliculus) คอคเตต (caudate) พูตามีน (putamen) ฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และทาลามัส (thalamus) และ 2) ตัวรับกาบาบี (GABA_B receptor) เมื่อถูกกระตุ้น GABA_B receptor ในเซลล์ประสาทก่อนจุดประสานประสาท (pre-synaptic neuron) จะมีผลกระตุ้นการสังเคราะห์ GABA จึงเพิ่มปริมาณ GABA ในส่วนของ GABA_B receptor ในเซลล์ประสาทหลังจุดประสานประสาท (post-synaptic neuron) จะมีผลส่งเสริมการทำงานของ GABA_A receptor ดังนั้น GABA_B receptor ในเซลล์ประสาทจึงทำหน้าที่ส่งเสริมการหลั่ง GABA และสนับสนุนการทำงานของ GABA_A receptor [9, 10]

การทำงานของ GABA_A receptor ขึ้นกับปริมาณ Mg²⁺ ในสมอง โดย Mg²⁺ มีฤทธิ์ส่งเสริมการทำงานของ GABA_A receptor และรักษาปริมาณการแสดงของ GABA_A receptor บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท หากปริมาณ Mg²⁺ ในสมองลด จะทำให้ปริมาณและการทำงานของ GABA_A receptor ลดน้อยลง เซลล์ประสาทจึงอยู่ในภาวะง่ายต่อการถูกกระตุ้น [11] จนเป็นสาเหตุของความผิดปกติของเซลล์ประสาท และเกิดโรคได้ เช่น โรคสมาธิสั้น โรคอารมณ์สองขั้ว และโรคลมชัก [12] เป็นต้น

3. แอ็กซีซอนและโซเดียม-โพแทสเซียมปั๊ม

เซลล์ประสาทเป็นเซลล์ที่กระตุ้นได้ (excitable table) โดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงความต่างศักย์ไฟฟ้าเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท จากการไหลเข้าหรือไหลออกของไอออนสำคัญ 2 ชนิด คือ Na⁺ และ K⁺ ซึ่งมีความเข้มข้นแตกต่างกันระหว่างภายในและภายนอกเซลล์ประสาท K⁺ มีความเข้มข้นภายในเซลล์ประมาณ 150 มิลลิโมลต่อลิตร มากกว่าด้านนอกเซลล์ที่มีความเข้มข้นประมาณ 4 มิลลิโมลต่อลิตร ในขณะที่ Na⁺ มีความเข้มข้นภายนอกเซลล์ที่ประมาณ 145 มิลลิโมลต่อลิตร มากกว่าภายในเซลล์ที่มีความเข้มข้นประมาณ 12 มิลลิโมลต่อลิตร ในภาวะพักเยื่อหุ้มเซลล์จะยอมให้ K⁺ ไหลออกนอกเซลล์ประสาทตามความลาดเอียงทางความเข้มข้น ทำให้ภายในเซลล์ประสาทสูญเสียประจุบวก เป็นกลไกหลักที่เหนี่ยวนำให้เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทมีศักย์ไฟฟ้านิ่งในเซลล์เป็นลบ มีค่าศักย์ไฟฟ้าขณะพัก

(resting membrane potential) ประมาณ -70 มิลลิโวลต์ เมื่อเทียบกับด้านนอกเซลล์ เมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้นจนเกิดศักย์ไฟฟ้าทำงาน (action potential) โดยกระตุ้นให้ Na^+ จะไหลเข้าเซลล์ประสาทอย่างรวดเร็ว และเหนี่ยวนำให้ศักย์ไฟฟ้าเยื่อหุ้มเซลล์มีค่าเป็นบวกที่ประมาณ $+35$ มิลลิโวลต์ จากนั้นจึงตามด้วยการไหลออกนอกเซลล์ของ K^+ ส่งผลให้ศักย์ไฟฟ้าเยื่อหุ้มเซลล์มีค่าเป็นลบเช่นเดิม กิจกรรมทางไฟฟ้าเหล่านี้เกิดขึ้นต่อเนื่อง และตลอดเวลาในระบบประสาทส่วนกลาง เนื่องจากความแตกต่างทางความเข้มข้นของ Na^+ และ K^+ ถูกรักษาไว้โดยการทำงานของโซเดียม-โพแทสเซียมปั๊ม (Na^+/K^+ pump หรือ Na^+/K^+ ATPase) เซลล์ประสาทแต่ละเซลล์จะมีปริมาณ Na^+/K^+ ATPase อยู่จำนวนมาก ทั้งบริเวณเดนไดรต์ (dendrite) ตัวเซลล์ประสาท (cell body) และตลอดความยาวของแอกซอน (axon) การทำงานของ Na^+/K^+ ATPase อาศัยพลังงานจากการสลายเอทีพี (adenosine triphosphate หรือ ATP) โดย Na^+/K^+ ATPase ใช้พลังงานมากถึงร้อยละ 70 ของพลังงานทั้งหมดที่สมองใช้ในแต่ละวัน [13] นอกจากนี้ Na^+/K^+ ATPase ยังมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของ NMDA receptor โดยควบคุมการคงอยู่ของ NMDA receptor บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท หากจำนวนของ Na^+/K^+ ATPase ลดลง หรือมีการทำงานลดลง จะมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของ NMDA receptor ทำให้ NMDA receptor ลดการตอบสนองต่อ Glu และลดการทำงานอย่างมีนัยสำคัญ บ่งชี้ถึงความสำคัญของ Na^+/K^+ ATPase ต่อสมอง [4, 14]

Mg^{2+} เป็นโคแฟกเตอร์สำคัญของ Na^+/K^+ ATPase โดยควบคุมการจับระหว่าง Na^+/K^+ ATPase กับ ATP ซึ่งมีผลต่อเนื่องต่อการสลาย ATP [15–17] หากกระบวนการจับและการสลายพลังงานจากสลาย ATP บกพร่อง จะทำให้ Na^+/K^+ ATPase ไม่สามารถทำงานได้ ซึ่งหาก Na^+/K^+ ATPase ในสมองทำงานลดลงจะทำให้เกิดความผิดปกติในระบบประสาทและพบในโรคทางระบบประสาท เช่น โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) โรคฮันติงตัน (Huntington's disease) และโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (amyotrophic lateral sclerosis หรือ ALS) ได้ [14]

4. แมกนีเซียมและความจำ

ฮิปโปแคมปัส (hippocampus) เป็นส่วนประกอบที่สำคัญในสมองมนุษย์ มีบทบาทสำคัญในการสร้างความจำระยะยาวในมนุษย์ หากสมองส่วนนี้เสียหายจะทำให้ไม่สามารถสร้างความจำระยะยาวได้อีกหลังจากเกิดความเสียหาย กลไกการสร้างความจำในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสใช้ Glu เป็นสารสื่อประสาท เมื่อมีการกระตุ้นกลไกการสร้างความจำ จะมีการหลั่ง Glu กระตุ้นการทำงานของ AMPA receptor และ NMDA receptor และเกิดการสร้างความจำ

เซลล์ประสาทที่ใช้ Glu ยังตอบสนองต่อปริมาณ Mg^{2+} ในสมอง การวิจัยประสิทธิภาพของเซลล์ประสาทที่ใช้ Glu จากสมองส่วนฮิปโปแคมปัส และจากสมองใหญ่ พบว่า ในภาวะพร่อง Mg^{2+} เซลล์ประสาทจากสมองทั้ง 2 ส่วน มีประสิทธิภาพการทำงานลดลง และลดปริมาณ Glu ที่หลั่งออกมาที่สำคัญคือเซลล์ประสาทจากฮิปโปแคมปัสจะตอบสนองต่อการลดลงของ Mg^{2+} มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ [18] บ่งชี้ว่าปริมาณ Mg^{2+} ในสมองมีส่วนสำคัญในกลไกการสร้างความจำ ข้อมูลจากการ

วิจัยที่ผ่านมาบ่งชี้ว่าการบริโภคอาหารที่มีปริมาณ Mg^{2+} ต่ำกว่าปริมาณความต้องการต่อวัน จะส่งผลให้กลไกการสร้างความจำโดยฮิปโปแคมปัสด้อยประสิทธิภาพลง [19] ในทางตรงกันข้ามข้อมูลจากการวิจัยบ่งชี้ว่า การบริโภคอาหารเสริม Mg^{2+} ที่สามารถเพิ่มระดับ Mg^{2+} ในสมอง มีผลส่งเสริมการทำงานของเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส จึงเพิ่มประสิทธิภาพการสร้างความจำทั้งในวัยเด็กและวัยชรา และลดภาวะความจำเสื่อมในโรคที่มีการเสื่อมถอยของเซลล์ประสาทได้ [20, 21]

5. ความผิดปกติในระบบประสาทที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม

5.1 โรคสมาธิสั้น (attention-deficit/hyperactivity disorder)

โรคสมาธิสั้น เป็นโรคทางระบบประสาท ที่ก่อให้เกิดความผิดปกติทางด้านพฤติกรรมสำคัญใน 3 ด้าน ได้แก่ **1)** ขาดสมาธิต่อเนื่อง (inattention) ผู้ป่วยจะแสดงออกด้วยอาการเหม่อลอย ไม่ตั้งใจเรียนหรือทำงานที่ต้องใช้ความพยายาม และวอกแวกตามสิ่งเร้าได้ง่าย เป็นต้น โดยอาการขาดสมาธินี้มักจะเป็นต่อเนื่องจากวัยเด็กถึงวัยผู้ใหญ่ **2)** อยู่ไม่นิ่ง (hyperactivity) ในวัยเด็กจะแสดงออกด้วยพฤติกรรมที่ซุกซนมากกว่าปกติ ชอบเล่นแรง นั่งอยู่กับที่ไม่ได้นาน เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่วัยรุ่นอาการอยู่ไม่นิ่งมักจะลดลง เหลือเพียงอาการหยุกหยิก หรือชอบขยับตัวหรือแขนขา และ **3)** หุนหันพลันแล่น (impulsivity) ผู้ป่วยจะแสดงออกด้วยอาการใจร้อน ใจง่าย ขาดการยั้งคิด อดทนรอคอยไม่ค่อยได้ และชอบพูดแทรกในขณะที่ผู้อื่นกำลังสนทนากันอยู่ เป็นต้น ซึ่งจะกระทบต่อการดำรงชีวิต การเรียนรู้ และการเข้าสังคม [22, 23]

5.1.1 พยาธิสรีรวิทยา

พยาธิสรีรวิทยาของโรคสมาธิสั้นเกิดจากความผิดปกติของระบบสารสื่อประสาทในสมอง ได้แก่ โดปามีน (dopamine หรือ DA) และ GABA ลดลง สารสื่อประสาท DA ใช้สำหรับการส่งสัญญาณประสาทในสมองส่วนเวนทราลเทกเมนทาล (ventral tegmental area) ทำหน้าที่สำคัญในวงจรให้รางวัล (reward circuit) และการเรียนรู้จดจำ ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นพบว่ามีระดับ DA ต่ำ จึงทำให้เกิดความบกพร่องด้านทักษะการคิด และแรงจูงใจ ปริมาณ GABA และปริมาณการแสดงของ $GABA_A$ receptor ในสมองผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีน้อยลง เป็นผลให้เซลล์ประสาทในสมองหลายส่วนทำงานมากผิดปกติ จึงทำให้ผู้ป่วยขาดการยั้งคิด และขาดสมาธิ นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาตรของเนื้อสมองส่วนหน้า (frontal lobe) และสมองส่วนขมับ (temporal lobe) ของผู้ป่วยน้อยกว่าคนปกติในวัยเดียวกัน และอาจพบความผิดปกติของขนาดและการทำงานของสมองส่วนพรีฟรอนทอลคอร์เท็กซ์ (pre-frontal cortex) พาโรเอทัล คอร์เท็กซ์ (parietal cortex) ทาลามัส (thalamus) เบซัลแกงเกลีย (basal ganglia) และ ซีรีเบลลัม (cerebellum) ได้ [23–25]

5.1.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

การรักษาโรคสมาธิสั้นต้องอาศัยการรักษาแบบผสมผสาน (multimodal management) โดยประกอบด้วยทำให้ความรู้และคำแนะนำ วิธีการช่วยเหลือแก่ผู้ปกครองและ

ผู้ป่วย การปรับพฤติกรรม และการใช้ยา โดยยาทางเลือกรายแรก (first-line) คือยากระตุ้นประสาทส่วนกลาง (central nervous system stimulants) ที่ออกฤทธิ์เพิ่มระดับสารสื่อประสาท DA ในสมอง ได้แก่ ยาเมทิลเฟนิเดต (methylphenidate) เมื่อระดับสารสื่อประสาท DA เพิ่มขึ้นผู้ป่วยจะมีสมาธิดีขึ้น สามารถลดอาการอยู่ไม่นิ่งและหุนหันพลันแล่นได้ ผลข้างเคียงของยาเมทิลเฟนิเดต ที่พบได้บ่อย ได้แก่ เบื่ออาหาร น้ำหนักตัวลด ปวดศีรษะ และนอนไม่หลับ นอกจากนี้ยังมียาทางเลือกคือ ยาอะโทม็อกซีทีน (atomoxetine) ที่มีฤทธิ์เพิ่มสารสื่อประสาทนอร์อะดรีนาลีน (noradrenaline) ในสมอง แต่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นน้อยกว่ายาทางเลือกรายแรก [23]

5.1.3 แมกนีเซียมในโรคสมาธิสั้น

รายงานการศึกษาในระดับคลินิกในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น จำนวน 4,772 ราย พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติกับการเกิดโรคสมาธิสั้น นอกจากนี้ระดับ Mg^{2+} ในเซลล์และในเส้นผมก็ต่ำกว่าระดับปกติและต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ บ่งชี้ว่าอาจมีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น [26, 27] เมื่อศึกษาอิทธิพลของระดับ Mg^{2+} ในร่างกายต่อความรุนแรงของอาการแสดงในโรคสมาธิสั้น พบว่าผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นที่มีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายจะมีระดับอาการขาดสมาธิและอาการอยู่ไม่นิ่งที่รุนแรงกว่า ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นที่มี Mg^{2+} ในร่างกายอยู่ในระดับปกติอย่างมีนัยสำคัญ [28] การศึกษาในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นวัยเด็ก จำนวน 90 ราย ในระยะเวลา 2 ถึง 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทิลเฟนิเดต ร่วมกับการเสริม Mg^{2+} ให้ผลทางการรักษาโดยลดอาการขาดสมาธิ อาการอยู่ไม่นิ่ง และหุนหันพลันแล่นได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทิลเฟนิเดตเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญ [29, 30] การศึกษาในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นวัยเด็กจำนวน 189 ราย ในระยะเวลา 1 ถึง 6 เดือน โดยที่ผู้ป่วยทั้งหมดไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทิลเฟนิเดตหรืออะโทม็อกซีทีน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Mg^{2+} เสริม สามารถลดระดับอาการขาดสมาธิ อาการอยู่ไม่นิ่ง และอาการหุนหันพลันแล่นได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับระดับอาการก่อนได้รับ Mg^{2+} เสริมในผู้ป่วยรายเดียวกัน หรือเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย Mg^{2+} เสริม [31–33] ข้อมูลข้างต้นบ่งชี้ว่าภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติและภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายน่าจะเป็นปัจจัยส่งเสริมความรุนแรงของอาการแสดงในโรคสมาธิสั้น การทดลองใช้ Mg^{2+} ในการรักษาบ่งชี้ว่า Mg^{2+} น่าจะมีศักยภาพในการใช้รักษาผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นได้

กลไกการออกฤทธิ์ของ Mg^{2+} ในการลดอาการโรคสมาธิสั้นในมนุษย์ยังไม่มีการศึกษาวิจัยสมมุติฐานเบื้องต้น คือ Mg^{2+} มีบทบาทส่งเสริมการแสดงออกและการทำงานของ $GABA_A$ receptor เมื่อระดับ Mg^{2+} ในสมองของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจนมีระดับปกติ น่าจะมีผลเพิ่มการแสดงออก และส่งเสริมการทำงานของ $GABA_A$ receptor ทำให้เซลล์ประสาทกลับมาทำงานในระดับปกติ [11] จึงน่าจะมีส่วนในการลดอาการโรคสมาธิสั้นได้ อย่างไรก็ตามบทบาทของ Mg^{2+} ต่อระบบสารสื่อประสาท GABA และ DA ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นยังต้องมีการศึกษาวิจัย รวมถึงความปลอดภัยในการใช้ Mg^{2+} เพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นยังคงต้องมีการศึกษาวิจัยต่อไป

5.2 โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)

โรคอัลไซเมอร์ เป็นโรคระบบประสาทที่มีความเสื่อมถอยของเซลล์ประสาท (neuro degenerative disease) ที่พบได้มากที่สุด และมักพบในผู้สูงอายุ โดยมีการทำงานของสมองถดถอย นำไปสู่ความบกพร่องในด้านการรู้คิด ได้แก่ ความจำ การตัดสินใจ การวางแผนและบริหารจัดการ การใช้ภาษา และความสามารถในการรับรู้เกี่ยวกับสิ่งรอบตัว จะกระทบต่อความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวันและการเข้าสังคม

5.2.1พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดโรคนั้นมีหลายกลไก หนึ่งในกลไกสำคัญที่ยอมรับโดยแพร่หลายในปัจจุบัน คือการทำงานที่ผิดปกติของเอนไซม์อัลฟา-ซีเครเตส (α -secretase) และเบต้า-ซีเครเตส (β -secretase) ในภาวะปกติ α -secretase จะมีการทำงานที่เด่นกว่า β -secretase อย่างมาก แต่ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์พบว่า β -secretase จะมีการเพิ่มปริมาณ และมีการทำงานที่มากขึ้น ในขณะที่ α -secretase จะมีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การทำงานของ β -secretase จะทำการตัดโปรตีนต้นกำเนิดอะไมลอยด์ (amyloid precursor protein หรือ APP) บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท ได้เป็นโปรตีนอะไมลอยด์-เบต้า ($\text{amyloid-}\beta$ หรือ $\text{A}\beta$) ที่มีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ จึงทำให้ $\text{A}\beta$ จับกลุ่มรวมตัวกันเป็นก้อนผลึกอะไมลอยด์ (amyloid plaque) ที่ไม่ละลายน้ำและจะสะสมอยู่นอกเซลล์ประสาทในสมอง เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน และการอักเสบของเซลล์ประสาท ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่เหนี่ยวนำให้เซลล์ประสาทในสมองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ลดประสิทธิภาพการทำงาน และเสื่อมตายในที่สุด [34, 35]

5.2.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

การรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์นั้นจะมุ่งเน้นที่การดูแลรักษาเพื่อช่วยลดความบกพร่องทางการรู้คิด สนับสนุนให้ผู้ป่วยสามารถประกอบกิจวัตรประจำวัน และเข้าสังคมได้ [36, 37] โดยแบ่งเป็น

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological management) ได้แก่ การดูแลเรื่องกิจวัตรประจำวันและการฝึกทักษะการเข้าสังคม การดูแลปรับสิ่งแวดล้อมให้เหมาะสม การให้ความรู้กับผู้ดูแลและผู้ป่วย การฟื้นฟูผู้ป่วยสมองเสื่อมด้านกายภาพ การดูแลด้านพฤติกรรมและจิตบำบัด

การรักษาด้วยยา (pharmacological management) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ ยากลุ่มยับยั้งการทำลายสารสื่อประสาทอะซิติลโคลีน (acetylcholine esterase inhibitor) ในสมอง เช่น โดเนปีซิล (donepezil) กาแลนตามีน (galantamine) และ ไรวาสติกมีน (rivastigmine) เป็นต้น ใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยถึงรุนแรง และ ยากลุ่มยับยั้ง NMDA receptor (NMDA receptor antagonist) เพื่อลดการเกิดพิษต่อเซลล์ประสาทจากการกระตุ้นด้วย Glu ได้แก่ มีแมนทีน (meman

tine) และยาที่ใช้รักษาปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ และความผิดปกติทางจิต เช่น ยาต้านเศร้า (รายละเอียดของยาอธิบายในลำดับต่อไป ในหัวข้อ 5.7.2)

5.2.3 แมกนีเซียมไบโรคัลไซเมอร์

การบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกาย เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ การศึกษาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ จำนวน 1,112 ราย พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ และภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ [38] งานวิจัยในชั้นคลินิกบ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพร่อง Mg^{2+} ในสมองกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ โดยพบว่าใน CSF ของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่ยังมีชีวิต มีระดับ Mg^{2+} ต่ำกว่าระดับปกติอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้จากการศึกษาในเนื้อสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่เสียชีวิตแล้ว พบว่ามีระดับ Mg^{2+} ในเนื้อสมองน้อยกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญ [39] อย่างไรก็ตามการให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับยาที่ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ หรือ การให้ Mg^{2+} เสริมเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ กลับไม่แสดงผลในทางรักษาแต่อย่างใด อาจเพราะผู้ป่วยที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์มักจะมาพบแพทย์โดยมีการเสื่อมลงของระบบความจำ และ การใช้ความคิดในด้านอื่น ๆ จนมีผลกระทบต่อการดำเนินชีวิต พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในสมองของผู้ป่วยคือการเสื่อมตายของเซลล์ประสาทอาจไม่สามารถทำให้กลับมาดีขึ้นด้วยการเสริม Mg^{2+} [8, 39]

การศึกษาบทบาทของ Mg^{2+} ในกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคอัลไซเมอร์ในเซลล์ประสาท พบว่าระดับ Mg^{2+} ในเซลล์ประสาท มีอิทธิพลต่อเอนไซม์ β -secretase โปรตีน APP และ $A\beta$ โดยหากระดับ Mg^{2+} ในเซลล์ประสาทอยู่ในระดับปกติ การทำงานของ β -secretase จะอยู่ในระดับต่ำ โปรตีน APP จะอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท จึงมีระดับโปรตีน $A\beta$ ต่ำ ในทางตรงกันข้ามหากระดับ Mg^{2+} ในเซลล์ประสาทต่ำกว่าระดับปกติ การทำงานของ β -secretase จะเพิ่มขึ้น จึงลดปริมาณ APP บนเยื่อหุ้มเซลล์ แต่เพิ่มปริมาณ $A\beta$ และเหนี่ยวนำให้เซลล์ประสาทตาย [40] การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคอัลไซเมอร์พร้อมกับให้ Mg^{2+} เสริม โดยไม่ได้รับการรักษาด้วยยา พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริม สามารถยับยั้งการทำงานของ β -secretase เพิ่มการทำงานของกลไกการสลาย $A\beta$ และลดการสะสมของ $A\beta$ ในสมองได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มโรคอัลไซเมอร์ที่ไม่ได้รับ Mg^{2+} เสริม นอกเหนือจากนี้ Mg^{2+} ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และต้านภาวะเครียดออกซิเดชัน ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ [21, 41, 42] บ่งชี้ถึงความสำคัญของสมดุล Mg^{2+} ในเซลล์ประสาทในกลไกระดับเซลล์ของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้น Mg^{2+} จึงน่าจะมีศักยภาพในการใช้ป้องกันโรคอัลไซเมอร์ได้

5.3 โรควาร์กินสัน (Parkinson's disease)

โรควาร์กินสัน เป็นโรคความเสื่อมถอยของระบบประสาท ซึ่งพบได้บ่อยเป็นอันดับ 2 รองจากโรคอัลไซเมอร์ ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติทางการเคลื่อนไหว โดยมีลักษณะอาการเด่นของโรค 3

อาการ ได้แก่ อาการสั่นขณะพัก (resting tremor) อาการแข็งเกร็ง (rigidity) และอาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติอื่น ได้แก่ หน้าแข็ง พูดช้า เสียงค่อย น้ำลายไหล ขาดความสมดุลการทรงตัว เดินลำบาก เดินชอยเท้า หรือเท้าติดเวลาก้าวขา โรครพาร์กินสันแบ่งออกเป็น 5 ระยะตามระดับความรุนแรงของอาการ ได้แก่

ระยะที่ 1 มือข้างใดข้างหนึ่งสั่นตอนพัก ร่วมกับอาการปวดเมื่อยตามแขนและขา

ระยะที่ 2 อาการสั่นลามไปมืออีกข้าง เริ่มมีปัญหาการเดินที่ช้าลง หลังโค้งงอ

ระยะที่ 3 พูดลำบาก พูดช้าลง เสียงพูดเบา รวมถึงมีปัญหาการทรงตัว เดินชอยเท้า หรือก้าวขาไม่ออก ซึ่งอาจทำให้ล้มได้ง่าย

ระยะที่ 4 สั่นลดลง แต่จะเกร็งและเคลื่อนไหวได้ลำบาก หรือช้าลงกว่าเดิม พูดลำบาก พูดไม่ออก ไม่สามารถแสดงสีหน้า ต้องมีคนคอยดูแลใกล้ชิดป้องกันการหกล้ม

ระยะที่ 5 กล้ามเนื้อเกร็งแข็ง ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ มือเท้าหงิกหงอ ไม่มีการแสดงสีหน้า ไม่สามารถทานอาหารได้ ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ ทรวงอกเคลื่อนไหวได้น้อยลง และเสี่ยงต่อการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ

5.3.1 พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจากการเสื่อมตายของเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาท DA ในสมองบริเวณซับสแตนเชีย โนกรา พาคอมแพกตา (substantia nigra pars compacta) ทำให้ปริมาณสารสื่อประสาท DA ในสมองลดลง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในการเคลื่อนไหว สาเหตุการตายของเซลล์ประสาทโรครพาร์กินสันนั้นเชื่อว่าเกิดจากการได้รับสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ เช่น สารเอ็มพีทีพี (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro pyridine หรือ MPTP) ซึ่งเป็นสารพิษที่มีคุณสมบัติเป็นลิพอฟิลิก (lipophilic) คือมีส่วนโมเลกุลของสารประกอบที่ไม่มีขั้ว ละลายในน้ำได้ต่ำ แต่ละลายได้ดีในน้ำมัน ทำให้สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้อย่างรวดเร็ว และเข้าสู่เซลล์แอสโตรไซต์ ก่อนถูกเปลี่ยนสารเอ็มพีทีพีฟอส (1-methyl-4-phenyl-2,3-dihydropyridinium หรือ MPDP⁺) จากนั้น MPDP⁺ จะออกจากเซลล์แอสโตรไซต์ และเปลี่ยนเป็นสารเอ็มพีพีฟอส (methyl-4-phenylpyridinium ion หรือ MPP⁺) ที่มีรูปแบบทางเคมีคล้ายคลึงกับสารสื่อประสาท DA จึงถูกเซลล์ประสาทที่สร้าง DA นำเข้าเซลล์ โดยอาศัยการทำงานของโปรตีนโดพามีน ทรานสปอร์เตอร์ (dopamine transporter หรือ DAT) จากนั้น MPP⁺ จะเข้าไปจับและยับยั้งการทำงานขององค์ประกอบของระบบถ่ายทอดอิเล็กตรอน คือ คอมเพล็กซ์ วัน (complex I) ในไมโทคอนเดรีย จึงยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ ATP และเพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระกลุ่มที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบสำคัญ (reactive oxygen species หรือ ROS) ก่อให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทที่สร้าง DA [35]

ประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยโรครพาร์กินสันเกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิด เช่น ยีนที่เก็บรหัสพันธุกรรมของโปรตีนแอลฟา ซินิวคลีอิน (α -

synuclein หรือ α -Syn) นำสู่การสร้าง α -Syn ที่มากขึ้นจนจับกันเป็นก้อนมากผิดปกติ เรียกว่า เลวี่บอดี (Lewy bodies) สะสมในสมอง ลูกกลมรบกวนการทำงานของเซลล์ประสาท และนำไปสู่การเกิดโรคพาร์กินสันได้ [35] การสะสมของเลวี่บอดี ยังเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะสมองเสื่อมจากโรคเลวี่บอดี หรือโรคอัลไซเมอร์ อีกด้วย

5.3.2 เวชปฏิบัติการณ์การดูแลรักษาผู้ป่วย

เวชปฏิบัติการณ์การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในปัจจุบันคือการใช้ยา ดังรายละเอียดต่อไปนี้ [43]

1. ยาเลโวโดปา (levodopa) จัดเป็นยาหลัก และเป็นยาที่มีประสิทธิผลสูงที่สุดในการรักษาอาการพาร์กินสันในปัจจุบัน เมื่อยาเข้าสู่สมองจะถูกนำเข้าไปที่ปลายประสาทของเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาท DA จากนั้นยาเลโวโดปาจะถูกเปลี่ยนเป็น DA จึงมีฤทธิ์ในการเพิ่มระดับสารสื่อประสาท DA ในสมอง
2. ยาในกลุ่มกระตุ้นโปรตีนตัวรับ DA (dopamine agonists) เช่น พรามิเพกโซล (pramipexole) โรพินิโรล (ropinirole) โรติโกทีน (rotigotine) พิริเบดีล (piribedil) และโบรโมคริปทีน (bromocriptine) กลไกของยาจะออกฤทธิ์เลียนแบบการทำงานของ DA โดยการกระตุ้นโปรตีนตัวรับ DA โดยตรง จึงกระตุ้นของเซลล์ประสาทให้เกิดการทำงานมากขึ้น ทำให้อาการของผู้ป่วยพาร์กินสันบรรเทาลง
3. ยาในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์เอ็มเอโอ-บี (monoamine oxidase type B inhibitors หรือ MAO-B Inhibitors) เช่น เซเลจิลีน (selegiline) และ ราซาจิลีน (rasagiline) โดยยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เอ็มเอโอ-บี ซึ่งมีหน้าที่กำจัดสารสื่อประสาท DA ในสมอง ส่งผลให้มี DA คงค้างในสมองและบรรเทาอาการพาร์กินสันได้
4. ยาในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์ซีโอเอ็มที (catechol-o-methyltransferase inhibitor หรือ COMT inhibitor) เนื่องจากเอนไซม์ซีโอเอ็มที ทำหน้าที่ทำลายยาเลโวโดปา ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ซีโอเอ็มทีจึงส่งผลให้มีระดับยาเลโวโดปาคงอยู่ในสมองเพื่อเปลี่ยนไปเป็น DA ต่อไป
5. ยาอะแมนตาดีน (amantadine) กลไกการออกฤทธิ์ของยาในการรักษาโรคพาร์กินสันยังไม่ทราบชัดเจน แต่สามารถลดอาการสั่น การแข็งเกร็ง การเคลื่อนไหวช้า แต่ประสิทธิภาพไม่มากและให้ผลชั่วคราว

5.3.3 แมกนีเซียมในโรคพาร์กินสัน

การศึกษาบทบาทของ Mg^{2+} ในเซลล์ประสาทที่สร้าง DA ที่ได้รับการบ่มด้วย MPP⁺ เพื่อศึกษาผลกระทบต่อการเกิดโรคพาร์กินสันระดับเซลล์ พบว่า Mg^{2+} มีอิทธิพลในการเพิ่มปริมาณ ATP ลดการสร้าง ROS ลดภาวะเครียดออกซิเดชัน และลดการตายของเซลล์ประสาทที่ได้รับ MPP⁺ อย่างมีนัยสำคัญ [44] นอกจากนี้ Mg^{2+} ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งการรวมตัวของโปรตีน α -Syn

จึงลดการสะสมของเลวี บอดี [45] บ่งชี้ว่า Mg^{2+} น่าจะมีศักยภาพในการยับยั้งกลไกการเกิดโรคพาร์กินสันระดับเซลล์

การวิจัยในสัตว์ทดลองโดยให้อาหารที่มีปริมาณ Mg^{2+} ต่ำอย่างต่อเนื่องจนเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ และเกิดภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย พบว่าสัตว์ทดลองมีความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวคล้ายคลึงกับในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคพาร์กินสันด้วยสาร MPTP เมื่อศึกษาสมองของสัตว์ทดลองทั้ง 2 กลุ่ม ก็พบว่าการตายของเซลล์ประสาทที่สร้าง DA ในสมองคล้ายคลึงกัน [46] การศึกษาผลของการให้ Mg^{2+} เสริมในการป้องกันโรคพาร์กินสันในสัตว์ทดลอง โดยให้ Mg^{2+} เสริมติดต่อกัน 3 สัปดาห์ จากนั้นจึงให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับการฉีด MPTP ในสัปดาห์ที่ 4 ผลการศึกษาพบว่า Mg^{2+} มีฤทธิ์ป้องกันอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหว ลดภาวะเครียดออกซิเดชันในสมอง และลดการตายของเซลล์ประสาทที่สร้าง DA ในสมองอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับสัตว์ทดลองที่ได้รับ MPTP เพียงอย่างเดียว [47] ข้อมูลข้างต้นบ่งชี้ว่า Mg^{2+} มีศักยภาพในการป้องกันการเกิดโรคพาร์กินสันได้

ข้อมูลการศึกษาในมนุษย์บ่งชี้ว่า การบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกายเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคพาร์กินสัน [10] การศึกษาในชั้นคลินิกพบว่าในเปลือกสมองใหญ่ เบซัลแกงเกลีย ก้านสมอง และ CSF ของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน มีปริมาณ Mg^{2+} ต่ำกว่าระดับปกติในคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ [48, 49] นอกจากนี้การวิเคราะห์สารพันธุกรรมของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน พบการกลายพันธุ์ของยีนที่เข้ารหัสพันธุกรรมของโปรตีนเอสแอลซี 41 เอ 1 (solute carrier family 41 member 1 หรือ SLC41A1) และ TRPM7 ซึ่งโปรตีนทั้ง 2 ชนิดนี้มีหน้าที่ขนส่ง Mg^{2+} ในเซลล์ประสาท การกลายพันธุ์ของ SLC41A1 และ TRPM7 จึงน่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคพาร์กินสันในมนุษย์ [50–53] รายงานผู้ป่วยก่อนหน้านี้บ่งชี้ว่า ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำอย่างรุนแรงเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวเหมือนในโรคพาร์กินสันได้ สืบเนื่องจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสัน โดยมีอาการสำคัญคือมีความผิดปกติในการเคลื่อนไหว เช่น อาการสั่นขณะพัก อาการแข็งเกร็ง เคลื่อนไหวช้า และอาการอื่น ๆ ที่เป็นลักษณะบ่งชี้ในโรคพาร์กินสัน เมื่อให้การรักษาด้วยยา co-beneldopa (levodopa + benserazide) กลับพบว่าไม่สามารถบรรเทาอาการความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวข้างต้นได้ จากการตรวจเพิ่มเติมจึงพบว่าผู้ป่วยมีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำอย่างรุนแรง แพทย์จึงทำการรักษาโดยให้ Mg^{2+} เสริม จนระดับ Mg^{2+} ในเลือดกลับมาอยู่ในระดับปกติพบว่าสามารถรักษาอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยให้ดีขึ้นได้ [54] อย่างไรก็ตามในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมักจะให้ Mg^{2+} เสริมในรูป MgO เพื่อรักษาอาการท้องผูกในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน แต่การศึกษาล่าสุดบ่งชี้ว่าการบริโภค MgO มีผลรบกวนการดูดซึมยา ليفโดปา และรบกวนการรักษาความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวในผู้ป่วย [55]

อย่างไรก็ตามการให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับยาหลักที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสันในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน พบว่า Mg^{2+} ไม่ได้มีผลเปลี่ยนแปลงอาการทางการเคลื่อนไหว และอาการทางระบบประสาทอื่น

ของผู้ป่วย ทั้งนี้อาจเนื่องจากพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในสมองของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นคือการเสื่อมตายของเซลล์ประสาทที่สร้าง DA อาจไม่สามารถรักษาได้ด้วย Mg^{2+} [8]

5.4 โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke)

โรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญทั่วโลก มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่อย่างน้อย 15 ล้านรายต่อปีทั่วโลก ในประเทศไทยมีผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 1,880 รายต่อปี ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีอัตราการเสียชีวิตประมาณ 1 ใน 3 อีกประมาณ 2 ใน 3 ที่รอดชีวิตก็มักจะพบความผิดปกติของระบบประสาทและมีภาวะทุพพลภาพ [56]

5.4.1 พยาธิสรีรวิทยา

เกิดจากลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดสมอง (cerebral vessels) โดยอาจจะเกิดจากเลือดในหลอดเลือดสมองมีการจับตัวกันเป็นลิ่มเลือด (thrombus) หรือสิ่งอุดตันที่หลุดลอยจากบริเวณอื่น (emboli) มาอุดตันในหลอดเลือดสมอง ส่งผลให้เนื้อเยื่อสมองขาด O_2 ขาดสารอาหาร หากเกิดการอุดตันเป็นเวลานานหลายชั่วโมง จะส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทในสมองบริเวณที่ได้รับเลือดจากหลอดเลือดที่อุดตันเนื่องจากขาดพลังงาน [35] ผู้ป่วยจะมีอาการวิงเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ สายตาพร่ามัว แขนขาอ่อนแรง ปากเบี้ยวพูดไม่ชัด เดินเซ ล้มพับ หรือหมดสติ

กลไกการตายของเซลล์ประสาทนั้น เกิดจากขาดพลังงานในสมอง และการกระตุ้นโปรตีนตัวรับ Glu บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทมากเกินไป เรียกภาวะเอ็กไซโททอกซิกซิตี (excitotoxicity) เนื่องจาก Glu เป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น ที่ถูกใช้มากที่สุดในระบบประสาทส่วนกลาง เมื่อมีการถ่ายทอดกระแสประสาท และมีการหลั่ง Glu จากเซลล์ก่อนจุดประสานประสาท และกระตุ้นเซลล์หลังจุดประสานประสาทแล้ว Glu จะต้องถูกนำออกจากจุดประสานประสาทโดยไว เพื่อป้องกันการกระตุ้นเซลล์ประสาทมากเกินไป โดยอาศัยการทำงานของเซลล์แอสโตรไซต์ ที่อยู่บริเวณจุดประสานประสาท ในการนำ Glu เข้าเซลล์ แต่ในภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ทำให้เซลล์แอสโตรไซต์เกิดการขาดพลังงานจึงไม่สามารถนำ Glu เข้าเซลล์ได้ Glu จึงคั่งค้างอยู่ในจุดประสานประสาท ทำให้เกิดการจับและกระตุ้นโปรตีนตัวรับ Glu เช่น NMDA receptor อย่างต่อเนื่อง เป็นผลให้ทำให้ Ca^{2+} ไหลเข้าเซลล์ประสาทมากกว่าปกติ การกระตุ้นตัวรับ Glu ยังส่งผลลดความเป็นขั้วทางไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท (depolarization) มีผลกระตุ้นช่องแคลเซียมที่ตอบสนองต่อศักย์ไฟฟ้า (voltage-dependent Ca^{2+} channel หรือ VDCC) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ จึงเพิ่มปริมาณ Ca^{2+} ไหลเข้าเซลล์ประสาทอีกทาง เมื่อ Ca^{2+} คั่งอยู่ในเซลล์ประสาทมากกว่าปกติ จะกระตุ้นเอนไซม์หลายชนิด เช่น เอนไซม์โปรตีเอส (protease) ที่มีฤทธิ์ในการสลายโปรตีนในเซลล์ เอนไซม์ฟอสโฟลิเพส (phospholipase) มีฤทธิ์สลายฟอสโฟลิพิดบนเยื่อหุ้มเซลล์และเยื่อหุ้มออร์แกเนลล์ (organelles) ภายในเซลล์ และเอนไซม์เอ็นโดนิวคลีเอส (endonuclease) จะมีฤทธิ์ทำลายพันธะในสายดีเอ็นเอ จึงส่งผลให้เซลล์ประสาทตาย การเพิ่มปริมาณ Ca^{2+} ในเซลล์ประสาทยังส่งผลให้ไมโทคอนเดรียทำงานผิดพลาด เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันเหนี่ยวนำให้เซลล์ประสาทตาย [35]

5.4.2 เวชปฏิบัติการณ์การดูแลรักษาผู้ป่วย

แพทย์ประเมินระดับอาการของผู้ป่วยและให้การช่วยชีวิตขั้นพื้นฐาน เช่น ประเมิน ABC (airway, breathing, circulation) และสัญญาณชีพ ทำทางเดินหายใจให้โล่ง ใส่ท่อช่วยหายใจเมื่อมีข้อบ่งชี้ หรือ ให้การรักษาด้วยออกซิเจน หากค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (peripheral oxygen saturation หรือ SpO₂) มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 94 เมื่อทำการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง หรือ เครื่องเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กสมอง และสามารถระบุได้ว่ามีภาวะหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน หากประเมินแล้วไม่มีข้อห้ามการรักษา แพทย์จะให้การรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือด (reversed tissue plasminogen activator หรือ rtPA) เช่น ยาอัลทีเพลส (alteplase) ทางหลอดเลือดดำ วิธีนี้จะได้ผลดีต้องทำภายในระยะเวลาสั้นกว่า 4.5 ชั่วโมง อาจพิจารณาให้ rtPA ทางหลอดเลือดแดง เป็นการให้ตัวยาสัมผัสกับลิ่มเลือดโดยตรง ในกรณีที่ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลช้าเกินกว่าจะรักษาด้วยการให้ rtPA ทางหลอดเลือดดำ และการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น เฮพาริน (heparin) เพื่อป้องกันการเกิดอาการซ้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดจากลิ่มเลือด นอกเหนือจากอาการทางระบบประสาท ก็ให้การรักษาตามอาการ [57]

5.4.3 แบนนิเซียมในโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน

การศึกษาระดับเซลล์เกี่ยวกับอิทธิพลของ Mg²⁺ ในภาวะเอ็กไซโททอกซิกซิติ ซึ่งเป็นกลไกที่ทำให้เซลล์ประสาทตายในโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน โดยเซลล์ประสาทจะได้รับการบ่มด้วย Glu ปริมาณสูงต่อเนื่อง เพื่อกระตุ้นภาวะเอ็กไซโททอกซิกซิติ ก่อนการเพิ่ม Mg²⁺ ในอาหารเลี้ยงเซลล์ประสาท พบว่า Mg²⁺ มีฤทธิ์ลดภาวะเอ็กไซโททอกซิกซิติ โดย Mg²⁺ มีฤทธิ์ต้านการทำงานของ Ca²⁺ ที่เพิ่มขึ้นภายในเซลล์ และช่วยรักษาระดับ ATP ในเซลล์ประสาทและแอสโตรไซต์ จึงลดการตายของเซลล์ประสาทได้อย่างมีนัยสำคัญ [58, 59]

การศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยการหนีบหรือผูกหลอดเลือดแดงมิดเดิล ซีรีบรัล (middle cerebral artery หรือ MCA) เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน และให้ Mg²⁺ เสริม 24 – 72 ชั่วโมง หลังจากการหนีบหรือผูกหลอดเลือด พบว่าสัตว์ทดลองที่มีภาวะหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน และได้รับ Mg²⁺ เสริม จะมีขนาดของบริเวณที่เซลล์ประสาทตายในเนื้อสมองน้อยกว่า มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่า มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทและการเคลื่อนไหวน้อยกว่า สัตว์ทดลองที่มีภาวะหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันแต่ไม่ได้รับ Mg²⁺ เสริม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [60–64] บ่งชี้ว่า Mg²⁺ น่าจะมีศักยภาพในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันได้

การศึกษาในมนุษย์จำนวน 262,071 ราย พบว่าการบริโภค Mg²⁺ ต่ำเป็นประจำ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน [65, 66] รายงานทางการแพทย์บ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันและภาวะระดับ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติ เชื่อว่าเมื่อ Mg²⁺ ในร่างกายต่ำลง จะส่งผลให้ NMDA receptor ในเซลล์ประสาทในสมองถูกกระตุ้นได้ง่ายมากขึ้น NMDA receptor จึงทำงานมากเกินไป ทำให้มี Ca²⁺ ไหลเข้าและค้างอยู่ในเซลล์ประสาท

มากกว่าปกติ และเหนียวทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาท [6, 67] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองพบว่าการรักษาโดยให้ Mg^{2+} เสริม ร่วมกับการให้ยาละลายลิ่มเลือด ในระยะ 3 ชั่วโมงแรกของการเกิดโรค มีผลลดอัตราการเสียชีวิต และลดความรุนแรงของความพิการได้อย่างมีนัยสำคัญ และการรักษาโดยให้ Mg^{2+} เสริม ร่วมกับยาการให้ยาละลายลิ่มเลือด ภายใน 1 ชั่วโมงแรกของการเกิดโรค สามารถรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพถึงร้อยละ 72 [42, 68] ในทางตรงกันข้าม ผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจำนวน 2,589 ราย โดยให้ $MgSO_4$ เสริม ในระยะ 12 และ 24 ชั่วโมงหลังจากการเกิดโรค กลับไม่แสดงผลทางรักษา แต่กลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับทางการเสริม Mg^{2+} มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย [69] บ่งชี้ว่า Mg^{2+} อาจจะมีศักยภาพในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันในมนุษย์ อย่างไรก็ตามการใช้ Mg^{2+} เพื่อการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันยังต้องมีการศึกษาวิจัยระดับคลินิกอีกมาก

5.5 สมอองบาดเจ็บบ (traumatic brain injury)

สมอองบาดเจ็บบ หมายถึง การเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมอง หรือ พบพยาธิสภาพในสมองจากหลักฐานเชิงประจักษ์ โดยมีสาเหตุจากแรงกระทำจากภายนอก ส่วนมากมักเกิดจากอุบัติเหตุ ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีอัตราการเสียชีวิตจากอุบัติเหตุจราจรสูงเป็นอันดับ 1 ของโลกคือ มีอัตราการเสียชีวิต 36.2 ราย ต่อประชากร 100,000 ราย รวมทั้งมีค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บในกะโหลกศีรษะ เป็นจำนวนกว่า 2,460 ล้านบาทต่อปี [70]

5.5.1 พยาธิสรีรวิทยา

เมื่อเกิดอุบัติเหตุหรือมีการกระทบที่รุนแรงต่อศีรษะ จะเกิดการฟกช้ำที่เยื่อหุ้มสมอง (meningeal contusion) เส้นใยประสาทในสมองซ้ำหรือฉีกขาด (axonal shearing) และมีการกระตุ้นเซลล์ไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ โดยเฉพาะเซลล์ไมโครเกลีย เมื่อถูกกระตุ้นจะมีการสร้างและหลั่งสารชักนำการอักเสบ (pro-inflammatory cytokine) เช่น อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin หรือ IL-6) IL-1 β , และ ทัมเมอร์ เนคโครซิส แฟคเตอร์ อัลฟา (tumor necrosis factor alpha หรือ TNF- α) นำสู่การอักเสบ ภาวะเครียดออกซิเดชัน และภาวะเอ็กไซโททอกซิกซิตี จึงเกิดการบาดเจ็บและการตายของเซลล์ประสาทในสมอง [71] ความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทขึ้นกับระดับการบาดเจ็บของสมอง

5.5.2 เวชปฏิบัติการณ์การรักษาผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะอย่างรุนแรง จะได้รับการตรวจวินิจฉัยจากทีมการแพทย์ฉุกเฉินของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง เพื่อการประเมินขั้นต้น และให้การช่วยเหลือฉุกเฉิน ตามแนวทางการรักษาของการช่วยฟื้นคืนชีพขั้นสูงสำหรับแพทย์ (advanced traumatic life support หรือ ATLS) และประเมินระดับการบาดเจ็บที่สมองเบื้องต้น สามารถจัดแบ่งระดับความรุนแรงได้โดยใช้ระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยบาดเจ็บเป็นพื้นฐานในการจัดแบ่งกลุ่ม ระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยบาดเจ็บ

สามารถตรวจประเมินได้ด้วยตารางกลาสโกว์ [72] การจัดแบ่งกลุ่มดังกล่าวประกอบด้วย ภาวะสมองบาดเจ็บไม่รุนแรง (mild traumatic brain injury) มีผลรวมจากตารางกลาสโกว์ 13–15 ภาวะสมองบาดเจ็บปานกลาง (moderate traumatic brain injury) มีผลรวมจากตารางกลาสโกว์ 9–12 และภาวะสมองบาดเจ็บรุนแรง (severe traumatic brain injury) มีผลรวมจากตารางกลาสโกว์ 3–8

ผู้ป่วยภาวะสมองบาดเจ็บไม่รุนแรง และไม่มีความเสี่ยง ทำการตรวจและให้การรักษาตามอาการ และให้ผู้ป่วยพักเพื่อสังเกตอาการ หากไม่มีอาการบ่งชี้ทางระบบประสาทและการเคลื่อนไหว ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านเพื่อพักฟื้นได้ [73]

ผู้ป่วยภาวะสมองบาดเจ็บปานกลาง ให้การรักษา เช่น การรักษาโดยการให้ออกซิเจน (O_2 therapy) การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ และทำการตรวจเพิ่มเติมด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง และปรึกษาประสาทศัลยแพทย์ [73]

ผู้ป่วยภาวะสมองบาดเจ็บรุนแรง ให้การรักษาโดยการใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube) และเครื่องช่วยหายใจ (ventilator) การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ ให้ยาลดความดันภายในกะโหลกศีรษะ เช่น แมนนิทอล (mannitol) ทำการตรวจเพิ่มเติมด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง และปรึกษาประสาทศัลยแพทย์ [73]

5.5.3 แบนนิเซียมในภาวะสมองบาดเจ็บ

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะเพื่อเป็นแบบจำลองภาวะสมองบาดเจ็บ พบว่าหลังจากเกิดภาวะสมองบาดเจ็บระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในสมองสัตว์ทดลองลดลงอย่างมีนัยสำคัญ [74] ระดับความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวและการสูญเสียความสามารถในการสร้างความจำมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ที่ลดลงในสมองสัตว์ทดลอง [75] สัตว์ทดลองที่ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะและได้รับ Mg^{2+} เสริมทางหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีผลลดความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวและการสร้างความจำอย่างมีนัยสำคัญ [76–79] บ่งชี้ถึงศักยภาพของ Mg^{2+} ในการใช้รักษาภาวะสมองบาดเจ็บในสัตว์ทดลอง

รายงานระดับคลินิกในผู้ป่วยภาวะสมองบาดเจ็บจำนวน 380 ราย พบว่าระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในสมองของผู้ป่วยลดลงกว่าระดับปกติอย่างมีนัยสำคัญ และพบความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างภาวะพร่อง Mg^{2+} ในสมอง และความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยภาวะสมองบาดเจ็บ [80–84] การศึกษาความปลอดภัยในการใช้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติในผู้ป่วยภาวะสมองบาดเจ็บรุนแรงจำนวน 38 ราย พบว่า Mg^{2+} มีความปลอดภัยในการใช้รักษาผู้ป่วย และเมื่อติดตามต่อเนื่องเป็นเวลา 3 ถึง 6 เดือนหลังการรักษาด้วย Mg^{2+} เสริม พบว่าไม่มีผลข้างเคียง เมื่อทำการตรวจทดสอบทางประสาทจิตวิทยา (neuropsychological test) ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงทางระบบประสาทจากการได้รับ Mg^{2+} เสริม [85, 86] การให้ Mg^{2+} ทางหลอดเลือด มีประสิทธิภาพในการลดภาวะเครียดออกซิเดชันในสมองผู้ป่วยสมองบาดเจ็บอย่างมีนัยสำคัญ [84, 87]

อย่างไรก็ตามการศึกษาในชั้นคลินิกเกี่ยวกับการให้ Mg^{2+} เสริมในผู้ป่วยสมองบาดเจ็บพบว่า การให้ Mg^{2+} เสริมในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในสมองมีผลให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น ลดการบาดเจ็บของเซลล์ประสาทได้ แต่ในผู้ป่วยที่มีระดับ Mg^{2+} ในร่างกายและในสมองปกติ การให้ Mg^{2+} เสริมกลับให้ผลการรักษาที่ไม่แน่นอน เนื่องจากพบว่า มีผลให้อาการผู้ป่วยภาวะสมองบาดเจ็บดีขึ้น ทรงตัว หรืออาจแย่ลง [87, 88] ดังนั้นการใช้ Mg^{2+} เพื่อการรักษาผู้ป่วยภาวะสมองบาดเจ็บยังต้องมีการศึกษาวิจัยระดับคลินิกอีกมาก

5.6 โรคลมเกรน (Migraine)

โรคลมเกรน เป็นโรคที่ก่อให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน (migraine headaches) คืออาการปวดศีรษะและอาจมีอาการทางระบบประสาทอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น คลื่นไส้ กลัวแสง วิงเวียนศีรษะ อาเจียน หรือ สายตาดูผิดปกติ แต่เป็นอาการที่ไม่ร้ายแรง เป็น ๆ หาย ๆ อย่างเรื้อรัง มักพบในวัยเจริญพันธุ์ พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และมักพบในผู้ที่มีความเครียดทางอารมณ์และจิตใจสูง [89–91] โรคลมเกรนถูกจัดออกเป็น 2 กลุ่มโดย The International Classification of Headache Disorders (ICHD) ได้แก่

1. ไมเกรนที่ไม่มีอาการนำมาก่อน (migraine without aura) ลักษณะอาการคือ ปวดศีรษะข้างเดียว ปวดตื้อ ๆ ตามจังหวะชีพจร อาจรุนแรงถึงขั้นรบกวนชีวิตประจำวันได้ อาจมีอาการกลัวแสงจ้า คลื่นไส้ และ อาเจียน
2. ไมเกรนร่วมกับมีอาการนำมาก่อน (migraine with aura) เช่น สายตามองเห็นผิดปกติ ชาหรืออ่อนแรงข้างเดียว พูดลำบาก ก่อนจะมีอาการปวดศีรษะ โดยอาการนำอาจเริ่มและคงอยู่ก่อนมีอาการปวดศีรษะประมาณ 5 นาทีขึ้นไป

5.6.1 พยาธิสรีรวิทยา

ในปัจจุบันนี้เชื่อว่าโรคลมเกรนเกิดจากหลายสาเหตุ และมีกลไกแตกต่างกัน อาจเกิดจากการขยายตัว หรือหดตัวของหลอดเลือดในสมองอย่างผิดปกติ เกิดจากความผิดปกติของสารสื่อประสาทในสมอง หรือมีความผิดปกติในการส่งสัญญาณผ่านจุดประสานประสาท ดังนี้ [89–91]

1. พันธุกรรม พบว่ามีการผิดปกติของยีน *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A*, และ *KCNK18* ที่สัมพันธ์กับโรคลมเกรน และสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้
2. หลอดเลือดในสมอง เกิดจากหลอดเลือดในสมองมีการหดตัวมากและขยายตัวมากแต่ไม่สัมพันธ์กัน
3. ความผิดปกติในก้านสมอง โดยพบว่าดอร์ซัล ราเฟ นิวรอน (dorsal raphe neuron) ในก้านสมองถูกกระตุ้นและมีทำงานมากผิดปกติในระหว่างที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน เชื่อว่าเซลล์ประสาทบริเวณนี้น่าจะเป็นจุดเริ่มต้นของอาการปวดศีรษะไมเกรน
4. ความผิดปกติของสมองส่วนเมดัลลา (medulla oblongata) ในการสร้างและหลั่งสารสื่อ

ประสาท เช่น ซับสแตนซ์พี (substance p) มากไป จึงเหนียวนำไปให้เกิดอาการอักเสบ และอาการปวด ในช่วงที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรน

5. สารสื่อประสาทเซโรโทนิน (serotonin) ในสมองถูกสร้าง และหลั่งออกมามากเกินไปจึงนำไปสู่อาการปวดศีรษะไมเกรน

6. ระบบสารสื่อประสาท DA ในสมองผู้ป่วยมีการสร้างและหลั่ง DA มากผิดปกติ ร่วมกับเซลล์ประสาทของผู้ป่วยมีความไวต่อการกระตุ้นสารสื่อประสาท DA มากกว่าคนปกติ

7. ระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) มีการกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกและสัมพันธ์กับอาการปวดศีรษะไมเกรน

ปัจจัยที่กระตุ้นอาการปวดศีรษะไมเกรน เช่น ความเครียด การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน หรือภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ก็มีผลกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก และนำไปสู่อาการปวดศีรษะไมเกรนได้

5.6.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วย

การรักษาผู้ป่วยโรคไมเกรน จำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยยา การสืบหาและหลีกเลี่ยงปัจจัยที่กระตุ้นอาการปวดศีรษะไมเกรน [91, 92] คือ

1. ยาหลักเมื่อมีอาการปวดศีรษะไมเกรน คือ ยาแก้ปวดทั่วไปได้แก่ ยาอะเซตามิโนเฟน (acetaminophen) หรือที่รู้จักในชื่อยาพาราเซตามอล (paracetamol) และกลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs หรือ NSAIDs) ได้แก่ ไอบูโพรเฟน (Ibuprofen) ไดโคลฟีแนค โพแทสเซียม (diclofenac potassium) แอสไพริน (aspirin) และนาพรอกเซน (naproxen)

2. ยาที่ใช้เพื่อป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน ในกรณีที่มีอาการกำเริบบ่อย ครอบคลุมการทำงาน และการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น โพรพรานอลอล (propranolol) เมโทโพรลอล (metoprolol) นาโดลอล (nadolol) อะมิทริปไทลีน (amitriptyline) นอร์ทริปไทลีน (nortriptyline) โทพิรามัท (topiramate) แคนดีซาร์แทน (candesartan) กาบาเพนติน (gabapentin) โบ툴ินัมท็อกซิน เอ (botulinum toxin A) และฟลูนาไรซีน (flunarizine)

3. ยาที่ใช้เพื่อรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนที่มาแผนกฉุกเฉิน คือ โปรคลอเปอราซีน (prochlorperazine) คลอร์โพรมาซีน (chlorpromazine) ฮาโลเพอริดอล (haloperidol) เมโทโคลพราไมด์ (metoclopramide) คีโตโรแลค (ketorolac) ไดโคลฟีแนค (diclofenac) แมกนีเซียมซัลเฟต (MgSO₄) โซเดียมวัลโพรเอต (sodium valproate) และ เดกซาเมทาโซน (dexamethasone)

4. การสืบหาปัจจัยกระตุ้นที่เป็นสาเหตุของการปวดศีรษะไมเกรน และหลีกเลี่ยงสิ่งนั้น เช่น เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ อาหารบางประเภท เช่น ซีส และ ผงชูรส ความหิว การนอนน้อย ความเครียด แสงจ้า แสงไฟกระพริบ หรือ เสียงดัง เป็นต้น

5.6.3 แมกนีเซียมไบโรโคไมเกรน

ข้อมูลการสำรวจในมนุษย์พบว่าการบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าระดับที่ร่างกายต้องการต่อวัน เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคไมเกรน [89, 93] รายงานทางการแพทย์ในผู้ป่วยโรคไมเกรน จำนวน 746 ราย บ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ และระดับ Mg^{2+} ใน CSF ต่ำกว่าปกติ กับระดับอาการและความถี่ในการเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน [89, 94] เชื่อว่าเมื่อปริมาณ Mg^{2+} ในสมองลดลงกว่าปกติจะทำให้ NMDA receptor ในสมองทำงานมากเกินไป โดยเฉพาะสมองส่วนอะมิกดาลา (amygdala) ซึ่งเกี่ยวข้องกับพฤติกรรมด้านอารมณ์ของมนุษย์ จึงกระตุ้นภาวะทางอารมณ์และเพิ่มความเครียดในผู้ป่วย ก่อให้เกิดคลื่นไมเกรน (cortical spreading depression หรือ CSD) โดยเริ่มจากสมองส่วนอะมิกดาลา แล้วกระจายไปทั่วสมอง เกิดอาการนำของไมเกรน และการปวดศีรษะไมเกรน [10, 95] นอกจากนี้ Mg^{2+} ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ในสมอง ในผู้ป่วยไมเกรนที่มีระดับ Mg^{2+} ต่ำ จึงมีระดับไนตริกออกไซด์ในสมองเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ เป็นผลให้หลอดเลือดในสมองขยายตัวมากผิดปกติและนำไปสู่อาการปวดศีรษะไมเกรนได้ [8, 95] การศึกษาฤทธิ์ในการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ป่วยไมเกรนจำนวน 63 ราย โดยได้รับ Mg^{2+} จำนวน 31 ราย หรือยา sodium valproate จำนวน 32 ราย พบว่า Mg^{2+} มีฤทธิ์ป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนทัดเทียมกับยา sodium valproate [96] การศึกษาในชั้นคลินิกในผู้ป่วยจำนวน 157 ราย ซึ่งมีอาการปวดศีรษะไมเกรนและมีระดับความเจ็บปวดที่ 8–9 (ระดับสูงสุดคือ 10) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม โดยให้การรักษาด้วย Mg^{2+} จำนวน 61 ราย ให้ยา prochlorperazine จำนวน 52 ราย และให้ยา metoclopramide จำนวน 44 ราย พบว่า เมื่อผ่านไป 30 นาที ระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ลดลงเท่ากันที่ระดับ 5 [97] การศึกษาฤทธิ์ของ Mg^{2+} ในการป้องกันและรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ป่วยจำนวน 193 ราย พบว่า Mg^{2+} มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยในการใช้ป้องกัน และรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ป่วยโรคไมเกรน [98–100] ในแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและการรักษาปวดศีรษะไมเกรน ฉบับสมบูรณ์ 2565 แนะนำให้ใช้ Mg^{2+} ในรูป $MgSO_4$ (ขนาด 1–2 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำ) เป็นทางเลือกในแนวทางการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนในภาวะฉุกเฉิน [92] ข้อมูลข้างต้นนี้บ่งชี้ถึงศักยภาพของ Mg^{2+} ในการป้องกัน และรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนในมนุษย์

5.7 โรคซึมเศร้า (Depression)

โรคซึมเศร้า เป็นโรคที่ทำให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติด้านอารมณ์ ด้านความคิด ด้านแรงจูงใจ ด้านร่างกาย และด้านพฤติกรรม เกิดจากทัศนคติในเชิงลบอัตโนมัติของผู้ป่วยที่มีต่อตนเอง และสิ่งแวดล้อมรอบตัว ในลักษณะเนื้อหาความคิดที่บิดเบือน จึงมีการแสดงออกโดยการดำเนินชีวิต และลงโทษตนเอง บางครั้งอาจมีพฤติกรรมก้าวร้าว หงุดหงิด โมโหง่าย แยกตัว คิดว่าตนเองไร้ค่า เบื่อหน่าย ขาดแรงจูงใจและสิ่งกระตุ้น สิ้นหวัง พยายามหลีกเลี่ยงจากสถานการณ์ต่าง ๆ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร นอนไม่หลับ สูญเสียความรู้สึกทางเพศ และอาจมีความคิดฆ่าตัวตาย

5.7.1 พยาธิสรีรวิทยา

ในปัจจุบันมีการเสนอทฤษฎีปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรคซึมเศร้า 3 กลุ่มปัจจัย คือ ปัจจัยด้านชีวภาพ (biological factors) ปัจจัยด้านจิตวิทยา (psychological factors) และ ปัจจัยทางด้านสังคม เศรษฐกิจและวัฒนธรรม (socioeconomic and cultural factors) ผู้เขียนจะขอยกเพียงปัจจัยทางด้านชีวภาพที่พบในโรคซึมเศร้า [101, 102] ดังนี้

1. ความผิดปกติของระบบสารสื่อประสาท คือ เซโรโทนิน DA และ นอร์อีพิเนเฟริน ในสมองของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะมีระดับต่ำกว่าปกติ ระบบสารสื่อประสาทเซโรโทนินมีหน้าที่ควบคุมความรู้สึกเจ็บปวด ความหิว ความอึด ความอยากอาหาร การนอนหลับ อารมณ์ทางเพศ และความรู้สึกสงบสุข ช่วยระงับความโกรธและความก้าวร้าว การขาดเซโรโทนินจึงทำให้เกิดความเครียด วิตกกังวล รู้สึกซึมเศร้า อยู่ไม่สุข โกรธง่าย หงุดหงิด และบางครั้งก็แสดงพฤติกรรมที่ก้าวร้าวรุนแรงได้ สารสื่อประสาท DA ที่มีหน้าที่ในวงจรการให้รางวัลในสมอง เมื่อขาดสารสื่อประสาท DA ผู้ป่วยจึงขาดความภูมิใจในตนเอง

2. ความผิดปกติของระบบฮอร์โมน ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะพบว่าระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) สูงกว่าปกติ บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีภาวะเครียดสูงเรื้อรัง นอกจากนี้ยังพบว่าระดับโกรทฮอร์โมน (growth hormone) และ ไทรอยด์ฮอร์โมน (thyroid hormone) มีระดับต่ำกว่าปกติ

3. ความผิดปกติของสมอง จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าจะมีพยาธิสภาพในสมองส่วนกลีบสมองส่วนหน้า (orbitofrontal cortex) ซิงกูเลต ไจรัส (cingulate gyrus และ เบซัลแกงเกลีย และยังพบว่ามีการทำงานที่มากผิดปกติของสมองส่วนอะมิกดาลา (amygdala) และ ฮิปโปแคมปัส

5.7.2 เวชปฏิบัติการณ์การรักษาผู้ป่วย

เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคซึมเศร้า และควรได้รับการรักษาด้วยยา ยาทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วย คือ ยาด้านเศร้าเอสเอสอาร์ไอ (selective serotonin reuptake inhibitors หรือ SSRIs) ยาจะออกฤทธิ์โดยการยับยั้งกระบวนการดูดกลับของเซโรโทนิน มีผลให้ปริมาณเซโรโทนินในสมองเพิ่มขึ้น เช่น ฟลูออกซิทีน (fluoxetine) ฟลูออกซามีน (fluvoxamine) เซอร์ทราลีน (sertraline) เอสซิตาโลแพรม (escitalopram) และ พาร็อกซีทีน (paroxetine)

ยาด้านเศร้ากลุ่มไตรไซคลิก (tricyclic antidepressants หรือ TCAs) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ช่วยเพิ่มระดับเซโรโทนินและนอร์อีพิเนเฟรินในสมอง เช่น อะมิทริปไทลีน (amitriptyline) อิมิพรามีน (imipramine) นอร์ทริปไทลีน (nortriptyline) โดยอาจพิจารณาใช้ร่วมกับยาด้านเศร้าเอสเอสอาร์ไอ ในการพยายามที่จะให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือ ให้เกิดความทนต่อยาได้ดีขึ้น อาจพิจารณาให้ยาเบนโซไดอะซีปีน (benzodiazepines) ในผู้ป่วยที่มีปัญหา

ความวิตกกังวล และนอนไม่หลับ หรือ ยาต้านอาการทางจิต (antipsychotics) ในผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย [103]

5.7.3 แมกนีเซียมไบโรคซิมเคร้า

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้อาหารที่มี Mg^{2+} ปริมาณต่ำต่อเนื่อง จนเหนียวนำไปให้เกิดภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายและในสมอง ส่งผลให้สัตว์ทดลองมีพฤติกรรมเหมือนสัตว์ทดลองที่ถูกเหนียวนำไปให้เกิดภาวะซึมเศร้า (depression-liked behavior) [104–106] และเมื่อให้การรักษาด้วยยาด้านเศร้าพาร็อกซีทีน มีผลให้อาการข้างต้นของสัตว์ทดลองดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ [106] การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนียวนำไปให้เกิดภาวะเครียดและซึมเศร้า และทำการรักษาโดยให้ Mg^{2+} เสริมอย่างเดียว พบว่า Mg^{2+} มีฤทธิ์ลดภาวะเครียดและซึมเศร้าในสัตว์ทดลองอย่างมีนัยสำคัญ [107, 108] ที่น่าสนใจคือ ฤทธิ์ต้านเศร้าของ Mg^{2+} จะหมดไป เมื่อสัตว์ทดลองที่เป็นโรคซึมเศร้าได้รับการยับยั้งการสร้างสารสื่อประสาทเซโรโทนิน [109] และ Mg^{2+} ยังมีฤทธิ์ต้านเศร้าในสัตว์ทดลองที่ตัดเทียบกับยาด้านเศร้าเอสเอสอาร์ไอ คือ ยาฟลูออกซิทีน [110] ข้อมูลข้างต้นบ่งชี้ว่าภาวะพร่อง Mg^{2+} เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะซึมเศร้า และ Mg^{2+} มีฤทธิ์ต้านเศร้าโดยน่าจะกระตุ้นระบบสารสื่อประสาทเซโรโทนินในสมองสัตว์ทดลอง นอกจากนี้ Mg^{2+} ยังออกฤทธิ์ต้านภาวะซึมเศร้าผ่านระบบสารสื่อประสาท Glu โดยสัตว์ทดลองที่มีภาวะเครียดและซึมเศร้าจะมีการแสดงออกของ NMDA receptor ในสมองส่วนอะมิกลาลาและฮิปโปแคมปัสเพิ่มขึ้น จึงทำให้สมองบริเวณนี้ทำงานมากขึ้นในภาวะซึมเศร้า เมื่อให้การรักษาโดย Mg^{2+} เสริม พบว่า Mg^{2+} มีฤทธิ์ลดการแสดงของ NMDA receptor ในสมองทั้ง 2 ส่วนนี้ในสัตว์ทดลองที่มีภาวะซึมเศร้า ให้กลับมาอยู่ในระดับเดียวกับสัตว์ทดลองปกติ และลดอาการของภาวะซึมเศร้าในสัตว์ทดลองได้ [107]

การศึกษาในมนุษย์จำนวน 8,894 ราย พบว่า การบริโภค Mg^{2+} ต่ำอย่างต่อเนื่อง มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญ [111] การศึกษาระดับ Mg^{2+} ในสมองผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ยังมีชีวิตอยู่ด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติก เรโซแนนซ์ ไมโครสโคปี พบว่าระดับ Mg^{2+} ในสมองผู้ป่วยมีค่าน้อยกว่าในสมองคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ [112] การศึกษานำร่องโดยใช้ Mg^{2+} ในรูป Mg^{2+} -glycinate ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โดยการรับประทานขนาด 125 – 300 มิลลิกรัม หลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น และก่อนนอน สามารถรักษาอาการซึมเศร้าให้ดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์ [113] การทดลองใช้ Mg^{2+} รักษาผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้า เทียบกับยาด้านเศร้าอิมิพรามิน เป็นเวลา 3 เดือน พบว่า Mg^{2+} มีฤทธิ์ต้านเศร้าที่ตัดเทียบกับยาด้านเศร้าอิมิพรามิน [114] การศึกษาในชั้นคลินิกล่าสุดในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจำนวน 60 ราย พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริม ร่วมกับยาด้านเศร้าเอสเอสอาร์ไอ (ยาฟลูออกซิทีน ยาฟลูออกซามีน หรือ ยาเซอร์ทราลิน) เป็นเวลา 6 ถึง 8 สัปดาห์ ให้ผลการรักษาดีกว่า การให้การรักษาด้วยยาด้านเศร้าเอสเอสอาร์ไอเพียงอย่างเดียว [115] ข้อมูลการศึกษาข้างต้นบ่งชี้ถึงศักยภาพของ Mg^{2+} ในการป้องกัน และบรรเทาอาการซึมเศร้าในมนุษย์

5.8 โรคลมชัก (Epilepsy)

โรคลมชัก เกิดจากการที่สมองส่วนใดส่วนหนึ่ง หรือทั้งหมดทำงานมากเกินไป ในช่วงระยะเวลา จะเกิดคลื่นไฟฟ้าของการชักขึ้นในสมองบริเวณที่ผิดปกติ และกระจายออกไปในบริเวณต่าง ๆ ของสมอง และกระตุ้นอาการชักของคนไข้ อาการชักจะแบ่งออกเป็น 4 รูปแบบ ตามรอยโรคในสมอง คือ 1) มีจุดกำเนิดคลื่นไฟฟ้าเฉพาะที่ 2) มีจุดกำเนิดคลื่นไฟฟ้าทั่วสมอง 3) ไม่ทราบจุดกำเนิดคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ 4) ไม่สามารถระบุชนิดอาการชักได้

5.8.1พยาธิสรีรวิทยา

กลไกระดับเซลล์สำคัญของโรคลมชักคือ การเกิดคลื่นไฟฟ้าของการชักขึ้น จากความผิดปกติของเซลล์ประสาทในสมอง โดยเกิดจากหลายสาเหตุ [35] คือ

1. ความผิดปกติในระบบสารสื่อประสาท เชื่อว่ามีการทำงานหรือการตอบสนองต่อระบบสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น เช่น Glu มากเกินไป และมีการทำงานหรือการตอบสนองต่อระบบสารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง เช่น GABA ต่ำกว่าระดับปกติ เซลล์ประสาทจึงมีการทำงานมากเกินไป นอกจากนี้ยังพบว่าระบบสารสื่อประสาท DA และเซโรโทนินทำงานลดลงในสมองผู้ป่วยโรคลมชักด้วย

2. ความผิดปกติของช่องไอออน สมดุลของไอออนทั้งภายในและภายนอกเซลล์ประสาทมีส่วนสำคัญในการรักษาศักย์ไฟฟ้าขณะพัก และกระทบต่อการเกิดศักย์ไฟฟ้าทำงานของเซลล์ประสาท หากศักย์ไฟฟ้าขณะพักลดความเป็นขั้วทางไฟฟ้า จะทำให้เซลล์ประสาทง่ายต่อการถูกกระตุ้น และสร้างศักย์ไฟฟ้าทำงานมากกว่าปกติ มีรายงานการกลายพันธุ์ของยีนที่เก็บรหัสพันธุกรรม ของช่องโพแทสเซียม (K^+ channel) คือ เคซีเอ็นคิว2 (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2 หรือ KCNQ2) และ เคซีเอ็นคิว3 (KCNQ3) ในผู้ป่วยโรคลมชัก ทำให้สมดุลโพแทสเซียมผิดปกติ และรบกวนการรักษาศักย์ไฟฟ้าขณะพักของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทในสมอง นอกจากนี้ยังมีรายงานการทำงานเพิ่มขึ้นของช่องแคลเซียมชนิด T-type Ca^{2+} channels ทำให้เซลล์ประสาทของผู้ป่วยโรคลมชักถูกกระตุ้นได้ง่ายและทำงานมากกว่าปกติ

3. การอักเสบในสมอง พบว่ามีระดับสารชักนำการอักเสบ คือ IL-6 และ TNF- α ในสมองของผู้ป่วยโรคลมชักมากกว่าระดับปกติ

5.8.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

ทำการชักประวัติ ตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การวิเคราะห์เลือดและ CSF ตรวจการทำงานของสมอง เช่น การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography หรือ EEG) และตรวจลักษณะทางกายภาพของสมอง เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography) แพทย์จะทำการวินิจฉัย โดยการจำแนกชนิดของอาการชัก (seizure type) จำแนกกลุ่มอาการโรคลมชัก (epileptic syndrome) ระบุบริเวณของสมองส่วนที่ถูกกระตุ้น (irritative zone) ค้นหาสาเหตุของอาการชัก จากนั้นแพทย์จะให้ยากันชัก โดยมีแนวทางการให้ยากันชักตามชนิดของอาการชัก เริ่ม

ยากันชักทีละชนิด โดยเริ่มจากยาขนาดน้อยและเพิ่มขนาดยาขึ้นช้า ๆ โดยอ้างอิงจากแนวทางการรักษาโรคลมชัก สำหรับแพทย์ ฉบับสมบูรณ์ 2564 [116] ดังนี้

อาการลมชักเฉพาะที่ (focal seizures) ยาที่ควรเลือกใช้ ได้แก่ [116]

1. ยาโซเดียมวัลโพรเอต (sodium valproate) มีฤทธิ์เพิ่มระดับสารสื่อประสาท GABA ในสมอง และอาจกีดการทำงานของช่องโซเดียมที่ตอบสนองต่อศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มเซลล์ (voltage-dependent Na^+ channel หรือ VDSC) และกีดการทำงานของ VDCC
2. ยาคาร์บามาซีปีน (carbamazepine) มีฤทธิ์ยับยั้ง VDSC และ VDCC
3. ยาฟีนobarบิทัล (phenobarbital) มีฤทธิ์เพิ่มระดับ GABA ในสมอง
4. ยาเฟนิโทอิน (phenytoin) มีฤทธิ์ยับยั้ง VDSC และ VDCC

อาการชักชนิดอื่น ๆ เช่น อาการลมชักเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizure) อาการชักสะดุ้ง (myo clonic seizure) อาการชักเหม่อ (absence seizure) และ อาการชักที่ไม่สามารถจำแนกชนิดของการชักได้ (unclassified seizure) เป็นต้น ใช้ยาโซเดียมวัลโพรเอต

นอกเหนือจากยากันชักข้างต้นนี้ ตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565 หัวข้อที่ 4.8.1 drugs used in the control of epilepsy ยังมียากันชักชนิดอื่น ได้แก่ MgSO_4 และยาที่ระบุว่าต้องใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านประสาทวิทยา คือ โคลนาซีแพม (clonazepam) ลาโมไตรจิน (lamotrigine) ลีวีทราซีแทม (levetiracetam) ไนตราซีแพม (nitrazepam) โทพิราเมท (topiramate) และ ไวกาบา ทริน (vigabatrin)

5.8.3 แมกนีเซียมในโรคลมชัก

เนื่องจากมียากันชักจำนวนมาก เช่น ในแนวทางการรักษาโรคลมชัก สำหรับแพทย์ ฉบับสมบูรณ์ 2564 มีรายชื่อยากันชักให้พิจารณาเลือกใช้ถึง 19 ชนิด [116] และมีการศึกษาฤทธิ์ในการรักษาอาการลมชักอย่างชัดเจน จึงทำให้การศึกษาผลของ Mg^{2+} ในการรักษาโรคลมชักอาจมีไม่มากนัก การศึกษาในสัตว์ทดลองโดยให้อาหารที่มี Mg^{2+} ต่ำอย่างต่อเนื่อง มีผลให้สัตว์ทดลองตอบสนองต่อสารเหนี่ยวนำการชักเพนทิลเตตราซอล (pentylenetetrazol หรือ PTZ) ซึ่งมีฤทธิ์กีดการทำงานของ GABA_A receptor โดยมีระดับความเข้มข้นของสาร PTZ ที่ทำให้ชักได้ (seizure threshold) น้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับอาหารที่มี Mg^{2+} ปกติอย่างมีนัยสำคัญ บ่งชี้ว่าการบริโภค Mg^{2+} ต่ำอย่างต่อเนื่องเหนี่ยวนำให้เกิดอาการชักง่ายขึ้น และเมื่อให้ Mg^{2+} เสริมแก่สัตว์ทดลองที่ได้รับอาหาร Mg^{2+} ต่ำ มีผลให้ความไวต่อสาร PTZ และมีค่าความเข้มข้นของ PTZ ที่ทำให้ชักกลับเป็นปกติ เทียบเท่ากับกลุ่มควบคุม [117] การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการลมชักโดยสาร PTZ พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริม ร่วมกับยาโซเดียมวัลโพรเอตในระดับความเข้มข้นต่ำและไม่มีฤทธิ์ระงับอาการชัก สามารถระงับอาการชักของสัตว์ทดลองทดเทียบกับยาโซเดียมวัลโพรเอตในระดับความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษาอาการลมชักได้ [118] บ่งชี้ว่า Mg^{2+} น่าจะออกฤทธิ์ในกลไกเดียวกันกับโซเดียมวัลโพรเอต การศึกษาในสัตว์ทดลองโดยการให้ Mg^{2+} เสริม โดยฉีดเข้าโพรงสมอง (intra-

และในภาคผนวก 2 หรืออาจเลือกรับประทานอาหารเสริม Mg^{2+} ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (ดังอธิบายในบทสรุปและข้อเสนอแนะ บทที่ 3)

การใช้ Mg^{2+} เพื่อการรักษาโรคหรือใช้ร่วมกับยาหลักเพื่อการรักษาโรคทางระบบประสาท ยังคงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยในระดับคลินิกอีกมาก ถึงแม้ข้อมูลข้างต้นที่ผู้เขียนเรียบเรียงไว้จะบ่งชี้ว่า Mg^{2+} มีศักยภาพในการรักษาโรคทางระบบประสาทหลายโรคก็ตาม แต่จำนวนงานวิจัยและจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยอาจจะยังมีไม่มากนัก จึงควรมีการศึกษาบทบาทและอิทธิพลของ Mg^{2+} ในการบรรเทาอาการหรือรักษาอาการของโรคทางระบบประสาทในอีกหลายประเด็น เช่น ในแง่ของระดับความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกัน กลุ่มอาการที่แตกต่างกัน หรือความปลอดภัยในการใช้ Mg^{2+} เพื่อการรักษาโรคทางระบบประสาท เป็นต้น เมื่อมีงานวิจัยที่มากพอ และ Mg^{2+} มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคทางระบบประสาทของมนุษย์ ในอนาคต Mg^{2+} อาจจะถูกบรรจุเข้าสู่แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคทางระบบประสาทของมนุษย์

เอกสารอ้างอิง

1. Tang Y, Nyengaard JR, De Groot DM, Gundersen HJ (2001) Total regional and global number of synapses in the human brain neocortex. *Synapse* 41(3): 258–273.
2. Sood AK, Handa R, Malhotra RC, Gupta BS (1993) Serum, CSF, RBC & urinary levels of magnesium & calcium in idiopathic generalised tonic clonic seizures. *Indian J Med Res* 98: 152–154.
3. Paoletti P, Bellone C, Zhou O (2013) NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 14(6):383–400.
4. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, Traynelis SF (2018) Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol* 150(8):1081–1105.
5. Shin HJ, Na HS, Do SH (2020) Magnesium and pain. *Nutrients* 12(8):2184. doi: 10.3390/nu12082184.
6. Verkhratsky A, Chvátal A (2020) NMDA Receptors in Astrocytes. *Neurochem Res* 45(1):122–133.
7. Furukawa Y, Kasai N, Torimitsu K. (2009) Effect of Mg^{2+} on neural activity of rat cortical and hippocampal neurons in vitro. *Magnes Res* 22(3):174S–181S.
8. Gröber U, Schmidt J, Kisters K (2015) Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 7(9):8199–8226.
9. Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle KT, Cherubini E (2012) The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *Neuroscientist* 18(5): 467–486.
10. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF (2018) The Role of magnesium in neurological disorders. *Nutrients* 10(6): 730. doi: 10.3390/nu10060730.
11. Möykkynen T, Uusi-Oukari M, Heikkilä J, Lovinger DM, Lüddens H, Korpi ER (2001) Magnesium potentiation of the function of native and recombinant

- GABA(A) receptors. *Neuroreport* 12(10): 2175–2179.
12. Kim YS, Yoon BE (2017) Altered GABAergic signaling in brain disease at various stages of life. *Exp Neurobiol* 26(3):122–131.
 13. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2002) Section 30.2, Each organ has a unique metabolic profile. *Biochemistry*. 5th edition. New York: W H Freeman
 14. Kinoshita PF, Leite JA, Orellana AM, Vasconcelos AR, Quintas LE, Kawamoto EM, Scavone C (2016) The Influence of Na⁺,K⁺-ATPase on Glutamate Signaling in Neurodegenerative Diseases and Senescence. *Front Physiol* 7:195. doi: 10.3389/fphys.2016.00195. eCollection 2016.
 15. Akkuratov EE, Westin L, Vazquez-Juarez E, de Marothy M, Melnikova AK, Blom H, Lindskog M, Brismar H, Aperia A (2020) Ouabain Modulates the Functional Interaction Between Na,K-ATPase and NMDA Receptor. *Mol Neurobiol* 57(10):4018–4030.
 16. Apell HJ, Hitzler T, Schreiber G (2017) Modulation of the Na⁺,K⁺-ATPase by magnesium ions. *Biochemistry* 56(7): 1005–1016.
 17. Pilotelle-Bunner A, Cornelius F, Sebban P, Kuchel PW, Clarke RJ (2019) Mechanism of Mg²⁺ binding in the Na⁺,K⁺-ATPase. *Biophys J* 96(9):3753–3761.
 18. Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, Huang C, Zhang L, Li B, Zhao X, Govindarajan A, Zhao MG, Zhuo M, Tonegawa S, Liu G (2020) Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron* 65(2):165–177.
 19. Serita T, Miyahara M, Tanimizu T, Takahashi S, Oishi S, Nagayoshi T, Tsuji R, Inoue H, Uehara M, Kida S (2019) Dietary magnesium deficiency impairs hippocampus-dependent memories without changes in the spine density and morphology of hippocampal neurons in mice. *Brain Res Bull* 144:149–157.
 20. Jia S, Liu Y, Shi Y, Ma Y, Hu Y, Wang M, Li X (2016) Elevation of brain magnesium potentiates neural stem cell proliferation in the hippocampus of young and aged mice. *J Cell Physiol* 231: 1903–1912.
 21. Li W, Yu J, Liu Y, Huang X, Abumaria N, Zhu Y, Huang X, Xiong W, Ren C, Liu XG, Chui D, Liu G (2014) Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer’s disease mouse model. *Mol Brain* 7: 65. doi: 10.1186/s13041-014-0065-y.
 22. Mousain-Bosc M, Siatka C, Bali JP. Magnesium, hyperactivity and autism in children. In: *Magnesium in the Central Nervous System*, Vink R and Nechifor M, eds, 2011, Adelaide: Adelaide University Press, 283–302.
 23. วิฐารณ บุญสิทธิ (2555) โรคสมาธิสั้น: การวินิจฉัยและรักษา. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 57(4): 373–386
 24. Edden RAE, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH (2012) Reduced GABA concentration in attention-deficit/

- hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 69(7):750–753.
25. Yuan H, Low CM, Moody OA, Jenkins A, Traynelis SF (2015) Ionotropic GABA and glutamate receptor mutations and human neurologic diseases. *Mol Pharmacol* 88(1):203–17.
 26. Effatpanah M, Rezaei M, Effatpanah H, Effatpanah Z, Varkaneh HK, Mousavi SM, Fatahi S, Rinaldi G, Hashemi R (2019) Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Psychiatry Res* 274:228–234.
 27. Huang Y, Zeng BY, Li DJ, Cheng YS, Chen TY, Liang HY, Yang WC, Lin PY, Chen YW, Tseng PT, Lin CH (2019) Significantly lower serum and hair magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder than controls: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 90:134–141.
 28. El Baza F, AlShahawi HA, Zahra S, AbdelHakim RA (2016) Magnesium supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Egypt J Med Hum Genet* 17, 63–70.
 29. Noorazar SG, Kalejahi P, Setayesh S, Amiri S, Yasamineh N (2021) The efficacy of magnesium supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder under treatment with methylphenidate: A randomized controlled trial. *CJMB* 8: 73–76
 30. Starobrat-Hermelin B, Kozielec T (1997) The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res* 10(2):149–156.
 31. Hemamy M, Pahlavani N, Amanollahi A, Islam SMS, McVicar J, Askari G, Malekahmadi M (2021) The effect of vitamin D and magnesium supplementation on the mental health status of attention-deficit hyperactive children: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 21(1):178. doi: 10.1186/s12887-021-02631-1.
 32. Mousain-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP (2004) Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr* 23: 545S–548S.
 33. Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP (2006) Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnes Res* 19: 46–52.
 34. Butterfield DA, Boyd-Kimball D (2018) Oxidative stress, amyloid- β peptide, and altered key molecular pathways in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 62(3): 1345–1367.
 35. Lomen-Hoerth C, Messing RO (2010) Nervous system disorders. In: *Pathophysiology of disease: An introduction to clinic* 6th edition, McPhee SJ, Hammer GD, eds, New York: The Mc Graw-Hill Companies, Inc., 141–182.

- model of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 15:3143–3153.
48. Bocca B, Alimonti A, Senofonte O (2006) Metal changes in CSF and peripheral compartments of parkinsonian patients. *J Neurol Sci* 248(1): 23–30.
 49. Hozumi I, Hasegawa T, Honda A (2011) Patterns of levels of biological metals in CSF differ among neurodegenerative diseases. *Journal of the neurological sciences* 303(1): 95–99.
 50. Kolisek M, Sponder G, Mastrototaro L (2013) Substitution p.A350V in Na⁺/Mg²⁺ exchanger SLC4 1 A1 , Potentially Associated with Parkinson's Disease Is a Gain-of-Function Mutation. *PLoS ONE* 8(8):e71096. doi:10.1371/journal.pone.0071096
 51. Yan Y, Tian J, Mo X (2011) Genetic variants in the RAB7L1 and SLC41A1 genes of the PARK16 locus in Chinese Parkinson's disease patients. *Int J Neurosci* 121(11): 632–636.
 52. Hermosura MC, Nayakanti H, Dorovkov MV (2005) A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *PNAS* 102(32): 11510–11515.
 53. Sturgeon M, Wu P, Cornell R (2016) SLC41A1 and TRPM7 in magnesium homeostasis and genetic risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neuromedicine* 1(9):23–28.
 54. Chua MPW, McLaughlin KM, Rochow SB (2007) Hypomagnesaemia induced Parkinsonism? *J R Coll Physicians Edinb* 37:202–204
 55. Miyae N, Yabe H, Nagai M (2023) Concomitant use of magnesium oxide significantly decreases absorption of levodopa preparations in patients with Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord* 9:100227. doi: 10.1016/j.prdoa.2023.100227. eCollection 2023.
 56. Saver JL (2010) Targeting the brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Pharmacotherapy* 30: 625–695.
 57. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข (2562) แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์ (ฉบับสมบูรณ์ 2562). กรุงเทพฯ, สถาบันประสาทวิทยา.
 58. Clerc P, Young CA, Bordt EA, Grigore AM, Fiskum G, Polster BM (2013) Magnesium sulfate protects against the bioenergetic consequences of chronic glutamate receptor stimulation. *PLoS One* 8(11):e79982. doi: 10.1371/journal.pone.0079982. eCollection 2013.
 59. Shindo Y, Yamanaka R, Hotta K, Oka K (2020) Inhibition of Mg²⁺ extrusion attenuates glutamate excitotoxicity in cultured rat hippocampal neurons. *Nutrients* 12(9):2768. doi: 10.3390/nu12092768.
 60. Izumi Y, Roussel S, Pinard E, Seylaz J (1991) Reduction of infarct volume by magnesium after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 11:1025–1030.
 61. Lee EJ, Ayoub IA, Harris FB, Hassan M, Ogilvy CS, Maynard KI (1999) Mexiletine and magnesium independently, but not combined, protect against permanent

- focal cerebral ischemia in Wistar rats. *J Neurosci Res* 58:442–448
62. Chung SY, Lin JY, Lin MC, Liu HM, Wang MF, Chung FC (2004) Synergistic efficacy of magnesium sulfate and FK506 on cerebral ischemia-induced infarct volume in gerbil. *Med Sci Monit* 10:105–108.
 63. Kinoshita Y, Ueyama T, Senba E, Terada T, Nakai K, Itakura T (2001) Expression of c-fos, heat shock protein 70, neurotrophins, and cyclooxygenase-2 mRNA in response to focal cerebral ischemia/reperfusion in rats and their modification by magnesium sulfate. *J Neurotrauma* 18:435–445.
 64. Lee EJ, Lee MY, Chang GL, Chen LH, Hu YL, Chen TY, Wu TS (2005) Delayed treatment with magnesium: reduction of brain infarction and improvement of electrophysiological recovery following transient focal cerebral ischemia in rats. *J Neurosurg* 102:1085–1093.
 65. Ohira T, Peacock JM, Iso H, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR (2009) Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 169(12):1437–1444.
 66. Larsson SC, Orsini N, Wolk A (2012) Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 95(2):362–366.
 67. Altura BT, Memon ZI, Zhang A, Cheng TP-O, Silverman R, Cracco RQ, Altura BM (1997) Low levels of serum ionized magnesium are found in patients early after stroke which result in rapid elevation in cytosolic free calcium and spasm in cerebral vascular muscle cells. *Neurosci Lett* 230(1), 37–40.
 68. Saver JL, Starkman S. Magnesium in clinical stroke. In: Magnesium in the Central Nervous System, Vink R and Nechifor M, eds, 2011, Adelaide: Adelaide University Press, 205–216.
 69. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S (2004) Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 363: 439–445.
 70. สุรกรานต์ ยุทธเกษมสันต์ (2561) เอกสารเผยแพร่ในขณะทำงานจัดทำแนวเวชปฏิบัติกรณีบาดเจ็บที่ศีรษะ. กรุงเทพฯ สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข.
 71. Hanscom M, Loane DJ, Shea-Donohue T (2021) Brain-gut axis dysfunction in the pathogenesis of traumatic brain injury. *J Clin Invest* 131(12):e143777. doi: 10.1172/JCI143777.
 72. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2(7872):81–84.
 73. ราชวิทยาลัยประสาทศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข (2562) แนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ. กรุงเทพฯ, บริษัท พรอสเพอริสพลัส จำกัด.
 74. Heath DL, Vink R (1999) Concentration of brain free magnesium following severe brain injury correlates with neurologic motor outcome. *J Clin Neurosci* 6: 505–509.
 75. Bareyre FM, Saatman KE, Helfaer MA, Sinson G, Weisser JD, Brown AL,

- McIntosh TK (1999) Alterations in ionized and total blood magnesium after experimental traumatic brain injury: relationship to neurobehavioral outcome and neuroprotective efficacy of magnesium chloride *J Neurochem*, 73: 271–280.
76. Vink R, O'Connor CA, Nimmo AJ, Heath DL (2003) Magnesium attenuates persistent functional deficits following diffuse traumatic brain injury in rats. *Neurosci Lett* 336(1):41–44.
77. Heath DL, Vink R (1997) Magnesium sulphate improves neurologic outcome following severe closed head injury in rats. *Neurosci Lett* 228(3):175–178.
78. van den Heuvel C, Vink R (2004) The role of magnesium in traumatic brain injury. *Clin Calcium* 14: 9–14.
79. Browne KD, Leoni MJ, Iwata A, Chen XH, Smith DH (2004) Acute treatment with MgSO₄ attenuates long-term hippocampal tissue loss after brain trauma in the rat. *J Neurosci Res* 77: 878–883.
80. Stippler M, Fischer MR, Puccio AM, Wisniewski SR, Carson-Walter EB, Dixon CE, Walter KA (2007) Serum and cerebrospinal fluid magnesium in severe traumatic brain injury outcome. *J Neurotrauma* 24(8):1347–1354.
81. Kahraman S, Ozgurtas T, Kayali H, Atabey C, Kutluay T, Timurkaynak E (2003) Monitoring of serum ionized magnesium in neurosurgical intensive care unit: preliminary results. *Clin Chim Acta* 334:211–215.
82. Memon ZI, Altura BT, Benjamin JL, Cracco RQ, Altura BM (1995) Predictive value of serum ionized but not total magnesium levels in head injuries. *Scand J Clin Lab Invest* 55: 671–677.
83. Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM, Girbes AR (2000) Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. *Crit Care Med* 28; 2022–2025
84. Cernak I, Savic VJ, Kotur J, Prokic V, Veljovic M, Grbovic D (2000) Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 17: 53–68.
85. Canavero S, Bonicalzi V, Narcisi P (2003) Safety of magnesium–lidocaine combination for severe head injury: the Turin Lidomag Pilot Study. *Surg Neurol* 60: 165–169.
86. Natale JE, Guerguerian A-M, Joseph JG, McCarter R, Shao C, Slomine B, Christensen J, Johnston MV, Shaffner DH (2007) Pilot study to determine the hemodynamic safety and feasibility of magnesium sulfate infusion in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 8: 1–9.
87. Sen AP, Gulati A (2010) Use of magnesium in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 7(1):91–99.
88. Cook NL, Corrigan F, van den Heuvel C. The role of magnesium in CNS injury. In: *Magnesium in the Central Nervous System*, Vink R and Nechifor M, eds,

- 2011, Adelaide: Adelaide University Press, 167–180.
89. Nattagh-Eshstivani E, Sani MA, Dahri M, Ghalichi F, Ghavami A, Arjang P, Tarighat-Esfanjani A (2018) The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches. *Biomed Pharmacother* 102:317–325.
 90. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S (2017) Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 97(2):553–622.
 91. เพชรไพลิน พงษ์บริบูรณ์. (2562) ไมเกรน: 3 มิติ(Migraine: 3D). วารสารวิชาการเภสัชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์
 92. ชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะ ภายใต้อสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย (2565) แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและการรักษาปวดศีรษะไมเกรน (ฉบับสมบูรณ์ 2565). กรุงเทพฯ, บริษัท ธนาเพรส จำกัด.
 93. Schoenen J, Sianard-Gainko J, Lenaerts M (1991) Blood magnesium levels in migraine. *Cephalalgia* 11: 97–99.
 94. Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A, Levine SR, Helpert JA, Welch KM (1989) Low brain magnesium in migraine. *Headache* 29: 590–593.
 95. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A, Yousefi M (2020) The role of magnesium in pathophysiology and migraine treatment. *Biol Trace Elem Res* 196(2):375–383.
 96. Karimi N, Razian A, Heidari M (2021) The efficacy of magnesium oxide and sodium valproate in prevention of migraine headache: a randomized, controlled, double-blind, crossover study. *Acta Neurol Belg* 121(1):167–173.
 97. Kandil M, Jaber S, Dharati Desai D, Cruz SN, Lomotan N, Ahmad U, Cirone M, Burkins J, McDowell M (2021) MAGraïne: Magnesium compared to conventional therapy for treatment of migraines. *Am J Emerg Med* 39:28–33.
 98. Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topçuoğlu MA (2001) Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 41(2):171–177.
 99. Esfanjani AT, Mahdavi R, Mameghani ME, Talebi M, Nikniaz Z, Safaiyan A (2012) The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. *Biol Trace Elem Res* 150(1-3):42–48.
 100. Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M (2008) The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 21(2): 101–108.
 101. Sadock BJ, Sadock VA (2003) Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences, clinical psychiatry 9 th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins:534–582
 102. Huda A (2005) Stressed and depressed. *Nature Medicine* 11:116–118
 103. คณะทำงานจัดทำแนวทางการจัดการโรคซึมเศร้าสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป ในสถานบริการระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข (2553) แนวทางการจัดการโรคซึมเศร้าสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปในสถานบริการระดับปฐมภูมิและ

พุดิยภุมิ. ศูนย์โรคซึมเศร้ำไทย โรงพยาบาลพระ
ศรึมหาโพธิ์

104. Singewald N, Sinner C, Hetzenauer A, Sartori SB, Murck H (2004) Magnesium-deficient diet alters depression and anxiety-related behavior in mice – influence of desipramine and *Hypericum perforatum* extract. *Neuropharmacology* 47: 1189–1197.
105. Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Kravchenko MS (2008) Depression-like and anxiety-related behaviour of rats fed with magnesium-deficient diet. *Zh Vyssh Nerv Dejat Im I P Pavlova* 58: 476–485.
106. Whittle N, Li L, Chen WQ, Yang JW, Sartori SB, Lubec G, Singewald N (2011) Changes in brain protein expression are linked to magnesium restriction-induced depression-like behavior. *Amino Acids* 40: 1231–1248.
107. Pochwat B, Szewczyk B, Sowa-Kucma M, Siwek A, Doboszewska U, Piekoszewski W, Gruca P, Papp M, Nowak G (2014) Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits. *Int J Neuropsychopharmacol* 17(3):393–405.
108. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kuæma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokraoniewicz B, Radziwoñ-Zaleska M, Opoka W, Czeka J, Pilc A, Nowak G (2008) Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. *Pharmacol Rep* 60: 588–589.
109. Poleszak E. Modulation of antidepressant-like activity of magnesium by serotonergic system. *J Neural Transm* 2007; 114: 1129–34.
110. Cardoso CC, Lobato KR, Binfare RW, Ferreira PK, Rosa AO, Santos AR, Rodrigues AL (2009) Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33, 235–242.
111. Tarleton EK, Littenberg B (2015) Magnesium intake and depression in adults. *J Am Board Fam Med* 28(2):249–256.
112. Iosifescu DV, Bolo NR, Nierenberg AA, Jensen JE, Fava M, Renshaw PF (2008) Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 63:1127–1134.
113. Eby GA, Eby KL (2006) Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 67: 362–370.
114. Barragan-Rodriguez L, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magn Res* 2008; 21: 218–23.
115. Nazarinasab M, Behrouzian F, Abdi L, Moghaddam AAS, Sadeghi S (2022) Investigating the effect of magnesium supplement in patients with major depressive disorder under selective

- serotonin reuptake inhibitor treatment. *J Family Med Prim Care* 11(12):7800–7805.
116. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ (2564) แนวทางการรักษาโรคลมชัก สำหรับแพทย์ ฉบับสมบูรณ์ 2564. กรุงเทพฯ, สถาบันประสาทวิทยา.
 117. Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Kravchenko MS (2007) Effect of magnesium chloride and magnesium L-aspartate on seizure threshold in rats under conditions of dietary magnesium deficiency. *Bull Exp Biol Med* 144: 214–216.
 118. Safar MM, Abdallah DM, Arafa NM, Abdel-Aziz MT (2010) Magnesium supplementation enhances the anticonvulsant potential of valproate in pentylenetetrazol-treated rats. *Brain Res* 1334: 58–64
 119. Oliveira LD, Oliveira RW, Futuro Neto Hde A, Nakamura-Palacios EM (2011) The role of magnesium sulfate in prevention of seizures induced by pentylenetetrazole in rats. *Arq Neuropsiquiatr* 69(2B): 349–355.
 120. Yary T, Kauhanen J (2019) Dietary intake of magnesium and the risk of epilepsy in middle-aged and older Finnish men: A 22-year follow-up study in a general population. *Nutrition* 58:36–39
 121. Guo X, Zhu Y, Ying C, Xu K, Hong Y (2023) The impact of serum magnesium and calcium on the risk of epilepsy: A mendelian randomization study. *CNS Neurosci Ther* 29(10):3062–3067.
 122. Oladipo, O.O., Ajala, M.O., Okubadejo, N., Danesi, M.A., Afonja, O.A., 2003. Plasma magnesium in adult Nigerian patients with epilepsy. *Niger Postgrad. Med. J.* 10, 234–237.
 123. Sinert R, Zehtabchi S, Desai S, Peacock P, Altura BT, Altura BM (2007) Serum ionized magnesium and calcium levels in adult patients with seizures. *Scand J Clin Lab Invest* 67, 317–326.
 124. Gupta SK, Manhas AS, Gupta VK, Bhatt R (1994) Serum magnesium levels in idiopathic epilepsy. *J Assoc Physicians India* 42: 456–457.
 125. Visudhiphan P, Visudtibhan A, Chiemchanya S, Khongkhatithum C (2005) Neonatal seizures and familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Pediatr Neurol* 33; 202–205.
 126. Siddiqui MA, Butt TK (2021) Role of intravenous magnesium sulphate in term neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in a low-income country: A randomised clinical trial. *J Coll Physicians Surg Pak* 30(7):817–820.
 127. Zou LP, Wang X, Dong CH, Chen CH, Zhao W, Zhao RY (2010) Three-week combination treatment with ACTH + magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: a 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China. *Clin Ther* 32; 692–700.
 128. Abdelmalik PA, Politzer N, Carlen PL (2012) Magnesium as an effective adjunct therapy for drug resistant seizures. *Can J Neurol Sci* 39(3):323–327.

บทที่ 5

แมกนีเซียมในระบบหัวใจ และหลอดเลือด (Magnesium in Cardiovascular System)

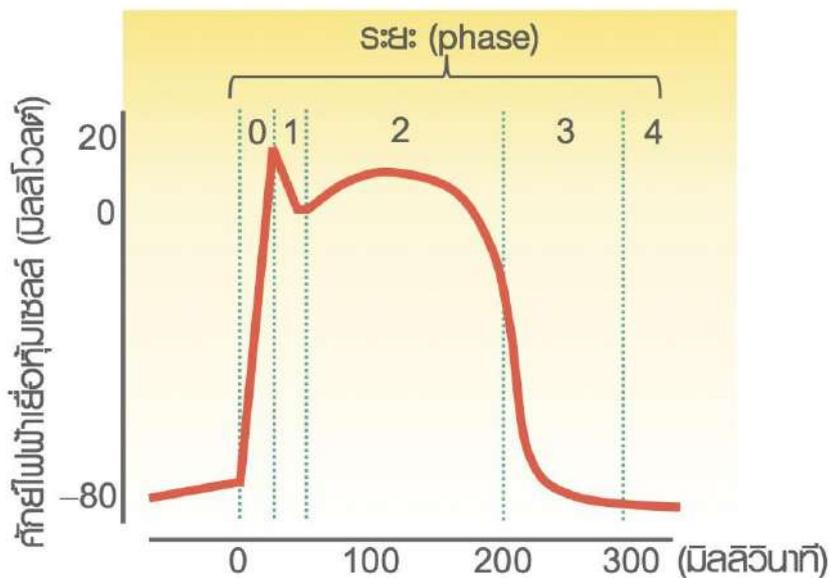
ระบบหัวใจ และหลอดเลือดมีหน้าที่สำคัญในการขนส่งเลือดไปยังอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย โดยมีหัวใจทำหน้าที่สร้างแรงดัน โดยเฉพาะหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle) ซึ่งมีกล้ามเนื้อหัวใจที่แข็งแรงสามารถสร้างแรงหดตัวได้มากเพื่อขับดันเลือดเข้าสู่ระบบหลอดเลือด หลอดเลือดแดงที่ต่อจากหัวใจจะช่วยเปลี่ยนการไหลของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจเป็นช่วง ๆ ตามจังหวะการหดตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ให้เป็นการไหลที่ต่อเนื่อง เพื่อส่งเลือดไปสู่อวัยวะทั่วร่างกาย ภายในหลอดเลือดมีองค์ประกอบ และปัจจัยสำคัญมากมายที่มีความจำเป็นต่อการทำงานของทุกเซลล์ในร่างกาย และมีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตของมนุษย์โดยตรง ได้แก่ 1) **สารอาหาร** เป็นแหล่งพลังงานสำคัญของทุกเซลล์ในร่างกาย 2) **แก๊ส O_2 และ CO_2** เพื่อใช้ในกระบวนการสันดาปพลังงานระดับเซลล์ และช่วยควบคุมสมดุลกรด-ด่างในร่างกาย 3) **อุณหภูมิ และ pH** มีความสำคัญโดยตรงต่อการคงรูปและทำงานของเอนไซม์ในร่างกาย 4) **ออสโมลาริตี** มีความสำคัญในการรักษาปริมาตรของเซลล์เม็ดเลือดแดง และทุกเซลล์ในร่างกายมนุษย์ 5) **น้ำ และ อิเล็กโทรไลต์** เช่น Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , และ Mg^{2+} มีความสำคัญต่อปริมาตรของเลือด รักษาศักย์ไฟฟ้าระยะพักของเยื่อหุ้มเซลล์ การขนส่งสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ รวมถึงการทำงานของกล้ามเนื้อและระบบประสาท เป็นต้น

การทำงานของหัวใจเป็นแบบอัตโนมัติเนื่องจากมีไซโนเอเทรียลโนด (sinoatrial node หรือ SA node) ซึ่งเป็นที่อยู่ของเซลล์คุมจังหวะ (pacemaker cell) สามารถสร้างศักย์ไฟฟ้าทำงาน (action potential) ได้ด้วยตัวเอง จากนั้นสัญญาณไฟฟ้านี้จะถูกส่งต่อไปยังเอเทรียโอเวนทริคิวลาร์โนด (atrioventricular node หรือ AV node) ซึ่งก็มีคุณสมบัติเป็นเซลล์คุมจังหวะเช่นกัน แต่ในภาวะปกติจะทำงานภายใต้อิทธิพลของ SA node จากนั้นสัญญาณไฟฟ้าจะถูกนำผ่านบันเดิล ออฟ ฮิส (bundle of His) ไปยังเพอร์คินจี ไฟเบอร์ (Purkinje fibers) และไปยังกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac muscle หรือ myocardium) เพื่อกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวต่อไป

1. แมกนีเซียมและหัวใจ

ศักย์ไฟฟ้าระยะพักของเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างมีค่าประมาณ -80 มิลลิโวลต์ ภายในเซลล์มีค่าเป็นลบเมื่อเทียบกับนอกเซลล์ เมื่อถูกกระตุ้นจะเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยจะลดการมีขั้วทางไฟฟ้า (depolarization) จาก -80 ไปที่ -70 มิลลิโวลต์ ซึ่งจะเป็นศักย์ไฟฟ้าที่จะกระตุ้นการทำงานของช่องโซเดียม (Na^+ channel) และเป็นการเริ่มของศักย์ไฟฟ้าทำงานของหัวใจ (cardiac action potential) ดังแสดงในรูปที่ 5-1 ศักย์ไฟฟ้าทำงานของหัวใจนั้นแบ่งออกเป็น 4 ระยะ คือ ระยะที่ 0 (phase 0) เกิดจากการเปิดของช่องโซเดียมจึงทำให้ Na^+ ไหลเข้าเซลล์อย่างรวดเร็ว

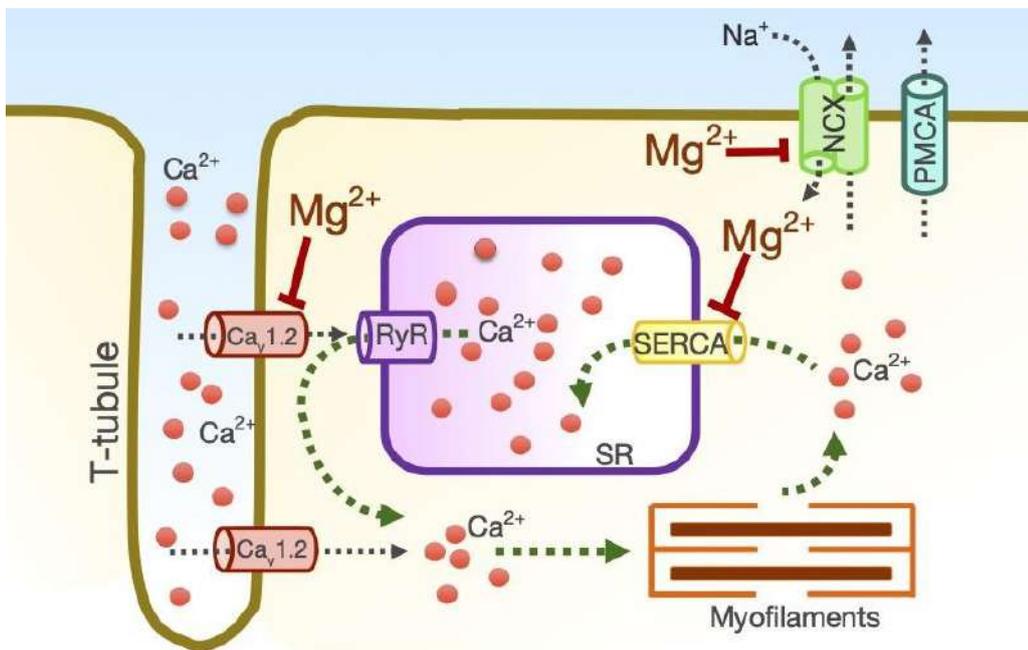
เนื่องจากเป็นช่องไอออนที่ยอมให้ Na^+ ไหลผ่านได้ง่ายและในปริมาณสูง จึงเป็นผลให้ค่าศักย์ไฟฟ้าด้านในเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีค่าเปลี่ยนแปลงจาก -70 มิลลิโวลต์ ไปเป็น $+20$ มิลลิโวลต์ อย่างรวดเร็ว แต่เนื่องจากช่องโซเดียมนี้เปิดและปิดอย่างรวดเร็ว จึงทำให้ระยะที่ 0 นี้ค่อนข้างสั้นมาก ระยะที่ 1 (phase 1) เกิดจากการเปิดและปิดอย่างรวดเร็วของช่องโพแทสเซียม (K^+ channel) จึงทำให้ K^+ ไหลออกจากเซลล์ เป็นผลให้ค่าศักย์ไฟฟ้าด้านในเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีค่าลดลง ระยะที่ 2 (phase 2) เกิดจากช่องแคลเซียม (Ca^{2+} channel) เปิด เป็นผลให้ Ca^{2+} ไหลเข้าเซลล์ ศักย์ไฟฟ้าจึงมีค่าเป็นบวกเพิ่มขึ้น และมีการคงระยะนาน เนื่องจากช่องแคลเซียมนี้เป็นชนิดที่เปิดนาน (long-lasting Ca^{2+} channel หรือ L-type Ca^{2+} channels หรือ LTCCs) Ca^{2+} ที่ไหลเข้าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจนี้จะ เป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ การที่ระยะที่ 2 นี้นานขึ้นเพื่อให้เกิดการกระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างได้ทั้งหมดและหดตัวพร้อม ๆ กัน เหมือนเป็นหน่วยเดียวกัน (syncytial contraction) ระยะที่ 3 (phase 3) เกิดจากการเปิดของช่องโพแทสเซียม ซึ่งเป็นคนละชนิดกับที่ทำงานในระยะ 1 เป็นผลให้ K^+ ไหลออกนอกเซลล์ ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์จึงกลับมามีค่าเป็นลบอีกครั้ง และระยะ 4 (phase 4) เมื่อช่องโพแทสเซียมจากระยะที่ 3 ปิดลง จึงทำให้ศักย์ไฟฟ้าเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจกลับเข้าสู่ระยะพักที่ -80 มิลลิโวลต์ [1]



รูปที่ 5-1 แสดงศักย์ไฟฟ้าทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์หัวใจห้องล่างซ้าย

เมื่อกล้ามเนื้อหัวใจถูกกระตุ้น สัญญาณไฟฟ้าจะกระจายไปทั่วเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจ ผ่านแกปจังก์ชัน (gap junction) และส่งลึกลงไปในใยกล้ามเนื้อผ่านหลอดทางขวาง (transverse tubule หรือ T-tubule) ก่อนจะกระตุ้นการทำงานของ LTCCs (ในระยะ 2 ของศักย์ไฟฟ้าทำงานของหัวใจ) ทำให้ Ca^{2+} ไหลเข้าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ Ca^{2+} บางส่วนจะไปจับและกระตุ้นโปรตีนตัวรับไรยาโนดิน (ryanodine receptor หรือ RyR) ที่อยู่บนซาโคพลาสมิกเรติคูลัม (sarcoplasmic reticulum หรือ SR) ซึ่งเป็นแหล่งสะสม Ca^{2+} ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ มีผลให้ Ca^{2+} ไหลออกจาก SR ผ่าน RyR

เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และมีผลเพิ่มปริมาณ Ca^{2+} ภายในเซลล์ เรียกกลไกนี้ว่า Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release ดังแสดงในรูปที่ 5-2 จากนั้น Ca^{2+} จะไปกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ จากนั้นจำเป็นต้องลดปริมาณ Ca^{2+} ในกล้ามเนื้อหัวใจเพื่อให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยอาศัย 3 กลไกหลักคือ การดึง Ca^{2+} ในเซลล์ส่วนมากกลับเข้าไปสะสมใน SR โดยอาศัยการทำงานของ ซาโคเอ็นโดพลาสมิกเรติคูลัม แคลเซียม-เอทีพีเอส (sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase หรือ SERCA) อีกส่วนจะถูกนำออกนอกเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโดยอาศัยการทำงานของตัวแลกเปลี่ยน โซเดียม-แคลเซียม ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger หรือ NCX) และปั๊มแคลเซียมบนเยื่อหุ้มเซลล์ (plasma-membrane Ca^{2+} ATPase หรือ PMCA) [2–5]



รูปที่ 5-2 กลไกกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ; SERCA, sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase; RyR, ryanodine receptor; SR, sarcoplasmic reticulum; NCX, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger; $\text{Ca}_v1.2$, L-type Ca^{2+} channel subunit

Mg^{2+} มีอิทธิพลต่อหัวใจทั้งระบบการนำไฟฟ้าหัวใจ (cardiac conduction system) และความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ (cardiac contractility) [6, 7] ดังรายละเอียดต่อไปนี้

Mg^{2+} ควบคุมศักย์ไฟฟ้าทำงานของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจในระยะที่ 0 และระยะที่ 3 โดยในระยะที่ 0 นั้น Mg^{2+} จะจับกับหน่วยซีเอวี 1.2 ($\text{Ca}_v1.2$) ของ LTCCs และยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่ LTCCs มีผลยับยั้งการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ LTCCs ลดความถี่ในการเปิด/ปิดของ LTCCs และลดปริมาณ Ca^{2+} ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ [8] ในระยะที่ 3 ของศักย์ไฟฟ้าทำงานของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ Mg^{2+} จะยับยั้งการทำงานของช่องโพแทสเซียมชนิดเปิด/ปิดช้า ลดการไหลของ K^+ ออกนอกเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ นอกจากนี้ Mg^{2+} ยังมีบทบาทควบคุมการทำงานของโซเดียม-โพแทสเซียมปั๊ม (Na^+/K^+ pump

หรือ Na^+/K^+ ATPase) (รายละเอียดในบทที่ 4) หากเกิดภาวะพร่อง Mg^{2+} จะเป็นผลให้ LTCCs และ ช่องโพแทสเซียมทำงานมากเกินไป แต่ Na^+/K^+ ATPase ทำงานน้อยลง เป็นผลให้เซลล์คุมจังหวะสร้าง สัญญาณไฟฟ้ามากจนเกินไปจนอาจนำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ [6, 7]

Mg^{2+} มีอิทธิพลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ เริ่มจากการควบคุมศักย์ไฟฟ้าทำงานของหัวใจโดยเฉพาะ ในระยะที่ 2 และระยะที่ 3 โดยในระยะที่ 2 นั้น Mg^{2+} จะมีความจำเพาะในการจับกับหน่วย $\text{Ca}_v1.2$ ของ LTCCs และยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่ LTCCs มีผลลดการไหลของ Ca^{2+} ผ่าน LTCCs เข้าสู่ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เพื่อป้องกันไม่ให้ Ca^{2+} ไหลเข้าสู่กล้ามเนื้อหัวใจมากเกินไป [8, 9] ช่วยรักษา สมดุล Ca^{2+} ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนในระยะที่ 3 นั้น Mg^{2+} ก็มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของช่อง โพแทสเซียม ชนิดเคไออาร์ 2.1 (Kir2.1), Kir2.2, kir3.1, และ Kir6.2 [6, 7] มีผลลดการไหลออกของ K^+ ออกนอกเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เพราะหากมีการไหลออกมากไปจะมีผลเพิ่มความเข้มข้น K^+ ภายนอกกล้ามเนื้อหัวใจ จะส่งผลให้ศักย์ไฟฟ้าระยะพักของเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจซึ่งเกิดจากไหล ออกของ K^+ ผ่านช่องโพแทสเซียมชนิดเปิดตลอดเวลา (K^+ leak channel) น้อยลง ศักย์ไฟฟ้าภาวะพัก ของเยื่อหุ้มกล้ามเนื้อหัวใจจะมีความเป็นลบน้อยลง และง่ายต่อการถูกกระตุ้น เป็นผลให้หัวใจทำงาน มากเกินไป ในกล้ามเนื้อหัวใจ Mg^{2+} ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SERCA มีผลลดการนำ Ca^{2+} กลับ เข้าสู่สมใน SR และยับยั้ง NCX มีผลลดการนำ Ca^{2+} ออกจากเซลล์ [5, 10–12] ควบคุมไม่ให้ กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวมากเกินไป

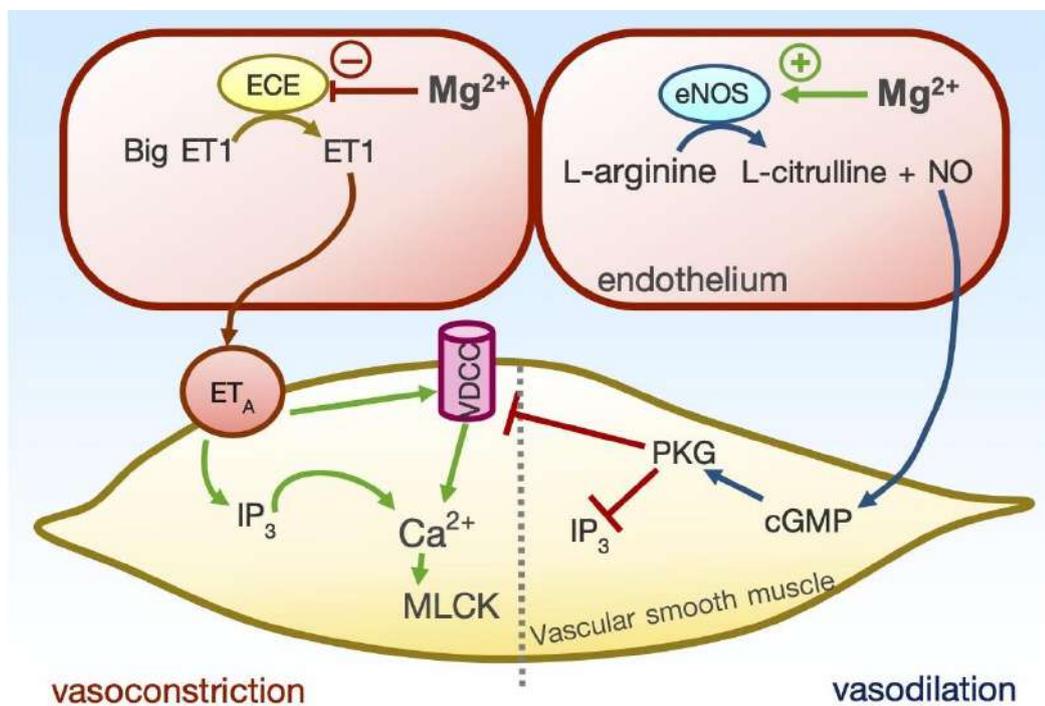
ที่กล่าวถึงข้างต้นนี้อาจจะดูเหมือนว่า Mg^{2+} ขัดขวางการทำงานของหัวใจ แต่ในความเป็นจริง แล้วเป็นผลดีต่อกล้ามเนื้อหัวใจ เพราะเมื่อพิจารณาจากค่าอัตราการเต้นของหัวใจปกติที่ 60 ถึง 100 ครั้งต่อนาที แสดงว่ากล้ามเนื้อหัวใจต้องทำงานอย่างน้อย 86,400 ครั้งต่อวัน ดังนั้นในภาวะปกติ กล้ามเนื้อหัวใจของมนุษย์จึงหดตัวสร้างแรงเพียงร้อยละ 20 ของศักยภาพสูงสุดที่ทำได้ เพื่อถนอม กล้ามเนื้อหัวใจไม่ทำให้ทำงานมากจนเกินไป หากปริมาณ Mg^{2+} ในหัวใจต่ำกว่าปกติ จะมีผลขัดขวางการหดตัว ทำงานมากกว่าปกติ ในทางตรงกันข้ามหากระดับ Mg^{2+} ในหัวใจสูงกว่าปกติ จะมีผลขัดขวางการหดตัว ของกล้ามเนื้อหัวใจ และอาจนำไปสู่ภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) ได้ [6, 13, 14]

2. แอนกนิเซียมและหลอดเลือด

หลอดเลือดแดงของมนุษย์ประกอบด้วยองค์ประกอบสำคัญ 2 ส่วนคือ เซลล์เอนโดทีเลียม (endothelium) คือเซลล์เยื่อบุในโพรงหลอดเลือด อยู่ในชั้นทูนิกา อินทิมา (tunica intima) ของ หลอดเลือด และกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (vascular smooth muscles หรือ VSMs) อยู่ในชั้นทูนิกา มิเดีย (tunica media) ของหลอดเลือด นอกจากแรงดันเลือดที่สร้างโดยหัวใจแล้ว ความตึงตัวและ การหดตัวของ VSMs ก็มีอิทธิพลต่อการไหลของเลือด

โดยปกติการควบคุมการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) เริ่มจากเซลล์เอนโดทีเลียม เปลี่ยนไปเป็นโอโลจิคอลลี อินแอคทีฟ พรีเคอร์เซอร์ (biologically inactive precursor หรือ Big ET1) ให้เป็นเอนโดเทลิน 1 (endothelin 1 หรือ ET1) (รูปที่ 5-3) โดยอาศัยการทำงานของเอนโดเท

ลิน คอนเวอร์ติง เอนไซม์ (endothelin converting enzyme หรือ ECE) จากนั้น ET1 จะถูกส่งออกจากเซลล์เอนโดทีเลียลไปจับกับโปรตีนตัวรับ คือ เอนโดเทลินเอ (endothelin A หรือ ET_A) บนเยื่อหุ้มเซลล์ VSMs เพื่อกระตุ้นฟอสโฟไลเปส ซี (phospholipase C หรือ PLC) ส่งผลให้มีการสร้างอินซิทอล ไตรฟอสเฟต (inositol trisphosphate หรือ IP₃) โดย IP₃ นี้จะกระตุ้นการหลั่งของ Ca²⁺ จาก SR เข้าสู่เซลล์ VSMs เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ET1 ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของช่องแคลเซียมที่ตอบสนองต่อศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มเซลล์ (voltage-dependent Ca²⁺ channel หรือ VDCC) ส่งผลให้มี Ca²⁺ ไหลเข้าสู่เซลล์ VSMs เพิ่มเติม ด้วยกลไกทั้ง 2 นี้ จึงทำให้ Ca²⁺ ในเซลล์ VSMs เพิ่มขึ้น มีผลกระตุ้นการทำงานของไมโอซิน ไลท์เชน ไคเนส (myosin light chain kinase หรือ MLCK) จึงกระตุ้นกระบวนการหดตัวของ VSMs และเกิดภาวะหลอดเลือดหดตัว



รูปที่ 5-3 กลไกควบคุมการหดตัวและคลายตัวของ VSMs; Big ET1, biologically inactive precursor; ET1, endothelin 1; ECE, ET-converting enzyme; PLC, phospholipase C; IP₃, inositol trisphosphate; VDCC, voltage-dependent Ca²⁺ channel; MLCK, myosin light chain kinase; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; PKG, protein kinase G

สำหรับกลไกควบคุมการคลายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) เกิดจากการกระตุ้นการทำงานของ เอนโดเทเลียล ไนตริกออกไซด์ ซินเทส (endothelial nitric oxide synthase หรือ eNOS) ในเซลล์เอนโดทีเลียล ทำให้มีการเปลี่ยน แอล-อาร์จินีน (L-arginine) ให้เป็น แอล-ซิทรูลีน (L-citrulline) และไนตริกออกไซด์ (nitric oxide หรือ NO) จากนั้น NO จะแพร่ออกจากเซลล์เอนโดทีเลียลเข้าสู่เซลล์ VSMs และกระตุ้นการสร้างไซคลิก กัวโนซีน โมโนฟอสเฟต (cyclic guanosine

monophosphate หรือ cGMP) มีผลกระตุ้นการทำงานของโปรตีน ไคเนส จี (protein kinase G หรือ PKG) เนื่องจาก PKG มีฤทธิ์กดการทำงานของ VDCC และยับยั้งการสร้าง IP_3 จึงมีผลลดปริมาณ Ca^{2+} ภายในเซลล์ VSMs และมีผลให้ VSMs คลายตัว จึงเกิดภาวะหลอดเลือดคลายตัว [4, 15, 16]

Mg^{2+} มีฤทธิ์กระตุ้นการขยายตัวของหลอดเลือด ในวงจรไหลเวียนทั่วกาย (systemic circulation) โดยกระตุ้นการทำงานของ eNOS มีผลให้มีการสังเคราะห์ NO เพิ่มขึ้น แตกต่างจากหลอดเลือดในสมองที่ Mg^{2+} มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง NO ในวงจรไหลเวียนทั่วกาย Mg^{2+} ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ ECE ในเซลล์เอนโดทีเลียม มีผลลด ET1 ดังนั้น Mg^{2+} จึงมีฤทธิ์ส่งเสริมการคลายตัวของ VSMs หากปริมาณ Mg^{2+} ในเซลล์เอนโดทีเลียมลดลงกว่าปกติ มีผลลดปริมาณ NO แต่กลับเพิ่มปริมาณ ET1 จึงเหนี่ยวนำให้ VSMs หดตัว [17, 18] นอกจากนี้ Mg^{2+} ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และต้านภาวะเครียดออกซิเดชัน ในภาวะพร่อง Mg^{2+} ในเซลล์เอนโดทีเลียมเป็นเวลานาน มีผลให้ปริมาณอนุมูลอิสระกลุ่มที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบสำคัญ (reactive oxygen species หรือ ROS) ในเอนโดทีเลียมเพิ่มมากขึ้น และเพิ่มการสร้างสาร nuclear factor-kappaB (NF- κ B) [18–20] จึงเหนี่ยวนำให้หลอดเลือดเกิดการภาวะอักเสบเรื้อรัง กระตุ้นการสังเคราะห์เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเนส-2 (matrix metalloproteinase หรือ MMP-2) และ MMP-9 ซึ่งก่อให้เกิดความผิดปกติที่โครงสร้างของหลอดเลือด ทำให้ผนังหลอดเลือดมีความยืดหยุ่นลดลง [21–24] จึงเป็นสาเหตุของการเกิดโรคทางระบบหลอดเลือด เช่น โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ภาวะสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification) และลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือด (thrombosis) เป็นต้น

3. ความผิดปกติในระบบหัวใจและหลอดเลือดที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม

3.1 โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery disease)

โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery disease หรือ CAD) หรือ โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) หมายถึง โรคที่มีการตีบหรือตันในหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่นำส่งเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ โดยผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงเมื่อหลอดเลือดแดงนี้ตีบร้อยละ 50 หรือ มากกว่า อาการสำคัญที่พบได้บ่อย เช่น อาการเจ็บแน่นหน้าอก (angina pectoris) ใจสั่น เหงื่อออก เหนื่อยขณะออกกำลังกาย เป็นลม หหมดสติ หากการอุดตันรุนแรงจะส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และขาดออกซิเจน นำสู่ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) หัวใจวาย หัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน และเสียชีวิตได้ [4, 25, 26] สามารถแบ่งกลุ่มอาการทางคลินิกของ CAD ได้ 2 กลุ่ม คือ [27, 28]

1. ภาวะเจ็บแน่นอกคงที่ หรือ ภาวะเจ็บแน่นอกเรื้อรัง (chronic stable angina) หมายถึง กลุ่มอาการที่เกิดจากโรคหัวใจขาดเลือดเรื้อรัง (chronic ischemic heart disease) โดยผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บแน่นอกเป็น ๆ หาย ๆ อาการไม่รุนแรง ระยะเวลาการเกิดอาการครั้งละ 3–5 นาที หายโดยการพักหรืออมยาขยายเส้นเลือดหัวใจ เป็นมานานกว่า 2 เดือน

2. ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) หมายถึง กลุ่มอาการโรคหัวใจขาดเลือดที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน ประกอบด้วยอาการที่สำคัญคือ เจ็บแน่นอกรุนแรงเฉียบพลันหรือเจ็บขณะพัก (rest angina) กินเวลานานกว่า 20 นาที หรือเจ็บแน่นอกซึ่งเกิดขึ้นใหม่ หรือรุนแรงขึ้นกว่าเดิม

3.1.1 พยาธิสรีรวิทยา

พยาธิสรีรวิทยาของ CAD และ โรคหัวใจขาดเลือด สามารถแบ่งออกได้หลายสาเหตุ ดังนี้ [27, 29]

1. ภาวะหลอดเลือดแข็ง เกิดจากความเสื่อมของผนังหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดขาดความยืดหยุ่น ร่วมกับมีไขมันหรือคราบหินปูนเกาะด้านในโพรงผนังหลอดเลือด มีผลให้เยื่อผนังหลอดเลือดในตำแหน่งนั้นหนาตัวขึ้น มีการสะสมก่อตัวเป็นคราบพลัคในหลอดเลือดทำให้โพรงภายในหลอดเลือดหัวใจตีบแคบลง ภาวะการอักเสบหรือความเครียดจะเพิ่มการหลุดของคราบพลัค จากนั้นเกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือดให้มีการเกาะกลุ่มกันเป็นลิ่มเลือด นำไปสู่การอุดตันของหลอดเลือดในที่สุด เป็นสาเหตุหลักมากกว่าร้อยละ 90 ของการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด

2. สิ่งอุดตันที่หลุดลอยจากบริเวณอื่น (emboli) มาอุดตันในหลอดเลือดหัวใจ

3. ภาวะหลอดเลือดหัวใจหดตัวอย่างรุนแรง (coronary artery spasm) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยน้อย เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นโดยฮิสตามีน (histamine) เซโรโทนิน (serotonin) หรือ เอนโดทีเลียมดีริฟฟ์ แพกเตอร์ (endothelium-derived factors) และพบว่ามักจะมีเกี่ยวข้องกับการใช้ยาเสพติด ความเครียด และการสูบบุหรี่

4. พันธุกรรม พบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจประมาณร้อยละ 1-2 เป็นโรคแต่กำเนิด (congenital coronary artery disease) ซึ่งอาจจะเกิดการกลายพันธุ์ของยีน *ZFPM2*

3.1.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

เมื่อแพทย์ประเมินเบื้องต้นจากประวัติของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอก คล้ายของหนักทับ อาการมักเป็นนานมากกว่า 15-20 นาที อาจมีร้าวไปที่แขนหรือไหล่ซ้าย คอ และหลังได้ นอกจากนี้ยังมีอาการสำคัญอื่น ๆ ที่พบร่วมได้เช่น เหงื่อออก ใจสั่น คลื่นไส้ อาเจียน หน้ามืด หรือเป็นลม ทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ให้ออกซิเจนเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 90 และให้การรักษาเบื้องต้นคือการลดอาการเจ็บหน้าอก ด้วยยาในกลุ่มไนเตรทชนิดออกฤทธิ์เร็ว เช่น ไนโตรกลีเซอริน (nitroglycerin) ไอโซซอร์ไบด์ โมโนไนเตรต (isosorbide mononitrate) และไอโซซอร์ไบด์ ไดไนเตรต (isosorbide dinitrate) และ บรรเทาความกังวลของผู้ป่วยโดยอาจให้ยาคลายกังวล เช่น เบนโซไดอะซีปีน (benzodiazepine) จากนั้นแพทย์จะทำการรักษาด้วยวิธีการต่าง ๆ ดังนี้ [29]

1. การรักษาโดยการเปิดหลอดเลือดหัวใจ (reperfusion therapy) ทำการสวนหัวใจและเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน

2. การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด (fibrinolytic therapy) เช่น อัลทีเพลส (alteplase) และ ทีเนคทีเพลส (tenecteplase) โดยอาจใช้ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือด คือ แอสไพริน (aspirin) ทิกาเกรลอล (ticagrelor) โคลพิโดเกรล (clopidogrel) พร่าซูเกรล (prasugrel) และเอปทิฟิบาไทด์ (eptifibatide)

3. การรักษาด้วยยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic therapy) เช่น ยูเอฟเอช (unfractionated heparin หรือ UFH) หรือ อีโนกซาพาริน (enoxaparin)

4. การรักษาด้วยยาเบต้าบล็อกเกอร์ (beta blockers) เพื่อลดการกระตุ้นหัวใจ เช่น อะทีโนลอล (atenolol) โพรพราโนลอล (propranolol) เมโทพโรลอล (metoprolol) และ ไบโซโพรลอล (bisoprolol)

5. ให้การรักษาตามอาการแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น การรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว

3.1.3 แมกนีเซียมในโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี

การศึกษาในประชากรจำนวน 58,615 ราย บ่งชี้ว่าการบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกายต่อวัน และภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CAD [30] เนื่องจาก CAD เป็นสาเหตุหลักของภาวะหัวใจขาดเลือด การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 13,922 ราย บ่งชี้ว่าการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ [31] การวิเคราะห์หัตถการเสียชีวิตจาก CAD และระดับ Mg^{2+} ในเลือด ในผู้ป่วย CAD จำนวน 9,820 ราย พบว่าอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย CAD มีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ [32] ภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายมีความสัมพันธ์โดยตรงกับอาการเจ็บหน้าอกในผู้ป่วย CAD [33] การศึกษาในผู้ป่วย CAD ที่มีอาการคงที่จำนวน 42 ราย โดยให้การรักษาด้วยยาแอสไพริน พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับยาแอสไพริน มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดได้ดีกว่าการรักษาด้วยยาแอสไพรินอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [34] การศึกษาในผู้ป่วย CAD ที่มีอาการคงที่จำนวน 50 ราย โดยให้การรักษาด้วย Mg^{2+} เสริมเพียงอย่างเดียวเป็นเวลา 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Mg^{2+} เสริม มีค่าดัชนีบ่งชี้การไหลเวียนเลือดของหลอดเลือดหัวใจดีขึ้น และมีสมรรถนะทางกายจากการตรวจด้วยการออกกำลังกาย (exercise stress test) ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ Mg^{2+} เสริมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [35] ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดหัวใจหดตัวอย่างรุนแรงและมีอาการเจ็บหน้าอก และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มไนเตรทและยาบีบั้งช่องแคลเซียม สามารถรักษาอาการเจ็บหน้าอกและลดภาวะหลอดเลือดหัวใจหดตัวอย่างรุนแรงโดยการให้ Mg^{2+} ทางหลอดเลือดดำ [36] การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดหัวใจหดตัวอย่างรุนแรงและมีอาการเจ็บหน้าอกจำนวน 20 ราย พบว่าการให้ Mg^{2+} ทางหลอดเลือดดำมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงหัวใจ ป้องกันการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจและอาการเจ็บหน้าอกอย่างมีนัยสำคัญ [37] การศึกษาในชั้นคลินิกในผู้ป่วย CAD จำนวน 28,628 ราย พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับการรักษาปกติสามารถลดอัตราการเสียชีวิต และ

ทำให้อาการของผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลันดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการเสริม Mg^{2+} [38–41] ข้อมูลข้างต้นบ่งชี้ว่า Mg^{2+} มีศักยภาพในการป้องกัน และการรักษา CAD ในมนุษย์

3.2 หัวใจเต้นผิดจังหวะ: (cardiac arrhythmia)

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะสามารถแยกความผิดปกติออกเป็น 3 ลักษณะ ได้แก่ 1) อัตราการเต้นของหัวใจผิดปกติ เต้นช้าหรือเร็วเกินไปไม่สัมพันธ์กับกิจกรรมในขณะนั้น 2) จังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติ หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ เต้น ๆ หยุด ๆ 3) ทั้งอัตราการเต้นและจังหวะการเต้นของหัวใจผิดปกติ เช่น เต้น ๆ หยุด ๆ มีเต้นช้าสลับกับเต้นเร็ว

3.2.1 พยาธิสรีรวิทยา

อาจเกิดจากการที่มีจุดกำเนิดไฟฟ้าผิดปกติ หรือ มีวงจรไฟฟ้าหมุนวนหลายตำแหน่ง มีอิทธิพลกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจอย่างผิดปกติ อาจเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ [29, 42] ได้แก่

1. ความผิดปกติในระบบการสร้างและระบบการนำไฟฟ้าหัวใจ
2. เป็นผลจากโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น CAD ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายฉับพลัน โรคลิ้นหัวใจ หรือ ภาวะความดันโลหิตสูง
3. เป็นผลจากโรคของระบบอื่น เช่น โรคต่อมไทรอยด์โตแบบเป็นพิษ โรคถุงลมโป่งพอง หรือ ภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด
4. อาจเกิดจากการดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของกาเฟอีน หรือแอลกอฮอล์ในปริมาณสูง ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน
5. ไม่ทราบสาเหตุ

3.2.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

เมื่อแพทย์ทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย รวมถึงการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และวินิจฉัยแล้ว จะมีแนวทางการรักษาเบื้องต้น ดังนี้ [42]

1. การให้ยาเพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ เช่น ดิลไทอะเซม (diltiazem) เวอราปามิล (verapamil) โพรพรานอลอล (propranolol) เมโทโพรลอล (metoprolol) อะทีโนลอล (atenolol) ไดจอกซิน (digoxin) ไบโซโพรลอล (bisoprolol) คาร์วีโดลอล (carvedilol) ฟลีเคไนด์ (flecainide) โพรพาฟีโนน (propafenone) ไอบูทีไลด์ (ibutilide) และ อะมิโอดาโรน (amiodarone)
2. การให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด เช่น แอสไพริน และ โคลพิโดเกรล
3. การทำ radiofrequency ablation เพื่อตัดวงจรไฟฟ้าที่ผิดปกติในหัวใจ
4. การผ่าตัดรักษา
5. การรักษาโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือ การปรับพฤติกรรม เช่น การงดเครื่องดื่มที่มีกาเฟอีน หรือแอลกอฮอล์

3.2.3 แมกนีเซียมในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ:

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะมีความสัมพันธ์กับภาวะพร่อง Mg^{2+} ร่างกาย การศึกษาในมนุษย์จำนวน 58,663 ราย พบว่าการบริโภค Mg^{2+} อย่างเพียงพอต่อความต้องการของ ร่างกายสามารถป้องกันและลดความเสี่ยงของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ [25, 30] การศึกษาใน อาสาสมัครสุขภาพดี โดยให้บริโภคอาหารที่มีปริมาณ Mg^{2+} ต่ำ ต่อเนื่องเป็นเวลา 136 วัน มีผลให้เกิด ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในอาสาสมัครได้ [43] การศึกษาในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดหัวใจ จำนวน 2,269 ราย พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริมสามารถป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหลังจากการเข้า รับการผ่าตัดหัวใจได้ [44, 45] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจำนวน 301 ราย พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับยาควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ มีประสิทธิภาพในการควบคุม อัตราการเต้นของหัวใจดีกว่าการให้ยาควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญ [46] การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นระรัวชนิดมีจุดกำเนิดไฟฟ้าผิดปกติหลายตำแหน่ง (multifocal atrial tachycardia) สามารถคุมจังหวะการเต้นของหัวใจได้มีประสิทธิภาพมากกว่าเมื่อ ให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับยาควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ [47] ภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะจาก ผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยาไดจอกซิน สามารถบรรเทาได้ด้วยการให้ Mg^{2+} เสริม [48] การให้ Mg^{2+} ทางหลอดเลือด เป็นการรักษาทางเลือกแรก (first-line) สำหรับการรักษาโรคหัวใจเต้นผิด จังหวะที่หัวใจห้องล่างเต้นเร็วมากเกินไป ชนิดตอร์ซาด เดอปวงต์ (torsades de pointes) [49] การ ให้ Mg^{2+} เสริมทางหลอดเลือด ได้รับการแนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อป้องกันและรักษาภาวะหัวใจ ห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) โดยสมาคมศัลยกรรมหัวใจและทรวงอกแห่งยุโรป (European association for cardio-thoracic surgery) [50] และสมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดแห่งแคนาดา (Canadian cardiovascular society) [51] ข้อมูลข้างต้นบ่งชี้ว่า Mg^{2+} มีศักยภาพในการป้องกัน และ การรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ อย่างไรก็ตามภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะมีหลายกลุ่มอาการ จึงยัง จำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่องเพื่อนำไปสู่การใช้ Mg^{2+} เป็นหนึ่งในการรักษาภาวะหัวใจเต้น ผิดจังหวะในอนาคต

3.3 ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia)

ภาวะครรภ์เป็นพิษ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบขณะตั้งครรภ์ เป็นสาเหตุสำคัญของการ บาดเจ็บและเสียชีวิตของมารดาและทารกในครรภ์ ประกอบด้วยกลุ่มอาการหลักสำคัญ 3 อาการ คือ ความดันโลหิตสูง บวมทั้งตัว (generalized edema) และมีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) ปัจจัยเสี่ยงของภาวะครรภ์เป็นพิษได้แก่ การตั้งครรภ์ครั้งแรก เป็นโรคอ้วนก่อนตั้งครรภ์ เป็นเบาหวาน ก่อนตั้งครรภ์ มีภาวะความดันโลหิตสูงก่อนตั้งครรภ์ การขาดสารอาหาร และมีประวัติคนในครอบครัว มีภาวะครรภ์เป็นพิษ

3.3.1 พยาธิสรีรวิทยา

กลไกสำคัญเชื่อว่าเกิดจากการฝังตัวของตัวอ่อนจึงเกิดความ ผิดปกติในการสร้างรก (placenta) ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของเซลล์เอนโดทีเลียลและระบบ

ไหลเวียนผ่านรก ความผิดปกติในรกเหนียวทำให้เกิดความเสื่อม มีการสะสมของไฮยาลิน (hyaline deposition) มีการสะสมของแคลเซียม (calcification) และเกิดภาวะเลือดคั่ง (congestion) ในรก มีการสร้างสารกระตุ้นการคลายตัวของหลอดเลือดลดลง เช่น พรอสตาไซคลิน (prostacyclin) และ NO แต่เพิ่มการสร้างสารกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด เช่น ET1 ทรอมบอกเซน (thromboxane) และ เพลทเลท ดีไลฟ์ โกรทแฟคเตอร์ (platelet derived growth factor) เกิดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น กระตุ้นการเกิดก้อนเลือดที่แข็งตัว และกระตุ้นการหลั่งสารที่เพิ่มซึมผ่านได้ (permeability) ของหลอดเลือด [52]

ปัจจัยด้านระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ คล้ายคลึงกับการเกิดการปฏิเสธอวัยวะเทียมในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนอวัยวะ โดยระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติของหญิงตั้งครรภ์ จะหลั่งสารสำคัญหลายชนิดที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ เช่น ทูเมอร์ เนโครซิส แฟคเตอร์ อัลฟา (tumor necrosis factor alpha หรือ TNF- α) [52, 53]

ปัจจัยด้านอื่น ๆ เช่นการเพิ่มการแสดงออกของ เอทีวัน-เอเอ (angiotensin II type 1 receptor autoantibody หรือ AT1-AA) มีผลให้เซลล์โทรโพลลาสท์ (trophoblast) มีการแทรกตัวผิดปกติ และเชื่อว่าอาจจะเป็นอีกสาเหตุของการฝังตัวที่ผิดปกติของรก [52, 53]

3.3.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

เมื่อแพทย์ทำการตรวจร่างกายและวินิจฉัยว่ามีภาวะครรภ์เป็นพิษ แพทย์จะให้รักษาตามอาการ โดยเฉพาะภาวะความดันโลหิตสูง หากอาการไม่รุนแรงแพทย์มักจะไม่ใช่การรักษาเพื่อลดความดัน เพราะเสี่ยงต่อภาวะการไหลเวียนเลือดไปยังทารกในครรภ์น้อยลงจนอาจเกิดอันตรายต่อทารก แต่ต้องติดตามอาการ และ ตรวจประเมินอย่างต่อเนื่อง เช่น การวัดความดัน นับลูกดิ้นทุกวัน ตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะ ตรวจนับเกล็ดเลือด และ ตรวจค่าเอนไซม์จากตับ

ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มีความเสี่ยงจะเกิดอาการชัก หรือมีอาการชัก ให้รักษาด้วย $MgSO_4$ ทางหลอดเลือด เป็นการรักษาทางเลือกแรกเพื่อบรรเทาและป้องกันการชัก

ให้ยาลดความดันโลหิตในรายที่ความดันโลหิตสูงต่อเนื่อง (ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว 160 มิลลิเมตรปรอทหรือมากกว่า หรือความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว 110 มิลลิเมตรปรอทหรือมากกว่า) กลุ่มยาลดความดันทางเลือกแรก คือ ไฮดราลาซีน (hydralazine) ลาเบทาลอล (labetalol) และ ไนเฟดิปีน (nifedipine) และมียาทางเลือกรอง คือ นิคาร์ดิปีน (nicardipine) และ ลาเบทาลอล (labetalol) [53]

3.3.3 แมกนีเซียมในภาวะครรภ์เป็นพิษ

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization หรือ WHO) ประกาศให้การสนับสนุนการใช้ Mg^{2+} ในการรักษาภาวะครรภ์เป็นพิษ การใช้ Mg^{2+} เสริมสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดการชัก ลดความดัน และลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษ [54] ยิ่งไปกว่า

นั้น Mg^{2+} ยังมีฤทธิ์เทียบเท่ายาต้านอาการชัก เช่น ไดอะซีแพม (diazepam) และเฟนิโทอิน (phenytoin) เนื่องจาก Mg^{2+} ยับยั้งการทำงานของตัวรับเอ็นเอ็มดีเอ (NMDA receptor) แต่กระตุ้นการทำงานของตัวรับกาบาเอ (GABA_A receptor) จึงลดการทำงานของเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง ลดการชัก และ Mg^{2+} มีฤทธิ์กระตุ้นการขยายตัวของหลอดเลือดจึงบรรเทาภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษ [55–59] การศึกษาในชั้นคลินิกโดยให้การรักษาผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษจำนวน 11,941 ราย บ่งชี้ว่าการรักษาด้วย $MgSO_4$ ทางหลอดเลือด มีประสิทธิภาพในการรักษาดี ลดความเสี่ยงต่อการเกิดการชัก ลดความดัน และลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษ และไม่มีอันตรายหรือผลข้างเคียงกับแม่และทารก [59, 60] และ $MgSO_4$ ถูกแนะนำให้เป็นการรักษาทางเลือกแรกในเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยภาวะครรภ์เป็นพิษในประเทศไทย [53]

3.4 โรคความดันโลหิตสูง (hypertension)

โรคความดันโลหิตสูง คือโรคที่มีระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว หรือความดันซิสโตลิก (systolic blood pressure หรือ SBP) มีค่าตั้งแต่ 140 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป และ/หรือระดับความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว หรือความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure หรือ DBP) มีค่าตั้งแต่ 90 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป ในประเทศไทยมีผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงประมาณ 5,597,671 ราย โดยเป็นผู้รายใหม่จำนวนมากถึง 271,161 รายต่อปี เป็น 1 ในสาเหตุสำคัญที่ทำให้ประชากรไทยเสียชีวิตก่อนวัยอันควร โรคความดันโลหิตสูงไม่มีสัญญาณเตือนหรืออาการแสดงบ่งชี้จำเพาะ เป็นผลให้ผู้ป่วยส่วนมากไม่รู้ตัวมาก่อนว่ามีภาวะความดันโลหิตสูง จนมีอาการรุนแรงกระทบกับการดำเนินชีวิต ถึงจะเข้ารับการตรวจและรับการรักษา [4, 25, 61]

3.4.1 พยาธิสรีรวิทยา

โดยปกติแล้วความดัน SBP ของมนุษย์จะเพิ่มขึ้นต่อเนื่องตามอายุที่มากขึ้น ในขณะที่ DBP จะเพิ่มขึ้นจนอายุประมาณ 50 – 60 ปี แล้วลดลง อย่างไรก็ตามทั้งค่า SPB และ DPB ก็ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ เป็นกลไกปกติที่เกิดขึ้นในร่างกาย สำหรับโรคความดันโลหิตสูงนั้นเกิดจากกลไกพื้นฐาน 4 กลไก ได้แก่ 1) ความต้านทานของหลอดเลือด (vascular resistance) เพิ่มขึ้น 2) ปริมาณเลือดที่บีบออกจากหัวใจ (cardiac output) เพิ่มขึ้น 3) ปริมาณเลือด (blood volume) เพิ่มขึ้น และ 4) ความหนืดของเลือด (blood viscosity) เพิ่มขึ้น โดยเกิดจากปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้ [29, 62]

1. ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (renin-angiotensin system) เริ่มจากรินิน (renin) จะถูกเปลี่ยนเป็นแองจิโอเทนซิน วัน (angiotensin I หรือ AngI) และถูกปล่อยออกจากไตเข้าสู่กระแสเลือด จากนั้น AngI จะถูกเปลี่ยนเป็น แองจิโอเทนซิน ทุ (angiotensin II หรือ AngII) โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์แองจิโอเทนซิน-คอนเวอร์ตติ้ง เอนไซม์ (angiotensin-converting enzyme หรือ ACE) AngII มีฤทธิ์กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด ส่งผลเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย AngII ยังมีฤทธิ์ในการเพิ่มการแสดงออกและการทำงานของ โซเดียม-กลูโคส โค-ทรานสปอร์ต 2

(sodium-glucose co-transporter type 2 หรือ SGLT2) ในหลอดเลือดส่วนต้น และ SGLT2 จะส่งเสริมการทำงานของ โซเดียม-ไฮโดรเจน แลกเชนเจอร์ 3 (sodium-hydrogen exchanger 3 หรือ NHE3) การทำงานที่เพิ่มขึ้นของ SGLT2 และ NHE3 นี้ จะเพิ่มการดูดกลับ Na^+ จากโพรงหลอดเลือดกลับเข้าสู่กระแสเลือด เหนี่ยวนำให้เกิดการเพิ่มปริมาณเลือด

2. ฮอร์โมนที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstrictor hormones) ได้แก่ AngII แคทีโคลามีน (catecholamine) และ วาโซเพรสซิน (vasopressin) มีปริมาณสูง เพิ่มการกระตุ้นหลอดเลือดหดตัว ในทางตรงกันข้ามปริมาณ NO และการทำงานของ eNOS ลดลง จึงลดการกระตุ้นหลอดเลือดคลายตัว ส่งผลเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือด

3. การเปลี่ยนแปลงในหลอดเลือด จากภาวะหลอดเลือดแข็ง ผนังหลอดเลือดชั้นในหนาตัวขึ้น มีไขมันและแคลเซียมสะสมก่อตัวเป็นคราบพลัคในหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดตีบแคบลง เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของหลอดเลือด (vascular remodeling) เป็นผลให้ผนังหลอดเลือดหนาตัวขึ้น และยังมี การเพิ่มขนาด VSMs (vascular smooth muscle hypertrophy) ทั้งหมดนี้ส่งผลเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือด

4. ระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) ทำงานมาก ซึ่งระบบประสาทซิมพาเทติกมีฤทธิ์กระตุ้นหัวใจและการหดตัวของหลอดเลือด และยังกระตุ้นการสร้างเรนินในไต จึงเพิ่มระดับ AngII ในเลือด

5. ภาวะเครียดออกซิเดชัน และการอักเสบ มีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่มากขึ้น และผิดปกติในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

6. พันธุกรรม การวิเคราะห์สารพันธุกรรมพบว่ามีความผิดปกติของไนรอสพันธุกรรมมากกว่า 1,000 ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับโรคความดันโลหิตสูงในมนุษย์

7. การบริโภคอาหารรสเค็ม สมมุติฐานในปัจจุบันเชื่อว่า การบริโภคอาหารรสเค็ม หรืออาหารที่มี Na^+ ปริมาณสูงต่อเนื่อง จะเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบในลำไส้และในร่างกายในระดับต่ำอย่างเรื้อรัง เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันจะมีการสร้างและหลั่ง สารอินเตอร์ลิวคิน-17 (interleukin หรือ IL-17) โดย IL-17 จะเหนี่ยวนำให้เซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือดเกิดความผิดปกติ ลดความไวของหลอดเลือดในการตอบสนองต่อระดับ NaCl ทำให้ไตขับ Na^+ ออกจากปัสสาวะลดลง แต่กลับเพิ่มการดูดกลับ Na^+ เข้าสู่หลอดเลือด ด้วยเหตุนี้การบริโภคอาหารรสเค็มต่อเนื่องจึงก่อให้เกิดความผิดปกติในหลอดเลือดมีผลเพิ่มความต้านทานหลอดเลือด เพิ่มการดูดกลับ Na^+ ในหลอดเลือด จึงเพิ่มระดับ Na^+ ในเลือด เหนี่ยวนำให้ปริมาณเลือดเพิ่มขึ้น

3.4.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วย

โรคความดันโลหิตสูงเกิดได้จากหลายสาเหตุ แพทย์จึงต้องทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เมื่อวินิจฉัยแล้ว จะมีแนวทางการรักษา ดังนี้ [63]

1. การป้องกันและควบคุมโรคความดันโลหิตสูงโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น การ

ลดน้ำหนักในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วน การปรับรูปแบบของการบริโภคอาหารเพื่อสุขภาพเป็นประจำ การจำกัดปริมาณเกลือ และ Na^+ ในอาหาร การเพิ่มกิจกรรมทางกาย และ/หรือออกกำลังกายแบบแอโรบิกอย่างสม่ำเสมอ การจำกัดปริมาณเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ หรือการเลิกบุหรี่

2. การรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต ประกอบด้วยยาหลัก 5 กลุ่ม คือ

2.1 ยายับยั้งเอนไซม์อินเทนซิน-คอนเวอร์ติง เอนไซม์ (ACE inhibitors หรือ ACEIs) มีฤทธิ์กีดขวางการสร้าง AngII เช่น อีนาลาพริล (enalapril) รามิพริล (ramipril) แคปโตพริล (captopril) ลิสินาพริล (lisinopril) เพอรินโดพริล (perindopril) โฟซินาพริล (fosinopril) หรือ ควินาพริล (quinapril)

2.2 ยาปิดกั้นตัวรับเอนไซม์อินเทนซิน (angiotensin receptor blockers หรือ ARBs) มีฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ AngII เช่น ลอซาร์แทน (losartan) เทลมิซาร์แทน (telmisartan) อาซิลซาร์แทน (azilsartan) แคนดิซาร์แทน (candesartan) หรือ โอลมีซาร์แทน (olmesartan)

2.3 ยาเบต้าบล็อกเกอร์ (beta blockers) มีฤทธิ์กีดขวางกระตุ้นการหดตัวของ VSMs เช่น อะทีโนลอล (atenolol) โพรปราโนลอล (propranolol) เมโทพโรลอล (metoprolol) และ ไบโซโพรลอล (bisoprolol)

2.4 ยายับยั้งช่องแคลเซียม (calcium-channel blockers หรือ CCBs) มีฤทธิ์ยับยั้ง Ca^{2+} เข้าเซลล์ VSMs จึงลดการการหดตัวของ VSMs เช่น แอมโลดิพีน (amlodipine) ไดไฮโดรไพริดีน (dihydropyridine) ดิลติอะซิม (diltiazem) ฟิโลดิพีน (felodipine) อิสราดิพีน (isradipine) นิฟิไดพีน (nifedipine) นิโมดิพีน (nimodipine) ไนเทรนดิพีน (nitrendipine) และ เวอราปามิล (verapamil)

2.5 ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ (thiazides) มีฤทธิ์กีดขวางดูดกลับ Na^+ จากหลอดไต จึงเพิ่มการขับ Na^+ และน้ำทางปัสสาวะ เช่น คลอโรทาลิโดน (chlorothalidone) อีพิติไซด์ (epitizide) ไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ (hydrochlorothiazide) คลอโรไทอะไซด์ (chlorothiazide) อินดาพามิด (indapamide) หรือ ไตรแอมเตอริน (triamterene)

3.4.3 แมกนีเซียมในโรคความดันโลหิตสูง

การศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 180,566 ราย และผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจำนวน 20,119 ราย พบว่าการบริโภค Mg^{2+} ต่ำเป็นประจำ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคความดันโลหิตสูง [64] การศึกษาล่าสุดในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจำนวน 46,270 ราย บ่งชี้ว่าการเกิดโรคความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ การบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกายต่อวัน [65] การศึกษาระยะยาวในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 5,511 ราย พบว่าเมื่อผ่านระยะเวลา 7 ปี 6 เดือน อาสาสมัครจำนวน 1,172 ราย เกิดโรคความดันโลหิตสูง โดยพบว่าการเกิดโรคความดันโลหิตสูงเกี่ยวข้องกับการบริโภค Mg^{2+} ต่ำเป็นประจำ การวิเคราะห์ปริมาณการขับ Mg^{2+} ทางปัสสาวะในอาสาสมัคร สามารถบ่งชี้ถึงสมดุล Mg^{2+} ในร่างกายได้ หากมีการบริโภค Mg^{2+} อย่างเพียงพอต่อ

ระดับความต้องการของร่างกาย และ ปริมาณ Mg^{2+} สะสมในร่างกายปกติ Mg^{2+} ส่วนเกินจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ข้อมูลวิจัยบ่งชี้ว่า การเพิ่มการขับ Mg^{2+} ทางปัสสาวะเพียง 1 หน่วยต่อวัน หรือ 2.72 มิลลิโมลต่อวัน จะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคความดันโลหิตสูงถึงร้อยละ 21 [66] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจำนวน 4,864 ราย โดยให้การรักษาด้วย Mg^{2+} เสริมเพียงอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Mg^{2+} เสริม สามารถลดค่าความดัน SBP และ DBP ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ Mg^{2+} เสริม อย่างมีนัยสำคัญ [67–70] อย่างไรก็ตาม Mg^{2+} มีฤทธิ์ในการลดความดัน SBP ลดลงประมาณ 4 มิลลิเมตรปรอท และ DBP ลดลงประมาณ 3 มิลลิเมตรปรอท การใช้ Mg^{2+} อาจจะเหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีระดับความดันสูงไม่มากนัก [67] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจำนวน 301 ราย โดยให้การรักษาด้วย Mg^{2+} เสริม ร่วมกับยาลดความดันโลหิต คือ ACEIs, ARBs, CCBs, beta blockers และ ยาขับปัสสาวะ พบว่า การให้ Mg^{2+} เสริม มีประสิทธิภาพในการเสริมฤทธิ์ยาลดความดัน โดยสามารถลดความดัน SBP และ DBP ได้ดีกว่ารักษาด้วยยาลดความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ [71–74] บ่งชี้ศักยภาพของ Mg^{2+} ในการป้องกัน และอาจใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูงร่วมกับยาลดความดันโลหิต

3.5 กวา:แคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification)

ภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด เป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบหลอดเลือดที่มักพบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตมากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง [75]

3.5.1 พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ **1**) ปริมาณสารยับยั้งการตกตะกอนของ Ca^{2+} และ PO_4 คือ ไพโรฟอสเฟต (pyrophosphate) เมทริกซ์ กลา โปรตีน (matrix Gla protein หรือ MGP) เฟตูอิน-เอ (fetuin-A) และออสตีโอโปรทีเจอรีน (osteoprotegerin) ในหลอดเลือดมีปริมาณลดลง และ **2**) มีปริมาณ PO_4 ในเลือดมากกว่าปกติ (hyperphosphatemia) จากการลดประสิทธิภาพการทำงานของไตในการขับ PO_4 ส่วนเกินออกจากร่างกาย จึงทำให้เกิดการรวมตัวกันของ Ca^{2+} และ PO_4 และเกาะผนังหลอดเลือด เกิดเป็นตะกอนและก่อตัวเป็นผลึกแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด ผลึกแคลเซียมบางส่วนจะแทรกตัวผ่านชั้นเซลล์เอนโดทีเลียลเข้าสู่ชั้น VSMs จึงเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนสภาพจากเซลล์ VSMs เป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติคล้ายเซลล์กระดูก (osteochondrogenic cells) เซลล์ชนิดนี้จะมีการหลั่ง คอลลาเจนชนิดที่ 1 (type I collagen), MMP-1 และ MMP-2 เข้าสู่ผนังหลอดเลือด ส่งเสริมการเกาะของ Ca^{2+} ที่ผนังหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น ด้วยกลไกที่กล่าวมาข้างต้นจึงทำให้หลอดเลือดแข็งตัว และเกิดการอุดตันของหลอดเลือด [75, 76]

การป้องกัน และรักษาภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดยังมีจำกัด ดังนั้นจึงควรมีการศึกษา อิทธิพลและกลไกการออกฤทธิ์ของ Mg^{2+} ต่อภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด ทั้งในแง่ของการป้องกัน และ การรักษาภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดในระดับความรุนแรงต่าง ๆ

4. บทสรุปและข้อเสนอแนะ

การบริโภค Mg^{2+} อย่างเพียงพอต่อความต้องการของร่างกายสามารถลดความเสี่ยงของการเกิด CAD ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และโรคความดันโลหิตสูง จึงควรบริโภคอาหารที่มีปริมาณ Mg^{2+} สูง และควรลดหรือหลีกเลี่ยงอาหารที่มี Mg^{2+} น้อย ดังรายละเอียดในบทที่ 2 และในภาคผนวก 2 หรืออาจเลือกรับประทานอาหารเสริม Mg^{2+} (ดังอธิบายในบทสรุปและข้อเสนอแนะ บทที่ 3)

ถึงแม้ว่าข้อมูลข้างต้นจะบ่งชี้ถึงศักยภาพของ Mg^{2+} ในการป้องกันภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด แต่การให้ Mg^{2+} เสริมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์เท่านั้น ผู้ป่วยไม่ควรบริโภค Mg^{2+} เสริมด้วยตนเอง เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีการทำงานของไตบกพร่อง หากบริโภค Mg^{2+} มากขึ้น ไตอาจจะไม่สามารถกำจัด Mg^{2+} ส่วนเกินออกจากร่างกายได้เพียงพอ เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

การวิจัยระดับคลินิกเพื่อใช้ Mg^{2+} เสริมในโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดยังมีความจำเป็น เพื่อให้ทราบถึงความปลอดภัยในการใช้ Mg^{2+} เพื่อการรักษา การประเมินประสิทธิภาพของ Mg^{2+} ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการหรือระดับความรุนแรงของอาการที่แตกต่างกัน ประเมินผลของการให้ Mg^{2+} เสริม เทียบกับยาในแนวทางเวชปฏิบัติ หรือการให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับยาในแนวทางเวชปฏิบัติ และศึกษาในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น ในอนาคตอาจจะมีแนวทางเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยการใช้ Mg^{2+}

เอกสารอ้างอิง

1. Santana LF, Cheng EP, Lederer WJ (2010) How does the shape of the cardiac action potential control calcium signaling and contraction in the heart? *J Mol Cell Cardiol* 49(6); 901–903.
2. Bers DM (2002) Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 415(6868):198–205.
3. Boyman L, Mikhasenko H, Hiller R, Khananshvili D (2009) Kinetic and equilibrium properties of regulatory calcium sensors of NCX1 protein. *J Biol Chem* 284: 6185–6193.
4. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ (2015) Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 95(1):1–46.
5. Grant AO (2009) Cardiac ion channels. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2: 185–194.
6. Mubagwa K, Gwanyanya A, Zakharov S, Macianskiene R (2007) Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Arch Biochem Biophys* 458(1):73–89.

7. Tangvoraphonkchai K, Davenport A (2018) Magnesium and cardiovascular disease. *25(3):251–260.*
8. Brunet S, Scheuer T, Klevit R, Catterall WA (2005) Modulation of CaV1.2 channels by Mg²⁺ acting at an EF-hand motif in the COOH-terminal domain. *J Gen Physiol 126: 311–323.*
9. Wang M, Tashiro M, Berlin JR (2004) Regulation of L-type calcium current by intracellular magnesium in rat cardiac myocytes. *J Physiol 555(Pt 2):383–396.*
10. Breukels V, Konijnenberg A, Nabuurs SM, Touw WG, Vuister GW (2011) The second Ca²⁺-binding domain of NCX1 binds Mg²⁺ with high affinity. *Biochemistry 50: 8804–8812.*
11. Long S, Romani AM (2014) Role of cellular magnesium in human diseases. *Austin J Nutr Food Sci 2(10):1051.*
12. Oceandy D, Stanley PJ, Cartwright EJ, Neyses L (2007) The regulatory function of plasma-membrane Ca²⁺-ATPase (PMCA) in the heart. *Biochem Soc Trans 35(Pt 5):927–930.*
13. Tashiro M, Inoue H, Konishi M (2013) Magnesium homeostasis in cardiac myocytes of mg-deficient rats. *PLoS One 8: e73171.*
14. White RE, Hartzell HC (1988) Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes. *Science 239: 778–780.*
15. Tostes RC, Fortes ZB, Callera GE, Montezano AC, Touyz RM, Webb RC, Carvalho MH (2008) Endothelin, sex and hypertension. *Clin Sci (Lond) 114(2):85–97.*
16. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW (2015) Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci 129(2):83–94.*
17. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G (2001) Magnesium causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans. *Heart 86: 212–216.*
18. Wiles ME, Wagner TL, Weglicki WB (1997) Effect of acute magnesium deficiency (MgD) on aortic endothelial cell (EC) oxidant production. *Life Sci 60: 221–236.*
19. Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M (2019) The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology 27(4):649–661.*
20. Zhou Q, Olinescu RM, Kummerow FA (1999) Influence of low magnesium concentrations in the medium on the antioxidant system in cultured human arterial endothelial cells. *Magnesium Res 12: 19–29.*
21. Dickens BF, Weglicki WB, Li YS, Mak IT (1992) Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS Lett 311: 187–191*
22. Ferre S, Baldoli E, Leidi M, Maier JA (2001) Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. *Biochim Biophys Acta 1802: 952–958.*

23. Maier JA, Bernardini D, Rayssiguier Y, Mazur A (2004) High concentrations of magnesium modulate vascular endothelial cell behaviour in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1689: 6–12.
24. Pages N, Gogly B, Godeau G, Igondjo-Tchen S, Maurois P, Durlach J, Bac P (2003) Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9). *Magnesium Res* 16: 43–48.
25. Gröber U, Schmidt J, Kisters K (2015) Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 7(9):8199–226.
26. Singh RB, Pella D, Neki NS, Chandel JP, Rastogi S, Mori H, Otsuka K, Gupta P (2004) Mechanisms of acute myocardial infarction study (MAMIS). *Biomed Pharmacotherapy* 58 Suppl 1: S111–115.
27. สุรพันธ์ สิทธิสุข (2557) แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดในประเทศไทย ฉบับปรับปรุง ปี 2557.--พิมพ์ครั้งที่ 2.--กรุงเทพฯ : สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์.
28. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ (2563) แนวเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พ.ศ.2563. กรุงเทพฯ : สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์.
29. Kusumoto FM (2010) Cardiovascular disorders: Heart diseases In: *Pathophysiology of disease: An introduction to clinic* 6th edition, McPhee SJ, Hammer GD, eds, New York: The Mc Graw-Hill Companies, Inc., 247–284.
30. Zhang W, Iso H, Ohira T, Date C, Tamakoshi A (2012) Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis* 221: 587–595.
31. Liao F, Folsom AR, Brancati FL (1998) Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 136: 480–490.
32. Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MJ, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ (2016) Serum magnesium and the risk of death from coronary heart disease and sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc* 5(1):e002707. doi: 10.1161/JAHA.115.002707.
33. Guo H, Cheng J, Lee JD, Ueda T, Shan J, Wang J (2004) Relationship between the degree of intracellular magnesium deficiency and the frequency of chest pain in women with variant angina. *Herz* 29:299–303.
34. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador M, Meisel SR, Rude RK, Molloy MD, Dwyer JH, Shah PK, Kaul S (1999) Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 84: 152–156, 1999.
35. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN (2000) Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 102: 2353–2358.

36. Tanabe K, Noda K, Kamegai M, Miyake F, Mikawa T, Murayama M, Sugai J (1990) Variant angina due to deficiency of intracellular magnesium. *Clin Cardiol* 13:663–665.
37. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G (2000) The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest* 118:1690–1695.
38. Ford ES (1999) Serum magnesium and ischaemic heart disease: findings from a national sample of US adults. *Int J Epidemiol* 28: 645–651.
39. Li J, Zhang Q, Zhang M, Egger M (2007) Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Systematic Rev* CD002755. doi: 10.1002/14651858.CD002755.pub2
40. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y (1992) Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 339: 1553–1558.
41. Ceremuzynski L, Jurgiel R, Kulakowski P, Gebalska J (1989) Threatening arrhythmias in acute myocardial infarction are prevented by intravenous magnesium sulfate. *Am Heart J* 118: 1333–1334.
42. สุรพันธ์ สิริสุข (2555) แนวทางเวชปฏิบัติ สำหรับดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial fibrillation ในประเทศไทย. กรุงเทพฯ : สมาคมแพทย์โรคหัวใจ แห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์
43. Nielsen FH, Milne DB, Klevay LM, Gallagher S, Johnson L (2007) Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post-menopausal women. *J Am Coll Nutr* 26(2):121–132.
44. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R (2004) Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 117: 325–333.
45. Tohme J, Sleilaty G, Jabbour K, Gergess A, Hayek G, Jebara V, Madi-Jebara S (2022) Preoperative oral magnesium loading to prevent postoperative atrial fibrillation following coronary surgery: a prospective randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 62(5):ezac269. doi: 10.1093/ejcts/ezac269.
46. Bouida W, Beltaief K, Msolli MA, Azaiez N, Ben Soltane H, Sekma A, Trabelsi I, Boubaker H, Grissa MH, Methemem M, Boukef R, Dridi Z, Belguith A, Noura S (2019) Low-dose Magnesium Sulfate Versus High Dose in the Early Management of Rapid Atrial Fibrillation: Randomized Controlled Double-blind Study (LOMAGHI Study). *Acad Emerg Med* 26(2):183–191
47. McCord JK, Borzak S, Davis T, Gheorghide M (1998) Usefulness of intravenous magnesium for multifocal atrial tachycardia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 81(1):91–93.

48. Kinlay S, Buckley NA (1995) Magnesium sulfate in the treatment of ventricular arrhythmias due to digoxin toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 33(1):55–59.
49. Thomas SH, Behr ER (2016) Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol* 81(3):420–427.
50. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL (2021) 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 42(5):373–498.
51. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, Cox JL, Dorian P, Gladstone DJ, Healey JS, Khairy P, Leblanc K, McMurtry MS, Mitchell LB, Nair GM, Nattel S, Parkash R, Pilote L, Sandhu RK, Sarrazin JF, Sharma M, Skanes AC, Talajic M, Tsang TSM, Verma A, Verma S, Whitlock R, Wyse DG, Macle L (2020) The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 36(12):1847–1948.
52. Purcell KJ, Taylor RN (2010) Disorders of the female reproductive tract. In: *Pathophysiology of disease: An introduction to clinic* 6th edition, McPhee SJ, Hammer GD, eds, New York: The Mc Graw-Hill Companies, Inc., 603–628.
53. คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ (2558) แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การดูแลภาวะครรภ์เป็นพิษ. 2558. กรุงเทพฯ, ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย 1–17.
54. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. *Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors*. World Health Organization, 2003.
55. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D (2010) Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Systematic Rev* 11;CD000025.
56. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D (2010) Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Systematic Rev* CD000128
57. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D (2010) Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Systematic Rev* CD000127.

58. Euser AG, Cipolla MJ (2009) Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke* 40: 1169–1175, 2009.
59. McDonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, Duley L (2012) A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *Int J Gynaecol Obstet* 118: 90–96.
60. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J (2002) Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 359(9321):1877–1890.
61. Touyz RM (2003) Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med* 24(1-3):107–136.
62. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS (2021) Pathophysiology of hypertension: The mosaic theory and beyond. *Circ Res* 128(7):847–863.
63. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย (2562) แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562. กรุงเทพฯ, สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย
64. Han H, Fang X, Wei X, Liu Y, Jin Z, Chen Q, Fan Z, Aaseth J, Hiyoshi A, He J, Cao Y (2017) Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J* 16(1):26. doi: 10.1186/s12937-017-0247-4.
65. Han M, Zhang Y, Fang J, Sun M, Liu Q, Ma Z, Hu D, Gong X, Liu Y, Jin L, Liu Z, Ma Y (2023) Associations between dietary magnesium intake and hypertension, diabetes, and hyperlipidemia. *Hypertens Res* 2023. doi: 10.1038/s41440-023-01439-z
66. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, Kootstra-Ros JE, Feskens EJM, Geleijnse JM, Navis G, Bakker SJL (2013) Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension* 61: 1161–1167.
67. Kass L, Weekes J, Carpenter L (2012) Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* .66(4):411–418.
68. Jee SH, Miller ER, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ (2002) The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 15: 691–696.
69. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, Song Y (2016) Effects of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Hypertens* 68: 324–333.
70. Dibaba DT, Xun P, Song Y, Rosanoff A, Shechter M, He K (2017) The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a

- meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 106: 921–929.
71. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T (1998) Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 32: 260–265.
 72. Ruiz-Lopez MF, Gil-Extremera B, Maldonado-Martin A, Huertas-Hernandez F, Caballos-Allanza R, Munioz-Parra F, Cruz-Benayas MA, Leon-Espinosa-Monteros MT, Cobo-Martinez F, Soto-Mas JA (1999) Blood pressure and metabolic syndrome in essential hypertensive patients treated with losartan or verapamil after oral magnesium supplement. *AJH* 12: 182A. doi.org/10.1016/S0895-7061(99)80658-X
 73. Michon P (2002) Level of total and ionized magnesium fraction based on biochemical analysis of blood and hair and effect of supplemented magnesium (Slow Mag B6) on selected parameters in hypertension of patients treated with various groups of drugs. *Ann Acad Med Stetin* 2002; 48: 85–97
 74. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M (2009) The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Hypertens* 23: 245–251.
 75. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX (2006) Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 17: 2034–2047.
 76. Hénaut L, Massy ZA (2018) Magnesium as a calcification inhibitor. *Adv Chronic Kidney Dis* 25(3):281–290.
 77. คณะอนุกรรมการป้องกันโรคไตเรื้อรัง สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (2565) ข้อเสนอแนะเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565. กรุงเทพฯ, สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย.
 78. บัญชา สติระพจน์ (2557) บทความความพินิจวิชา: Calciphylaxis in Chronic Kidney Disease. *เวชสารแพทย์ทหารบก* 67(3): 111 – 116.
 79. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y (2007) Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnesium Res* 20: 237–244.
 80. Kelsen S, Hall JE, Chade AR (2011) Endothelin-A receptor blockade slows the progression of renal injury in experimental renovascular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 301: F218–F225.
 81. Kircelli F, Peter ME, Sevinc Ok E, Celenk FG, Yilmaz M, Steppan S, Asci G, Ok E, Passlick-Deetjen J (2012) Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dialysis Transplant* 27: 514–521.
 82. Hutchison AJ, Wilkie M (2012) Use of magnesium as a drug in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 5: i62–i70.
 83. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Kragelund C, Svensson M, Hashemi B, Kristensen T, Vrist MH, Borg R, Tougaard

B, Borg K, Hjortkjær HØ, Kristiansen CH, Carlson N, Nasiri M, Ashraf H, Pasch A, Brandi L (2023) The Effect of Magnesium Supplementation on Vascular Calcification in CKD: A Randomized Clinical Trial (MAGICAL-CKD). *J Am Soc Nephrol* 34(5):886–894.

บทที่ 6

แมกนีเซียมในระบบหายใจ (Magnesium in Respiratory System)

โครงสร้างอวัยวะในระบบหายใจ ประกอบด้วย โพรงจมูก (nasal cavity) ช่องปาก (oral cavity) คอหอย (pharynx) กล่องเสียง (larynx) หลอดลมใหญ่ (trachea) หลอดลมเล็ก (bronchi) หลอดลมฝอย (bronchioles) หลอดลมฝอยส่วนปลาย (terminal bronchioles) หลอดหายใจฝอย (respiratory bronchioles) ท่อถุงลม (alveolar ducts) ถุงลม (alveolar) และถุงลมฝอย (alveoli) การแลกเปลี่ยนแก๊สระหว่างปอดกับหลอดเลือดภายในปอดนั้น จะเกิดขึ้นเริ่มจากบริเวณหลอดหายใจฝอยเรื่อยไปจนถึงถุงลมฝอย นอกจากนี้ยังมีส่วนของเยื่อหุ้มปอดชั้นใน (visceral pleura) ช่องว่างเยื่อหุ้มปอด (interpleural space) เยื่อหุ้มปอดชั้นนอก (parietal pleura) โครงสร้างของปอดและทางเดินอากาศข้างต้นนี้จะถูกปกป้อง โดยกระดูกซี่โครง (rib cage) กระดูกหน้าอก (sternum) และกระดูกสันหลัง (vertebrae) นอกจากนี้ยังมีกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการหายใจ ได้แก่กล้ามเนื้อกะบังลม (diaphragm) และกล้ามเนื้อซี่โครงชั้นนอก (external intercostal muscles) กล้ามเนื้อสเตอร์โนไคลโดมาสตอยด์ (sternocleidomastoid muscle) และกล้ามเนื้อสคาไลน์ (scalene muscles) กล้ามเนื้อซี่โครงชั้นใน (internal intercostal muscles) และกลุ่มของกล้ามเนื้อหน้าท้อง (abdominal muscles) ทั้งนี้ การทำงานของระบบหายใจจะถูกควบคุมโดยเส้นประสาทกะบังลม (phrenic nerve) ซึ่งเป็นเส้นประสาทไขสันหลังระดับคอคูที่ 3-5 เส้นประสาทไขสันหลังระดับอกคูที่ 1-12 ระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic nervous system) คือ เส้นประสาทไตรเจมินัล (trigeminal nerve) เส้นประสาทกลอสโซฟาริงเจียล (glossopharyngeal nerve) เส้นประสาทเวกัส (vagus nerve) และระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system)

ระบบหายใจ มีการทำงานสำคัญ คือ การหายใจเข้าเพื่อนำแก๊ส O_2 จากบรรยากาศภายนอกเข้าสู่ถุงลมในปอด และการหายใจออกเพื่อขับแก๊ส CO_2 ส่วนเกินในถุงลมออกจากร่างกาย มีบทบาทสำคัญต่อการรักษาระดับความดันของแก๊ส O_2 และ CO_2 ในถุงลมให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม เพื่อคงกระบวนการแลกเปลี่ยนแก๊สระหว่างถุงลมและหลอดเลือดฝอยในปอด โดยแก๊ส O_2 จะแพร่จากถุงลมเข้าสู่หลอดเลือดฝอยในปอด ในขณะที่แก๊ส CO_2 ซึ่งเป็นของเสียจากกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) ในร่างกาย จะแพร่จากหลอดเลือดเข้าสู่ถุงลม ส่งผลโดยตรงต่อการรักษาระดับความดันแก๊ส O_2 ในหลอดเลือดแดงซึ่งมีค่าปกติในช่วง 80-100 มิลลิเมตรปรอท นำไปยังอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย เพื่อนำไปใช้ในกระบวนการหายใจระดับเซลล์ และสร้างพลังงานในรูปเอทีพี (adenosine triphosphate หรือ ATP) ในขณะที่ความดันแก๊ส CO_2 ในหลอดเลือดแดงมีค่าปกติในช่วง 35 - 45

มิลลิเมตรปรอท ระดับความดันแก๊ส O_2 และ CO_2 ในเลือดยังส่งผลโดยตรงต่อระดับความเป็นกรด-ด่าง (pH) ในเลือด ซึ่งค่าปกติคือ 7.35–7.45

1. แมกนีเซียมและการระบายอากาศ

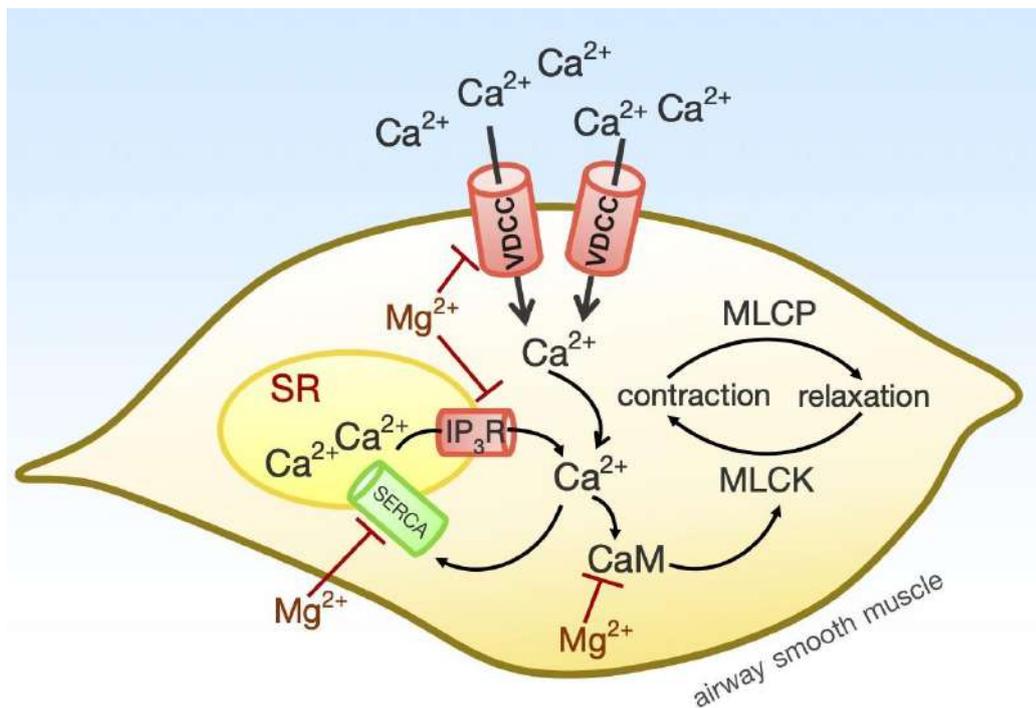
การระบายอากาศ เป็นกระบวนการแลกเปลี่ยนแก๊ส O_2 และ CO_2 ระหว่างบรรยากาศภายนอกกับร่างกาย กับถุงลมในปอด กลไกการระบายอากาศ คือกลไกที่อาศัยการเปลี่ยนความดันอากาศภายในถุงลม โดยการหายใจเข้าจะต้องลดความดันอากาศภายในถุงลม ให้มีค่าต่ำกว่าความดันบรรยากาศนอกร่างกาย เพื่อเหนี่ยวนำให้อากาศจากบรรยากาศไหลเข้าสู่ถุงลมตามความแตกต่างของความดัน ในการหายใจออกนั้น จะอาศัยกลไกการเพิ่มความดันอากาศในถุงลม ให้มีค่าสูงกว่าความดันบรรยากาศนอกร่างกาย ส่งผลให้อากาศไหลออกจากปอด การเปลี่ยนแปลงความดันในถุงลมนี้อาศัยการทำงานของกล้ามเนื้อหายใจหลัก 2 กลุ่ม คือ กล้ามเนื้อกะบังลม และกล้ามเนื้อยี่ดระหว่งซี่โครงชั้นนอก เป็นกล้ามเนื้อที่ทำงานในกลไกการหายใจเข้าปกติ เพื่อขยายขนาดของถุงลม จึงมีผลลดความดันอากาศในถุงลม ส่วนการหายใจออกในภาวะปกติเป็นกลไกที่ไม่ต้องใช้พลังงานและไม่อาศัยการทำงานของกล้ามเนื้อ อาศัยเพียงการหดตัวกลับของผนังทรวงอกและถุงลม จึงลดขนาดของถุงลมและเพิ่มความดันอากาศในถุงลม แต่ในภาวะที่ต้องการเพิ่มการระบายอากาศ เช่น ในขณะที่ออกกำลังกาย ร้องเพลง และการไอ ระบบหายใจจะเพิ่มการทำงานของกล้ามเนื้อช่วยคือ กล้ามเนื้อสเตอร์โนคลอดิมาสโตยด์ และกล้ามเนื้อสคาลิน ทำงานเพื่อเพิ่มการขยายตัวของทรวงอกและเพิ่มประสิทธิภาพของการหายใจเข้า ในขณะที่กล้ามเนื้อยี่ดระหว่งซี่โครงชั้นใน จะดึงซี่โครงเข้าหากัน และกลุ่มของกล้ามเนื้อหน้าท้อง จะเพิ่มความดันในช่องท้องและดันกะบังลม กล้ามเนื้อ 2 กลุ่มนี้จึงกดผนังทรวงอก เป็นการส่งเสริมการหดตัวกลับของถุงลมเพื่อเพิ่มการหายใจออก

ความต้านทานการไหลของอากาศในหลอดลมเป็นปัจจัยที่ขัดขวางการระบายอากาศโดยตรง หากหลอดลมตีบจะส่งผลให้ความต้านทานในหลอดลมสูงขึ้นจึงลดการระบายอากาศ ในทางตรงกันข้ามหากหลอดลมเปิดโล่งดี ความต้านทานการไหลของอากาศในหลอดลมจะต่ำ ส่งผลให้การระบายอากาศเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทั้งนี้ Mg^{2+} มีอิทธิพลต่อการระบายโดยตรงโดย 1) Mg^{2+} มีฤทธิ์ขยายหลอดลม และ 2) Mg^{2+} เพิ่มประสิทธิภาพของกล้ามเนื้อหายใจ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1.1 แมกนีเซียมและกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม

กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม (airway smooth muscles หรือ ASMs) อยู่บริเวณถัดจากชั้นเซลล์เยื่อบุหลอดลม (airway epithelium) และชั้นเบสเมมเบรน (basement membrane) โดยวางตัวตามแนววงกลมพันรอบหลอดลม การหดตัวหรือคลายตัวของ ASMs ส่งผลโดยตรงต่อขนาดหลอดลม หาก ASMs หดตัวจะทำให้หลอดลมถูกบีบให้ตีบแคบลง มีผลเพิ่มความต้านทานการไหลของอากาศและลดการไหลของอากาศ หากต้องการเพิ่มการระบายอากาศจะต้องใช้แรงในการหายใจมากขึ้น ในทางตรงกันข้ามหาก ASMs คลายตัว จะทำให้หลอดลมขยาย และมีการไหลของอากาศดี การหดตัวของ ASMs ถูกควบคุมโดยตรงจากปริมาณ Ca^{2+} ภายในเซลล์ หากถูกกระตุ้นด้วย

ปัจจัยต่าง ๆ เช่น แอซิติลโคลีน (acetylcholine หรือ ACh) ที่หลังจากเส้นประสาทเวกัส เป็นเส้นประสาทพาราซิมพาเทติกที่ควบคุมทางเดินอากาศ หรือ ฮิสตามีน (histamine) ที่หลังจากเซลล์แมสต์ (mast cells) เป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เมื่อ ASMs ถูกกระตุ้น จะมีผลกระตุ้นช่องแคลเซียมที่ตอบสนองต่อศักย์ไฟฟ้า (voltage-dependent Ca^{2+} channel หรือ VDCC) บนเยื่อหุ้มเซลล์ มีผลให้ Ca^{2+} ไหลเข้าสู่เซลล์ ASMs นอกจากนั้นการกระตุ้น ASMs ยังมีผลกระตุ้นวิธีการส่งคำสั่งภายในเซลล์ ส่งเสริมการสร้างอินซิทอลไตรฟอสเฟต (inositol trisphosphate หรือ IP_3) จากนั้น IP_3 จะกระตุ้นโปรตีนตัวรับ IP_3 (IP_3 receptor หรือ IP_3R) บนซาโคพลาสมิกเรติคิวลัม (sarcoplasmic reticulum หรือ SR) ซึ่งเป็นแหล่งสะสม Ca^{2+} ภายในเซลล์ จึงมีผลเพิ่มระดับ Ca^{2+} ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ ASMs จากนั้น Ca^{2+} จะกระตุ้นการทำงานของแคลโมดูลิน (calmodulin หรือ CaM) และกระตุ้นการทำงานของไมโอซินไลต์เซน ไคเนส (myosin light chain kinase หรือ MLCK) ทำให้เกิดการหดตัวของ ASMs จากนั้น Ca^{2+} ส่วนมากในไซโตพลาสซึม จะถูกนำกลับเข้าเก็บไว้ใน SR โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ซาโคเอ็นโดพลาสมิกเรติคิวลัม แคลเซียม-เอทีพีเอส (sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase หรือ SERCA) จึงลดการทำงานของ MLCK หรือเมื่อมีการกระตุ้นการทำงานของไมโอซินไลต์เซน ฟอสฟาเตส (myosin light chain phosphatase หรือ MLCP) ส่งผลให้เกิดการคลายตัวของ ASMs (รูปที่ 6-1) [1, 2]



รูปที่ 6-1 แสดงกลไกควบคุมการหดตัวของ ASMs; VDCC, voltage-dependent Ca^{2+} channel; IP_3R , inositol trisphosphate receptor; SR, sarcoplasmic reticulum; CaM, calmodulin; MLCK, myosin light chain kinase; SERCA, sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase; MLCP, myosin light chain phosphatase

Mg²⁺ มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด โดยขัดขวางการทำงานของ VDCC บนเยื่อหุ้มเซลล์ ASMs ลดการไหลของ Ca²⁺ เข้าสู่ภายในเซลล์ ASMs และยับยั้งการทำงานของ IP₃R จึงขัดขวางการไหลของ Ca²⁺ ออกจาก SR ด้วย 2 กลไกนี้จึงมีผลลดปริมาณ Ca²⁺ ภายในไซโทพลาสซึมของเซลล์ ASMs จึงลดการทำงานของ CaM และ MLCK นอกจากนี้ Mg²⁺ ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SERCA จึงลดปริมาณการนำ Ca²⁺ เข้าสู่สมใน SR มีผลให้เมื่อมีการกระตุ้น ASMs ครั้งถัดไป ปริมาณ Ca²⁺ ที่ไหลออกจาก SR จะลดลงเช่นกัน จึงมีส่วนลดแรงหดตัวของ ASMs นอกเหนือจากนี้ Mg²⁺ ยังมีฤทธิ์ส่งเสริมการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide หรือ NO) ในเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดภายในหลอดเลือด จากนั้น NO จะแพร่เข้าเซลล์ ASMs และกระตุ้นการสร้างไซคลิกกัวโนซีนโมโนฟอสเฟต (cyclic guanosine monophosphate หรือ cGMP) จากนั้น cGMP จะมีผลกระตุ้นการทำงานของโปรตีน ไคเนส จี (protein kinase G หรือ PKG) เนื่องจาก PKG มีฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ VDCC และยับยั้งการทำงานของ IP₃R จึงมีผลลดปริมาณ Ca²⁺ และกระตุ้นการคลายตัวของ ASMs [2–5]

1.2 แขนงนี้เชื่อมและกลับมาที่หัวใจ

กล้ามเนื้อหัวใจเป็นกล้ามเนื้อคลาย ประสิทธิภาพและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหัวใจทั้งกลุ่มกล้ามเนื้อหัวใจหลักและกลุ่มกล้ามเนื้อช่วย มีผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพการระบายอากาศ หากกล้ามเนื้อหัวใจแข็งแรง ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ จะทำให้การระบายอากาศตรงกันข้ามหากกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง หรือประสิทธิภาพการทำงานต่ำจะมีผลให้การระบายอากาศลดลง Mg²⁺ มีฤทธิ์ในการเพิ่มสมรรถนะของกล้ามเนื้อหัวใจ โดย Mg²⁺ กระตุ้นการพัฒนาของเซลล์กล้ามเนื้อ เพิ่มขนาดเซลล์กล้ามเนื้อที่โตเต็มวัย และกระตุ้นการฟื้นตัวของเส้นใยกล้ามเนื้อ (muscle regeneration) [6] (รายละเอียดอธิบายเพิ่มเติมในบทที่ 7) ข้อมูลวิจัยที่ผ่านมาบ่งชี้ว่าปริมาณ Mg²⁺ ในกล้ามเนื้อหัวใจมีอิทธิพลโดยตรงต่อประสิทธิภาพและสมรรถนะของกล้ามเนื้อ หากปริมาณ Mg²⁺ ในกล้ามเนื้อหัวใจลดลง จะมีผลให้ประสิทธิภาพในการหดตัวของกล้ามเนื้อลดลง และลดการระบายอากาศ [7–10] การศึกษาระดับ Mg²⁺ ในกล้ามเนื้อ โดยเทคนิคการเจาะตัดชิ้นเนื้อผ่านผิวหนังด้วยเข็มขนาดเล็ก (percutaneous core needle biopsy) ในผู้ป่วยโรคหอบหืดในขณะที่มีอาการหอบหืดกำเริบเฉียบพลัน (asthma exacerbation) คือมีภาวะหายใจลำบาก เมื่อเทียบกับผู้ที่มีสุขภาพดี พบว่าระดับ Mg²⁺ ในกล้ามเนื้อหัวใจ ของผู้ป่วยโรคหอบหืดต่ำกว่าผู้ที่มีสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ ประสิทธิภาพและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหัวใจต่ำ จึงมีส่วนลดการระบายอากาศ [11] การให้ Mg²⁺ เสริม มีผลให้กล้ามเนื้อหัวใจมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น สามารถเพิ่มแรงในการหายใจเข้าและออกอย่างมีนัยสำคัญ และเพิ่มสมรรถนะในการออกกำลังกายได้ [10, 12]

2. แขนงนี้เชื่อมและการอักเสบของทางเดินหายใจ

อัตราการหายใจปกติของมนุษย์คือ 12 ถึง 16 ครั้งต่อนาที ในแต่ละวันจะมีการหายใจเข้าและหายใจออกอย่างน้อย 17,280 ครั้ง อากาศจากสิ่งแวดล้อมรอบตัวมนุษย์ก็อาจมีการปนเปื้อนของสิ่ง

แปลกปลอม เชื้อโรค ฝุ่น ละออง ควัน สารเคมี หรือแก๊สอันตราย ซึ่งสามารถทำให้เกิดการระคายเคือง และก่อการอักเสบแก่ทางเดินหายใจได้ ถึงแม้ว่าทางเดินหายใจของมนุษย์จะมีกลไกป้องกันจากสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้น ได้แก่ การกรองฝุ่นละอองโดยขนจมูก การบีบอัดและตกตะกอนฝุ่นละอองในโพรงจมูก การต้านเชื้อโรคโดยต่อมอะดีนอยด์ (adenoid gland) และต่อมทอนซิล (tonsil) และการโบกพัดชั้นเยื่อเมือกของ cilia (mucociliary escalator) โดยมีการโบกของขนในเซลล์เยื่อบุหลอดลม เพื่อโบกชั้นเมือกบนเยื่อบุทางเดินหายใจขึ้นสู่ทางเดินหายใจส่วนต้น เพื่อการกำจัดสิ่งแปลกปลอมและเชื้อโรคที่ติดอยู่ในชั้นเมือกนี้ออกจากทางเดินหายใจ แต่กลับพบว่ามีการระคายเคืองและการอักเสบบริเวณทางเดินหายใจเกิดขึ้นบ่อยครั้ง โดยเฉพาะทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infections หรือ URTIs) โดยเฉพาะโพรงจมูกและคอหอยซึ่งเป็นบริเวณที่มีการอักเสบที่เกิดขึ้นบ่อยที่สุดในร่างกายมนุษย์

ดังที่ได้กล่าวถึงฤทธิ์ของ Mg^{2+} ในการต้านการอักเสบในบทที่ 1 ดังนั้นในผู้ป่วยที่เซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจไวต่อการกระตุ้นจากสารก่อภูมิแพ้ และมีการอักเสบของทางเดินหายใจเรื้อรัง เช่น โรคหอบหืด จึงมักพบว่ามีความพร่อง Mg^{2+} ร่วมด้วย [13, 14] จากรายงานทางการแพทย์พบว่า การให้ Mg^{2+} เสริม มีผลส่งเสริมการรักษาโรคทางเดินหายใจอักเสบเรื้อรังให้ดีขึ้นได้ [15]

3. ความผิดปกติในระบบหายใจที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม

3.1 โรคหอบหืด (asthma)

โรคหอบหืด คือ โรคที่มีการอักเสบอย่างเรื้อรังในทางเดินหายใจ เป็น ๆ หาย ๆ เกิดจากแผ่นเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจไวต่อสารก่อภูมิแพ้ (allergens) ซึ่งอาจจะมาจากสิ่งแวดล้อมภายนอก (extrinsic allergens) เช่น ละอองเกสรดอกไม้ สะเก็ดผิวหนังและขนสัตว์ ฝุ่น เส้นใยธรรมชาติ สารปรุงแต่งในอาหาร ควัน หรือจากภายในร่างกายผู้ป่วย (intrinsic allergens) เช่น ความเครียด ความวิตกกังวล การเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมน การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิร่างกาย การไอหรือการหัวเราะ เป็นต้น ผู้ป่วยจะมีอาการหอบเหนื่อยอย่างฉับพลัน (sudden dyspnea) หายใจเร็ว (tachypnea) มีการใช้กล้ามเนื้อช่วยในการหายใจ (โดยเฉพาะ sternocleidomastoid muscle) ทรวงอกแข็งเกร็ง ไอแบบมีเสมหะ คลำชีพจรได้อัตราที่เร็วกว่าปกติ เมื่อเคาะปอดจะได้ยินเสียงโปร่ง (resonance) และเมื่อฟังเสียงปอดโดยใช้ stethoscope จะพบว่ามีเสียงหายใจเบาว่าปกติ มักฟังปอดได้ยินเสียงหวีด (wheeze)

3.1.1 พยาธิสรีรวิทยา

เมื่อแผ่นเซลล์เยื่อบุหลอดลมถูกกระตุ้น และระคายเคืองจากฤทธิ์ของสารก่อภูมิแพ้ จะเกิดการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด บี (B-cell) ให้สร้างและหลั่งสารอินเตอร์ลิวคิน (interleukin หรือ IL) และอิมมูโนโกลบูลิน อี (immunoglobulin E หรือ IgE) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเซลล์แมสต์ จากนั้นเซลล์แมสต์จะหลั่งฮีสตามีน แบริคตินิน (bradykinin) ลิวโคไตรอีน (leukotriene) โพรสตาแกลนดิน (prostaglandin) เพลตเลต-แอกติเวตติ้ง แฟคเตอร์ (platelet-

activating factor) และ IL ซึ่งเป็นสารชักนำการอักเสบ ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อในหลอดลม 3 ส่วน คือ 1) หลอดเลือดฝอยใต้ชั้นเซลล์เยื่อบุหลอดลมขยายตัว และเพิ่มการไหลของสารน้ำออกนอกหลอดเลือด จึงเกิดการบวมของชั้นเยื่อบุหลอดลม (bronchial edema) 2) กระตุ้นการหดตัวของ ASMs ทำให้เกิดการหดเกร็งของหลอดลม (bronchospasm) รายละเอียดดังแสดงในรูปที่ 6-1 และ 3) กระตุ้นต่อมขับเมือก (submucosal gland) และ เซลล์กอบเลท (goblet cell) ในหลอดลม เป็นผลให้เกิดการคัดหลั่งเมือกในโพรงหลอดลมมากขึ้น ทั้งหมดนี้เป็นผลให้ทางเดินหายใจตีบแคบ และเพิ่มความต้านทานในหลอดลม เป็นผลให้ผู้ป่วยหายใจลำบากอย่างฉับพลัน [16–18] กลไกข้างต้นเป็นกลไกระยะเฉียบพลันที่เกิดขึ้นกับทางเดินอากาศ แต่การอักเสบของทางเดินอากาศจะเกิดขึ้นแบบเรื้อรังต่อเนื่อง จึงมีระดับสารบ่งชี้การอักเสบ เช่น IL-1, IL-13, IL-17 และ ทูเมอร์เนคโครซิส แฟคเตอร์ อัลฟา (tumor necrosis factor-alpha หรือ TNF- α) ในเลือดสูง [1, 2]

ในผู้ป่วยโรคหอบหืดยังพบว่ามีอาการหลัง Ach จากระบบประสาทพาราซิมพาเทติกมากขึ้น Ach จะกระตุ้นตัวรับมีสคารินิก ACh ชนิดที่ 3 (type 3 muscarinic Ach receptor หรือ M3-AChR) บนเซลล์ ASMs จากนั้นจะกระตุ้นการสังเคราะห์ IP₃ และกระตุ้น IP₃R บน SR มีผลเพิ่มระดับ Ca²⁺ ภายในเซลล์ ASMs จึงกระตุ้น MLCK จึงกระตุ้นการหดตัวของ ASMs นอกจากนี้การทำงานของ M3-AChR ยังกระตุ้นวิถีโรห์เอ (Ras homolog gene family member A หรือ RhoA) ซึ่งจะส่งคำสั่งภายในเซลล์ต่อเนื่องไปยัง MLCP จึงยับยั้งกลไกการคลายตัวของ ASMs [1, 19, 20]

การซ่อมสร้างหลอดลม (airway remodeling) โดยมีจำนวนเซลล์ ASMs เพิ่มขึ้น และเกิดภาวะ ASMs โต (hypertrophy) ผนังหลอดลมจะถูกทดแทนโดยเนื้อเยื่อชนิดใหม่กลายเป็นพังผืดและต่อมมูก (mucous gland) ในหลอดลมเพิ่มจำนวนมากขึ้น [1, 2]

โปรตีนตัวรับเบต้าอะดรีเนอร์จิก ชนิดที่ 2 (β 2 adrenergic receptor หรือ β 2-AR) ทำงานลดลง ในภาวะปกติ β 2-AR จะตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยอะดรีนาลีน (adrenaline) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมหมวกไต เมื่อ β 2-AR บนเยื่อหุ้มเซลล์ ASMs ถูกกระตุ้น จะมีการถ่ายทอดคำสั่งภายในเซลล์และกระตุ้นการทำงานของโปรตีน ไคเนส เอ (protein kinase A หรือ PKA) โดย PKA จะกระตุ้นการทำงานของ MLCP และยับยั้งการทำงานของ MLCK จึงเหนี่ยวนำให้ ASMs คลายตัว [1, 2] แต่ในผู้ป่วยโรคหอบหืดบางส่วน อาจเกิดภาวะไม่ตอบสนองของ β 2-AR (β 2-AR desensitization) หรือมีจำนวน β 2-AR บนเยื่อหุ้มเซลล์ ASMs ลดลง ทำให้การตอบสนองต่อยากระตุ้น β 2-AR เพื่อขยายหลอดลมลดลง [21] อย่างไรก็ตามกลไกการเกิด β 2-AR desensitization ในโรคหอบหืด ยังอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัย โดยสมมติฐานเบื้องต้นเชื่อว่าอาจเกิดจากระดับ IP₃ และ Ca²⁺ ภายในเซลล์ ASMs ที่สูงเป็นปัจจัยเหนี่ยวนำให้เกิด β 2-AR desensitization หรือเป็นผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยากระตุ้น β 2-AR ที่มากเกินไป [1, 2, 20]

3.1.2 เวชปฏิบัติการณ์การรักษาผู้ป่วย

สำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืดในเด็ก เมื่อแพทย์ทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระบุระดับความรุนแรงของโรคแล้ว จะมีแนวทางการรักษา ดังนี้ [22]

1. การค้นหาและหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้และปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ
 2. การประเมินระดับความรุนแรง รักษา เผื่อระวังติดตาม และควบคุมอาการของโรคหืด
 3. การดูแลรักษาในขณะมีอาการหอบหืดกำเริบโดยขยายหลอดลมและยาต้านการอักเสบ
 - 3.1 ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูด (Inhaled corticosteroids หรือ ICS)
 - 3.2 ยากระตุ้น β 2-AR ชนิดออกฤทธิ์นาน (long acting β 2-AR agonist หรือ LABA)
 - 3.3 ยากระตุ้น β 2-AR ชนิดออกฤทธิ์สั้น (short acting β 2-AR agonist หรือ SABA)
 - 3.4 ยาต้านตัวรับลิวโคไตรอีน (leukotriene receptor antagonist หรือ LTRA)
 4. การดูแลรักษาอาการหอบหืดกำเริบเฉียบพลันในโรงพยาบาล
 - 4.1 การให้ออกซิเจนและการช่วยหายใจ
 - 4.2 การให้ขยายหลอดลม
 - 4.2.1 ยาขยายหลอดลมแบบพ่น เช่น SABA หรือใช้ SABA ร่วมกับยาต้านโคลิเนอร์จิก (anticholinergic drug)
 - 4.2.2 ยาขยายหลอดลมแบบฉีด เช่น $MgSO_4$ หรือ เทอร์บูทาลีน (terbutaline)
 - 4.3 การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เช่น เพรดนิโซโลน (prednisolone) และ เดกซาเมทาโซน (dexamethasone) เป็นต้น
- สำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืดผู้ใหญ่ จะมีแนวทางการรักษาคล้ายคลึงกันกับในผู้ป่วยเด็ก แต่อาจจะมีปริมาณของยาที่ใช้มากกว่า รวมถึงมีตัวยาทางเลือกมากกว่าในผู้ป่วยเด็ก สามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากแนวทางการรักษาโรคหืดสำหรับผู้ใหญ่ในประเทศไทย พ.ศ. 2565 ของสมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย [23]

3.1.3 แมกนีเซียมในโรคหอบหืด

การวิจัยระดับคลินิกในอาสาสมัครจำนวน 190 ราย บ่งชี้ว่าภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการหอบหืด โดยผู้ป่วยที่มีสมมูล Mg^{2+} ในร่างกายเป็นปกติ จะมีอาการไม่รุนแรง และตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่า ในทางตรงกันข้ามในผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีอาการหนัก มีอาการหอบหืดกำเริบบ่อยครั้ง ตอบสนองต่อการรักษาต่ำ มักจะพบว่ามีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย [24–26] ข้อมูลจากงานวิจัยในผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีอาการกำเริบ จำนวน 1,757 ราย บ่งชี้ว่า Mg^{2+} มีฤทธิ์ลดการอักเสบของเซลล์เยื่อหุ้มหลอดลม บรรเทาการบวมของชั้นเยื่อหุ้มหลอดลม ขยายหลอดลม และสามารถลดการหดเกร็งของหลอดลม Mg^{2+} ยังมีผลต่อเสมหะในหลอดลม ทำให้มีความเหนียวของเสมหะลดลง จึงสามารถขับเสมหะที่สะสมในหลอดลมได้ง่ายขึ้น ด้วยเหตุผลข้างต้นการให้ Mg^{2+} เสริมทั้งทางการรับประทาน การพ่น หรือทางหลอดเลือด จึงมีผลลดความต้านทานการไหลของอากาศในผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีอาการหอบหืดกำเริบอย่างมีนัยสำคัญ [27–30] นอกจากนี้ Mg^{2+} ยังส่งเสริมสมรรถนะของกล้ามเนื้อหายใจในผู้ป่วยโรคหอบหืด การทดสอบ

สมรรถนะของปอดก็มีผลดีขึ้น การประเมินความรุนแรงของโรคโดยใช้ Asthma Severity Score ก็มีผลที่ดีขึ้น [31, 32] การวิจัยระดับคลินิกพบว่าการใช้ Mg^{2+} ร่วมกับการรักษาปกติในผู้ป่วยโรคหอบหืด ให้ผลการรักษาที่ดี เช่น การให้ Mg^{2+} ทางการพ่นโดยใช้สารละลาย $MgSO_4$ ผสมกับยาขยายหลอดลม เช่น SABA พ่นเข้าหลอดลมผู้ป่วยที่มีอาการหอบหืดกำเริบฉับพลันและมีความรุนแรง จำนวน 2,907 ราย สามารถขยายหลอดลมได้ดีกว่าการให้ยาขยายหลอดลมเพียงอย่างเดียว [15] หรือการให้ Mg^{2+} ทางการฉีดสารละลาย $MgSO_4$ เข้าหลอดเลือด ผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีอาการหอบหืดกำเริบเฉียบพลัน และมีความรุนแรง ในแผนกฉุกเฉิน จำนวน 182 ราย ให้ผลการรักษาที่ดี และสมรรถนะปอดของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ การให้ Mg^{2+} ต่อเนื่องหลังจากออกจากโรงพยาบาล สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดอาการหอบหืดกำเริบ และลดการเข้ารับรักษาตัวในแผนกฉุกเฉินได้ [33] บ่งชี้ได้ว่าสามารถใช้ Mg^{2+} ร่วมกับการรักษาปกติเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาในผู้โรคหอบหืด [31, 34] การศึกษาในประเทศไทยโดยสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในผู้ป่วยเด็กอายุ 2–15 ปี ที่มีอาการหอบหืดกำเริบเฉียบพลัน มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก และไม่ตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม SABA ทดลองให้การรักษาโดยการพ่น $MgSO_4$ หรือยาต้านโคลิเนอร์จิก พบว่า $MgSO_4$ และยาต้านโคลิเนอร์จิก มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการขยายหลอดลมทัดเทียมกัน [35] แนวทางการรักษาอาการหอบหืดกำเริบเฉียบพลันในโรงพยาบาลทั้งในผู้ป่วยเด็ก และผู้ใหญ่ ในประเทศไทย แนะนำให้ใช้ $MgSO_4$ โดยฉีดเข้าหลอดเลือดเพื่อขยายหลอดลมในโรงพยาบาล [22, 23] แนวทางการรักษาโรคหืดระดับนานาชาติจัดทำโดยคณะกรรมการ Global Initiative for Asthma (GINA) ได้เผยแพร่ the Global Strategy of Asthma Management and Prevention 2022 แนะนำให้ใช้ $MgSO_4$ ร่วมกับ SABA ในการพ่นขยายหลอดลมผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีอาการหนักใน 1 ชั่วโมงแรกของการรักษา และใช้ $MgSO_4$ โดยฉีดเข้าหลอดเลือดเพื่อขยายหลอดลมในผู้ป่วยที่มีอาการหนักและตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี [36]

การศึกษาในสัตว์ทดลองบ่งชี้ว่าภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ อาจจะเป็นอีกหนึ่งกลไกของการเกิดโรคหอบหืดได้ คณะผู้ทดลองได้ทำการเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองเป็นโรคหอบหืดโดยใช้โปรตีนโอวัลบูมิน (ovalbumin) ซึ่งเป็นโปรตีนจากไข่ขาวฉีดเข้าช่องท้อง และให้สูดดมผงโปรตีนโอวัลบูมินเพื่อกระตุ้นให้เกิดโรคหอบหืด พบว่าในสัตว์ทดลองกลุ่มที่เป็นโรคหอบหืดมีระดับ Mg^{2+} ในเลือดและในเม็ดเลือดแดงต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งที่สัตว์ทดลองทุกกลุ่มได้รับอาหารและน้ำที่มีปริมาณ Mg^{2+} เท่ากัน มีการบริโภคอาหารและน้ำไม่มีความแตกต่างกัน ที่น่าสนใจคือนักวิจัยพบว่าการแสดงออกของ TRPM6 ในไตของสัตว์ที่เป็นโรคหอบหืดมีระดับต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ TRPM6 มีหน้าที่ในกลไกการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไต บ่งชี้ว่าอาจมีการสูญเสีย Mg^{2+} ไปทางปัสสาวะในสัตว์ที่เป็นโรคหอบหืด จนทำให้เกิดภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย และอาจจะเป็นปัจจัยของการเกิดโรคหอบหืดได้ [37]

3.2 โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease)

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease หรือ COPD) คือกลุ่มของโรคปอดอักเสบเรื้อรังที่พบได้บ่อยทั้งในประเทศไทย และทั่วโลก และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของประชากรโลก การเกิดอาการกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation) ในผู้ป่วย COPD มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต การเสื่อมถอยของสมรรถนะปอด ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต และอาจเกิดภาวะทุพพลภาพในระยะยาว ลักษณะสำคัญของโรค คือ หลอดลมและเนื้อเยื่อปอดเกิดการอักเสบเสียหายอย่างต่อเนื่อง จากการได้รับสารพิษที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองและอักเสบต่อเนื่องเป็นเวลานาน ทำให้หลอดลมและเนื้อเยื่อปอดถูกทำลาย จนไม่สามารถรักษาให้กลับสู่สภาพปกติได้อีก ทำให้หลอดลมตีบหรืออุดกั้น และถุงลมสูญเสียความสามารถในการหดตัวกลับ มีผลลดการขับอากาศในถุงลมในขณะหายใจออก โรคในกลุ่ม COPD ได้แก่ โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) และ โรคถุงลมโป่งพอง (emphysema) แต่มักจะพบทั้งสองโรคเกิดขึ้นพร้อมกัน นอกจากนี้ยังมีโรคหลอดลมพอง (bronchiectasis) ที่จัดอยู่ในโรคกลุ่มนี้เช่นกัน

ผู้ป่วยมักมีอาการหอบเหนื่อย (dyspnea) หายใจเร็ว (tachypnea) มีการใช้กล้ามเนื้อช่วยในการหายใจ ไอเรื้อรังและมีเสมหะ หายใจออกยาวกว่าปกติ ความดันในปอดสูงขึ้นจากการที่มีลมคั่งในปอดทำให้หลอดเลือดดำที่คอมีเลือดคั่ง (neck vein engorgement) มีผิวหนังและเยื่อเมือกเขียวคล้ำ อันเนื่องมาจากการขาด O_2 มักพบเป็นอาการบริเวณลำตัว ริมฝีปาก ในช่องปาก ใต้ลิ้น มือ เท้า และเล็บ เนื่องจากปอดพองตัวมีอากาศมากเกินไปจึงมีลักษณะทรงอกเป็นอกรูปถัง (barrel shape) เมื่อเคาะปอดจะได้ยินเสียงโปร่งมาก (hyper-resonance) และเมื่อฟังเสียงปอดโดยใช้ stethoscope จะพบว่าได้ยินเสียงหายใจเบา มีเสียงแซมหายใจ (crackles) และอาจได้ยินเสียงหวีด (wheeze)

3.2.1 พยาธิสรีรวิทยา

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุด มักจะเกิดจากการสูดดมควันบุหรี่ ต่อเนื่องเป็นเวลานาน ควันและสารพิษในควันบุหรี่จะกระตุ้นให้เกิดการระคายเคือง การอักเสบ และภาวะเครียดออกซิเดชัน เกิดขึ้นซ้ำ ๆ เป็น ๆ หาย ๆ ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อหลอดลม 3 ส่วน คือ 1) ASMs ถูกกระตุ้น และมีการหดเกร็งอย่างต่อเนื่อง จนเกิดภาวะ ASMs โต และทำให้เกิดภาวะหลอดลมหดเกร็ง 2) แผ่นเซลล์เยื่อบุหลอดลมเสียหาย จึงลดกระบวนการ mucociliary escalator มีผลลดการกำจัดเสมหะที่สะสมในโพรงหลอดลม จึงเกิดการสะสมของเสมหะในทางเดินหายใจ 3) ผนังถุงลมและผนังหลอดลมถูกทำลาย ทำให้เสียคุณสมบัติด้านความยืดหยุ่น ด้วยปัจจัยเหล่านี้จึงส่งผลให้เกิดการอุดกั้นของทางเดินหายใจ และลดการระบายอากาศ ร่วมกับการเก็บกักอากาศให้คงค้างและหมวนวนภายในปอด (air trapping) ในช่วงหายใจออก เกิดภาวะลมคั่งในปอดมาก (lung hyperinflation) ประสิทธิภาพในการหายใจและการระบายอากาศลดลง (hypoventilation) ทำให้มีอาการเหนื่อยง่าย มีการคั่งของแก๊ส CO_2 ในเลือด (hypercapnia) และมีการลดระดับของแก๊ส O_2 ในเลือด (hypoxia)

การอักเสบที่เกิดขึ้นต่อเนื่อง จะกระตุ้นการหลั่งเอนไซม์โปรตีเอส (protease) จากเซลล์ในกระบวนการอักเสบ เช่น นิวโทรฟิลล์ (neutrophil) ซึ่งหลั่งเอนไซม์อีลาสเตส (elastase) เอนไซม์โปรตีเนส (proteinase) และเอนไซม์คาเทปซิน (cathepsin) จึงเกิดการทำลายของเนื้อปอดเกิดเป็นถุงลมโป่งพอง และหลอดลมพองได้

การระบายอากาศที่ลดลง ทำให้ปริมาณแก๊ส O_2 ในปอดลดลง เหนี่ยวนำให้หลอดเลือดในปอดหดตัว เรียกกลไกนี้ว่า hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) ส่งผลให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดในปอดสูง (pulmonary hypertension)

3.2.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วย

แพทย์จะทำการซักประวัติ ประเมินอาการ และจัดระดับความรุนแรงของโรคโดยยึดการเกิดอาการกำเริบ (exacerbation) การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล การตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม และสมรรถนะปอด การรักษาจะเน้นหลักการเพิ่มประสิทธิภาพการขยายหลอดลม (maximize bronchodilation) โดยมีกลุ่มยาขยายหลอดลม [38] ในผู้ป่วยที่มีอาการหายใจลำบาก ให้การรักษาโดยใช้ยา ICS, LABA และ ยาต้านมัสคารินิกชนิดออกฤทธิ์ยาว (long acting anti-muscarinic agent หรือ LAMA)

ผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบพิจารณาใช้ยาขยายหลอดลม ยาปฏิชีวนะ และ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ชนิดรับประทาน

การรักษาอื่น ๆ เช่น แนะนำให้ผู้ป่วยรับวัคซีน คือ วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ วัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัสชนิด 13 วัคซีนป้องกัน COVID-19 วัคซีนป้องกันการติดเชื้อบาดทะยัก-คอตีบ-ไอกรน การเลิกบุหรี่ ฟันฟูสมรรถนะปอดในผู้ป่วยที่มีอาการ หรือ รักษาด้วยการบำบัดด้วยออกซิเจนระยะยาว ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ เป็นต้น

3.2.3 แรกนียมในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

การศึกษาในผู้ป่วย COPD จำนวน 65 ราย พบว่าร้อยละ 93.8 มีการบริโภคน Mg^{2+} น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกายต่อวัน [39] การศึกษาในชั้นคลินิกในผู้ป่วย COPD ที่มีอาการกำเริบฉับพลันจำนวน 50 ราย และอาการคงที่จำนวน 50 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบมีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ และมีระดับ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีอาการคงที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการกำเริบ การดำเนินของโรค และความรุนแรงของโรค มีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ [40] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วย COPD ที่มีอาการกำเริบฉับพลัน และมีระดับความรุนแรงปานกลางถึงอาการหนัก จำนวน 200 ราย บ่งชี้ว่าภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำ มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความถี่ และความรุนแรงของการเกิดอาการกำเริบในผู้ป่วย COPD [41, 42] ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบยังมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยหากมีระดับ Mg^{2+} ต่ำกว่าปกติจะใช้ระยะเวลาในการ

รักษาตัวในโรงพยาบาลที่นานกว่า [42] บ่งชี้ได้ว่าภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติมีความสัมพันธ์กับการกำเริบและความรุนแรงของอาการในผู้ป่วย COPD

อย่างไรก็ตามเมื่อทดลองใช้ Mg^{2+} ในการรักษาผู้ป่วย COPD ในระดับคลินิกผลการศึกษายังขัดแย้งกันอยู่ การศึกษาในผู้ป่วย COPD ที่มีอาการกำเริบฉับพลัน จำนวน 116 ราย พบว่าการพ่น $MgSO_4$ ทางหลอดลม ร่วมกับการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอาการของผู้ป่วย [43] และการทดลองฉีด $MgSO_4$ ทางหลอดเลือด ร่วมกับการรักษาปกติ ในผู้ป่วย COPD ที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน จำนวน 60 ราย พบว่า Mg^{2+} ไม่มีผลต่ออาการของผู้ป่วย และค่าสมรรถนะปอด [44] ในทางตรงกันข้าม ผลการศึกษาในผู้ป่วย COPD ที่มีอาการกำเริบฉับพลัน และเข้ารับรักษาตัวในแผนกฉุกเฉิน จำนวน 107 ราย พบว่าการให้ Mg^{2+} ทางหลอดเลือด มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาตามแนวทางการรักษาปกติ สามารถขยายหลอดลมได้ดีกว่า ผู้ป่วยมีอาการที่ตีขึ้นมากกว่า และมีค่าสมรรถนะทางปอดดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ Mg^{2+} เสริม [45, 46] เป็นไปได้ว่าพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับหลอดลมและในปอดของผู้ป่วย COPD ทำให้ตอบสนองต่อ Mg^{2+} ได้ไม่ดีเท่าที่ควร จึงไม่สามารถให้ผลในการขยายหลอดลมในผู้ป่วยบางรายเมื่อได้รับ Mg^{2+}

3.3 โรคซิสติก ไฟโบรซิส (cystic fibrosis)

โรคซิสติก ไฟโบรซิส คือโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้น้อย โดยพบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีนที่บรรจุกหัสพันธุกรรมของโปรตีนซีเอฟทีอาร์ (cystic fibrosis trans membrane conductance regulator หรือ CFTR) ทำให้สารคัดหลั่งของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายเหนียวข้นขึ้น เช่น หลอดลม ปอด ตับ ตับอ่อน และลำไส้ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร และระบบสืบพันธุ์ ผู้ป่วยจะมีอาการผิดปกติในระบบต่าง ๆ ดังนี้

ระบบทางเดินหายใจ เช่น ไออย่างต่อเนื่อง มีเสมหะเหนียวข้น คัดจมูก หอบหืด หายใจลำบาก หายใจมีเสียงหวีด มักเป็นโรคหลอดลมอักเสบและปอดอักเสบ เป็นต้น

ระบบทางเดินอาหาร เมื่อเหนียวข้นอาจขัดขวางการย่อยอาหาร ส่งผลให้ลำไส้เล็กไม่สามารถดูดซึมสารอาหารได้อย่างเต็มที่ ทำให้เกิดอาการต่าง ๆ เช่น น้ำหนักตัวน้อย ท้องอืด ปวดท้อง ลำไส้อุดตันในทารกแรกเกิด และท้องผูกอย่างรุนแรง เป็นต้น

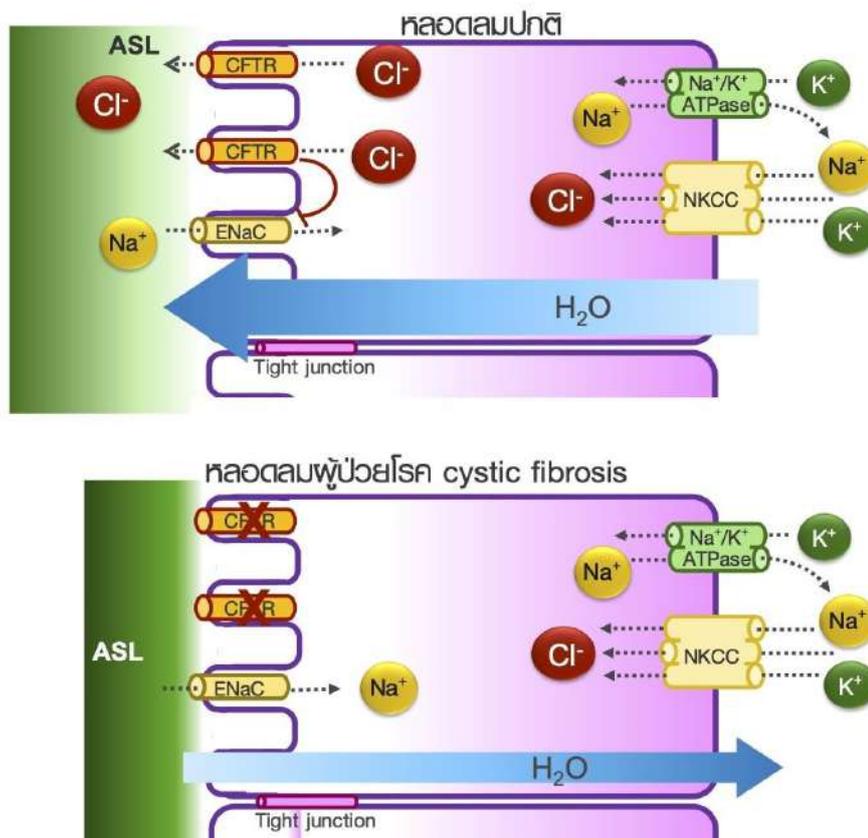
ระบบสืบพันธุ์ มีภาวะมีบุตรยากในเพศชาย เกิดถุงน้ำในอัณฑะ ภาวะอัณฑะค้ำ หรือ ภาวะขาดประจำเดือน เป็นต้น

3.3.1 พยาธิสรีรวิทยา

พยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติในหลอดลม ในภาวะปกตินั้น CFTR จะทำหน้าที่ขับ Cl^- ในเซลล์เยื่อบุหลอดลมเข้าสู่โพรงหลอดลม (รูปที่ 6-2) นอกจากนั้น CFTR ยังควบคุมช่องโซเดียมชนิด epithelial Na^+ channel (ENaC) ทางอ้อม เนื่องจาก ENaC ต้องได้รับการตัดโปรตีนในหน่วยย่อยอัลฟา (α -subunits) และหน่วยย่อยแกมมา (γ -subunits) เพื่อกระตุ้นการทำงาน แต่ใน

เซลล์เยื่อหุ้มหลอดลม CFTR จะอยู่ติดกับ ENaC และป้องกันกระบวนการตัดโปรตีนของ ENaC จึงยับยั้งการทำงานของ ENaC ทางอ้อม เป็นผลให้มี Na^+ และ Cl^- คั่งอยู่ในชั้นของเหลวบนเยื่อทางเดินหายใจ (airway surface liquid หรือ ASL) จึงเหนี่ยวนำให้เกิดการไหลของน้ำเข้าสู่ ASL และช่วยละลายเมือกที่จับจากเซลล์ชั้นเมือก มีบทบาทสำคัญในกระบวนการ muco-ciliary escalator เพื่อกำจัดเมือกที่เกาะอยู่บนโพรงหลอดลม [47]

ในผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส ยีนเก็บรหัสพันธุกรรมของ CFTR เกิดการกลายพันธุ์ ทำให้ CFTR ไม่สามารถจับ Cl^- เข้าสู่ ASL ได้ ENaC ได้รับการกระตุ้นและสามารถนำ Na^+ จาก ASL เข้าสู่เซลล์ได้เต็มศักยภาพ เมื่อ Na^+ เคลื่อนเข้าสู่เซลล์ จึงมีผลเหนี่ยวนำให้มีการไหลของน้ำออกจาก ASL เข้าสู่เซลล์ด้วย ทำให้ชั้น ASL บางลง และเมือกบนเยื่อทางเดินหายใจเหนียวขึ้นอย่างมาก เป็นผลให้กระบวนการ mucociliary escalator ไม่มีประสิทธิภาพ จึงมีการสะสมของสิ่งแปลกปลอมและเชื้อโรคบนแผ่นเยื่อทางเดินหายใจ ทำให้เกิดการติดเชื้อและอักเสบของชั้นแผ่นเซลล์เยื่อหุ้มหลอดลมอย่างเรื้อรัง จนเกิดความเสียหายของหลอดลม นอกจากนี้ยังมีการสะสมของเสมหะในหลอดลม เสมหะของผู้ป่วยยังมีดีเอ็นเอ (deoxy ribonucleic acid หรือ DNA) ที่มาจากเซลล์ที่อักเสบปนอยู่ ทำให้เสมหะข้นเหนียว เป็นผลเพิ่มความต้านทานการไหลของอากาศและลดการระบายอากาศ จนเกิดภาวะหายใจล้มเหลวได้ในผู้ป่วยที่มีอาการหนักได้ [48, 49]



รูปที่ 6-2 แสดงความผิดปกติในหลอดลมของผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ENaC, epithelial Na^+ channel; ASL, airway surface liquid; NKCC, Na^+ - K^+ - 2Cl^- cotransporter

3.3.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วย

การรักษามุ่งเน้นบรรเทาอาการ ป้องกันการติดเชื้อ ปรับปรุงคุณภาพชีวิตผู้ป่วย และลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อน [49] ดังนี้

ยาปฏิชีวนะ ใช้รักษาและป้องกันอาการหลอดลมและปอดอักเสบ ทั้งแบบรับประทาน และแบบพ่นเข้าหลอดลม เช่น แอสทรีโอแนม (aztreonam) อะซิโธรมัยซิน (azithromycin) โทบราไมซิน (tobra mycin) คาร์เบนซิลลิน (carbenicillin) เซฟตาซิดิม (ceftazidime) โคลิสติน (colistin) และ เจนตามัยซิน (gentamicin)

ยาพ่นขยายหลอดลม เช่น ICS, SABA, LABA หรือ LAMA เป็นต้น

ยาละลายเสมหะหรือยาลดความหนืดของเสมหะ เช่น ยาดอร์นาส อัลฟา (dornase alfa) หรือ เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (N-acetylcysteine หรือ NAC)

น้ำเกลือไฮเปอร์โทนิก (hypertonic saline) เพื่อขจัดน้ำมูก ล้างโพรงจมูก และ บรรเทาอาการคัดจมูก

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs หรือ NSAIDs) เช่น แอสไพริน (aspirin) ไอบูโพรเฟน (ibuprofen) และ ไดโคลฟีแน็ก (diclofenac)

ยาปรับปรุงการทำงานของ CFTR เช่น ไอวาคาฟเตอร์ (ivacaftor) ลูมาคาฟเตอร์ (lumacaftor) เทซาคาฟเตอร์ (tezacaftor) และอีเล็กซ์คาคาฟเตอร์ (elexacaftor)

3.3.3 แมกนีเซียมไบโรคซิสติก ไฟโบรซิส

รายงานในชั้นคลินิกในผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส จำนวน 569 ราย บ่งชี้ว่า ภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของอาการทางระบบหายใจในผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส [50–52] นอกจากนี้ยาอะมิโนไกลโคไซด์ที่ใช้รักษาการติดเชื้อของชั้นเซลล์เยื่อหุ้มหลอดลมในผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส มีผลข้างเคียงโดยลดการดูดกลับ Mg^{2+} ในหลอดไตส่วนต้น ผู้ป่วยจึงมีการสูญเสีย Mg^{2+} ไปทางน้ำปัสสาวะ จึงพบว่าผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส มักจะมีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย [53] ยิ่งไปกว่านั้นยังมีรายงานความผิดปกติของ TRPM7 ซึ่งมีหน้าที่รักษาสมดุล Mg^{2+} ภายในเซลล์เยื่อหุ้มหลอดลม ทำให้เกิดภาวะพร่อง Mg^{2+} ในเซลล์เยื่อหุ้มหลอดลมของผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส [54] การให้ Mg^{2+} เสริมทางการรับประทาน หรือการให้ Mg^{2+} ในรูปแบบการพ่นเข้าสู่อุณหภูมิ มีผลเพิ่มปริมาณ Mg^{2+} ในเสมหะ และกระตุ้นการทำงานของดีออกซีไรโบนิวคลีเอส (deoxyribonuclease หรือ DNase) ส่งเสริมการย่อยทำลาย DNA ในเสมหะ มีผลให้เสมหะมีความเหนียวลดลง การขับเสมหะของผู้ป่วยดีขึ้น ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการทางระบบหายใจดีขึ้น [55, 56] นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 44 ราย บ่งชี้ว่า Mg^{2+} มีผลเพิ่มสมรรถนะของกล้ามเนื้อหายใจ เพิ่มค่าความดันสูงสุดขณะหายใจเข้าทางปาก (maximum inspiratory pressure หรือ MIP) และเพิ่มค่าความดันสูงสุดขณะหายใจออกทางปาก (maximum expiratory pressure หรือ MEP) ช่วยให้ผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส มีการระบายอากาศดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ [57] การศึกษาในผู้ป่วยโรคซิสติก

ติก ไฟโบรซิส จำนวน 451 ราย พบว่ามากกว่าร้อยละ 50 มีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย การให้ Mg^{2+} ผ่านทางการพ่นและรับประทานมีผลช่วยให้การขับเสมหะของผู้ป่วยมีประสิทธิภาพมากขึ้น และเพิ่มสมรรถนะของกล้ามเนื้อหายใจ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีสุขภาพที่ดีขึ้น และลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล [52]

4. บทสรุปและข้อเสนอแนะ

ระดับ Mg^{2+} ในร่างกายมีความสัมพันธ์กับระดับอาการและอาการกำเริบเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคหอบหืด และโรคปอดอุดกั้น ดังนั้นผู้ป่วยโรคหอบหืด หรือผู้ที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรคหอบหืดควรตระหนักถึงการบริโภค Mg^{2+} ให้เพียงพอต่อระดับความต้องการของร่างกาย โดยอาจเลือกบริโภคอาหารที่มีปริมาณ Mg^{2+} สูง และควรลดหรือหลีกเลี่ยงอาหารที่มี Mg^{2+} น้อย ดังรายละเอียดในบทที่ 2 และในภาคผนวก 2 หรืออาจเลือกรับประทานอาหารเสริม Mg^{2+} (ดังอธิบายในบทสรุปและข้อเสนอแนะ บทที่ 3)

การให้ $MgSO_4$ ทางหลอดเลือดเพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีอาการกำเริบนั้นได้รับการแนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยโรคหอบหืดทั้งในระดับชาติและนานาชาติ อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องวิจัยระดับคลินิกถึงผลและความปลอดภัยของการให้ Mg^{2+} ทั้งทางหลอดเลือดและการพ่นเข้าหลอดลม ในการรักษาผู้ป่วยเด็กเล็ก อายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 5 ปี เพราะการศึกษายังมีน้อยและจำนวนผู้ป่วยในแต่ละการศึกษายังมีไม่มาก

การศึกษาระดับคลินิกในการใช้ Mg^{2+} เพื่อการรักษาผู้ป่วย COPD ที่มีอาการกำเริบทั้งทางหลอดเลือด และการพ่นเข้าหลอดลม ยังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันอยู่มาก [32] จึงยังจำเป็นต้องมีการวิจัยระดับคลินิกเพิ่มเติม โดยอาจศึกษาผลของการให้ Mg^{2+} ในผู้ป่วย COPD ที่มีอาการกำเริบ ในระดับความรุนแรงที่แตกต่างกัน และจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น

ผลการศึกษาระดับคลินิกในการใช้ Mg^{2+} เพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส มีแนวโน้มที่ดี ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วย Mg^{2+} เสริม อย่างไรก็ตามการศึกษายังมีน้อยและจำนวนผู้ป่วยในแต่ละการศึกษายังมีไม่มาก จึงควรวิจัยระดับคลินิกต่อเนื่องถึงผลและความปลอดภัยในการใช้ Mg^{2+} เพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคซิสติก ไฟโบรซิส

เอกสารอ้างอิง

1. Camoretti-Mercado B, Lockey RF (2021) Airway smooth muscle pathophysiology in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 147(6):1983-1995.
2. Lam M, Lamanna E, Bourke JE (2019) Regulation of airway smooth muscle contraction in health and disease. *Adv Exp Med Biol* 1124:381-422.
2. Sonna LA, Hirshman CA, Croxton TL (1996) Role of calcium channel blockade in relaxation of tracheal smooth muscle by extracellular Mg^{2+} . *Am J Physiol* 271:L251-L257.
3. Teragawa H, Matsuura H, Chayama K, Oshima T (2002) Mechanisms responsible for vasodilation upon

- magnesium infusion in vivo: clinical evidence. *Magnesium Res* 15: 241–246.
4. Bayarri MA, Milara J, Estornut C, Cortijo J (2021) Nitric oxide system and bronchial epithelium: More than a barrier. *Front Physiol* 12: 687381. doi: 10.3389/fphys.2021.687381.eCollection 2021.
 5. Liu Y, Wang Q, Zhang Z, Fu R, Zhou T, Long C, He T, Yang D, Li Z, Peng S (2021) Magnesium supplementation enhances mTOR signalling to facilitate myogenic differentiation and improve aged muscle performance. *Bone* 146:115886. doi.org/10.1016/j.bone.2021.115886
 6. Dominguez LJ, Barbagallo M, Lauretani F, Bandinelli S, Bos A, Corsi AM, Simonsick EM, Ferrucci L (2006) Magnesium and muscle performance in older persons: the InCHIANTI study. *Am J Clin Nutr* 84(2): 419–426.
 7. Kilic H, Kanbay A, Karalezli A, Babaoglu E, Hasanoglu HC, Erel O, Ates C (2018) The relationship between hypomagnesemia and pulmonary function tests in patients with chronic asthma. *Med Princ Pract* 27(2):139–144.
 8. Landon RA, Young EA (1993) Role of magnesium in regulation of lung function. *J Am Diet Assoc* 93(6):674–677.
 9. Zhang Y, Xun P, Wang R, Mao L, He K (2017) Can magnesium enhance exercise performance? *Nutrients* 9(9): 946. doi: 10.3390/nu9090946
 10. Gustafson T, Boman K, Rosenhall L, Sandström T, Wester PO (1996) Skeletal muscle magnesium and potassium in asthmatics treated with oral beta 2-agonists. *Eur Respir J* 9(2):237–240.
 11. do Amaral AF, Lourenco Gallo Jr. L, Vannucchi H, Crescêncio JC, Vianna EO, Martinez JAB (2012) The effect of acute magnesium loading on the maximal exercise performance of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinics (Sao Paulo)* 67(6):615–622.
 12. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Daveau M, Gueux E, Linard C, Rock E, Lebreton J, Mazur A, Rayssiguier Y (2000) Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1501(2-3):91–98.
 13. Swaminathan R (2003) Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 24(2):47–66.
 14. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, Powell C (2017) Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Sys Rev* 11: CD003898.
 15. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ (2015) Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 95(1):1–46. doi.org/10.1152/physrev.00012.2014

16. Erle DJ, Sheppard D (2014) The cell biology of asthma. *J Cell Biol* 205(5):621–631.
17. Kim RY, Rae B, Neal R, Donovan C, Pinkerton J, Balachandran L, Starkey MR, Knight DA, Horvat JC, Hansbro PM (2016) Elucidating novel disease mechanisms in severe asthma. *Clin Transl Immunology* 5(7):e91. doi: 10.1038/cti.2016.37.
18. Gosens R, Gross N (2018) The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J* 52(4): 1701247. doi: 10.1183/13993003.01247–2017
19. Xiong DJP, Martin JG, Lauzon AM (2022) Airway smooth muscle function in asthma. *Front Physiol* 13:993406. doi: 10.3389/fphys.2022.993406. eCollection 2022.
20. Amrani Y, Bradding P (2017) β 2-Adrenoceptor function in asthma. *Adv Immunol.* 2017;136:1-28. doi: 10.1016/bs.ai.2017.06.003.
21. คณะกรรมการผู้จัดทำแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยเด็ก (2563) แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยเด็ก (ฉบับสมบูรณ์) พ.ศ. 2564. กรุงเทพฯ, สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย
22. คณะกรรมการผู้จัดทำแนวทางการรักษาและป้องกันโรคหืดในประเทศไทย (2565) แนวทางการรักษาโรคหืดสำหรับผู้ใหญ่ในประเทศไทย 2565. กรุงเทพฯ, สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย.
23. De Valk HW, Kok PT, Struyvenberg A, van Rijn HJ, Haalboom JR, Kreukniet J, Lammers JW (1993) Extracellular and intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. *Eur Respir J* 6: 1122–1125.
24. Fantidis P, Cacho JR, Marin M, Jarabo RM, Solera J, Herrero E (1995) Intracellular (polymorphonuclear) magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks. *J R Soc Med* 88(8):441–445.
25. Kazaks AG, Uriu-Adams JY, Albertson TE, Stern JS (2006) Multiple measures of magnesium status are comparable in mild asthma and control subjects. *J Asthma* 43: 783–788.
26. Hirota K, Sato T, Hashimoto Y, Yoshioka H, Ohtomo N, Ishihara H, Matsuki A (1999) Relaxant effect of magnesium and zinc on histamine-induced bronchoconstriction in dogs. *Crit Care Med* 27: 1159–1163.
27. Noppen M, Vanmaele L, Impens N, Schandevyl W (1990) Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. *Chest* 97(2):373–376.
28. Kazaks AG, Uriu-Adams JY, Albertson TE, Shenoy SF, Stern JS (2010) Effect of oral magnesium supplementation on measures of airway resistance and subjective assessment of asthma control and quality of life in men and women with mild to moderate asthma: a randomized placebo-controlled trial. *J Asthma* 47(1):83–92.

29. Mohammed S, Goodacre S (2007) Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emergency Med J* 24: 823–830.
30. Beasley R, Aldington S (2007) Magnesium in the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7:107–110.
31. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, Hood K, Williamson P (2013) MAGNESium Trial In Children (MAGNETIC): a randomised, placebo controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *Health Technol Assess* 17: 1–216. doi: 10.3310/hta17450.
32. Cheuk DKL, Chau TCH, Lee SL (2006) A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 90:74–77.
33. Powell C, Dwan K, Milan SJ, Beasley R, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH (2012) Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Systematic Rev* 12: CD003898.
34. Wongwaree S, Daengsuwan T (2022) Comparison efficacy of randomized nebulized magnesium sulfate and ipratropium bromide/fenoterol in children with moderate to severe asthma exacerbation. *Asian Pac J Allergy Immunol* 40(1):31–38.
35. Global Initiative for Asthma (2022) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). Available from: www.ginasthma.org
36. Jiang SP, Wu YM, Guo SE, Lv ZQ (2010) Decreased renal mRNA expression of TRPM6 is associated with hypomagnesemia in C57BL/6 asthmatic mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14: 935–940.
37. สมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ (2565) แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พ.ศ. 2565. กรุงเทพฯ, สมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย.
38. Yılmaz D, Çapan N, Canbakan S, Besler HT (2015) Dietary intake of patients with moderate to severe COPD in relation to fat-free mass index: a cross-sectional study. *Nutr J* 14:35. doi: 10.1186/s12937-015-0020-5.
39. Aziz HS, Blamoun AI, Shubair MK, Ismail MM, DeBari VA, Khan MA (2005) Serum magnesium levels and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Ann Clin Lab Sci* 35: 423–427.
40. Kshirsagar K, Patil VC (2021) Chronic obstructive pulmonary disease: Is serum magnesium level a risk factor for its acute exacerbation? *Caspian J Intern Med* 12(2):223–227.
41. Makwana S, Patel A, Sonagara M (2022) Correlation between serum magnesium level and acute

- exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cureus* 14(6): e26229. doi: 10.7759/cureus.26229. eCollection 2022.
42. Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, Healy B, Jefferies S, Weatherall M, Beasley R (2013) Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 68: 338–343.
 43. Jahanian F, Khatir IG, Ahidashti HA, Amirifard S (2021) The Effect of Intravenous Magnesium Sulphate as an Adjuvant in the Treatment of Acute Exacerbations of COPD in the Emergency Department: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Ethiop J Health Sci* 31(2):267–274
 44. Vafadar Moradi E, Pishbin E, Habibzadeh SR, Talebi Doluee M, Soltanifar A (2021) The adjunctive effect of intravenous magnesium sulfate in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled clinical trial. *Acad Emerg Med* 28(3):359–362.
 45. Mukerji S, Shahpuri B, Clayton-Smith B, Smith N, Armstrong P, Hardy M, Marchant G, Marsh E (2015) Intravenous magnesium sulphate as an adjuvant therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a single centre, randomised, double-blinded, parallel group, placebo-controlled trial: a pilot study. *N Z Med J* 128(1425):34–42
 46. De Boeck K, Amaral MD (2016) Progress in therapies for cystic fibrosis *Lancet Respir Med* 4(8):662–674.
 47. Gentzsch M, Dang H, Dang Y, Garcia-Caballero A, Suchindran H, Boucher RC, Stutts MJ (2010) The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator impedes proteolytic stimulation of the epithelial Na⁺ channel. *J Biol Chem* 285:32227-32232.
 48. Gröber U, Schmidt J, Kisters K (2015) Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 7(9):8199–226.
 49. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B (2013) Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 187(7):680–689.
 50. Gupta A, Eastham KM, Wrightson N, Spencer DA (2007) Hypomagnesaemia in cystic fibrosis patients referred for lung transplant assessment. *J Cystic Fibrosis* 6: 360–362.
 51. Orenstein SR, Orenstein DM (1983) Magnesium deficiency in cystic fibrosis. *Southern Med J* 76: 1586
 52. Santi M, Milani GP, Simonetti GD, Fossali EF, Bianchetti MG, Lava SAG (2016) Magnesium in cystic fibrosis--

- Systematic review of the literature.
Pediatr Pulmonol 51(2):196–202.
53. Savant AP, McColley SA (2017) Cystic fibrosis year in review 2016. *Pediatr Pulmonol* 52(8):1092–1102.
54. Grebert C, Becq F, Vandebrouck C (2019) Focus on TRP channels in cystic fibrosis. *Cell Calcium* 81:29–37.
55. Rosenecker J, Naundorf S, Rudolph C (2009) Airway surface liquid contains endogenous DNase activity which can be activated by exogenous magnesium. *Eur J Med Res* 14: 304.
56. Sanders NN, Franckx H, De Boeck K, Haustraete J, De Smedt SC, Demeester J (2006) Role of magnesium in the failure of rhDNase therapy in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 61: 962–968.
57. Gontijo-Amaral C, Guimarães EV, Camargos P (2012) Oral magnesium supplementation in children with cystic fibrosis improves clinical and functional variables: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 96(1):50–56.

บทที่ 7

แมกนีเซียมในระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ (Magnesium in Musculoskeletal System)

ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ มีองค์ประกอบสำคัญ ได้แก่ กระดูก กระดูกอ่อน ข้อต่อ และกล้ามเนื้อลายทั่วร่างกาย มีหน้าที่สำคัญในการคำนวณและปกป้องร่างกาย ทำให้มนุษย์สามารถคงท่าทางและเคลื่อนไหวตามที่ต้องการได้ กระดูกยังมีหน้าที่สำคัญในการผลิตเม็ดเลือด อาจกล่าวได้ว่าระบบกระดูกและกล้ามเนื้อเป็นระบบอวัยวะที่มีปริมาณมากที่สุดในร่างกายมนุษย์ ทั้งนี้ประมาณร้อยละ 53 ของ Mg^{2+} ทั้งหมดในร่างกายมนุษย์สะสมอยู่ในกระดูก และประมาณร้อยละ 27 ของปริมาณ Mg^{2+} ทั้งหมดในร่างกายสะสมในกล้ามเนื้อ ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อจึงเป็นแหล่งสะสม Mg^{2+} สำคัญในร่างกายมนุษย์

1. แมกนีเซียมและกระดูก

กระดูก จัดเป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดหนึ่ง เรียกชื่อจำเพาะว่าเนื้อเยื่อกระดูก (osseous tissue) โครงสร้างส่วนใหญ่จะประกอบด้วย แคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) รวมตัวกันอยู่ในรูปของผลึกแคลเซียมไฮดรอกซีอะพาไทท์ (hydroxyapatite crystal หรือ $Ca_5(PO_4)_3OH$) มีปริมาณเป็นร้อยละ 70 ของเนื้อเยื่อกระดูกทั้งหมด มีเส้นใยคอลลาเจน (collagen) ช่วยเพิ่มความยืดหยุ่น และเป็นดั่งโครงร่างให้ผลึกแคลเซียมไฮดรอกซีอะพาไทท์ โครงสร้างของกระดูกมีความแข็งแรง แกร่ง และทนแรงกดได้มาก ในเนื้อกระดูกประกอบด้วยเซลล์กระดูกสำคัญ 3 ชนิด ได้แก่ เซลล์ออสติโอเบลาสต์ (osteoblast) เป็นเซลล์เริ่มต้นที่มีหน้าที่สร้างเนื้อกระดูก เซลล์ออสติโอไซต์ (osteocyte) เป็นเซลล์กระดูกที่พัฒนาต่อมาจากออสติโอเบลาสต์ที่เจริญเต็มที่แล้ว และมีการสร้างเนื้อกระดูกจนล้อมรอบตัวเซลล์ และเซลล์ออสติโอคลาสต์ (osteoclast) เป็นเซลล์ที่มีหน้าที่สลายกระดูก เนื่องจากกระดูกต้องรองรับแรงกระแทกและแรงกดอยู่โดยตลอด ยกตัวอย่าง เวลาวิ่ง กระดูกขาด้านที่สัมผัสพื้นจะได้รับแรงกระแทกที่มากกว่าน้ำหนักตัว หรือแม้แต่การหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่รุนแรงเกินไปอาจก่อให้เกิดการร้าวของกระดูกได้ จึงมักจะมีการแตกร้าวขนาดเล็กกระจายตัวอยู่ในเนื้อกระดูกโดยตลอด ส่งผลให้กระดูกมีความแข็งแรงลดลง จึงจำเป็นต้องมีกระบวนการก่อรูปกระดูก (bone remodeling) โดยเริ่มจากเซลล์ออสติโอคลาสต์ทำการสลายกระดูกบริเวณที่มีการแตกร้าว จากนั้นเซลล์ออสติโอเบลาสต์จะเริ่มกระบวนการสร้างกระดูกใหม่ขึ้นมาทดแทน กระบวนการก่อรูปกระดูกจึงมีไว้เพื่อรักษาความแข็งแรงของกระดูก [1, 2]

Mg^{2+} ที่อยู่ในกระดูก แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่เป็นแหล่งแลกเปลี่ยน (exchangeable Mg^{2+} pool) อยู่บริเวณผิวกระดูก Mg^{2+} ในส่วนนี้จะมีการแลกเปลี่ยนกับ Mg^{2+} ในสารน้ำรอบเซลล์ และในพลาสมาอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นระดับ Mg^{2+} ในส่วนนี้จึงมีความสัมพันธ์กับระดับ Mg^{2+} ในเลือด

และส่วนที่เป็นแหล่งสะสมคงที่ไม่สามารถแลกเปลี่ยนได้ (un-exchangeable Mg^{2+} pool) คือ Mg^{2+} ที่จับอยู่ที่ผิวของผลึกแคลเซียมไฮดรอกซีอะพาไทท์ในเนื้อกระดูก มีส่วนสำคัญในการรวมตัวของผลึก และควบคุมขนาดของผลึกแคลเซียมไฮดรอกซีอะพาไทท์ ซึ่งมีผลโดยตรงต่อความแข็งแรงทนทานของเนื้อกระดูก หากต้องการนำ Mg^{2+} ส่วนนี้ออกมาเพื่อเพิ่มปริมาณ Mg^{2+} ในพลาสมา จะต้องมีการสลายกระดูกเท่านั้น [3–5] นอกเหนือจากนี้ Mg^{2+} ยังมีอิทธิพลต่อเซลล์ออสติโอคลาสต์ และเซลล์ออสติโอคลาสต์ โดยมีฤทธิ์กระตุ้นกระบวนการแบ่งเซลล์ (mitotic effect) และกระตุ้นการเจริญเติบโต (proliferation) ของเซลล์ออสติโอคลาสต์ แต่มีฤทธิ์กดการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสต์ ดังนั้น Mg^{2+} จึงมีบทบาทในส่งเสริมการสร้างกระดูก กดกระบวนการสลายกระดูก และส่งเสริมความแข็งแรงของกระดูก [6, 7]

2. แมกนีเซียมและกล้ามเนื้อลาย

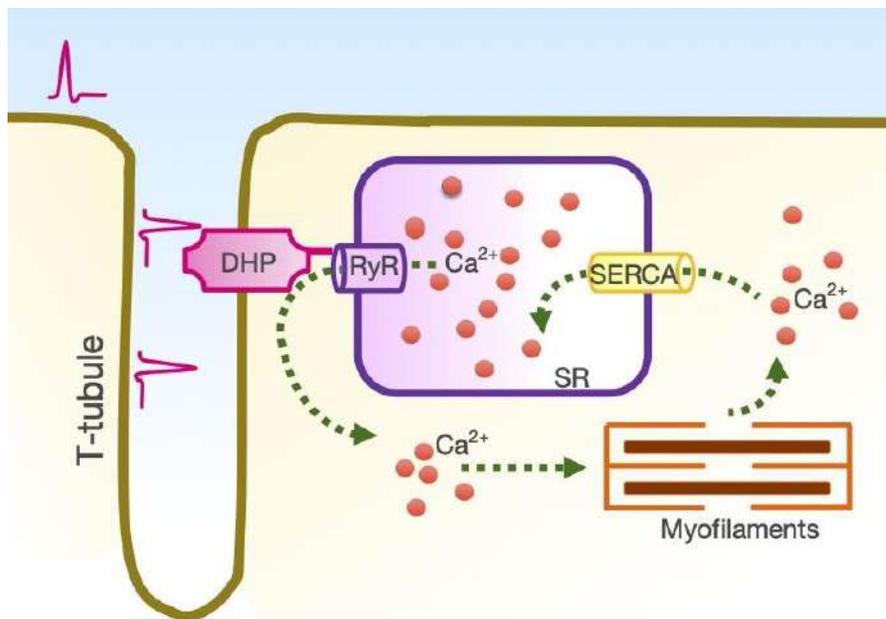
กล้ามเนื้อลาย เป็นอวัยวะที่มีขนาดโดยรวมใหญ่ที่สุดในร่างกายมนุษย์ มีส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวในกิจกรรมต่าง ๆ เช่น ยืน เดิน วิ่ง เป็นต้น กล้ามเนื้อลายยังมีหน้าที่สำคัญในการช่วยพยุงให้ร่างกายตั้งตรง การคงท่าทางต่าง ๆ โดยการช่วยพยุงข้อต่อให้มั่นคงในท่าทางนั้น ๆ Mg^{2+} มีอิทธิพลต่อกล้ามเนื้อลายใน 2 ประเด็นสำคัญคือ 1. ควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย และ 2. ควบคุมมวลกล้ามเนื้อลาย ดังรายละเอียดต่อไปนี้

2.1 แมกนีเซียมและการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย

การหดตัวของกล้ามเนื้อลาย เริ่มต้นจากการกระตุ้นโดยเส้นประสาทสั่งการบริเวณจุดเชื่อมเส้นประสาทสั่งการและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) กระตุ้นให้เกิดศักย์ไฟฟ้าทำงานของกล้ามเนื้อ (muscle action potential) สัญญาณไฟฟ้านี้จะกระจายไปทั่วเส้นใยกล้ามเนื้อและส่งลึกลงไปในใยกล้ามเนื้อผ่านท่อทางขวาง (transverse tubule หรือ T-tubule) ในกล้ามเนื้อลาย ท่อทางขวางแต่ละท่อจะถูกขนาบด้วยส่วนแผ่กว้างของซาโคพลาสมิกเรติคูลัม (sarcoplasmic reticulum หรือ SR) เรียกบริเวณนี้ว่าไตรแอดของกล้ามเนื้อ (muscle triad) จากนั้นจะมีการกระตุ้นการทำงานของตัวรับไดไฮโดรไพริดีน (dihydropyridine receptor หรือ DHP) เนื่องจาก DHP มีแขนงยื่นออกไปสัมผัสกับตัวรับไรยาโนดีน (ryanodine receptor หรือ RyR) ที่อยู่บน SR โดยตรง จึงเกิดการกระตุ้นให้ RyR เปิด มีผลให้ Ca^{2+} ไหลออกจาก SR ผ่าน เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ และมีผลเพิ่มปริมาณ Ca^{2+} ภายในเซลล์ ดังแสดงในรูปที่ 7-1 จากนั้น Ca^{2+} จะไปจับโทรโปนิน ซี (troponin c หรือ TnC) และเริ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อ จากนั้น Ca^{2+} จะหลุดออกจาก TnC จากนั้นกล้ามเนื้อจะคลายตัว Ca^{2+} ภายในเซลล์กล้ามเนื้อ จะถูกนำกลับเข้าไปสะสมใน SR เช่นเดิม โดยอาศัยการทำงานของซาโคเอ็นโดพลาสมิก เรติคูลัม แคลเซียม-เอทีพีเอส (sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase หรือ SERCA) [8]

ในเซลล์กล้ามเนื้อลายในภาวะพักที่ไม่มีการกระตุ้นให้เกิดการหดตัว ความเข้มข้นของ Mg^{2+} ภายในเซลล์กล้ามเนื้อลายจะมีค่ามากกว่า Ca^{2+} ประมาณ 10,000 เท่า โดย Mg^{2+} จะจับอยู่กับ TnC เป็นการขัดขวางการจับระหว่าง TnC และ Ca^{2+} เป็นการป้องกันการหดตัวของกล้ามเนื้อ แต่เมื่อมีการกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อ และเกิดศักย์ไฟฟ้าทำงานของกล้ามเนื้อลาย ปริมาณ Ca^{2+} ภายในเซลล์กล้ามเนื้อจะเพิ่มขึ้นจาก 0.1 ไมโครโมลต่อลิตร ในภาวะพัก เป็นประมาณ 10 ไมโครโมลต่อลิตร ถึงแม้ว่าความเข้มข้นของ Mg^{2+} จะยังมากกว่า Ca^{2+} ถึงประมาณ 100 เท่า แต่เนื่องจาก Ca^{2+} นั้นสามารถจับกับ TnC ได้ดีกว่า Mg^{2+} จึงแย่งจับกับ TnC และสามารถกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อได้

ในภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย ปริมาณ Mg^{2+} ในเซลล์กล้ามเนื้อลายจะต่ำกว่าระดับปกติ มีผลให้ Ca^{2+} สามารถจับกับ TnC ได้ง่ายขึ้น จึงเหนี่ยวนำให้กล้ามเนื้อลายหดตัวมากเกินไป และอาจเกิดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อฝ่ามือ นิ้วมือและนิ้วเท้า (carpopedal spasm) ตะคริว (muscle cramps) กล้ามเนื้อสั่นกระตุก (muscle fasciculations) และอาการชักเกร็ง (tetany) ได้ [9, 10]



รูปที่ 7-1 กลไกกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย; T-tubule, transverse tubule; SR, sarcoplasmic reticulum; DHP, dihydropyridine receptor; RyR, ryanodine receptor; SERCA, sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase

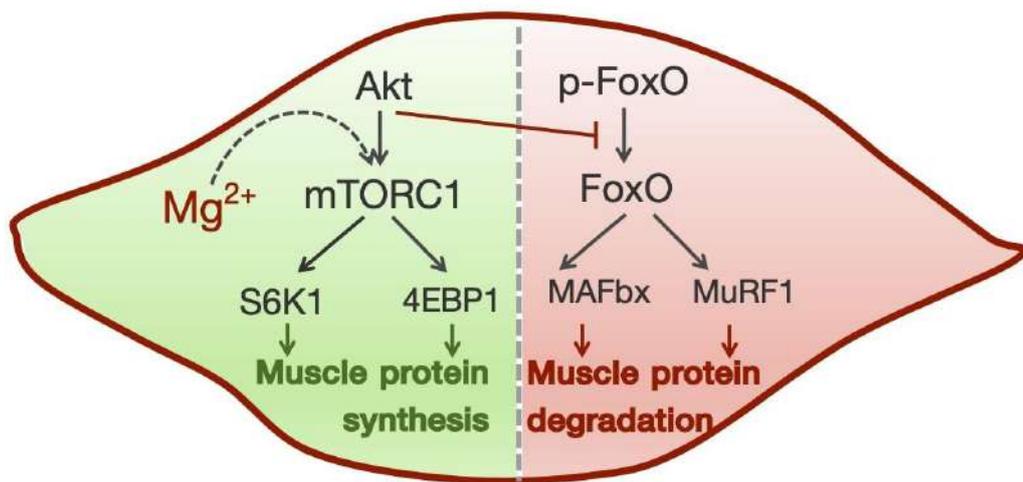
2.2 แมกนีเซียมและมวลของกล้ามเนื้อลาย

มวลของกล้ามเนื้อลาย คือ น้ำหนักรวมของกล้ามเนื้อในร่างกาย คิดเป็นประมาณร้อยละ 40 ของน้ำหนักตัวทั้งหมด ถึงแม้ขนาดมวลกล้ามเนื้อจะไม่สามารถบ่งบอกความแข็งแรงหรือสมรรถนะของกล้ามเนื้อ แต่มวลกล้ามเนื้อที่เหมาะสมในแต่ละบุคคลจะส่งผลต่อการดำเนินกิจกรรมประจำวัน (activities of daily living หรือ ADLs) [11] หากมวลกล้ามเนื้อลดลง เช่น ภาวะกล้ามเนื้อฝ่อ (muscle atrophy) หรือ ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย (sarcopenia) ย่อมส่งผลให้ความสามารถใน

ADLs ลดลง ต้องพึ่งพาอุปกรณ์ช่วยเหลือ หรือบุคคลอื่นมากขึ้น [12, 13] ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อมวลของกล้ามเนื้อลายคือความสมดุลระหว่าง กลไกการสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อ (muscle protein synthesis) และกลไกการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ (muscle protein degradation) โดยมีกลไกควบคุมระดับเซลล์หลายกลไก [14, 15]

กลไกระดับเซลล์หลักที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อคือ กลไกในวิถีโปรตีนไคเนส บี (protein kinase B หรือ PKB หรือ Akt) เมื่อมีฮอร์โมนหรือโกรทแฟกเตอร์กระตุ้นเซลล์กล้ามเนื้อ จะกระตุ้นการทำงานของ Akt ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของเอ็มเทอร์ คอมเพล็กซ์ 1 (mammalian target of rapamycin complex 1 หรือ mTORC1) โดยเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับให้กับ mTOR จากนั้นจะมีการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ เอส-6 ไคเนส 1 (S6 kinase 1 หรือ S6K1) และ 4-อี ไบดิง โปรตีน1 (4E-binding protein 1 หรือ 4EBP1) มีผลเพิ่มกระบวนการแปลรหัสพันธุกรรม (translation) และกระบวนการสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์กล้ามเนื้อลาย [12, 14, 15] Akt ยังมีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้ออีกด้วย (รูปที่ 7-2)

หนึ่งในกลไกระดับเซลล์ที่ควบคุมการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ คือ ระบบยูบิควิติน-โปรตีเอโซม (ubiquitin-proteasome system หรือ UPS) ในภาวะปกติแฟกเตอร์ ฟอรัคเฮด บ็อกซ์ โอ (factor forkhead box O หรือ FoxO) จะถูกยับยั้งไม่ให้ทำงาน เมื่อมีภาวะเครียดออกซิเดชันหรือการลดลงของโกรทแฟกเตอร์ที่มากกระตุ้นเซลล์กล้ามเนื้อ จะมีผลลดการยับยั้ง ทำให้ FoxO สามารถทำงานได้ จึงกระตุ้นเอนไซม์ มัสเซล อะโทรฟี เอฟ-บ็อกซ์ (muscle atrophy F-box หรือ MAFbx) และ มัสเซล ริง ฟิงเกอร์ 1 (muscle ring finger 1 หรือ MuRF1) ซึ่งเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม อี-3 ยูบิควิติน ไลเกส (E3 ubiquitin ligase) ทำหน้าที่ย้ายยูบิควิตินให้กับโปรตีนกล้ามเนื้อและเริ่มการสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ [12, 14, 16]



รูปที่ 7-2 กลไกการสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อและการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ; Akt, protein kinase B; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; S6K1, S6 kinase 1; 4EBP1, 4E-binding protein 1; FoxO, factor forkhead box O; MAFbx, muscle atrophy F-box; MuRF1, muscle ring finger 1

บทบาทของ Mg^{2+} ต่อมวลกล้ามเนื้อเนื้อคือ Mg^{2+} มีฤทธิ์ส่งเสริมการทำงานของ mTORC1 โดย $Mg \cdot ATP$ จะส่งเสริมกระบวนการฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylation) โดยเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับให้กับ mTOR จากนั้นจะมีผลกระตุ้น S6K1 และ 4EBP1 จึงส่งเสริมกระบวนการสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์กล้ามเนื้อลาย เพิ่มมวลกล้ามเนื้อลาย และเพิ่มกำลังกล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญ [17, 18]

3. ความผิดปกติในระบบกระดูกและกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม

3.1 โรคกระดูกพรุน (osteoporosis)

โรคกระดูกพรุน คือ โรคของกระดูกที่มีความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) ลดลง ส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกหัก ความแข็งแรงของกระดูก ประกอบด้วย 2 ปัจจัยสำคัญ คือ ความหนาแน่นของกระดูก (bone density) และคุณภาพของกระดูก (bone quality) ปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ประกอบด้วย พันธุกรรม ผู้สูงอายุ หญิงหลังหมดประจำเดือน การสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์ ขาดสารอาหาร ขาดวิตามินดี รับประทานอาหารที่มีแคลเซียมไม่เพียงพอ การใช้ยากุ่มสเตียรอยด์ เช่น กลูโคคอร์ติคอยด์ ติดต่อกันเป็นเวลานาน เป็นต้น [19, 20] โรคกระดูกพรุนจำแนกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ คือ โรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน และ โรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ
2. โรคกระดูกพรุนทุติยภูมิ เป็นโรคกระดูกที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น โรคเรื้อรังทางอายุรกรรม หรือ การใช้ยาซึ่งมีผลข้างเคียงทำให้สูญเสียมวลกระดูก

3.1.1 พยาธิสรีรวิทยา

เนื่องจากโรคกระดูกพรุนทุติยภูมิเกิดได้จากหลายสาเหตุ มีข้อมูลจำนวนมาก ผู้เขียนจึงกล่าวถึงเฉพาะพยาธิสรีรวิทยาของโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ ดังนี้ [19–24]

พยาธิสรีรวิทยาของโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน เกิดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ส่งผลให้การดูดซึม Ca^{2+} ในลำไส้ลดลง จึงลดการนำ Ca^{2+} เข้าสู่ร่างกาย การทำงานและจำนวนของเซลล์ออสติโอเบลาสต์ลดลง จึงลดกระบวนการสร้างกระดูก ในขณะที่การทำงานและจำนวนของเซลล์ออสติโอคลาสต์เพิ่มขึ้น จึงเพิ่มกระบวนการสลายกระดูก นอกจากนี้ยังพบว่ามีภาวะอักเสบในร่างกาย โดยมีระดับไซโตไคน์เหนี่ยวนำการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) ได้แก่ สารอินเตอร์ลิวคิน-1 (interleukin-1 หรือ IL-1), IL-6 และ ทูเมอร์เนคโครซิส แฟคเตอร์ อัลฟา (tumor necrosis factor-alpha หรือ TNF- α) ในเลือดเพิ่มขึ้น โดย IL-1, IL-6 และ TNF- α มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสต์ จึงมีผลกระตุ้นกลไกการสลายกระดูกอีกทาง

พยาธิสรีรวิทยาของโรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ เชื่อว่าเกิดจากการที่มีเซนไคมอล สเต็มเซลล์ (mesenchymal stem cell หรือ MSC) มีการแก่ตัวลง MSC นี้เป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ออสติโอเบลาสต์ จึงทำให้เซลล์ออสติโอเบลาสต์ลดลง มีผลลดกระบวนการสร้างกระดูก นอกเหนือจากนี้เซลล์

ออสติโอไซท์ก็มียูสึ้นลงเช่นกัน เกิดข้อผิดพลาดในกระบวนการก่อรูปกระดูกทำให้โครงสร้างภายในกระดูกไม่แข็งแรง เสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก นอกจากนี้ยังเชื่อว่ามีภาวะอักเสบสัมพันธ์กับกระบวนการชราภาพ และโซโตไคน์ของการอักเสบก็มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสต์ จึงเพิ่มกระบวนการสลายกระดูก

3.1.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนนั้นเป็นการรักษาแบบผสมผสาน ประกอบด้วย การปรับพฤติกรรมของผู้ป่วย การแนะนำการบริโภคอาหาร และการรักษาโดยใช้ยา [20] ดังนี้

การรักษาแบบไม่ใช้ยา ได้แก่

1. แนะนำการบริโภคอาหารที่มีแคลเซียมและวิตามินดีสูง หรือการบริโภคอาหารเสริมแคลเซียมและวิตามินดี
2. แนะนำโภชนาการในผู้สูงอายุและผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดยแนะนำรับประทานอาหารที่มีสารอาหารครบทั้ง 5 หมู่ เพื่อรักษาน้ำหนัก และดัชนีมวลกายให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม หากน้ำหนักตัวมากจะเพิ่มแรงกดต่อกระดูกมากเกินไปเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก
3. การปรับพฤติกรรม โดยเพิ่มการมีกิจกรรมทางกาย (physical activity) เพิ่มการออกกำลังกาย เลิกสูบบุหรี่ เลิกดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และงดเครื่องดื่มคาเฟอีน
4. การป้องกันการหกล้ม

การรักษาด้วยยา ได้แก่

1. ยาท้านการสลายกระดูก ประกอบด้วย
 - 1.1 ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต (bisphosphonates) ตัวยาคะตุ้นกระบวนการตายอย่างเป็นระบบ (apoptosis) เซลล์ออสติโอคลาสต์ ทำให้ออสติโอคลาสต์ลดลง จึงลดการสลายกระดูก ได้แก่ อะเลนโดรเนต (alendronate) ไอแบนโดรเนต (ibandronate) ริเซโดรเนต (risedronate) และ โซลิโดรอนิก แอซิด (zoledronic acid)
 - 1.2 ยากลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อ RANKL (monoclonal antibody to RANKL) ตัวยาคะมีฤทธิ์ลดการกระตุ้นเซลล์ออสติโอคลาสต์ จึงลดการสลายกระดูก ได้แก่ ดีโนซูแมบ (denosumab)
 - 1.3 ยากลุ่มเซิร์ม (selective estrogen receptor modulators หรือ SERMs) สำหรับกระดูกตัวยาคะทำงานฮอร์โมนเอสโตรเจนคือลดการนำ Ca^{2+} ออกจากกระดูก ได้แก่ ราโลซิเฟน (raloxifene)
 - 1.4 ยากลุ่ม menopausal hormone therapy
2. ยากระตุ้นการสร้างกระดูก ประกอบด้วย
 - 2.1 ยากลุ่มรีคอมบิแนนท์ ฮิวแมนพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (recombinant human parathyroid hormone หรือ rhPTH) ได้แก่ เทอริพาราไทด์ (teriparatide) เป็น rhPTH(1-34)

2.2 ยากลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อ sclerostin (monoclonal antibody to sclerostin) ได้แก่ โรโมโซซูแมบ (romosozumab)

3.1.3 แคนซิเอียมในโรคกระดูกพรุน

ข้อมูลทางการแพทย์บ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายกับโรคกระดูกพรุนในมนุษย์ การศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 73,684 ราย พบว่า การบริโภคอาหารที่มีปริมาณ Mg^{2+} ต่ำอย่างต่อเนื่อง มีผลให้ระดับความหนาแน่นมวลกระดูก (bone mineral density หรือ BMD) ลดลง และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน [25] ในทางตรงกันข้ามการศึกษาในผู้สูงอายุ 70–79 ปี จำนวน 2,038 รายพบว่า การบริโภค Mg^{2+} อย่างเพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย หรือการบริโภค Mg^{2+} เสริมอย่างเหมาะสม สามารถเพิ่มค่า BMD ของกระดูกทั่วร่างกายได้ [26] และ การศึกษาในผู้สูงอายุจำนวน 103,267 ราย พบว่าผู้ที่บริโภค Mg^{2+} ในปริมาณสูง จะมีค่า BMD ของกระดูกสะโพกและกระดูกต้นขามากกว่า จึงลดความเสี่ยงการเกิดข้อสะโพกหัก และการเกิดโรคกระดูกพรุน [27]

ผลการศึกษาวิจัยบ่งชี้ว่าภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติก่อให้เกิดโรคกระดูกพรุน โดยอาจจำแนกออกเป็น **1) ผลโดยตรง** ของภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ ทำให้ขนาดและความแข็งแรงของผลึกแคลเซียมไฮดรอกซีอะพาไทต์ลดลง เซลล์ออสติโอคลาสต์ลดลง จึงลดกระบวนการสร้างกระดูก แต่มีผลต่อเซลล์ออสติโอคลาสต์ จึงทำให้กระบวนการสลายกระดูกเพิ่มขึ้น มวลกระดูกจึงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ [3, 7, 28, 29] **2) ผลโดยอ้อม** ของภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ จะมีผลลดการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone) จึงลดการหลั่งวิตามินดี มีผลลดการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้ นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดการอักเสบ มีการหลั่งสารชักนำการอักเสบ เช่น TNF- α , IL-1 β และ ซับสแตนซ์พี (substance P) สารเหล่านี้ล้วนมีฤทธิ์กระตุ้นเซลล์ออสติโอคลาสต์ จึงเพิ่มการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสต์ และกระตุ้นกระบวนการสลายกระดูก ด้วยเหตุผลที่กล่าวมานี้ ภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายจึงมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้ [28–33] การศึกษาวิจัยระดับคลินิกในระยะยาว โดยการให้ Mg^{2+} เสริมในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 31 ราย เป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่า Mg^{2+} มีผลในการเพิ่มค่าเฉลี่ย BMD ของกระดูกทั่วร่างกายอย่างมีนัยสำคัญ และลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [34] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน และผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน จำนวน 5,817 ราย พบว่า การให้ Mg^{2+} เสริม สามารถเพิ่ม BMD และลดการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอย่างมีนัยสำคัญ และสามารถป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญ [35] ข้อมูลข้างต้นนี้บ่งชี้ศักยภาพของ Mg^{2+} ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน

3.2 โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis)

โรคข้อเสื่อม คือโรคที่มีการเสื่อมสภาพในโครงสร้างของข้อต่อ ส่วนมากมักเกิดที่ข้อเข่า (knee osteoarthritis) ทำให้เกิดการปวดข้อ ลักษณะปวดตื้อ ๆ ทั่ว ๆ บริเวณข้อ ไม่

สามารถระบุตำแหน่งได้ชัดเจน อาการปวดมักเป็นเรื้อรังและปวดมากขึ้นเมื่อใช้งาน ข้อฝืดโดยมักเป็นตอนเช้าแต่ไม่เกิน 30 นาที ข้อบวมและผิดรูป มีปุ่มกระดูกงอกบริเวณข้อ มีเสียงดังกรอบแกรบ (crepitus) ในข้อขณะเคลื่อนไหว การทำงานของข้อเสียไป การเคลื่อนไหวลดลง หากกระบวนการเสื่อมของข้อดำเนินต่อเนื่องจะมีผลทำให้ข้อผิดรูปและพิการในที่สุด มักพบในผู้สูงอายุ [36]

3.2.1 พยาธิสรีรวิทยา

เชื่อว่าเกิดจากการใช้งานข้อหนักต่อเนื่อง มีแรงกดกระแทกที่ข้อมาก เกิดขึ้นซ้ำ ๆ จึงเกิดการกระแทกกระดูกอ่อนผิวข้อ (articular cartilage) ซ้ำ ๆ ทำให้กระดูกอ่อนผิวข้อบาดเจ็บซ้ำ ๆ มีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี ชีวกลศาสตร์ และโครงสร้าง จนเกิดการเสื่อมและสึกของกระดูกอ่อนผิวข้อ โดยกระดูกอ่อนผิวข้อส่วนที่รับน้ำหนักจะเกิดการแตกกระแหงและมีเส้นใยพังผืดที่เกิดจากการพยายามซ่อมแซมกระดูกอ่อนผิวข้อแทรกตัวในเนื้อกระดูกอ่อน มีการสลายตัวของโปรติโอไกลแคนส์ (proteoglycans) ทำให้เนื้อกระดูกอ่อนสูญเสียความสามารถในการดูดอุ้มน้ำ (imbibition) หรือการอมน้ำ เป็นผลให้กระดูกอ่อนบางลงและสูญเสียสภาพ ผิวข้อส่วนนี้จะลอกหลุดเนื่องจากการถูไถจากการใช้งานข้อซ้ำ ๆ และในที่สุดการสึกกร่อนกินลึกถึงกระดูก กระดูกอ่อนในชั้นลึกซึ่งอยู่ติดกับขอบกระดูก จะถูกแทนที่ด้วยเนื้อกระดูก (endochondral ossification) เกิดเป็นกระดูกงอก (osteophytes) คือกระดูกปุ่มน่ออกมาจากบริเวณข้อต่อ ขอบกระดูกในข้อ (subchondral bone) หนาตัวขึ้น เนื่องจากเนื้อกระดูกมีความพรุน (porosity) จึงทำให้เยื่อไขข้อ (synovium) หรือ น้ำไขข้อ (synovial fluid) แทรกตัวเข้าไปและเกิดเป็นถุงน้ำขึ้น (subchondral bone cyst) แรงกดกระแทกที่กระทำต่อข้อจะทำให้ปริมาณน้ำในข้อลดลง มีภาวะขาดแก๊ส O_2 และภาวะเครียดออกซิเดชันของน้ำในข้อ ส่งผลให้สูญเสียคุณสมบัติในการหล่อเลี้ยงและหล่อลื่นข้อ เยื่อไขข้อจะหนาตัวขึ้นและมีผิวข้อที่ลอกหลุดออกมาปกคลุมตัวหนาขึ้น [37]

นอกจากนี้ยังพบว่าประมาณร้อยละ 20–35 ของผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม มีประวัติการฉีกขาดของเอ็นไขว้หน้า (anterior cruciate ligament หรือ ACL) [38, 39]

3.2.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

เป้าหมายการรักษาโรคข้อเสื่อม คือ ให้ผู้ป่วยและญาติมีความรู้เกี่ยวกับตัวโรค ทราบแนวทางการปฏิบัติตัว การรักษาและบรรเทาอาการปวด การแก้ไขหรือฟื้นฟูสภาพการทำงานของข้อให้ปกติหรือใกล้เคียงปกติมากที่สุด ชะลอการดำเนินโรค ป้องกันภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากตัวโรค และการรักษาทั้งในระยะเฉียบพลันและเรื้อรัง [40]

การรักษาโรคข้อเสื่อมโดยไม่ใช้ยา ประกอบด้วย

1. การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ญาติผู้ป่วย หรือผู้ดูแล
2. ควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในระดับใกล้เคียงมาตรฐาน หรือลดน้ำหนักลงอย่างน้อยร้อยละ 5 ของน้ำหนักขณะที่มีอาการปวดข้อ

3. การทำกายภาพบำบัดและกิจกรรมบำบัด
4. การออกกำลังกายเพื่อการบำบัดรักษา (therapeutic exercise) เพิ่มความแข็งแรงและความทนทานของกล้ามเนื้อ เนื้อรอบข้อ ช่วยเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวและป้องกันการติดของข้อ

การรักษาโรคข้อเสื่อมโดยใช้ยา ประกอบด้วย

1. ยาระงับปวด เช่น อะเซตามิโนเฟน (acetaminophen) ยาแก้ปวดลดอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs หรือ NSAIDs) หรือ โอปิออยด์ (opioids)
2. การฉีดสเตียรอยด์เข้าข้อ (intra-articular steroids) หรือ การฉีดน้ำข้อเทียมกรดไฮยาลูรอนิกเข้าข้อ (intra-articular hyaluronic acid)
3. ยาทาแก้ปวด เช่น NSAIDs หรือ แคปไซซิน (capsaicin)
4. ยาชะลอการเสื่อมของข้อ (symptomatic slow-acting drug of osteoarthritis หรือ SYSADOA) เช่น กลูโคซามีน (glucosamine) คอนดรอยติน ซัลเฟต (chondroitin sulfate) หรือ ไดอะเซอรีน (diacerein)

3.2.3 แมกนีเซียมในโรคข้อเสื่อม

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคข้อเสื่อมพบว่า การให้ Mg^{2+} เสริม สามารถป้องกันและรักษาโรคข้อเสื่อมได้ ลดความเสียหายของโครงสร้างในข้อ และลดอาการปวดข้อได้ โดยมีสมมติฐานกลไกการออกฤทธิ์ของ Mg^{2+} ดังนี้ [41–45]

1. Mg^{2+} ส่งเสริมกลไกการสร้างกระดูกโดยกระตุ้นเซลล์ออสติโอเบลาสต์ และยับยั้งเซลล์ออสติโอคลาสต์ ส่งเสริมกระบวนการก่อรูปกระดูก ป้องกันและแก้ไขการหนาตัวผิดปกติของขอบกระดูกในข้อ
2. Mg^{2+} ส่งเสริมกลไกการเพิ่มจำนวนเซลล์กระดูกอ่อน และการเปลี่ยนสภาพของเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) จึงป้องกันและรักษาการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อ
3. Mg^{2+} มีฤทธิ์ต้านภาวะเครียดออกซิเดชัน จึงมีผลภาวะเครียดออกซิเดชันในข้อ
4. Mg^{2+} ยับยั้งการทำงานของตัวรับเอ็นเอ็มดีเอ (NMDA receptor) จึงมีผลขัดขวางในวิถีการนำความรู้สึกเจ็บปวดในไขสันหลังและในสมอง [45] จึงสามารถบรรเทาอาการปวดจากโรคได้

การศึกษาในมนุษย์จำนวน 1,797 ราย พบว่า การบริโภคม Mg^{2+} ปริมาณต่ำต่อเนื่อง จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคและความรุนแรงของโรคข้อเสื่อมอย่างมีนัยสำคัญ [46] การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 2,855 ราย เมื่อวิเคราะห์โดยนำอายุ เพศ ดัชนีมวลกาย และปัจจัยอื่น ๆ มาเป็นปัจจัยร่วมในการวิเคราะห์ พบว่า ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดโรคข้อเสื่อม [47] การบริโภคม Mg^{2+} ปริมาณต่ำต่อเนื่อง จะส่งผลให้ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมมีอาการปวดข้อเข่ามากกว่า มีอาการข้อฝืดมากกว่า และมีพิสัยการเคลื่อนไหวข้อเข่าได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่บริโภคม Mg^{2+} ปริมาณสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [48, 49] การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 15,715 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่บริโภคม Mg^{2+} ปริมาณสูง จะลดความเสี่ยงและลดการหักของกระดูกได้ [50] การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่ได้รับการผ่าตัดส่องกล้องข้อเข่า (knee arthroscopy)

จำนวน 4,425 ราย พบว่า การรักษาโดยฉีด Mg^{2+} เข้าข้อ ร่วมกับ ยาบิวทิวาเคน (bupiva caine) ซึ่งเป็นยาชาเฉพาะที่เพื่อระงับปวด ให้ผลการรักษาในการระงับปวดข้อเข้าได้ดีกว่าและผู้ป่วยร้องขอการให้ยาลดปวดน้อยกว่าการฉีดยาบิวทิวาเคนเข้าข้อเพียงอย่างเดียว [51] การศึกษาระดับคลินิกล่าสุดในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 392 ราย โดยติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่บริโภคน้ำ Mg^{2+} สูงจะมีระดับอาการของโรคน้อยกว่า พร้อมกับมีคุณภาพในการดำเนินชีวิตที่ดีกว่าผู้ป่วยที่บริโภคน้ำ Mg^{2+} ปริมาณต่ำ [52] ข้อมูลข้างต้นบ่งชี้ศักยภาพของ Mg^{2+} ในการป้องกัน และรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมในมนุษย์ได้

3.3 ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย (Sarcopenia)

ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย คือการสูญเสียมวลและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลาย มักพบในผู้สูงอายุ โดยหลังจากอายุประมาณ 40 ปี มวลกล้ามเนื้อลายก็จะเริ่มลดลงประมาณร้อยละ 1–2 ต่อปี เมื่ออายุ 50 ปีขึ้นไป ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อจะลดลงประมาณร้อยละ 1.5–5 ต่อปี ส่งผลให้สมรรถภาพทางกายเสื่อมถอยลง จึงกระทบต่อ ADLs ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยจำแนกได้เป็น 2 กลุ่ม [53] คือ

1. ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยชนิดปฐมภูมิ คือ ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยในผู้สูงอายุ (age-related sarcopenia)
2. ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยทุติยภูมิ แบ่งออกเป็น
 - 2.1 ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยจากการใช้กล้ามเนื้อน้อย เช่น ผู้ป่วยติดเตียง หรือ ผู้มีภาวะถดถอยของร่างกาย
 - 2.2 ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยจากโรค เช่น โรคมะเร็ง
 - 2.3 ภาวะกล้ามเนื้อน้อยจากการขาดสารอาหาร
 - 2.4 ภาวะกล้ามเนื้อน้อยจากการใช้ยา เช่น ยาต้านการอักเสบกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid)

3.3.1 พยาธิสรีรวิทยา

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยชนิดปฐมภูมิ ที่สำคัญคือการเหนี่ยวนำให้เกิดการสูญเสียมวลของกล้ามเนื้อ คือ การเสียสมดุลของการสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อและการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ [รูปที่ 7-2] [12] ข้อมูลจากการวิจัยบ่งชี้ว่าในผู้สูงอายุมีการลดลงของอินซูลิน-ไลค์ โกรท แฟคเตอร์-1 (Insulin like growth factor-1 หรือ IGF-1) มีผลลดการทำงานของ Akt และ mTORC1 ในกล้ามเนื้อ จึงลดการกระตุ้นกลไกการสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อ การลดการทำงานของ Akt ยังมีผลลดการยับยั้งการทำงานของ FoxO จึงส่งผลเพิ่มการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ [54] นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของโกรทฮอร์โมน (growth hormone) ภาวะขาดสารอาหารจากการดูดซึมในลำไส้ลดลง การเคลื่อนไหวลดลง และการเสื่อมสภาพของเซลล์

จากความชรา ล้วนส่งเสริมการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ และลดการสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อในผู้สูงอายุ

ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยทุติยภูมิ สาเหตุหลักเกิดจากการใช้งานน้อย เมื่อมีการกระตุ้นให้กล้ามเนื้อลายหดตัวน้อยลง จะมีผลให้กระบวนการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น และลดการสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อ จึงเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย สำหรับการขาดสารอาหาร โดยเฉพาะการขาดโปรตีน จะมีผลให้ขาดกรดอะมิโนที่จำเป็นในการสร้างโปรตีนกล้ามเนื้อ หากการขาดสารอาหารทำให้พลังงานในร่างกายลดลงจนขาดพลังงาน ร่างกายจะสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ เพื่อนำมาใช้ในการกระบวนการสร้างพลังงานสำหรับอวัยวะสำคัญ เช่น สมอง

ยากูโคคอร์ติคอยด์ คือ ยาต้านการอักเสบในกลุ่มสเตียรอยด์ฮอร์โมนที่อยู่ในหมวดย่อยของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) มีผลข้างเคียงในการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย เนื่องจากยากูโคคอร์ติคอยด์มีฤทธิ์กระตุ้น FoxO ในกล้ามเนื้อ จึงกระตุ้นการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ [55]

3.3.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

การรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยต้องรักษาหลายมิติ คือ จำเป็นต้องเพิ่มการใช้กล้ามเนื้อ ดูแลด้านโภชนาการที่เหมาะสม การปรับพฤติกรรม และการใช้ยา [53] ดังนี้

การรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยโดยไม่ใช้ยา ประกอบด้วย

1. การออกกำลังกาย ชนิดที่เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (resistance exercise)
2. การให้โภชนาบำบัด ได้แก่ โปรตีน วิตามินดี และสารต้านอนุมูลอิสระ
3. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ได้แก่ การเลิกสูบบุหรี่ การเลิกดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

การรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยโดยใช้ยา เช่น

1. เทสโทสเตอโรน (testosterone) โกรทฮอร์โมน และ ฮอร์โมนดีเอชอีเอ (หรือ DHEA)
2. วิตามินดี และ ครีเอทีน (creatine)
3. ยายับยั้งไมโอสแตติน (myostatin inhibitor)

3.3.3 แมกนีเซียมในภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย

การศึกษาในผู้สูงอายุจำนวน 2,532 ราย พบว่า การบริโภค Mg^{2+} ต่ำเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย และการบริโภค Mg^{2+} ปริมาณสูงสามารถป้องกันการเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย เพิ่มกำลังกล้ามเนื้อ และเพิ่มความเร็วในการเดินของผู้สูงอายุได้ [56] การศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 2,570 ราย อายุ 18–79 ปี พบว่าการบริโภค Mg^{2+} สูง มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับมวลกล้ามเนื้อที่มากในทุกช่วงอายุ [57] การศึกษาในผู้สูงอายุจำนวน 2,127 ราย พบว่า การบริโภค Mg^{2+} ต่ำอย่างต่อเนื่อง มีความสัมพันธ์กับการลดแรงหดตัวของกล้ามเนื้อ [58] ในทางตรงกันข้าม การศึกษาในผู้สูงอายุจำนวน 228 ราย พบว่า การให้ Mg^{2+} เสริม มีฤทธิ์เพิ่มมวล

กล้ามเนื้อและเพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อในผู้สูงอายุ [13] ทั้งนี้เนื่องจาก Mg^{2+} มีฤทธิ์กระตุ้นกลไกการสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อ ผ่านวิถี Akt/mTOR มีผลเพิ่มมวลกล้ามเนื้อ จึงสามารถเพิ่มกำลังกล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญ [17, 18] ดังกลไกแสดงในรูปที่ 7-2 การศึกษาล่าสุดในผู้สูงอายุ 4,600 ราย พบว่าการบริโภค Mg^{2+} สูง หรือการบริโภคอาหารเสริม Mg^{2+} มีศักยภาพในการป้องกันและรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย และไม่มีผลข้างเคียง [59]

Mg^{2+} ยังมีศักยภาพในการรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยทุติยภูมิ โดยการให้ Mg^{2+} เสริม มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยจากการใช้ยาไกลโคคอร์ติคอยด์ โดย Mg^{2+} ส่งเสริมการทำงานของ mTORC1 จึงกระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อ และยับยั้งการทำงานของ MAFbx และ MuRF1 จึงกีดกลไกการย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ [49]

3.4 ตะคริว (muscle cramps)

ตะคริว คือ อาการเกร็งตัว หรือหดเกร็งของกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง เกิดขึ้นอย่างฉับพลันโดยไม่สามารถควบคุมได้ อาการจะเกิดขึ้นนานต่อเนื่องเป็นวินาทีถึงนาที ร่วมกับมีอาการปวดหรือเจ็บกล้ามเนื้อมัดที่เกิดการหดเกร็ง เนื่องจากแรงดึงตัวที่สูงมากในกล้ามเนื้อจะกระตุ้นปลายประสาทรับความรู้สึกอย่างรุนแรง เชื่อว่าเกิดจากการขาดน้ำ เกลือแร่ไม่สมดุล โดยเฉพาะ Na^+ และ K^+ มีภาวะกล้ามเนื้ออ่อนล้าหรือได้รับบาดเจ็บ กล้ามเนื้อขาดการยืดหยุ่น หรือ กล้ามเนื้อขาดเลือดไปเลี้ยงในขณะที่มีการออกกำลังกายหนัก ทั้งนี้ตะคริวอาจแบ่งได้หลายประเภทตามสภาวะที่เกิดร่วม [60, 61] เช่น

1. ตะคริวชนิดเกิดตอนกลางคืนหรือขณะพัก เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด มักพบที่กล้ามเนื้อน่องและกล้ามเนื้อมัดเล็ก ๆ ในเท้า เชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้กล้ามเนื้อมัดนั้น ๆ ซ้ำ ๆ ในลักษณะเดิม
2. ตะคริวที่เกิดร่วมกับโรคในระบบประสาทอื่น ๆ เช่น โรคปลายประสาทอักเสบ หรือโรคเส้นประสาทถูกกดเบียด มักพบว่ามีกล้ามเนื้อลีบหรืออ่อนแรงร่วมด้วย
3. ตะคริวที่เกิดขึ้นในคนที่ทำงานหนักหรือนักกีฬา ที่มีกิจกรรมในสภาพแวดล้อมที่อุณหภูมิสูง ทำให้มีเหงื่อออกมาก และดื่มน้ำทดแทนการเสียเหงื่อไม่เพียงพอ
4. ตะคริวที่เกิดในผู้ที่มีระดับเกลือแร่ในเลือดต่ำ อาจเกิดจากการบริโภคน้อย จากการล้างไต หรือการบริโภคยาบางชนิด เช่น ยาต้านพิษโลหะหนักกลุ่มเพนิซิลลามีน (penicillamine) เป็นต้น

3.4.1 พยาธิสรีรวิทยา

เกิดจากเซลล์ประสาทสั่งการในไขสันหลังทำงานมากผิดปกติ จึงมีการปล่อยสัญญาณประสาทความถี่สูงมากกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหดตัวอย่างรุนแรงและต่อเนื่อง เชื่อว่ามีการค้างของ Ca^{2+} และปริมาณของเอทีพี (adenosine triphosphate หรือ ATP) ในใยกล้ามเนื้อต่ำ ทำให้ลดกลไกการคลายตัวของกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อจึงหดตัวเกร็งค้าง มักพบอาการกล้ามเนื้อกระตุกหรือกล้ามเนื้อสั่นนำมาก่อนการเกิดเป็นตะคริว

3.4.2 เวชปฏิบัติการณ์การดูแลรักษาผู้ป่วย

การรักษาโดยไม่ใช้ยา การรักษาตะคริวที่เหมาะสม คือ การยืดกล้ามเนื้อมัดที่เป็นตะคริวอย่างนุ่มนวล จากนั้นให้พยายามเหยียดกล้ามเนื้อมัดนั้น ๆ จะช่วยให้กล้ามเนื้อคลายตัวได้ จากนั้นให้ใช้การประคบเย็นและนวดกล้ามเนื้อบริเวณนั้นเบา ๆ จะช่วยลดอาการปวดได้ดี [61]

การป้องกันการเกิดตะคริวโดยการบริหารเหยียดกล้ามเนื้อ การดื่มน้ำและเกลือแร่ทดแทนเป็นแนวทางที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันตะคริว

การรักษาโดยใช้ยา เป็นแนวทางการรักษาในผู้ป่วยบางรายที่มีข้อบ่งชี้ และได้รับการสั่งจ่ายยาโดยแพทย์เท่านั้น เช่น ยาควินิน (quinine) [61]

3.4.3 แมกนีเซียมในตะคริว

จากความรู้การออกฤทธิ์ระดับเซลล์ของ Mg^{2+} บ่งชี้ว่า Mg^{2+} น่าจะสามารถป้องกันและรักษาตะคริว ดังนี้

1. Mg^{2+} มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อลายดังอธิบายและแสดงไว้ในรูปที่ 7-1
2. ส่งเสริมเสถียรภาพของ ATP ในรูป Mg -ATP ซึ่งส่งเสริมการจับกันระหว่าง ATP กับโปรตีนไมโอซิน (myosin) จึงกระตุ้นให้โปรตีนไมโอซินหลุดออกจากโปรตีนแอกติน (actin) จึงเหนี่ยวนำให้กล้ามเนื้อคลายตัว [62]
3. Mg^{2+} มีฤทธิ์ยับยั้งกลไกการกระตุ้นเซลล์ประสาท จะป้องกันไม่ให้เซลล์ประสาทส่งการในไซสันหลังทำงานมากเกินไป

หากระดับ Mg^{2+} ในร่างกายต่ำกว่าปกติ จะมีผลให้เซลล์ประสาทส่งการในไซสันหลังมีการทำงานมากกว่าปกติ จึงเกิดการส่งสัญญาณประสาทมากระตุ้นกล้ามเนื้อมากเกินไป และกล้ามเนื้อลายจะหดตัวมากเกินไป ดังนั้นอาการตะคริว จึงเป็นหนึ่งในอาการเด่นที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าระดับปกติ อาการจะรุนแรงตามระดับการขาด Mg^{2+} [41] การให้ Mg^{2+} เสริมทางหลอดเลือดสามารถบรรเทาอาการทางระบบกล้ามเนื้อที่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายได้ [25] อย่างไรก็ตามการศึกษาในชั้นคลินิกโดยให้ Mg^{2+} ทางหลอดเลือดในผู้มีอาการตะคริวจำนวน 735 ราย กลับให้ผลในการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ บางรายได้ผลดี บางรายกลับไม่ตอบสนอง และผลการรักษาไม่สัมพันธ์กับระดับ Mg^{2+} ในเลือด [63] การศึกษาระดับคลินิกในอาสาสมัครจำนวน 175 ราย พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริมสามารถป้องกันตะคริวกล้ามเนื้ออ่อนชนิดเกิดตอนกลางคืนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [64] แต่การศึกษาระดับคลินิกในหญิงตั้งครรภ์จำนวน 132 ราย พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริมไม่มีผลป้องกันการเกิดตะคริวกล้ามเนื้ออ่อน [65] การศึกษาระดับคลินิกก่อนหน้าในประเทศไทย โดยคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์จำนวน 86 ราย พบว่าการให้ Mg^{2+} เสริมสามารถป้องกันการเกิดตะคริวขาอย่างมีนัยสำคัญ และไม่มีผลข้างเคียง [66] บ่งชี้ว่าการใช้ Mg^{2+} เพื่อการป้องกันและรักษาตะคริวยังจำเป็นต้องได้รับการศึกษาวิจัยอีกมาก

4. บทสรุปและข้อเสนอแนะ

ข้อมูลข้างต้นบ่งชี้ถึงศักยภาพของ Mg^{2+} ในการป้องกันโรคกระดูกพรุน โรคข้อเสื่อม ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย และตะคริว การบริโภค Mg^{2+} ให้เพียงพอต่อระดับความต้องการของร่างกาย โดยอาจเลือกบริโภคอาหารที่มีปริมาณ Mg^{2+} สูง หรือหลีกเลี่ยงอาหารที่มี Mg^{2+} น้อย ดังรายละเอียดในบทที่ 2 และในภาคผนวก 2 จะเป็นแนวทางที่ดีในการป้องกันโรคระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ

อย่างไรก็ตามเนื่องจากงานวิจัยการใช้ Mg^{2+} เสริมในโรคกระดูกพรุน และโรคข้อเสื่อมยังมีน้อย จึงอาจจะไม่เหมาะสมที่จะแนะนำให้มีการบริโภค Mg^{2+} เสริม ดังเช่นใน “คำแนะนำเวชปฏิบัติ การดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน มุสนิธีโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 [20]” ที่ยังไม่แนะนำให้บริโภค Mg^{2+} เสริมในโรคกระดูกพรุน แต่แนะนำให้บริโภคอาหารให้ครบทั้ง 5 หมู่ จึงยังต้องมีการศึกษาระดับคลินิกอีกมาก ในประเด็นการใช้ Mg^{2+} เสริม เพื่อการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนและโรคข้อเสื่อม เมื่อการศึกษามีมากพอ มีจำนวนอาสาสมัครมากขึ้น มีข้อมูลบ่งชี้ว่าการใช้ Mg^{2+} เสริมให้ผลดีและไม่มีผลข้างเคียงในโรคกระดูกพรุนและโรคข้อเสื่อม การบริโภคอาหารเสริม Mg^{2+} ในโรคกระดูกพรุนและโรคข้อเสื่อมจึงอาจจะได้รับการแนะนำ

การบริโภค Mg^{2+} เสริมในภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย มีแนวโน้มที่ดีทั้งในการป้องกัน หรือรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย อย่างไรก็ตามผู้มีความเสี่ยงจะเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย ควรพิจารณาเพิ่มการออกกำลังกาย ดูแลด้านโภชนาการให้เหมาะสม และปรับพฤติกรรม เป็นประเด็นหลักก่อน การบริโภคอาหารเสริม Mg^{2+} ให้เป็นประเด็นรอง นอกเหนือจากนี้การวิจัยระดับคลินิกในการใช้ Mg^{2+} เพื่อการป้องกันและรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยยังคงจำเป็นต้องมีการดำเนินต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Hadjidakis DJ, Androulakis II (2006) Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 1092:385–396.
2. Siddiqui JA, Partridge NC (2016) Physiological bone remodeling: systemic regulation and growth factor involvement. *Physiology* 31(3):233–245.
3. Hénaut L, Massy ZA (2018) Magnesium as a calcification inhibitor. *Adv Chronic Kidney Dis* 25(3):281–290.
4. Laurencin D, Almora-Barrios N, de Leeuw NH, Gervais C, Bonhomme C, Mauri F, Chrzanowski W, Knowles JC, Newport RJ, Wong A, Gan Z, Smith ME (2011) Magnesium incorporation into hydroxyapatite. *Biomaterials* 32(7): 1826–1837.
5. Zhang J, Tang L, Qi H, Zhao Q, Liu Y, Zhang Y (2019) Dual function of magnesium in bone biomineralization. *Adv Healthc Mater* 8(21): e1901030. doi: 10.1002/adhm.201901030.
6. He LY, Zhang XM, Liu B, Tian Y, Ma WH (2016) Effect of magnesium ion on human osteoblast activity. *Braz J Med Biol Res* 49(7):e5257. doi: 10.1590/1414-431X20165257.
7. Wu L, Feyerabend F, Schilling AF, Willumeit-Römer R, Luthringer BJC (2015) Effects of extracellular

- magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture. *Acta Biomater* 27:294–304.
8. Greising SM, Gransee HM, Mantilla CB, Sieck GC (2012) Systems biology of skeletal muscle: fiber type as an organizing principle. *Wiley Interdisciplinary Rev Systems Biol Med* 4: 457–473.
 9. Breukels V, Konijnenberg A, Nabuurs SM, Touw WG, Vuister GW (2011) The second Ca²⁺-binding domain of NCX1 binds Mg²⁺ with high affinity. *Biochemistry* 50: 8804–8812.
 10. Konishi M (1998) Cytoplasmic free concentrations of Ca²⁺ and Mg²⁺ in skeletal muscle fibers at rest and during contraction. *Jpn J Physiol* 48: 421–438.
 11. Wang DXM, Yao J, Zirek Y, Reijnierse EM, Maier AB (2020) Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11(1):3–25.
 12. Mankhong S, Kim S, Moon S, Kwak HB, Park DH, Kang JH (2020) Experimental models of sarcopenia: bridging molecular mechanism and therapeutic strategy. *Cells* 9(6):1385. doi: 10.3390/cells9061385.
 13. Wang R, Chen C, Liu W, Zhou T, Xun P, He K, Chen P (2017) The effect of magnesium supplementation on muscle fitness: a meta-analysis and systematic review. *Magnes Res* 30(4):120–132.
 14. Bonaldo P, Sandri M (2013) Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *DMM Dis Model Mech* 6: 25–39.
 15. Tan KT, Ang STJ, Tsai S (2019) Sarcopenia: Tilting the balance of protein homeostasis. *Proteomics* 20: 1800411. doi: 10.1002/pmic.201800411.
 16. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, Walsh K, Schiaffino S, Lecker SH, Goldberg AL (2004) FoxO transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 117:399–412
 17. Cui C, Bao Z, Chow SK, Wong RMY, Welch A, Qin L, Cheung WH (2022) Coapplication of magnesium supplementation and vibration modulate macrophage polarization to attenuate sarcopenic muscle atrophy through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Int J Mol Sci* 23(21):12944. doi: 10.3390/ijms232112944.
 18. Liu Y, Wang Q, Zhang Z, Fu R, Zhou T, Long C, He T, Yang D, Li Z, Peng S (2022) Magnesium supplementation enhances mTOR signaling to facilitate myogenic differentiation and improve aged muscle performance. *Bone* 146: 115886. doi: 10.1016/j.bone.2021.115886.
 19. Lu L, Tian L (2023) Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen. *J Endocrinol* 259(1): e230116. doi: 10.1530/JOE-23-0116.

20. มุลินธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย (2564) คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน มุลินธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564. กรุงเทพฯ, มุลินธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย ในพระอุปถัมภ์ของสมเด็จพระเจ้าพี่นางเธอเจ้าฟ้ากัลยาณิวัฒนา กรมหลวงนราธิวาสราชนครินทร์.
21. Tiede-Lewis LM, Dallas SL (2019) Changes in the osteocyte lacuna canalicular network with aging. *Bone* 122:101–113.
22. Pignolo RJ, Law SF, Chandra A (2021) Bone aging, cellular senescence, and osteoporosis. *JBMR Plus* 5(4): e10488. doi: 10.1002/jbm4.10488
23. Compston JE, McClung MR, Leslie WD (2019) Osteoporosis. *Lancet* 393(10169): 364–376.
24. Manolagas SC (2000) Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21(2):115–137
25. Orchard TS, Larson JC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD (2014) Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 99(4):926–933.
26. Ryder KM, Ronald I, Shorr RI, Bush AJ, Kritchevsky SB, Harris T, Stone K, Cauley J, Tylavsky FA (2005) Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects. *Am Geriatr Soc* 53(11):1875-1880.
27. Groenendijk I, van Delft M, Versloot P, van Loon LJC, de Groot LCPGM (2022) Impact of magnesium on bone health in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 154:116233. doi: 10.1016/j.bone.2021.116233.
28. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JA (2013) Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients* 5(8): 3022–3033.
29. Eisinger J, Clairot D (1993) Effects of silicon, fluoride, etidronate and magnesium on bone mineral density: a retrospective study. *Magnesium Res* 6: 247–249.
30. Kimble RB, Srivastava S, Ross FP, Matayoshi A, Pacifici R (1996) Estrogen deficiency increases the ability of stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an interleukin-1 and tumor necrosis factor-mediated stimulation of macrophage colony-stimulating factor production. *J Biol Chem* 271: 28890–28897.
31. Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A, Mills BG (2003) Magnesium deficiency: effect on bone and mineral metabolism in the mouse. *Calcif Tissue Int* 72:32–41.
32. Rude RK, Gruber HE, Norton HJ, Wei LY, Frausto A, Mills BG (2004) Bone loss induced by dietary magnesium reduction to 10% of the nutrient requirement in rats is associated with increased release of substance P and tumor necrosis factor-alpha. *J Nutr* 134: 79–85.

33. Weglicki WB, Dickens BF, Wagner TL, Chmielinska JJ, Phillips TM (1996) Immunoregulation by neuropeptides in magnesium deficiency: ex vivo effect of enhanced substance P production on circulating T lymphocytes from magnesium-deficient mice. *Magnesium Res* 9: 3–11.
34. Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I (1993) Trabecular bone density in a two-year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnesium Res* 6: 155–163.
35. Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, Riva A, Petrangolini G, Peroni G (2021) An update on magnesium and bone health. *Biometals* 34(4):715–736.
36. Kuang X, Chiou J, Lo K, Wen C (2021) Magnesium in joint health and osteoarthritis. *Nutr Res* 90:24–35.
37. Coaccioli S, Sarzi-Puttini P, Zis P, Rinonapoli G, Varrassi G (2022) Osteoarthritis: New Insight on Its Pathophysiology. *J Clin Med* 11(20):6013. doi: 10.3390/jcm11206013.
38. Amin S, Guermazi A, Lavalley MP, Niu J, Clancy M, Hunter DJ (2008) Complete anterior cruciate ligament tear and the risk for cartilage loss and progression of symptoms in men and women with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 16:897–902.
39. Hill CL, Seo GS, Gale D, Totterman S, Gale ME, Felson DT (2005) Cruciate ligament integrity in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 52:794–749.
40. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (2553) แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม. กรุงเทพฯ, สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย.
41. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ (2015) Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 95(1):1–46.
42. Long S, Romani AM (2014) Role of cellular magnesium in human diseases. *Austin J Nutr Food Sci* 2(10):1051.
43. Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M (2019) The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology* 27(4): 649–661.
44. Szychlinska MA, Stoddart MJ, D’Amora U, Ambrosio L, Alini M, Musumeci G (2017) Mesenchymal stem cell-based cartilage regeneration approach and cell senescence: can we manipulate cell aging and function? *Tissue Eng Part B Rev* 23:529–539.
45. Shin HJ, Na HS, Do SH (2020) Magnesium and pain. *Nutrients* 12(8):2184. doi: 10.3390/nu12082184.
46. Zeng C, Li H, Wei J, Yang T, Deng ZH, Yang Y, Zhang Y, Yang TB, Lei GH (2015) Association between dietary magnesium intake and radiographic knee osteoarthritis. *PLoS One* 10(5): e0127666. doi: 10.1371/journal.pone.0127666. eCollection 2015.
47. Zeng C, Wei J, Li H, Yang T, Zhang FJ, Pan D, Xiao YB, Yang TB, Lei GH (2015) Relationship between serum magnesium concentration and radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 42:1231–1236.

48. Shmagel A, Onizuka N, Langsetmo L, Vo T, Foley R, Ensrud K, Valen P (2018) Low magnesium intake is associated with increased knee pain in subjects with radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 26:651–658.
49. Zheng L, Huang L, Chen Z, Cui C, Zhang R, Qin L (2021) Magnesium supplementation alleviates corticosteroid-associated muscle atrophy in rats. *Eur J Nutr* 60(8):4379–4392.
50. Wu Z, Yang J, Liu J, Lian K (2019) The relationship between magnesium and osteoarthritis of knee: A MOOSE guided systematic review and meta-analysis. *Medicine* 98(45): e17774. doi: 10.1097/MD.00000000000017774.
51. He Y, He H, Li X, Lei G, Xie D, Wang Y (2022) Intra-articular magnesium plus bupivacaine is the most effective and safe postoperative analgesic option following knee arthroscopy: A network meta-analysis. *Arthroscopy* 38(10):2897–2908.
52. Zhang Y, Chen T, Luo P, Li S, Zhu J, Xue S, Cao P, Zhu Z, Li J, Wang X, Wluka AE, Cicuttini F, Ruan G, Ding C (2022) Associations of dietary macroelements with knee joint structures, symptoms, quality of life, and comorbid conditions in people with symptomatic knee osteoarthritis. *Nutrients* 14(17):3576. doi: 10.3390/nu14173576.
53. สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ (2558) แนวทางการดูแลรักษากลุ่มอาการผู้สูงอายุ. กรุงเทพฯ, สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
54. Sasako T, Umehara T, Soeda K, Kaneko K, Suzuki M, Kobayashi N, Okazaki Y, Tamura-Nakano M, Chiba T, Accili D, Kahn CR, Noda T, Asahara H, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K (2022) Deletion of skeletal muscle Akt1/2 causes osteosarcopenia and reduces lifespan in mice. *Nat Commun* 13(1):5655.
55. Klein GL (2015) The effect of glucocorticoids on bone and muscle. *Osteoporos Sarcopenia* 1(1):39–45.
56. Yang SW, Chen YY, Chen WL (2022) Association between oral intake magnesium and sarcopenia: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 22(1): 816. doi: 10.1186/s12877-022-03522-5.
57. Welch AA, Kelaiditi E, Jennings A, Steves CJ, Spector TD, MacGregor A (2016) Dietary magnesium is positively associated with skeletal muscle power and indices of muscle mass and may attenuate the association between circulating C-reactive protein and muscle mass in women. *J Bone Miner Res* 31(2): 317–325.
58. Han S, Gao Y, Gan D (2022) Associations between dietary magnesium intake and handgrip strength were modified by serum vitamin D level among the US elderly. *Front Nutr* 9:1002634. doi: 10.3389/fnut.2022.1002634. eCollection 2022.
59. van Dronkelaar C, Fultinga M, Hummel M, Kruijzena H, Weijs PJM, Tieland M (2023) Minerals and sarcopenia in older

- adults: An updated systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 24(8):1163–1172.
60. Bordoni B, Sugumar K, Varacallo M (2023) Muscle Cramps. [Updated 2023 Aug 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499895/>
 61. Katzberg HD, Khan AH, So YT (2010) Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 74(8):691–696.
 62. Souza ACR, Vasconcelos AR, Dias DD, Komoni G, Name JJ (2023) The Integral Role of Magnesium in Muscle Integrity and Aging: A Comprehensive Review. *Nutrients* 15(24):5127. doi: 10.3390/nu15245127.
 63. Garrison SR, Korownyk CS, Kolber MR, Allan GM, Musini VM, Sekhon RK, Dugré N (2020) Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD009402. doi: 10.1002/14651858.CD009402.pub3.
 64. Barna O, Lohoida P, Holovchenko Y, Bazylevych A, Velychko V, Hovbakh I, Bula L, Shechter M (2021) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study assessing the efficacy of magnesium oxide monohydrate in the treatment of nocturnal leg cramps. *Nutr J* 20(1):90. doi: 10.1186/s12937-021-00747-9.
 65. Araújo CAL, Lorena SB, Cavalcanti GCS, Leão GLS, Tenório GP, Alves JGB (2020) Oral magnesium supplementation for leg cramps in pregnancy-An observational controlled trial. *PLoS One* 15(1): e0227497. doi: 10.1371/journal.pone.0227497. eCollection 2020.
 66. Supakatisant C, Phupong V (2015) Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomised controlled trial. *Matern Child Nutr* 11(2):139–145.

บทที่ 8

แมกนีเซียมในระบบทางเดินอาหาร (Magnesium in Gastrointestinal System)

ระบบทางเดินอาหาร มีหน้าที่สำคัญในการย่อยและดูดซึมสารอาหาร เกลือแร่และน้ำ เข้าสู่ร่างกายมนุษย์ อวัยวะในระบบทางเดินอาหารสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มอวัยวะ คือ 1) **ทางเดินอาหาร** (gastrointestinal tract) ประกอบด้วย 1.1 ปาก (mouth) 1.2 คอหอย (pharynx) 1.3 หลอดอาหาร (esophagus) 1.4 กระเพาะอาหาร (stomach) 1.5 ลำไส้เล็ก (small intestine) 1.6 ลำไส้ใหญ่ (large intestine หรือ colon) 1.7 ลำไส้ตรง (rectum) และ 1.8 ทวารหนัก (anal canal) มีหน้าที่สำคัญในการย่อยและดูดซึมสารอาหาร เกลือแร่ และน้ำ เข้าสู่ร่างกายมนุษย์ และขับถ่ายอุจจาระ 2) **อวัยวะเสริมการย่อยอาหาร** ประกอบด้วย 2.1 ต่อม้ำลาย (salivary gland) ผลิตน้ำย่อยอะไมเลส (amylase) ช่วยในการย่อยอาหารประเภทแป้ง 2.2 ตับ (liver) และถุงน้ำดี (gall bladder) มีหน้าที่ผลิตและสะสมน้ำดี (bile) ช่วยในการย่อยไขมัน 2.3 ตับอ่อน (pancreas) ผลิตน้ำย่อยลิเพส (lipase) สำหรับย่อยไขมัน น้ำย่อยทริปซิน (trypsin) สำหรับย่อยโปรตีน น้ำย่อยคาร์บอกซิเปปติเดส (carboxypeptidase) สำหรับย่อยสายเปปไทด์ให้เป็นกรดอะมิโน และน้ำย่อยอะไมเลส (amylase) สำหรับย่อยแป้งเช่นเดียวกับน้ำย่อยอะไมเลสที่หลังจากต่อม้ำลาย นอกเหนือจากนี้เบต้าเซลล์ (β cells) ในตับอ่อน ยังมีหน้าที่สร้างและหลั่งอินซูลิน (insulin) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ช่วยรักษาระดับน้ำตาลในเลือด ด้วยสาเหตุนี้ตับอ่อนจึงทำหน้าที่ในระบบต่อมไร้ท่อด้วย ดังนั้นเนื้อหาในหัวข้อเรื่องความผิดปกติในอวัยวะเสริมการย่อยอาหารที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม จึงจะมีโรคที่เกิดในตับอ่อนในการทำหน้าที่ระบบในระบบต่อมไร้ท่อรวมอยู่ด้วย

1. ความผิดปกติในทางเดินอาหารที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม

1.1 โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer หรือ CRC) เป็นมะเร็งชนิดที่พบมากเป็นอันดับ 3 ทั่วโลก และมีอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากเป็นอันดับ 2 ทั่วโลก [1] ในประเทศไทยก็เป็นมะเร็งชนิดที่มีแนวโน้มทวีความรุนแรง จากสถิติผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2563 โดย CRC พบมากเป็นอันดับที่ 1 ในผู้ป่วยชาย และในผู้ป่วยหญิง พบมากเป็นอันดับที่ 2 รองจากมะเร็งเต้านม [2] เช่นเดียวกันกับข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ระดับประชากรทั่วประเทศไทยในปี พ.ศ. 2564 ซึ่งพบ CRC มากเป็นอันดับที่ 1 ในผู้ป่วยชาย (5,272 ราย) และเป็นอันดับที่ 2 ในผู้ป่วยหญิง (4,116 ราย) รองจากมะเร็งเต้านม [3] ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งลำไส้ใหญ่และ

ไส้ตรง ได้แก่ อายุที่เพิ่มมากขึ้น มีประวัติการเกิด CRC ในครอบครัว เป็นโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง บริโภคอาหารที่มีไขมันสูง การสูบบุหรี่ และการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากและต่อเนื่อง

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงแบ่งเป็น 3 ประเภท [4] ได้แก่

1. sporadic CRC เป็นมะเร็งที่เกิดเฉพาะตัวบุคคล ไม่มีประวัติ CRC ในครอบครัว เป็นชนิดที่พบมากที่สุด ประมาณร้อยละ 70–85 ของผู้ป่วย CRC ทั้งหมด มักพบในผู้มีอายุ 50 ปีขึ้นไป

2. familial CRC มีประวัติ CRC ในครอบครัว อาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมหรือใช้ชีวิตในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน พบประมาณร้อยละ 20–25 ของผู้ป่วย CRC ทั้งหมด

3. hereditary CRC เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม พบประมาณร้อยละ 5–10 ของผู้ป่วย CRC ทั้งหมด แบ่งได้ 2 รูปแบบ ได้แก่

3.1 familial adenomatous polyposis (FAP) ในลำไส้ใหญ่จะมีติ่งเนื้อออก (adenomatous polyps) จำนวนมาก อาจพบติ่งเนื้อออกหลายร้อยหรือหลายพันติ่งเนื้อพบตั้งแต่อายุยังน้อย อายุเฉลี่ยของการเกิดมะเร็ง คือ 39 ปี

3.2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) พบบ่อยกว่า FAP อาจพบติ่งเนื้อออกได้แต่ไม่มาก อายุเฉลี่ยของการเกิดมะเร็งประมาณ 45 ปี

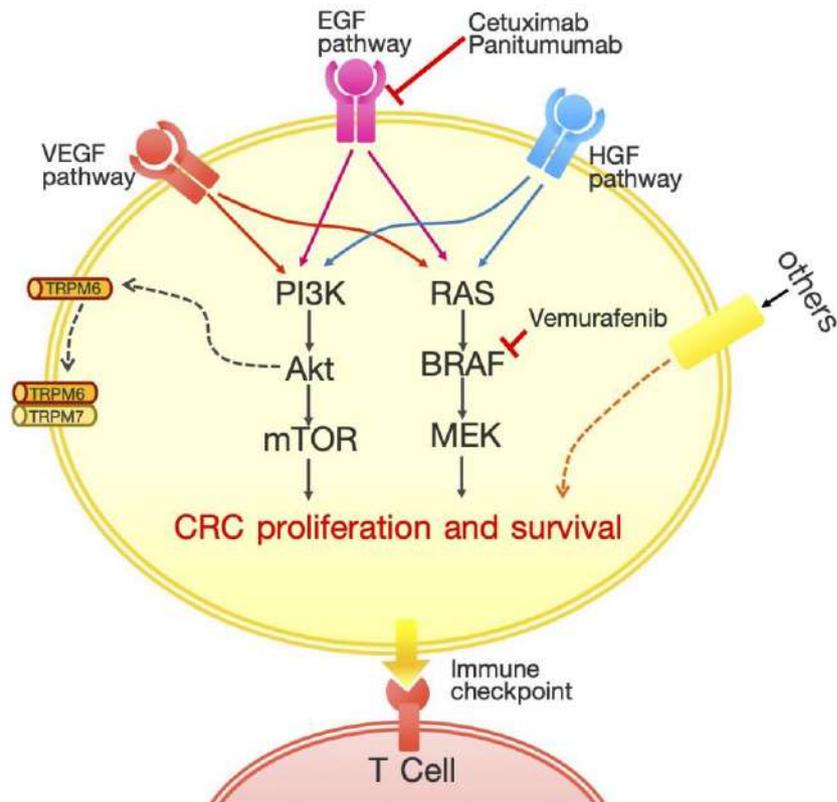
1.1.1พยาธิสรีรวิทยา

ใน sporadic CRC เชื่อว่าเริ่มจากความผิดปกติของยีน adenomatous polyposis coli (APC) ในภาวะปกติยีน APC จัดเป็น tumor suppressor gene มีบทบาทในการควบคุมระดับการแสดงออกของโปรตีนเบต้า แคททีนิน (β -catenin) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการยึดติดและการเคลื่อนย้ายของเซลล์ ความผิดปกติของ APC และ β -catenin ทำให้เซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ใหญ่แบ่งเซลล์มากกว่าปกติจนเกิดเป็นก้อนเนื้อออกแบบไม่ร้ายแรง จากนั้นจะมีการกลายพันธุ์ของยีน k-ras, ยีน DCC, และ ยีน p53 ทำให้เซลล์เนื้อออกสูญเสียการควบคุมวัฏจักรเซลล์ จะเกิดการแบ่งเซลล์จำนวนมากเป็นก้อนเนื้อออกใหญ่ขึ้น ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็นเนื้อออกโดยมีมียีนซุซุระ จึงกลายเป็นมะเร็ง CRC [5, 6]

ใน familial CRC และ hereditary CRC ที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม เชื่อว่ามีการถ่ายทอดความผิดปกติของยีน APC จึงมีความผิดปกติของ β -catenin ส่งผลให้ยีนที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (differentiation) คือ cyclin-D1 และ c-myc ทำงานผิดพลาด จึงสูญเสียการควบคุมวัฏจักรเซลล์ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็นเนื้อออกจึงกลายเป็นมะเร็ง CRC [5, 7]

สำหรับกลไกระดับระดับเซลล์ของการเกิด CRC นั้นยังมีอีกหลายกลไก ในปัจจุบันยังอยู่ในการศึกษาวิจัยเพื่อศึกษาบทบาทกลไกอื่น ๆ รวมถึงการค้นหาเพื่อการรักษาแบบมุ่งเป้า โดยมุ่งเน้นให้ออกฤทธิ์ต่อโปรตีนเป้าหมายสำคัญในกลไกการเกิด CRC [8] อาทิ กลไกในวิถีอีพีเดอร์มอล โกรทแฟคเตอร์ (epidermal growth factor-related pathway หรือ EGF pathway) เป็นกลไกที่ได้รับการศึกษาวิจัยอย่างมาก และมียารักษามะเร็งที่ออกฤทธิ์ในกลไกนี้ เช่น ซีทูซิแมบ (cetuximab) และ

พานิทูมูแมบ (panitumumab) โดยตัวยาจจะออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนตัวรับ EGF (EGF receptor หรือ EGFR) หรือ เวมูราเฟนิบ (vemurafenib) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนเบรฟ (BRAF) (รูปที่ 8-1) เป็นต้น [8, 9] กลไกที่เกี่ยวข้องกับวิถีวาสคูลาร์ เอนโดทีเลียล โกรท แฟคเตอร์ (vascular endothelial growth factor related pathway หรือ VEGF pathway) กลไกที่เกี่ยวข้องกับวิถีเฮพาโตไซต์ โกรท แฟคเตอร์ (hepatocyte growth factor-related pathway หรือ HGF pathway) และกลไกภูมิคุ้มกัน เช็คพอยต์ (immune checkpoints) ก็เป็นกลไกที่เกี่ยวข้องกับ CRC ที่ได้รับการศึกษาวิจัยอย่างมาก ในปัจจุบัน [8]



รูปที่ 8-1 กลไกการระดับเซลล์ในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง; CRC, colorectal cancer; VEGF, vascular endothelial growth factor; EGF, epidermal growth factor; HGF, hepatocyte growth factor; TRPM, transient receptor potential melastatin; PI3K, phosphatidylinositol 3 kinase; Akt, protein kinase B; mTOR, mammalian target of rapamycin; MEK, Mitogen-activated protein kinase kinase

1.1.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

การรักษา CRC เป็นการรักษาร่วมแบบสหสาขาวิชาซึ่งประกอบด้วย การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด และการให้รังสีรักษา โดยให้พิจารณาตามความเหมาะสม และข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละราย [4]

1. การผ่าตัด (surgery) เป็นการรักษาหลักของโรคมะเร็ง CRC
2. การรักษาเสริม (adjuvant therapy) การรักษาเสริมหลังผ่าตัดขึ้นอยู่กับระยะของ CRC

และสภาพของผู้ป่วย แต่ละราย ได้แก่

2.1 การให้รังสีรักษา

2.2 ยาเคมีบำบัด ควรพิจารณาให้ใน ผู้ป่วยระยะที่ 3 ทุกคนและผู้ป่วยระยะที่ 2 ที่มีความเสี่ยงโรคกลับเป็นซ้ำสูง โดยควรเริ่มภายในระยะเวลา 4–8 สัปดาห์หลังผ่าตัด เช่น ลูโคโวริน (leucovorin) ฟลูออโรยูราซิล (5-fluorouracil หรือ 5FU) อ็อกซาลิพลาติน (oxaliplatin) คาเพอไซตาบิน (capecitabine) และ ไอริโนทีแคน (irinotecan)

2.3 ยาเสริมยาเคมีบำบัดกลุ่ม anti-angiogenetic agents เช่น บีวาซิซูแมบ (bevacizumab) อะฟลิเบอร์เซพท์ (afibercept) หรือ รามูซิรูแมบ (ramucirumab)

2.4 ยาเสริมยาเคมีบำบัดกลุ่ม anti-EGFR agents เช่น ซิทูซิแมบ และ พานิทูแมบ

1.1.3 แขนงนี้เชื่อมโยงกับโรค: เร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

การศึกษาในมนุษย์จำนวน 2,368,580 ราย พบว่าการบริโภคน้ำ Mg²⁺ อย่างเพียงพอต่อความต้องการของร่างกายสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรค CRC ในทางตรงกันข้าม การบริโภคน้ำ Mg²⁺ น้อย มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค CRC [10–14] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วยโรค CRC พบว่าการให้ Mg²⁺ เสริมปริมาณสูง ร่วมกับวิตามินดี สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ [15] การบริโภคน้ำ Mg²⁺ ต่ำอยู่เป็นประจำ จนเกิดภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติ มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณฟูโซแบคทีเรีย (fusobacterium spp) ในลำไส้อย่างมีนัยสำคัญ โดยปกติแบคทีเรียชนิดนี้เป็นเชื้อที่พบบ่อยในช่องปากและคอหอย แต่พบได้น้อยมากในลำไส้ใหญ่ [16] การศึกษาเชิงจุลชีพในลำไส้ใหญ่ของผู้ป่วย CRC พบว่ามีฟูโซแบคทีเรียเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ โดยฟูโซแบคทีเรียนี้สามารถจับกับเซลล์มะเร็ง CRC และมีอิทธิพลเพิ่มการรวมกลุ่มของเม็ดเลือดแดง จึงอาจจะมีบทบาทในการเติบโตหรือการแพร่ของก้อนมะเร็ง [17] ภาวะการเสียสมดุลของ Mg²⁺ ในเซลล์มีผลให้เซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ เนื่องจาก Mg²⁺ มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ต้านภาวะเครียดออกซิเดชัน รักษาเสถียรภาพของสารพันธุกรรม รวมถึงการซ่อมแซมสารพันธุกรรม (ดังอธิบายในบทที่ 1) [18] การศึกษาในเซลล์มะเร็ง CRC จากผู้ป่วย พบการกลายพันธุ์ของ TRPM7 ตรงตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 1482 จากทรินโอนีนเป็นไอโซลิวซีน การกลายพันธุ์นี้ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค CRC [11] นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มปริมาณของโปรตีน TRPM6 และ TRPM7 ในเซลล์มะเร็ง CRC โดยการทำงานของโปรตีนทั้ง 2 ชนิดนี้มีหน้าที่นำ Mg²⁺ เข้าเซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่ และสามารถกระตุ้นผ่านวิถีโปรตีนตัวรับ EGF [19] (รูปที่ 8-1) การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วย CRC ระยะที่ 4 จำนวน 391 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาซิทูซิแมบ มักจะมีภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติ แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยาบีวาซิซูแมบ ไม่มีผลต่อระดับ Mg²⁺ ในเลือดต่ำ [20] อาจจะเป็นไปได้ว่ายาซิทูซิแมบ ซึ่งยับยั้งวิถีตัวรับ EGF มีผลลดการทำงานของ TRPM6 และ TRPM6/7 ในเซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็ก จึงลดการดูดซึม Mg²⁺ จนเป็นสาเหตุของภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำ แต่ยาบีวาซิซูแมบ ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ จึงไม่มีผลต่อการดูดซึม Mg²⁺ ในลำไส้ และระดับ Mg²⁺ ในเลือด นอกเหนือจากนี้ในเซลล์มะเร็ง

CRC พบการแสดงออกของโปรตีนไซคลิน เอ็ม4 (cyclin M4 หรือ CNM4) ที่มีหน้าที่นำ Mg^{2+} ออกจากเซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่ มีปริมาณลดลง [21] บ่งชี้ว่าเซลล์มะเร็ง CRC อาจต้องการ Mg^{2+} ปริมาณสูง จึงเพิ่มปริมาณการแสดงออกของ TRPM6 และ TRPM7 เพื่อเพิ่มการนำ Mg^{2+} เข้าเซลล์ แต่ลดการแสดงออกของ CNM4 เพื่อลดการนำ Mg^{2+} ออกจากเซลล์มะเร็ง

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรค CRC พบว่าการให้สารไวเซนิซิน เอ (waixenicin A) ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ TRPM7 สามารถยับยั้งการเติบโต และการลุกลามของมะเร็งได้ แต่พบผลข้างเคียงคือทำให้สัตว์ทดลองมีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในเซลล์ร่างกาย และมีความเป็นพิษต่อดัง [22] ในลำไส้ชั้นอาศัยการทำงานแบบเข้าคู่ของ TRPM6/TRPM7 เพื่อการดูดซึม Mg^{2+} นอกเหนือจากนี้ TRPM6 ถูกควบคุมผ่านวิถี EGF, วิถี VEGF, และวิถี HGF [19] ดังนั้นการวิจัยเพื่อหาสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน TRPM6/TRPM7 หรือสารที่ออกฤทธิ์กระตุ้นโปรตีน CNM4 ใน CRC จึงอาจจะเป็นอีกแนวทางเพื่อการรักษาแบบมุ่งเป้า

1.2 โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง

โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel diseases หรือ IBD) เป็นกลุ่มอาการที่มีการอักเสบเรื้อรังของทางเดินอาหาร แบ่งได้เป็น 2 โรค คือ 1. โรคโครห์น (Crohn's disease หรือ CD) มีการอักเสบแบบเรื้อรังพบได้ทุกส่วนของระบบทางเดินอาหาร ตั้งแต่ช่องปาก หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ และทวารหนัก แต่ส่วนมากมักพบรอยโรคที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนปลายและลำไส้ใหญ่ส่วนต้น ผู้ป่วยอาจจะมีอาการท้องเสีย ปวดท้อง บางครั้งมีอาการเหนื่อยล้า ไม่สบายตัว เบื่ออาหาร มีไข้ และอาจจะพบภาวะทุพโภชนาการ ภาวะซีด น้ำหนักตัวลดลง รวมด้วย 2. โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง (ulcerative colitis หรือ UC) รอยโรคเกิดเฉพาะบริเวณลำไส้ใหญ่ มีการอักเสบเกิดเฉพาะเนื้อเยื่อชั้นต้น ๆ บริเวณชั้นเยื่อบุลำไส้ของลำไส้ใหญ่ การเกิดโรคมักเริ่มจากลำไส้ตรงเหนือทวารหนัก จากนั้นจะลุกลามเข้าไปสู่ลำไส้ใหญ่ตามระดับความรุนแรงของโรค ในระยะเฉียบพลันของโรค ผู้ป่วยจะมีอาการท้องเสียอย่างรุนแรง ถ่ายปนูกหรือเลือดสด หากมีอาการที่บริเวณลำไส้ตรงส่วนปลายสุดจะพบว่ามีอาการปวดถ่ายตลอดเวลา [23, 24]

1.2.1 พยาธิสรีรวิทยา

สาเหตุและกลไกการเกิดโรคที่แท้จริงของโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่าอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยสำคัญ 4 กลุ่มปัจจัยที่ก่อให้เกิดอักเสบเรื้อรังในลำไส้ ดังนี้

1. พันธุกรรม พบว่าโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง มักเกิดในคนผิวขาวมากกว่าคนเอเชีย การศึกษา ยีนของมนุษย์จำนวน 75,000 ราย พบว่ามีตำแหน่งพันธุกรรมที่กลายพันธุ์จำนวน 163 ตำแหน่งที่พบในยีนของผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง และมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค [25]

2. สิ่งแวดล้อมและสังคม เช่น การสูบบุหรี่ การบริโภคอาหาร สภาพทางภูมิศาสตร์ และความเครียด เป็นต้น [26]

3. จุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiota) ของมนุษย์มีนับพันสายพันธุ์ การเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ เช่นการลดลงของบิฟิโดแบคทีเรีย (bifidobacterial) ซึ่งเป็นจุลชีพที่ก่อประโยชน์ต่อสุขภาพมนุษย์ มีสัมพันธ์กับการเกิดโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง [27]

4. ระบบภูมิคุ้มกัน เชื่อว่าผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ไวและมากผิดปกติ เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและเรื้อรัง เช่น เมื่อเกิดการติดเชื้อแล้วร่างกายไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มากผิดปกติจนอาจไปทำลายเนื้อเยื่อของทางเดินอาหารด้วย การศึกษาที่ผ่านมาบ่งชี้ว่าเม็ดเลือดขาวชนิดทีเฮซ17 (Th17) ในผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง มีการทำงานมากผิดปกติ และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับความรุนแรงของโรค [28]

1.2.2 เวชปฏิบัติการณ์และการรักษาผู้ป่วย

การรักษาโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังทั้ง CD และ UC มีหลักการคล้ายคลึงกัน คือการรักษาเพื่อการควบคุมการอักเสบ และการแก้ไขภาวะผิดปกติอื่น ๆ ดังนี้ [29]

1. การควบคุมการอักเสบ โดยยากุ่มต่าง ๆ ดังนี้

1.1 ยากลุ่ม 5-อะมิโนซาลิไซลิก แอซิด (5-aminosalicylic acid หรือ 5-ASA) ได้แก่ เมซาลามีน (mesalazine) ออลซาลาซีน (olsalazine) และบอลซาลาไซด์ (balsalazide)

1.2 ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) ได้แก่ เมโทรนิดาโซล (metronidazole) ไซโปรฟลอกซาซิน (ciprofloxacin) คลาริโทรมัยซิน (clarithromycin) และ แกนไซโคลเวียร์ (ganciclovir)

1.3 ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) ได้แก่ เพรดนิโซโลน (prednisolone) ฟลูติคาโซน (fluticasone) ไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone) บูเดโซนิด์ (budesonide) หรือ เบโคลเมทาโซน (beclomethasone)

1.4 ยาปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulators) ได้แก่ 6-เมอร์แคปโตพิวรีน (6-mercaptopurine หรือ 6-MP) อะซาไธโอพรีน (azathioprine) ไซโคลสปอริน (cyclosporin) อินฟลิซิแมบ (infliximab) อะดาลิμουแมบ (adalimumab) หรือ เซอร์โทลิซูแมบ (certolizumab)

1.5 ยาซัลฟาซาลาซีน (sulfasalazine หรือ SSZ)

1.6 การผ่าตัด

2. การรักษาภาวะขาดสารอาหาร ขาดน้ำ และ ขาดเกลือแร่ ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้

3. การให้เลือดทดแทน ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้

1.2.3 แบนนิเซียมในโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้อาหารที่มี Mg^{2+} ต่ำอย่างต่อเนื่อง มีผลให้บิฟิโดแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ มีการอักเสบในลำไส้และการบาดเจ็บของลำไส้ อย่างเรื้อรังเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารที่มี Mg^{2+} ปกติ [30] การศึกษาในสัตว์ทดลองโดยการป้อน

ด้วยสารเดกซ์แทรน ซัลเฟต โซเดียม (dextran sulfate sodium หรือ DSS) เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบ และนิยมใช้เป็นแบบจำลองเพื่อศึกษาโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง พบว่าสัตว์ทดลองที่เป็นโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังมีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ โดยพบว่าการแสดงออกของ TRPM6 ในลำไส้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ [31] และมีการเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ในลำไส้สัตว์ทดลองที่เป็นโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง คือมีปริมาณบิฟิโดแบคทีเรียลดลงอย่างมีนัยสำคัญ [32] บ่งชี้ว่าภาวะลำไส้อักเสบเรื้อรังมีผลลดปริมาณบิฟิโดแบคทีเรียในลำไส้และลดการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ จึงเป็นสาเหตุของภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าระดับปกติ เมื่อทำการรักษาสัตว์ทดลองที่เป็นโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังโดยการให้ Mg^{2+} เสริมทางการรับประทาน จนระดับ Mg^{2+} ในเลือดกลับเป็นปกติ สามารถรักษาอาการลำไส้อักเสบ เพิ่มระดับการแสดงออกของ TRPM6 ในลำไส้ [31] และเพิ่มปริมาณบิฟิโดแบคทีเรียในลำไส้ [32] บ่งชี้ว่าการบริโภคน้ำ Mg^{2+} สูงในสัตว์ทดลองมีศักยภาพในการรักษาโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังได้

การศึกษาในมนุษย์บ่งชี้ว่าการบริโภคน้ำ Mg^{2+} ต่ำกว่าความต้องการของร่างกายอย่างต่อเนื่อง และภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ เป็นสาเหตุสำคัญของการอักเสบในลำไส้ และการบาดเจ็บของลำไส้เรื้อรังในผู้ป่วยโรคโครห์น [33, 34] การศึกษาในผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังจำนวน 495 ราย พบว่า การบริโภคน้ำ Mg^{2+} ต่ำ และภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคและความรุนแรงของอาการโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังในมนุษย์ [35–38] การศึกษาในผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังจำนวน 83 ราย พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติและมีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายอย่างมีนัยสำคัญ [39, 40] เชื่อว่าโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังมีผลลดการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ และเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำ ส่งผลให้บิฟิโดแบคทีเรียในลำไส้ลดลง เพิ่มการสร้างทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์อัลฟา (tumor necrosis factor alpha หรือ TNF- α) เพิ่มปริมาณของลิโปพอลิแซ็กคาไรด์ (lipopoly-saccharide หรือ LPS) ซึ่งเป็นเอนโดทอกซิน (endotoxin) มีความเป็นพิษต่อเซลล์ในลำไส้ จึงทำให้การอักเสบในลำไส้มีมากขึ้นและเป็นเรื้อรัง [41] บ่งชี้ว่าการบริโภคน้ำ Mg^{2+} ให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย น่าจะมีศักยภาพในการลดความเสี่ยงของโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง และภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำอาจเกี่ยวข้องกับกลไกการอักเสบในลำไส้ในโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังในมนุษย์ ซึ่งควรต้องมีการศึกษาวิจัยในเชิงลึกต่อไป

1.3 โรคลำไส้แปรปรวน

โรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome หรือ IBS) เป็นโรคที่พบได้บ่อยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ มีการทำงานผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งลำไส้ใหญ่ แต่ไม่มีรอยโรค ไม่พบความผิดปกติที่โครงสร้างของอวัยวะในระบบทางเดินอาหาร และไม่มีพยาธิสภาพที่อวัยวะอื่นใดที่สัมพันธ์กับโรค อาการบ่งชี้ที่สำคัญ ได้แก่ อาการปวดท้องและความรู้สึกไม่สบายท้อง ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของความถี่ของการถ่ายอุจจาระ และการเปลี่ยนแปลงความแข็งของอุจจาระ โดยอาจเป็นท้องผูกหรือท้องเสีย หรือทั้งสองอาการรวมกัน เป็นเรื้อรัง เป็น ๆ หาย ๆ นานเกิน 6 เดือนขึ้นไป และอาการจะมีความชัดเจนหรือรุนแรงมากขึ้นในช่วง 3 เดือนก่อนพบ

แพทย์ ตามเกณฑ์สากล Rome IV (Rome IV criteria) สามารถแบ่งโรคลำไส้แปรปรวนตามกลุ่มอาการได้ 4 กลุ่ม คือ 1) ลำไส้แปรปรวนชนิดท้องเสียเด่น 2) ลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกเด่น 3) ลำไส้แปรปรวนชนิดท้องเสียสลับท้องผูก และ 4) ลำไส้แปรปรวนชนิดที่ไม่สามารถจัดประเภทได้ [42, 43]

1.3.1 พยาธิสรีรวิทยา

สาเหตุและกลไกการเกิดโรคที่แท้จริงของโรคลำไส้แปรปรวนนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่จากหลักฐานทางการแพทย์ และงานวิจัยระดับคลินิกในปัจจุบัน เชื่อว่าอาจมีหลายปัจจัยที่เป็นสาเหตุของโรคลำไส้แปรปรวน แต่มีอยู่ 4 ปัจจัย ที่น่าจะมีความสำคัญลำดับต้น ๆ ของการเกิดโรคลำไส้แปรปรวน [42, 44] ได้แก่

1. การบีบตัวหรือการเคลื่อนตัวของลำไส้โดยเฉพาะลำไส้ใหญ่ผิดปกติ ซึ่งเป็นผลมาจากการหลั่งสารหรือฮอร์โมนบางอย่างในผนังลำไส้ผิดปกติ นำไปสู่อาการปวดท้อง ท้องเสีย หรือท้องผูก
2. ตัวรับการกระตุ้นของระบบประสาทลำไส้ (enteric nervous system) ที่บริเวณผนังลำไส้ไวต่อสิ่งเร้าหรือตัวกระตุ้นมากผิดปกติ
3. มีความผิดปกติในการควบคุมการทำงานของแกนที่เชื่อมโยงระหว่าง ระบบประสาทรับความรู้สึก ระบบประสาทลำไส้ ระบบกล้ามเนื้อของลำไส้ และสมอง โดยเกิดจากความผิดปกติของสารสื่อประสาทควบคุมการทำงานในแกนที่เชื่อมโยงนี้
4. การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้จากหลายปัจจัย เช่น อาหารที่มีส่วนผสมของฟรุกแทนหรือกลูเตน การติดเชื้อและการอักเสบของเยื่อลำไส้ หรือการคั่งของน้ำดีในลำไส้ เป็นต้น ส่งผลให้จุลินทรีย์ในลำไส้สร้างแก๊ส เช่น แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ แก๊สไฮโดรเจน หรือแก๊สมีเทน สะสมในลำไส้มากเกินไป จึงเหนี่ยวนำให้เกิดอาการจุกเสียด ปวดท้อง และเหนี่ยวนำให้การเคลื่อนตัวของลำไส้เปลี่ยนแปลงไป

1.3.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วย

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนประกอบด้วย การให้คำแนะนำการปรับพฤติกรรม และการให้ยาตามอาการของผู้ป่วยแต่ละราย ดังนี้ [45]

1. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม โดยแนะนำการบริโภคอาหารที่อาจจะช่วยบรรเทาอาการในแต่ละกลุ่มอาการ เช่น อาหารประเภท FODMAPs (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) อาหารที่มีเส้นใยมีประโยชน์ อาหารปลอดกลูเตน (gluten-free) หรือ โพรไบโอติกส์ เป็นต้น
2. การรักษาด้วยยา
 - 2.1 ยารักษาอาการท้องผูก เช่น ไฟเบอร์ชนิดผง แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (MgO) โพลีเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol หรือ PEG) แล็กทูลอส (lactulose) บิซาโคดิล (bisacodyl) เซนน่า (senna) พรูคาโลไพเรต (prucalopride) ลูบิพรอสโตน (lubiprostone) อีโลบิซิเบต (elobixi

bat) และ ลินาโคลไทด์ (linaclotide)

2.2 ยารักษาอาการท้องเสีย เช่น โลเพอราไมด์ (loperamide) ริฟาซิมิน (rifaximin) เอลลักเซโดลีน (eluxadoline) อโลเซตรอน (alosectron) ราโมซีตรอน (ramosetron) ออนดาเซตรอน (ondansetron) และ คอเลสไทรามีน (cholestyramine)

2.3 ยารักษาอาการปวดท้อง เช่น กลุ่มยาระงับการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบ (antispasmodics) กลุ่มยาน้ำมันเปปเปอร์มินท์ (peppermint oil) หรือ ยาด้านเศร้ากลุ่มไตรไซคลิก (tricyclic antidepressants)

1.3.3 แมกนีเซียมในโรคลำไส้แปรปรวน

การศึกษาในอาสาสมัคร 219 ราย พบว่า ผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวน มีการบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกายและน้อยกว่าในคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ [46, 47] การศึกษาในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนจำนวน 105 ราย พบว่าการบริโภค Mg^{2+} น้อยเป็นประจำมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวน [48] เนื่องจาก Mg^{2+} มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ เมื่อ Mg^{2+} ในโพรงลำไส้มีปริมาณต่ำอย่างต่อเนื่อง อาจจะเป็นอีกปัจจัยของการเกิดการอักเสบในลำไส้ และอาจเป็นสาเหตุของโรคลำไส้แปรปรวนในมนุษย์ [33] การรักษาโดยให้ Mg^{2+} เสริมทางการรับประทานสามารถกระตุ้นการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ (colonic motility) ในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกเด่นได้อย่างมีนัยสำคัญ [49] การให้ Mg^{2+} ทางการรับประทานสามารถลดความแข็งของก้อนอุจจาระ และกระตุ้นการขับอุจจาระในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกเด่นได้ MgO ได้รับการยอมรับในการใช้รักษาอาการท้องผูก เนื่องจากมีราคาต่ำ ผลข้างเคียงน้อย และมีความปลอดภัย [50] แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนในประเทศไทย พ.ศ. 2565 แนะนำ MgO เป็นหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกเด่น [45]

บทบาทของ Mg^{2+} ในลำไส้ ต่อการอักเสบและเชื้อจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ และมีความสัมพันธ์การเกิดโรคลำไส้แปรปรวน หรืออาการของโรคลำไส้แปรปรวน เป็นประเด็นที่ยังไม่มีการศึกษาวิจัยมากนัก ผู้เขียนเห็นว่าเป็นประเด็นที่น่าสนใจ และอาจจะเป็นอีกหนึ่งกลไกที่อาจจะช่วยให้เข้าใจกลไกการเกิดโรค หรือเพิ่มแนวทางการรักษาโรคลำไส้แปรปรวนได้

2. ความผิดปกติในอวัยวะเสริมการย่อยอาหารที่สัมพันธ์กับแมกนีเซียม

ตับอ่อน (pancreas) เป็นอวัยวะที่มีหน้าที่สำคัญถึง 2 ประการ คือ **1)** การผลิตน้ำย่อย (exocrine function) โดยอาศัยการทำงานของอะซินาร์เซลล์ (acinar cell) และดักท์เซลล์ (duct cell) ใน pancreatic acinus น้ำย่อยที่ผลิตมาประกอบด้วยอะไมเลส (amylase) โปรตีเอส (protease) และ ไลเปส (lipases) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำหรับการย่อยแป้ง โปรตีน และ ไขมัน ในโพรงลำไส้ และ **2)** การผลิตฮอร์โมน (endocrine function) โดยอาศัยการทำงานของไอส์เลตออฟแลงเกอร์ฮานส์ (Islets of Langerhans) ซึ่งประกอบด้วยเซลล์ที่แตกต่างกันถึง 5 ชนิด คือ แอลฟาเซลล์ (α cells) มีหน้าที่ผลิตฮอร์โมนกลูคากอน (glucagon) เบต้าเซลล์ (β cells) ผลิตฮอร์โมนอินซูลิน

(insulin) อะไมลิน (amylin) และ แพนครีเอสเตติน (pancreastatin) เดลต้าเซลล์ (δ cells) ผลิตฮอร์โมนโซมาโตสแตติน (somatostatin) เอปซิลอนเซลล์ (ε cells) ผลิตฮอร์โมนเกรลิน (ghrelin) และ พีพีเซลล์ (pp cells) ผลิตฮอร์โมนแพนครีเอติก พอลิเปปไทด์ (pancreatic polypeptide)

ฮอร์โมนอินซูลินเป็นฮอร์โมนสำคัญในการรักษาระดับน้ำตาลในเลือดของมนุษย์ หากในเลือดมีน้ำตาลปริมาณสูงกว่าระดับปกติ ฮอร์โมนอินซูลินจะถูกหลั่งออกมาเพื่อกระตุ้นโปรตีนตัวรับอินซูลิน (insulin receptor หรือ IR) เพิ่มการนำน้ำตาลเข้าสู่กล้ามเนื้อเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดให้กลับเข้าสู่ระดับปกติ คือประมาณ 70 ถึง 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

2.1 ตับอ่อนอักเสบ

ภาวะตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) จะมีลักษณะทางคลินิกจำแนกออกเป็น 3 รูปแบบ ได้แก่ **1)** ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (acute pancreatitis) เป็นภาวะที่มีการอักเสบเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้องรุนแรงเฉียบพลัน และส่วนมากมักจะหายได้เองเสมอ **2)** ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่เป็นซ้ำ ๆ (recurrent acute pancreatitis) ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการของตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันซ้ำ ๆ มากกว่าหนึ่งครั้ง **3)** ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง (chronic pancreatitis) เป็นภาวะที่ตับอ่อนมีการอักเสบเรื้อรัง เกิดพังผืด (fibrosis) และหินปูน (calcification) ในตับอ่อน การทำงานของตับอ่อนจะลดลง จนส่งผลให้เกิดภาวะพร่องน้ำย่อย (pancreatic exocrine insufficiency) และภาวะบกพร่องทางเอนโดครายน์ (pancreatic endocrine insufficiency)

2.1.1 พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบนั้น เกิดจากหลายปัจจัย เช่น ภาวะนิ่วในถุงน้ำดี การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากและต่อเนื่อง ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ยาบางชนิดที่เป็นพิษต่อตับอ่อน สารพิษ การอุดตันของท่อตับอ่อน การส่องกล้องตรวจรักษาท่อน้ำดีและตับอ่อน (endoscopic retrograde cholangiopancreatography หรือ ERCP) และโรคติดเชื้อ เป็นต้น การอักเสบจะนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ในตับอ่อน เกิดการกระตุ้นตัวเองของน้ำย่อยทริปซิโนเจน (trypsinogen) และน้ำย่อยโปรตีนอื่น ๆ ให้ทำงานในตับอ่อน น้ำย่อยเหล่านั้นจะย่อยทำลายเนื้อเยื่อในตับอ่อน จนเกิดบาดเจ็บ และมีการอักเสบของเนื้อเยื่อตับอ่อน หากการอักเสบของตับอ่อนเป็นมากขึ้นและยังดำเนินต่อเนื่อง การอักเสบจะกระจายไปสู่เนื้อเยื่อใกล้เคียง และอาจจะกระจายสู่อวัยวะทั่วร่างกายได้ [51]

เมื่อภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันอาการดีขึ้น มีการซ่อมแซมตับอ่อน สารที่หลั่งจากกระบวนการซ่อมแซมจะกระตุ้นเซลล์แพนครีเอติก สเตลเลต (pancreatic stellate cells หรือ PSCs) หากไม่มีปัจจัยมากระตุ้นให้เกิดการอักเสบซ้ำ PSCs จะกลับเข้าสู่ระยะพักตัวดั้งเดิม ในทางตรงกันข้ามหากมีปัจจัยกระตุ้นให้ภาวะตับอ่อนอักเสบซ้ำ นำสู่ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่เป็นซ้ำ ๆ จึงมีการอักเสบของตับอ่อนอยู่โดยตลอด จึงทำให้ PSCs ถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง PSCs จะเปลี่ยนแปลงกลายเป็น

เซลล์ที่มีคุณสมบัติคล้ายไฟโบรบลาสต์จึงมีการสร้างคอลลาเจนและโปรตีนเมทริกซ์สะสมในเนื้อเยื่อตับอ่อน เกิดเป็นพังผืดแทรกในเนื้อเยื่อตับอ่อน และกลายเป็นภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง

2.1.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วย

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบ แบ่งออกเป็น 2 รูปแบบตามระยะของการอักเสบ [51] คือ

1. การรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบฉับพลัน
 - 1.1 การให้สารน้ำทดแทนทางหลอดเลือด
 - 1.2 การให้สารยับยั้งเอนไซม์ทริปซิน เช่น gabexate mesilate ทางหลอดเลือด
 - 1.3 การให้อาหารทางสายยางทางจมูกสู่กระเพาะอาหาร (nasogastric tubes) หรือทางจมูกสู่ลำไส้เล็กส่วนต้น (nasojejunal tubes)
 - 1.4 การผ่าตัดแบบส่องกล้อง ERCP หากมีภาวะตับอ่อนอักเสบจากนิ่วในถุงน้ำดี
 - 1.5 การให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเนื้อตาย เช่น ยากลุ่มคาร์บาเพนิม (carbapenems) หรือ ยากลุ่มเมโทรนิดาโซล (metronidazole)
 - 1.6 การผ่าตัดในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเนื้อตาย
2. การรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่เป็นซ้ำ ๆ ทำการรักษาเช่นเดียวกับภาวะตับอ่อนอักเสบฉับพลัน
3. การรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง
 - 3.1 การปรับพฤติกรรม เช่น เลิกบุหรี่และสุรา
 - 3.2 การให้ยาแก้ปวด ตามระดับอาการ เช่น ยาแก้ปวดลดอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs หรือ NSAIDs) หรือ กลุ่มยาโอปิออยด์ (opioids)
 - 3.3 การผ่าตัดแบบส่องกล้อง ERCP หรือการผ่าตัดช่องท้อง
 - 3.4 การสกัดกั้นเส้นประสาทโดยใช้ยา เช่น ยาบิวพิวาเคน (bupivacaine)

2.1.3 แมกนีเซียมในภาวะตับอ่อนอักเสบ

ในภาวะปกติ Mg^{2+} ภายในเซลล์อะซินาร์ของตับอ่อน จะมีปริมาณสูงกว่า Ca^{2+} และมีบทบาทในการยับยั้งการทำงานของ Ca^{2+} เพื่อป้องกันการเพิ่มขึ้นของปริมาณ Ca^{2+} ในเซลล์อะซินาร์ จึงกีดการหลั่งน้ำย่อยจากตับอ่อน แต่เมื่อมีอาหารจากกระเพาะเคลื่อนเข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม จะกระตุ้นให้ลำไส้เล็กให้มีการหลั่งฮอร์โมนคอเลซิสโทไคนิน (cholecystokinin หรือ CCK) นอกจากนั้นยังมีการหลั่งสารสื่อประสาทชนิดแอซิติลโคลีน (acetylcholine หรือ Ach) จากเส้นประสาทพาราซิมพาเทติก ฮอร์โมนคอเลซิสโทไคนินและสารสื่อประสาทชนิดแอซิติลโคลีน จะกระตุ้นโปรตีนตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์อะซินาร์ มีผลกระตุ้นกลไกการขับ Mg^{2+} ออกจากเซลล์เพื่อลด

ปริมาณ Mg^{2+} ภายในเซลล์ พร้อมกับกระตุ้นการหลั่ง Ca^{2+} ออกจากแหล่งสะสมในเซลล์ เพื่อเพิ่มปริมาณของ Ca^{2+} ภายในเซลล์ และกระตุ้นกระบวนการหลั่งน้ำย่อยจากตับอ่อน [52, 53]

ในภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย จะส่งผลให้เซลล์อะซินาร์ของตับอ่อน มีการสร้างและหลั่งน้ำย่อยออกมามากเกินไป พร้อมกับกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์โปรตีเอส ภายในเซลล์อะซินาร์เหนี่ยวนำให้เซลล์อะซินาร์บาดเจ็บ นำสู่ภาวะตับอ่อนอักเสบฉับพลันได้ [54, 55] การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการให้อาหารที่มี Mg^{2+} ปริมาณต่ำต่อเนื่อง ส่งผลให้เกิดการอักเสบของตับอ่อน [56] ในทางตรงกันข้าม การบริโภครวม Mg^{2+} ปริมาณสูงเพียงอย่างเดียวในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นภาวะตับอ่อนอักเสบ สามารถลดการอักเสบและความเสียหายของเนื้อเยื่อตับอ่อนได้อย่างมีนัยสำคัญ [54]

การศึกษาในมนุษย์พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ Mg^{2+} ในน้ำเลือดต่ำ กับการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ การศึกษาในผู้ป่วยที่ต้องรับการตรวจรักษาด้วยเทคนิค ERCP จำนวน 270 ราย พบว่าการได้รับ Mg^{2+} เสริม สามารถป้องกันภาวะตับอ่อนอักเสบจากการรักษาด้วยเทคนิค ERCP ได้อย่างมีนัยสำคัญ [57] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบฉับพลัน จำนวน 140 ราย พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ กับการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบและระดับความรุนแรงของอาการ การให้ Mg^{2+} เสริมในผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบฉับพลัน สามารถลดการหลั่งน้ำย่อยจากตับอ่อน และบรรเทาอาการได้อย่างมีนัยสำคัญ [58–61] รายงานผู้ป่วย พบความสัมพันธ์ของภาวะตับอ่อนอักเสบฉับพลันจากแอลกอฮอล์กับภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยให้สารน้ำทดแทนและยาแก้ปวด จากนั้นได้รับ Mg^{2+} เสริมทางหลอดเลือด มีผลให้อาการอักเสบของตับอ่อนดีขึ้นจนสามารถกลับบ้านได้ [62] เนื่องจากการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์มีผลให้เกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ (ดังอธิบายในบทที่ 3) ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติอาจจะเป็นสาเหตุร่วมของการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบฉับพลันในผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ นอกจากนี้ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ เนื่องจากในภาวะตับอ่อนอักเสบจะมีการหลั่งน้ำย่อยจากตับอ่อนปริมาณสูงกว่าปกติ จึงเพิ่มการขับ Mg^{2+} ออกจากเซลล์อะซินาร์ ทำให้ระดับความเข้มข้นของ Mg^{2+} ในน้ำย่อยจากตับอ่อนสูง Mg^{2+} ปริมาณสูงจึงถูกขับเข้าสู่โพรงลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม และเกิดปฏิกิริยาซาฟอนนิฟิเคชัน (saponification) คือ Mg^{2+} ในโพรงลำไส้รวมตัวกับกรดไขมันในโพรงลำไส้ จึงลดปริมาณ Mg^{2+} ในโพรงลำไส้ และลดการดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้ [63] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรังจำนวน 13 ราย พบว่าประมาณร้อยละ 76 มีภาวะ Mg^{2+} ต่ำกว่าปกติและมีภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย การให้ Mg^{2+} เสริมร่วมกับการรักษาตามเวชปฏิบัติ มีผลบรรเทาอาการให้ดีขึ้น [64]

2.2 โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นหนึ่งในกลุ่มโรคไม่ติดต่อ (non-communicable diseases หรือ NCDs) ผู้ป่วยจะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าคนทั่วไป ได้แก่ ระดับพลาสมากลูโคสขณะอดอาหาร

ตอนเช้า (fasting plasma glucose หรือ FPG) สูงกว่า 126 มก./ดล. หรือ เมื่อตรวจความทนต่อ น้ำตาลกลูโคส (oral glucose tolerance test หรือ OGTT) และมีพลาสมากลูโคสที่ 2 ชั่วโมงหลังดื่ม น้ำตาลกลูโคส 75 กรัม (2-h plasma glucose concentration หรือ 2 h-PG) สูงกว่า 200 มก./ดล. หรือ พลาสมากลูโคสที่เวลาใด ๆ ในผู้ที่มีอาการชัดเจน สูงกว่า 200 มก./ดล. เป็นผลจากการขาด ประสิทธิภาพของฮอร์โมนอินซูลินในการออกฤทธิ์เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด เนื่องจากขาด ฮอร์โมนอินซูลิน หรืออวัยวะในร่างกายไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลิน หรืออาจเกิดทั้ง 2 อย่าง ร่วมกัน องค์การอนามัยโลกได้แบ่งโรคเบาหวานออกเป็น 6 ชนิด โดยอิงจากลักษณะทางคลินิกและ เวชปฏิบัติในการดูแลรักษา [65] และการแบ่งชนิดโรคเบาหวานนี้ได้ถูกบรรจุอยู่ในแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับ โรคเบาหวาน พ.ศ. 2566 จัดทำโดยสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระ เทพรัตนราชสุตาฯ สยามบรมราชกุมารี และ สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย [66] ดังนี้

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes mellitus หรือ T1DM) เกิดจากเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อนถูกทำลายจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ขาดอินซูลิน จึงควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ มักพบในคน อายุอ่อนวัย รูปร่างไม่อ้วน ผู้ป่วยมักมีอาการกระหายน้ำ ตื่นน้ำมาก บัสสาวะมาก อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ในบางกรณีอาจจะพบภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตน (ketoacidosis)

2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus หรือ T2DM) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด ประมาณร้อยละ 95 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด เกิดจากภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับการบกพร่องของเบต้าเซลล์ในการผลิตอินซูลินอย่างเหมาะสม มักพบในคนรูปร่างท้วมหรืออ้วน อาการมักไม่รุนแรงและค่อยเป็นค่อยไป ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค T2DM คือ มีประวัติคนในครอบครัวเป็น อายุที่เพิ่มขึ้น การมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ขาดการออกกำลังกาย และอาจพบมากขึ้นในหญิงที่มี ประวัติเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์

3. โรคเบาหวานชนิดผสมระหว่างชนิดที่ 1 และ 2 (hybrids forms of diabetes) เช่น เบาหวานที่ เกิดจากภูมิคุ้มกัน (slowly evolving immune-mediated diabetes) ในระยะแรกผู้ป่วยจะแสดง อาการเหมือน T2DM ตับอ่อนจะค่อย ๆ ถูกทำลายโดยภูมิคุ้มกัน ทำให้ขาดอินซูลิน ในอีก 6 – 12 เดือน หลังจากแสดงอาการครั้งแรก จากนั้นจึงจะมีอาการต่าง ๆ แบบ T1DM หรือ ผู้ป่วย T2DM ที่มี ภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตน (ketosis prone T2DM)

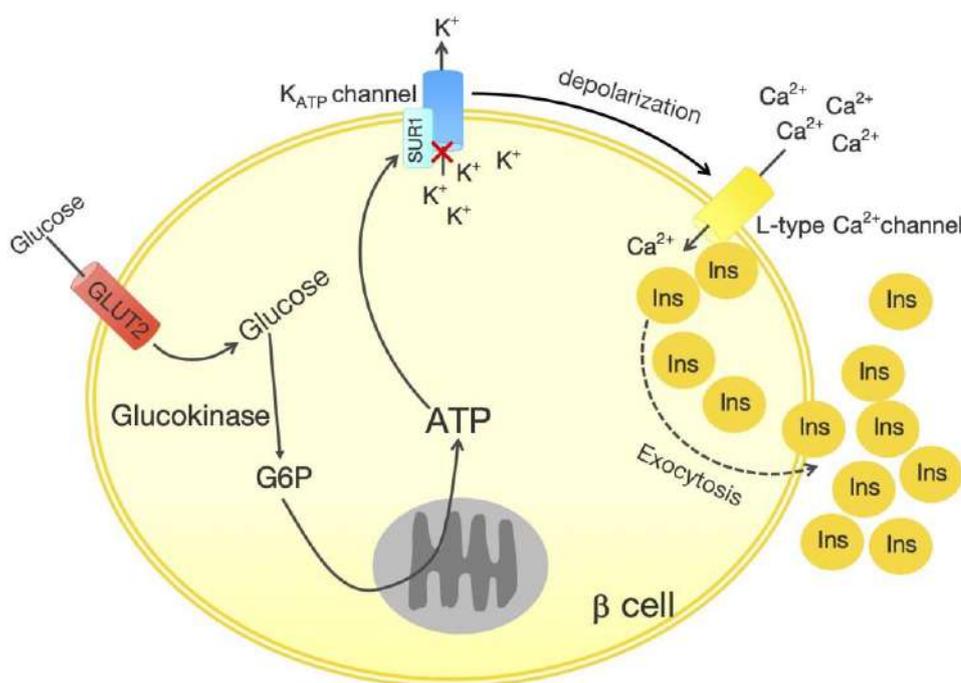
4. โรคเบาหวานจากสาเหตุจำเพาะ (other specific type of diabetes) เช่น โรคเบาหวาน ที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมเดี่ยว โรคเบาหวานที่เกิดจากโรคของตับอ่อน โรคเบาหวานที่เกิด จากยาหรือสารเคมีบางชนิดที่เป็นพิษต่อตับอ่อน หรือ โรคเบาหวานที่เกิดจากการติดเชื้อของตับอ่อน เป็นต้น

5. โรคเบาหวานที่ไม่สามารถแยกชนิดได้ (unclassified diabetes)

6. โรคเบาหวานที่วินิจฉัยครั้งแรกขณะตั้งครรภ์ (hyperglycemia first detected during pregnancy) หรือที่คุ้นเคยในชื่อโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus หรือ GDM) ทั้งนี้โรคเบาหวานที่เกิดจากการตั้งครรภ์นี้มักจะหายได้เองหลังคลอดบุตร

2.2.1 พยาธิสรีรวิทยา

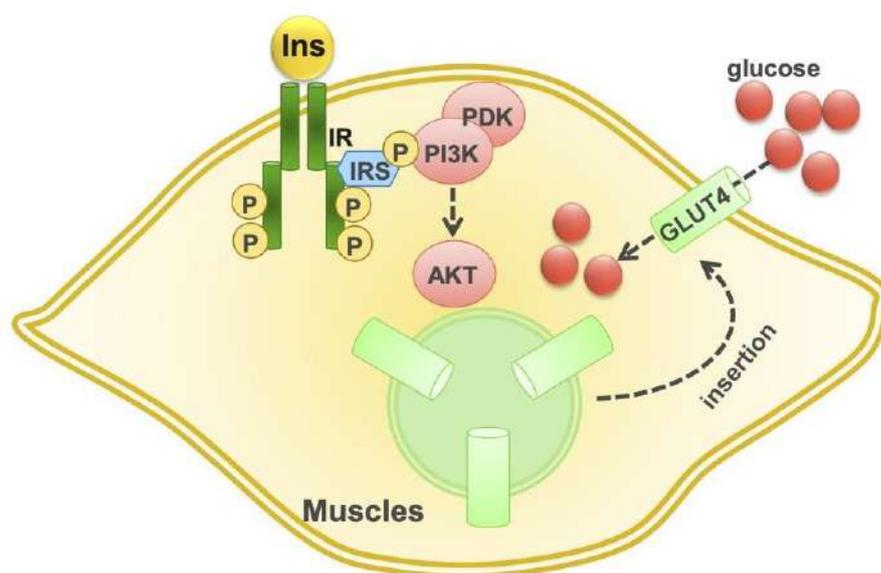
โดยปกติแล้วฮอร์โมนอินซูลิน มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด เมื่อระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูงขึ้น น้ำตาลกลูโคสจะถูกนำเข้าไปในเซลล์ จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟต (glucose 6-phosphate หรือ G6P) โดยการทำงานของเอนไซม์กลูโคโคไคเนส (glucokinase) จากนั้น G6P จะถูกนำเข้าสู่กระบวนการสังเคราะห์พลังงานในรูปเอทีพี (adenosine triphosphate หรือ ATP) จากนั้น ATP ที่เพิ่มขึ้น จะเข้าจับกับตัวรับซัลโฟนิลยูเรีย 1 (sulfonylurea receptor-1 หรือ SUR1) ที่ติดอยู่บนช่องโพแทสเซียม (ATP-sensitive potassium channels หรือ K_{ATP} channel) มีผลยับยั้งการทำงานของ K_{ATP} channel จึงลดการไหลของ K^+ ออกนอกเซลล์ เยื่อหุ้มเซลล์ด้านในจึงเป็นลบน้อยลง เกิดภาวะลดความเป็นขั้วทางไฟฟ้า (depolarization) ของเยื่อหุ้มเซลล์ ส่งผลกระทบต่อช่องแคลเซียม (Ca^{2+} channel) ชนิดที่เปิดนาน (L-type Ca^{2+} channel หรือ LTCC) ในเบต้าเซลล์ LTCC บนเยื่อหุ้มเซลล์จะรวมกลุ่มอยู่กับถุงเก็บฮอร์โมนอินซูลิน (insulin vesicles) ภายในเบต้าเซลล์ [67] เมื่อ LTCC ถูกกระตุ้น จึงยอมให้ Ca^{2+} ไหลเข้าเบต้าเซลล์ ส่งผลกระทบต่อกระบวนการเอกไซโตซิส (exocytosis) ของถุงเก็บฮอร์โมนอินซูลินในเบต้าเซลล์ และเป็นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินเข้าสู่กระแสเลือด [68–70] (รูปที่ 8-2)



รูปที่ 8-2 กลไกการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากเบต้าเซลล์; GLUT2, glucose transporter 2; G6P, glucose -phosphate; ATP, adenosine triphosphate; SUR1, sulfonylurea receptor-1; K_{ATP} channel, ATP-sensitive potassium channel; Ins, insulin

โปรตีนตัวรับอินซูลิน (insulin receptor หรือ IR) บนเยื่อหุ้มเซลล์ ประกอบด้วยหน่วยแอลฟา (α subunit) และหน่วยเบต้า (β subunit) และจะมีเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine

kinase) ติดอยู่ เมื่อมีฮอร์โมนอินซูลินมาจับกับ IR บนเยื่อหุ้มเซลล์ จะกระตุ้นกระบวนการออโตฟอสโฟริเลชัน (auto phosphorylation) ของ IR จากนั้นจะกระตุ้น IR substrate (IRS) และเกิดกระบวนการฟอสโฟริเลชัน แก่ IRS จึงกระตุ้นผ่านวิธีการส่งคำสั่งฟอสโฟอินซิไทด์ 3 ไคเนส (phosphatidylinositol 3 kinase หรือ PI3K) จากนั้นจะมีการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เป้าหมายผ่านวิธีการส่งคำสั่งภายในเซลล์ โดยในกล้ามเนื้อลายจะกระตุ้นกลไกการแทรกของตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporters 4 หรือ GLUT4) บนเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อ จึงเพิ่มการนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด ประมาณร้อยละ 80 ของน้ำตาลในเลือดที่เพิ่มขึ้นจากการรับประทานจะถูกนำเข้ากล้ามเนื้อด้วยกลไกนี้ (รูปที่ 8-3) ในตับการกระตุ้น IR จะมีผลลดกระบวนการกลูโคเนโอเจนิซิส (gluconeogenesis) กัดการสังเคราะห์กลูโคสในตับ



รูปที่ 8-3 กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนอินซูลินต่อเซลล์กล้ามเนื้อลาย; Ins, insulin; IR, insulin receptor; IRS, IR substrate; PI3K, phosphatidylinositol 3 kinase; PDK, protein kinase B; PDK, phosphoinositide-dependent kinase

ดังที่กล่าวไว้ในส่วนต้นว่า โรคเบาหวาน เกิดจากการขาดประสิทธิภาพของฮอร์โมนอินซูลิน ในการออกฤทธิ์เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด กลไกของการขาดอินซูลินในเลือดนั้นเกิดจากการตายของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย หรือเกิดจากภาวะเบต้าเซลล์ล้มเหลว ซึ่งจะอธิบายในลำดับถัดไป

สำหรับ T2DM ซึ่งพบมากที่สุดนั้นเกิดจากพฤติกรรมของผู้ป่วย คือ การบริโภคมากเกินไป โดยเฉพาะอาหารรสหวานหรือมีคาร์โบไฮเดรตสูง ในภาวะปกติน้ำตาลกลูโคสในเลือดจะถูกส่งไปยังเซลล์เนื้อเยื่อต่าง ๆ เพื่อใช้ในกลไกการสร้างพลังงานระดับเซลล์ น้ำตาลกลูโคสที่เพิ่มในเลือดจะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อน ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของอวัยวะเป้าหมายดังอธิบายก่อนหน้านี้ น้ำตาลกลูโคสจะถูกนำไปสร้างเป็นไกลโคเจน สะสมในกล้ามเนื้อประมาณ 400 กรัม และที่

ดับประมาณ 100 กรัม น้ำตาลกลูโคสในเลือดที่เหลือบางส่วนจะถูกเปลี่ยนเป็นแลคติก บางส่วนจะถูกดับเปลี่ยนเป็นกรดไขมันและไตรกลีเซอไรด์เพื่อนำไปสะสมในรูปไขมันสะสม การบริโภคมากเกินไปอย่างต่อเนื่อง จะทำให้ปริมาณไกลโคเจนสะสมถึงระดับ และจะไม่สามารถเพิ่มปริมาณการสะสมให้สอดคล้องตามการบริโภคมากเกินไปได้ น้ำตาลกลูโคสจะถูกเปลี่ยนเป็นกรดไขมันและไตรกลีเซอไรด์ต่อเนื่อง เมื่อระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดสูงต่อเนื่องจะมีผลกระตุ้นกลไกการอักเสบ มีผลให้ระดับไซโตไคน์การอักเสบ เช่น อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-1 หรือ IL-6) และ ทูเมอร์เนคโครซิส แฟคเตอร์ แอลฟา (tumor necrosis factor-alpha หรือ TNF- α) ในเลือดสูง [71] ฮอร์โมนอินซูลิน ระดับน้ำตาล ระดับไขมัน IL-6 และ TNF- α ในเลือดที่สูงอย่างต่อเนื่องจะเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน ไมโทคอนเดรียและเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมทำงานหนักเกินไป จากนั้นจะมีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์กลุ่มสเตรสส์ ไคเนส (stress kinase) เช่น เจเอ็นเค (Jun N-terminal kinase หรือ JNK) และ พี38 (p38) โดย JNK และ p38 จะเติมหมู่ฟอสเฟตให้หน่วยย่อยของ IR บนเยื่อหุ้มเซลล์ ส่งผลให้ IR ไม่สามารถตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลิน จึงเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) เป็นกลไกสำคัญที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย T2DM [71, 72]

เมื่อเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วย T2DM แต่ระดับน้ำตาลในเลือดยังสูงจะทำให้เบต้าเซลล์ต้องทำงานมากขึ้นเพื่อการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน ทำให้เบต้าเซลล์ต้องเพิ่มการสังเคราะห์อินซูลิน เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum หรือ ER) จึงต้องทำงานมากอย่างต่อเนื่อง จนเกิดภาวะ ER stress เป็นผลให้มีการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ มีการสะสมของโปรตีนที่พับงอผิดรูป (misfolded protein) ใน ER และมีการเพิ่มการทำงานของไออาร์อี (inositol-requiring kinase-1 หรือ IRE1) มีผลกระตุ้นกระบวนการตายอย่างเป็นระบบ (apoptosis) ของเบต้าเซลล์ นอกเหนือจากฮอร์โมนอินซูลิน ER ยังเพิ่มการสังเคราะห์ฮอร์โมนอะไมลิน อะไมลินบางส่วนจะรวมตัวกันกลายเป็นเส้นใยอะไมลอยด์ (amyloid fibrils) สะสมในเบต้าเซลล์ และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายอย่างเป็นระบบของเบต้าเซลล์ ระดับน้ำตาลในเบต้าเซลล์เพิ่มขึ้น ร่วมกับการทำงานที่มากขึ้นของเบต้าเซลล์ ทำให้ไมโทคอนเดรียทำงานมากขึ้น จนเกิดการทำงานผิดพลาด และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายอย่างเป็นระบบของเบต้าเซลล์ ไขมันที่เพิ่มขึ้นในเบต้าเซลล์ร่วมกับการถูกกระตุ้นด้วย IL และ TNF- α จึงเหนี่ยวนำให้เบต้าเซลล์เกิดการตายแบบเฟอร์รอปโทซิส (ferroptosis) [71, 73] ด้วยกลไกทั้งหมดนี้ทำให้เบต้าเซลล์ล้มเหลว (β cell failure) และเบต้าเซลล์ตาย (β cell death) จึงทำให้ระดับฮอร์โมนอินซูลินลดลง ดังนั้นจึงอาจพบภาวะขาดฮอร์โมนอินซูลินในผู้ป่วย T2DM ได้

2.2.2 เวชปฏิบัติการณ์ดูแลรักษาผู้ป่วย

การรักษาที่ไม่ใช่ยา เช่น การให้ความรู้และสร้างทักษะเพื่อการดูแลโรคเบาหวานด้วยตนเอง (diabetes self-management education หรือ DSME) และการช่วยเหลือสนับสนุนให้ดูแลตนเอง (diabetes self-management support หรือ DSMS) โดยเนื้อหาความรู้เรื่องโรคเบาหวานที่จำเป็นในการให้ความรู้ ประกอบด้วย ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับโรคเบาหวาน โภชน

บำบัด การออกกำลังกาย ยารักษาเบาหวาน การตรวจวัดและการแปลผลระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง ภาวะน้ำตาลต่ำหรือสูงในเลือดและวิธีป้องกันแก้ไข โรคแทรกซ้อนจากเบาหวาน การดูแลสุขภาพโดยทั่วไป การดูแลสุขภาพช่องปาก การดูแลรักษาเท้า และ การดูแลในภาวะพิเศษ เช่น การตั้งครรภ์ ขึ้นเครื่องบิน หรือ เดินทางไกล เป็นต้น [66]

การรักษาที่ไม่ใช่ยาอีกส่วนคือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เพื่อช่วยการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ การรับประทานอาหารตามหลักโภชนาการ การมีกิจกรรมทางกาย และออกกำลังกายที่เหมาะสม พักผ่อนและนอนให้เพียงพอ และ การไม่สูบบุหรี่และไม่ดื่มสุรา [66]

การรักษาโดยใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด [66]

1. ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด

1.1 กลุ่มที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน (insulin secretagogues) เช่น ไกลเบนคลาไมด์ (glibenclamide) ไกลพิไซด์ (glipizide) ไกลคลาไซด์ (gliclazide) ไกลเมพิไรด์ (glimepiride) หรือ รีพาไกลไนด์ (repaglinide)

1.2 กลุ่มที่ลดภาวะดื้ออินซูลิน เช่น เมทฟอร์มิน (metformin) หรือ ไพโอกลิตาโซน (pioglitazone)

1.3 กลุ่มยับยั้งเอนไซม์แอลฟา-กลูโคซิเดส (α -glucosidase inhibitors) มีฤทธิ์ลดการดูดซึมกลูโคสในลำไส้ เช่น อะคาร์โบส (acarbose) หรือ วอกลีโบส (voglibose)

1.4 กลุ่มที่ยับยั้ง sodium-glucose co-transporter (SGLT2) เพื่อลดการดูดกลับกลูโคสในหลอดไต เพื่อขับกลูโคสทิ้งทางปัสสาวะ เช่น เอ็มพากลีโฟลซิน (empagliflozin) ดาพากลีโฟลซิน (dapagliflozin) หรือ คานากลิโฟลซิน (canagliflozin)

1.5 กลุ่มที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน และกดการหลั่งกลูคากอนจากตับอ่อน เช่น อีเซนาไทด์ (exenatide) ลีรากลูไทด์ (liraglutide) ลินากลิปติน (linagliptin) วิลดากลิปติน (vildagliptin) แซกซากลลิปติน (saxagliptin) ซิตากลลิปติน (sitagliptin) หรือ อะโลกลลิปติน (alogliptin)

2. ยาฉีดอินซูลิน

2.1 ฮิวแมนอินซูลินออกฤทธิ์สั้น (short หรือ regular human insulin)

2.2 ฮิวแมนอินซูลินออกฤทธิ์นานปานกลาง (intermediate acting human insulin หรือ NPH)

2.2.3 แมกนีเซียมในโรคเบาหวาน

Mg^{2+} ในภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ในหน่วยเบต้าของ IR จะมี Mg^{2+} จับอยู่กับเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส [74] มีบทบาทในการส่งเสริมการจับกันระหว่างเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส และ ATP เพื่อเริ่มกระบวนการเติมฟอสเฟตให้ตัวเองของ IR และกระตุ้นการตอบสนองของกล้ามเนื้อ ตับ และเซลล์ไขมัน เมื่อถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมนอินซูลิน [75] ในภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำ และส่งผลให้ Mg^{2+} ในเซลล์ต่ำ ทำให้ประสิทธิภาพในการจับกันระหว่างเอนไซม์ไทโรซีนไคเนสกับ ATP

น้อยลง จึงมีผลลดกระบวนการเติมฟอสเฟตให้ตัวเองของ IR ลดการตอบสนองของกล้ามเนื้อ ตับ และ เซลล์ไขมัน จากการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนอินซูลิน ก่อให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ [76, 77] การศึกษา ในอาสาสมัคร 179 ราย พบว่า การบริโภค Mg^{2+} น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกาย มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน [78] การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 130 ราย อายุ 25–65 ปี พบว่าระดับ Mg^{2+} ในเลือดต่ำ มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มค่าระดับความดื้อต่ออินซูลิน คือ โฮมาไออาร์ (homeostasis model assessment-insulin resistance หรือ HOMA-IR) [79] การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเมตาบอลิกซินโดรม (metabolic syndrome) จำนวน 72 ราย พบว่าใน ผู้ป่วยที่มีภาวะ Mg^{2+} ต่ำ และภาวะพร่อง Mg^{2+} ในเซลล์ มักจะมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน [80] การศึกษา ในผู้ป่วย T2DM จำนวน 4,392 ราย พบว่า ระดับ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ มีความสัมพันธ์กับค่า ระดับความดื้อต่ออินซูลินที่สูง [81, 82]

ในเบต้าเซลล์ Mg^{2+} อาจจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับกลไกการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินในหลายกลไก อย่างไรก็ดีตามกลไกทั้งหมดที่ผู้เขียนรวบรวมไว้นี้ ยังคงอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย ซึ่งงานวิจัยส่วนมาก ศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงและในสัตว์ทดลอง ยังไม่มีงานวิจัยระดับคลินิกในมนุษย์ยืนยันกลไกข้างต้นนี้ [68, 75, 83]

1. Mg^{2+} เป็นโคเอนไซม์ของเอนไซม์กลูโคโคเคนส และ $Mg\cdot ATP$ มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ เอนไซม์กลูโคโคเคนส [84] ในภาวะที่ระดับ Mg^{2+} ในเซลล์ต่ำและลดระดับ $Mg\cdot ATP$ จะลดการทำงานของ เอนไซม์กลูโคโคเคนส ลดระดับ G6P และลดการหลั่งอินซูลิน [75]

2. Mg^{2+} ส่งเสริมการสังเคราะห์ ATP โดยกระตุ้นการทำงานของ $F_0/F_1\text{-ATP synthase}$ [83] และ $Mg\cdot ATP$ ควบคุม K_{ATP} channel [75] ในภาวะที่ระดับ Mg^{2+} ในเซลล์ลดลง ทำให้การสังเคราะห์ ATP มีประสิทธิภาพลดลง และลด $Mg\cdot ATP$ จึงลดการเปิดของ K_{ATP} channel ลดการเกิด membrane depolarization ลดการหลั่งอินซูลิน

3. Mg^{2+} ควบคุมการทำงานของ LTCC การศึกษาที่ผ่านมายังชี้ว่า Mg^{2+} ทั้งภายนอกเซลล์ และภายในเซลล์มีอิทธิพลต่อการทำงานของ LTCC [85, 86] การศึกษาโดยเทคนิคแพตช์แคลมป์ (patch clamp) พบว่า เมื่อลดระดับ Mg^{2+} ภายในเซลล์ มีผลให้ LTCC ทำงานเพิ่มขึ้น [85] การเพิ่ม Mg^{2+} ภายนอกเซลล์เป็น 20 มิลลิโมลต่อลิตร มีผลต่อการทำงานของ LTCC ประมาณร้อยละ 50 [86] อย่างไรก็ดีตาม Mg^{2+} ภายนอกเซลล์ที่ 20 มิลลิโมลต่อลิตร อาจจะไม่เกิดขึ้นได้ในร่างกายมนุษย์ ระดับ Mg^{2+} ในเลือดมนุษย์ มีค่า 0.7–1.1 มิลลิโมลต่อลิตร หากระดับ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติที่ 1.2 – 2.4 มิลลิโมลต่อลิตร ก็ก่อให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติและลำไส้ไม่ทำงาน หากระดับ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่า 5 มิลลิโมลต่อลิตร จะทำให้เสียชีวิตได้ (รายละเอียดในบทที่ 3) การศึกษาระดับคลินิกในมนุษย์ พบว่าการบริโภคอาหารเสริม Mg^{2+} ในรูป sucrosomial® magnesium, magnesium citrate, $MgSO_4$, หรือ magnesium bisglycinate ในระยะเวลา 24 ชั่วโมงหลังบริโภค ก็ไม่มีผลเพิ่มระดับ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่า 1.1 มิลลิโมลต่อลิตร เนื่องจากร่างกายจะเพิ่มการขับ Mg^{2+} ส่วนเกิน ออกทาง ปัสสาวะ [87] อย่างไรก็ดีตามจากการวิจัยที่พบว่า Mg^{2+} มีฤทธิ์กดการทำงานของ LTCC ดังนั้นในภาวะ

Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติอาจจะเพิ่มการขับฮอร์โมนอินซูลินจากเบต้าเซลล์ได้ [75, 83] แต่อาจจะเกิดในระยะสั้น ๆ เท่านั้น เนื่องจากภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติจะมีผลลดปริมาณการแสดงออกของ LTCC [88]

4. Mg²⁺ ยับยั้งกระบวนการเอกโซไซโตซิส ของถุงเก็บฮอร์โมนอินซูลินในเบต้าเซลล์ ในภาวะปกติ Mg²⁺ ภายในเซลล์ จะมีปริมาณสูงกว่า Ca²⁺ เมื่อระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดเพิ่มและกระตุ้นเบต้าเซลล์ กระตุ้น LTCC ทำให้ Ca²⁺ ในเบต้าเซลล์เพิ่มขึ้น จึงกระตุ้นกระบวนการเอกโซไซโตซิส [69, 89] ในภาวะ Mg²⁺ ต่ำกว่าปกติอาจจะเพิ่มการขับฮอร์โมนอินซูลินจากเบต้าเซลล์ [75]

จากกลไกที่อธิบายข้างต้น บ่งชี้ว่า Mg²⁺ อาจจะมีฤทธิ์ทั้งส่งเสริมหรือยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อน ยังต้องได้รับการศึกษาในมนุษย์และการศึกษาระดับคลินิกอีกมาก การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำ จากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันทาโครลิมีส ซึ่งยาชนิดนี้มีผลข้างเคียงในการเพิ่มการขับ Mg²⁺ ทางปัสสาวะ [90] โดยผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนไตและได้รับยาทาโครลิมีส นานกว่า 4 เดือน จำนวน 52 ราย พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติเรื้อรัง มีความสัมพันธ์กับการขาดอินซูลิน ซึ่งน่าจะเกิดจากการลดการขับฮอร์โมนอินซูลินจากเบต้าเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่า มีภาวะดื้ออินซูลินร่วมด้วย [91] อาจจะเป็นข้อมูลเบื้องต้นว่าภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติเรื้อรังสัมพันธ์กับการขาดฮอร์โมนอินซูลินและภาวะดื้ออินซูลินในมนุษย์

การศึกษาในอาสาสมัครจำนวนกว่า 665,083 ราย บ่งชี้ว่าการบริโภค Mg²⁺ อย่างเพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย สามารถลดการเกิดโรค T2DM ในผู้ที่มีความเสี่ยงได้อย่างมีนัยสำคัญ [92–95] การบริโภค Mg²⁺ น้อยกว่าระดับความต้องการของร่างกาย และภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติ เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด T2DM [96–98] รายงานในชั้นคลินิกในผู้ป่วยโรค T2DM พบว่าการเกิดโรคนั้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าระดับปกติ [94] และผู้ป่วยโรค T2DM ที่มีภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติ จะมีอาการรุนแรงกว่า รักษายากกว่า และมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยโรค T2DM ที่มีระดับ Mg²⁺ ในเลือดเป็นปกติ [99] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วย T2DM และมีภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติ จำนวน 63 ราย ได้รับการรักษาโดยให้ยากระตุ้นการหลั่งอินซูลิน คือ โกลเบนคลาไมด์ แต่ไม่ได้รับยากลุ่มลดภาวะดื้ออินซูลิน พบว่า การให้ Mg²⁺ เสริม จนระดับในเลือดเป็นปกติ มีผลลดค่าระดับความดื้อต่ออินซูลิน HOMA-IR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ บ่งชี้ว่าการรักษาด้วย Mg²⁺ เสริมสามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วย T2DM ได้ [100] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วยภาวะก่อนเบาหวาน ที่มีค่า FPG 100–125 มก./ดล. ร่วมกับมีภาวะ Mg²⁺ ในเลือดต่ำกว่าปกติ จำนวน 116 ราย โดยไม่ได้รับการรักษาด้วยยา แต่ได้รับการรักษาโดยการแนะนำด้านโภชนาการและการออกกำลังกาย ผู้ป่วยจะได้รับ Mg²⁺ เสริมหรือได้รับยาหลอกเป็นระยะเวลา 4 เดือน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Mg²⁺ เสริม มีระดับ FPG กลับเป็นปกติได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก และลดค่าระดับความดื้อต่ออินซูลิน HOMA-IR ได้ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ [101] ข้อมูลข้างต้นนี้บ่งชี้ถึงศักยภาพของ Mg²⁺ ในการป้องกัน และรักษาโรค T2DM

2.3 ภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์

ภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease หรือ NAFLD) มักจะพบในผู้ที่มีน้ำหนักเกิน มีภาวะอ้วนลงพุง โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง หรือ โรคไขมันในเลือดสูง เป็นต้น อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีภาวะไขมันพอกตับมักจะไม่แสดงอาการใด ๆ มีอัตราการรอดชีวิตเหมือนคนปกติทั่วไป แต่ถ้ามักมีพังผืดสะสมในตับและมีภาวะตับอักเสบเรื้อรัง (non-alcoholic steatohepatitis หรือ NASH) จะเป็นสาเหตุให้เนื้อตับตาย และลุ่การเป็นโรคตับแข็ง (cirrhosis) [102]

2.3.1 พยาธิสรีรวิทยา

สาเหตุหลักของภาวะไขมันพอกตับ คือ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ที่มักพบในภาวะเมตาบอลิกซินโดรม ได้แก่ โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง หรือ โรคไขมันในเลือดสูง โดยผู้ป่วยจะมีระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดสูงอย่างต่อเนื่อง ภาวะดื้ออินซูลินเหนี่ยวนำให้เซลล์ตับเพิ่มการสร้างไขมัน จึงมีไขมันสะสมในเซลล์ตับเพิ่มขึ้น หากระดับไขมันในเลือดสูงและการสร้างไขมันในตับเกิดขึ้นต่อเนื่อง เรื้อรัง จะมีไขมันสะสมในตับมาก และเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบในเซลล์ตับ เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เฮปาทิก คัพเฟอร์ (hepatic Kupffer) จึงเพิ่มการสังเคราะห์และการหลั่งไซโตไคน์ซึ่งนำการอักเสบ ส่งผลกระตุ้นเซลล์เฮปาทิก สเตลเลต (hepatic stellate cells หรือ HSCs) ให้มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์กลายเป็นไมโอไฟโบรบลาสต์ (myofibroblasts) จึงเพิ่มการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในตับ เกิดเป็นพังผืดสะสมในตับ และเกิดภาวะ NASH การอักเสบที่ดำเนินต่อเนื่องอย่างเรื้อรังรวมกับการสะสมของพังผืดในตับ จะทำให้เซลล์ตับตาย และเกิดโรคตับแข็งได้ [103]

2.3.2 เวชปฏิบัติการณ์การรักษาผู้ป่วย

เนื่องจาก NAFLD มักพบในกลุ่มผู้ป่วยภาวะเมตาบอลิกซินโดรม ซึ่งมักจะมีน้ำหนักตัวเกินหรือโรคอ้วน การรักษาที่สำคัญคือ การลดน้ำหนัก ควบคุมระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด เพื่อลดการเกิดภาวะ NASH ร่วมกับการรักษาภาวะเมตาบอลิกซินโดรม ดังสรุปต่อไปนี้ [102]

1. การรักษาโรคอ้วน โดยการคุมอาหารและการออกกำลังกาย ยาลดน้ำหนัก และการผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนัก
2. การรักษาโรคเบาหวาน ดังแสดงในหัวข้อ 2.2.2
3. การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง เช่น ยาอะทอร์วาสแตทิน (atorvastatin) ยาโรซิวาสแตทิน (rosuvastatin) ยาซิมวาสแตทิน (simvastatin) หรือ ยาพรอวาซแตทิน (pravastatin) เป็นต้น
4. การรักษาโรคความดันโลหิตสูง ดังแสดงในบทที่ 5 หัวข้อ 3.4.2
5. ยาที่ออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น กรดเออร์โซดีออกซีโคลิก (ursodeoxycholic acid) หรือ วิตามินอี

6. ยาต้านอักเสบในผู้ป่วยที่มีภาวะ NASH เช่น เบตาอีน (betaine) หรือ เพนท็อกซิฟิลลีน (pentoxifylline)

2.3.3 แมกนีเซียมในภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์

ข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้อาหารที่มี Mg^{2+} ในปริมาณต่ำติดต่อกัน จนเกิดภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกายสัตว์ทดลอง จะก่อให้เกิดการอักเสบในตับ โดยเพิ่มการสร้างสารชักนำการอักเสบในตับ เพิ่มจำนวนและการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว (leukocyte) และเซลล์แมคโครฟาจ (macrophage) ก่อให้เกิดการอักเสบและการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อตับ เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน และเกิดการสร้างอนุมูลอิสระในตับ การเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระจะมีผลเพิ่มจำนวนและกระตุ้นการทำงานของ HSCs ให้มีการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันมากขึ้น จึงมีพังผืดสะสมในตับมากขึ้น ในทางตรงกันข้ามการให้ Mg^{2+} เสริมสามารถลดการบาดเจ็บ และลดการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันสะสมในตับของสัตว์ทดลองได้ [56, 104, 105] บ่งชี้ว่าภาวะพร่อง Mg^{2+} ในร่างกาย ก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบในสัตว์ทดลอง ด้วยกลไกที่คล้ายคลึงกับการเกิด NAFLD และ NASH

รายงานในชั้นคลินิกพบว่าผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีระดับ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ จำนวน 38 ราย เมื่อวัดระดับเอนไซม์อะลานีน อะมิโนทรานสเฟอเรส (alanine aminotransferase หรือ ALT) ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อตับ พบว่าระดับ ALT ในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีระดับ Mg^{2+} ในเลือดปกติ อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อทำการตรวจประเมินเพิ่มเติมจึงพบว่ามีอาการอักเสบของตับในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ และการให้ Mg^{2+} เสริมในกลุ่มผู้ป่วยข้างต้น สามารถลดระดับ ALT ในเลือด และลดการอักเสบของเนื้อเยื่อตับได้ [106] การศึกษาในอาสาสมัคร จำนวน 999 ราย พบว่าการบริโภคร Mg^{2+} ต่ำ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด NAFLD [107] ในทางกลับกันการศึกษาในผู้ป่วย NAFLD จำนวน 629 ราย บ่งชี้ว่าการบริโภคร Mg^{2+} สูง และเพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ลดความเสี่ยงในการเกิดและความรุนแรงของ NAFLD [108] การศึกษาระดับคลินิกบ่งชี้ว่า มีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ กับผู้ป่วย NAFLD ที่มีภาวะ NASH และระดับอาการอักเสบ NASH ขึ้นกับระดับภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ [109] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วย NAFLD จำนวน 26,053 ราย พบว่า ผู้ป่วย NAFLD ที่มีระดับ Mg^{2+} ในเลือดสูงแต่ยังอยู่ในระดับปกติ จะมีอัตราการเกิดและความรุนแรงของ NASH น้อยกว่า และยังคงความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งตับอย่างมีนัยสำคัญ [110] การศึกษาระดับคลินิกในผู้ป่วย NAFLD จำนวน 42 ราย พบว่าระดับการสะสมของไขมันในตับ สัมพันธ์กับการบริโภคร Mg^{2+} ต่ำ ในทางกลับกัน การเพิ่มการบริโภคร Mg^{2+} มีความสัมพันธ์กับการลดการสะสมไขมันในตับของผู้ป่วย NAFLD ได้ [111] ทั้งนี้เนื่องจาก Mg^{2+} เป็นโคแฟกเตอร์ ของเอนไซม์ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน (lipid metabolism) ในตับ และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ การศึกษาในมนุษย์บ่งชี้ว่าเมื่อ Mg^{2+} ในเซลล์ตับต่ำกว่าปกติ จะมีผลให้กระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมันในตับไม่มีประสิทธิภาพ เกิดการสะสมของไขมันในตับ เหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบในตับ เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคในตับ [112]

3. บทสรุปและข้อเสนอแนะ

จากข้อมูลการศึกษาในระดับคลินิกพบว่า การบริโภคมะกอก Mg^{2+} เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง CRC โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง โรคลำไส้แปรปรวน ภาวะดื้ออินซูลิน T2DM และ ภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ ดังนั้นเพื่อสุขภาพที่ดีและป้องกันโรคมะเร็งลำไส้จึงควรบริโภคมะกอก Mg^{2+} ให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ดังคำแนะนำในบทที่ 2 หรือเลือกบริโภคอาหารที่มี Mg^{2+} สูง (ภาคผนวก 2) หรือเลือกบริโภคอาหารเสริม Mg^{2+} อย่างไม่เกินตามควรตระหนักถึงการบริโภคอาหารให้ครบ 5 หมู่ บริโภคอาหารที่สะอาด เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพ พร้อมกับการออกกำลังกายหรือทำกายบริหาร

ถึงแม้ข้อมูลวิจัยระดับคลินิกจะบ่งชี้ถึงประโยชน์ของ Mg^{2+} ในการรักษาหรือบรรเทาอาการของโรคมะเร็งลำไส้ นอกจากโรคลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกแล้ว ยังไม่มีการบรรจุ Mg^{2+} ในแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการรักษาและดูแลโรคอื่น ๆ ในระบบทางเดินอาหาร จึงยังควรต้องมีการศึกษาระดับคลินิกในประเด็นการใช้ Mg^{2+} เพื่อการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งลำไส้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394–424.
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563. กรุงเทพฯ
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ทะเบียนมะเร็งระดับประชากร พ.ศ. 2564. กรุงเทพฯ
4. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (2564) แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (ปรับปรุงครั้งที่ 3). กรุงเทพฯ, สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
5. Malki A, ElRuz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa AE (2020) Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: Recent insights and advancements. *Int J Mol Sci* 22(1):130. doi: 10.3390/ijms22010130
6. Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJV, Lightfoot TJ, Coxhead J, Garner RC, Steele RJC, Wolf CR (2002) Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53-alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(14):9433–9438.
7. Marcolino TF, Pimenta CAM, Artigiani Neto R, Castelo P, Silva MS, Forones NM, Oshima CTF (2020) p53, Cyclin-D1, β -catenin, APC and c-myc in Tumor Tissue from Colorectal and Gastric Cancer Patients with Suspected Lynch Syndrome by the Bethesda Criteria. *Asian Pac J Cancer Prev* 21(2):343–348.
8. Xie YH, Chen YX, Fang JY (2020) Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal*

- Transduct Target Ther 5(1):22. doi: 10.1038/s41392-020-0116-z
9. Harada S, Morlote D (2020) Molecular pathology of colorectal cancer. *Adv Anat Pathol* 27(1):20–26.
 10. Chen GC, Pang Z, Liu QF (2012) Magnesium intake and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Clin Nutr* 66(11):1182–1186.
 11. Dai Q, Shrubsole MJ, Ness RM, Schlundt D, Cai Q, Smalley WE, Li M, Shyr Y, Zheng W (2007) The relation of magnesium and calcium intakes and a genetic polymorphism in the magnesium transporter to colorectal neoplasia risk. *Am J Clin Nutr* 86:743–751.
 12. Gorczyca AM, He K, Xun P, Margolis KL, Wallace JP, Lane D, Thomson C, Ho GY, Shikany JM, Luo J (2015) Association between magnesium intake and risk of colorectal cancer among postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 26:1761–1769.
 13. Meng Y, Sun J, Yu J, Wang C, Su J (2019) Dietary intakes of calcium, iron, magnesium, and potassium elements and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 189:325–335.
 14. Wark PA, Lau R, Norat T, Kampman E (2012) Magnesium intake and colorectal tumor risk: a case-control study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Sep;96(3):622–631.
 15. Wesselink E, Kok DE, Bours MJL, de Wilt JHW, van Baar H, van Zutphen M, Geijsen AMJR, Keulen ETP, Hansson BME, van den Ouweland J, Witkamp RF, Weijnenberg MP, Kampman E, van Duijnhoven FJB (2020) Vitamin D, magnesium, calcium, and their interaction in relation to colorectal cancer recurrence and all-cause mortality. *Am J Clin Nutr* 111(5):1007–1017.
 16. Cao C, Jin X, Ding Q, Zhu J, Yang D, Fan B (2023) The altered composition of gut microbiota and biochemical features as well as dietary patterns in a southern Chinese population with recurrent renal calcium oxalate stones. *Urolithiasis* 51(1):95. doi: 10.1007/s00240-023-01467-x.
 17. Abed J, Emgård JEM, Zamir G, Faroja M, Almogy G, Grenov A, Sol A, Naor R, Pikarsky E, Atlan KA, Mellul A, Chaushu S, Manson AL, Earl AM, Ou N, Brennan CA, Garrett WS, Bachrach G (2016) Fap2 mediates *Fusobacterium nucleatum* colorectal adenocarcinoma enrichment by binding to tumor-expressed Gal-GalNAc. *Cell Host Microbe* 20(2):215–225.
 18. Trapani V, Wolf FI (2019) Dysregulation of Mg^{2+} homeostasis contributes to acquisition of cancer hallmarks. *Cell Calcium* 83:102078.
 19. Auwerx J, Rybarczyk P, Kischel P, Dhennin-Duthille I, Chatelain D, Sevestre H, Van Seuning I, Ouadid-

- Ahidouch H, Jonckheere N, Gautier M (2021) Mg²⁺ transporters in digestive cancers. *Nutrients* 13(1):210. doi: 10.3390/nu13010210.
20. Schulz C, Heinemann V, Heinrich K, Haas M, Holch JW, Fraccaroli A, Held S, von Einem JC, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Kullmann F, Moehler M, Scheithauer W, Jung A, Stintzing S (2020) Predictive and prognostic value of magnesium serum level in FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab treated patients with stage IV colorectal cancer: results from the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Anticancer Drugs* 31(8):856–865.
21. Funato Y, Yamazaki D, Mizukami S, Du L, Kikuchi K, Miki H (2014) Membrane protein CNNM4-dependent Mg²⁺ efflux suppresses tumor progression. *J Clin Invest* 124(12):5398–5410.
22. Huang J, Furuya H, Faouzi M, Zhang Z, Monteilh-Zoller M, Kawabata KG, Horgen FD, Kawamori T, Penner R, Fleig A (2017) Inhibition of TRPM7 suppresses cell proliferation of colon adenocarcinoma in vitro and induces hypomagnesemia in vivo without affecting azoxymethane-induced early colon cancer in mice. *Cell Commun Signal* 15(1):30. doi: 10.1186/s12964-017-0187-9.
23. Jabłońska B, Mrowiec S (2023) Nutritional status and its detection in patients with inflammatory bowel diseases. *Nutrients* 15(8):1991. doi: 10.3390/nu15081991.
24. Zhang YZ, Li YY (2014) Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 20(1):91–99.
25. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D’Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Geary R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsten TH, Kupcinskis L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H, Silverberg MS, Annesse V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith

- G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH (2012) Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491: 119–124.
26. Loftus EV (2004) Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126: 1504–1517.
 27. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, Saito Y, Tsujikawa T, Fujiyama Y (2011) Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol* 46: 479–486.
 28. Geremia A, Jewell DP (2012) The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 6: 223–237.
 29. สถาพร มานัสสถิตย์ (2555) Inflammatory bowel disease. In: *Clinical practice in gastroenterology* 2nd edition, สุพจน์ พงษ์ประเสริฐ, ทวีศักดิ์ แทนวันดี, สถาพร มานัสสถิตย์, eds. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
 30. Pachikian BD, Neyrinck AM, Deldicque L, De Backer FC, Catry E, Dewulf EM, Sohet FM, Bindels LB, Everard A, Francaux M, Guiot Y, Cani PD, Delzenne NM (2010) Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *J Nutr* 140(3):509–514.
 31. Trapani V, Petito V, Di Agostini A, Arduini D, Hamersma W, Pietropaolo G, Luongo F, Arena V, Stigliano E, Lopetuso LR, Gasbarrini A, Wolf FI, Scaldaferrì F (2018) Dietary magnesium alleviates experimental murine colitis through upregulation of the transient receptor potential melastatin 6 channel. *Inflamm Bowel Dis* 24(10):2198–2210.
 32. Del Chierico F, Trapani V, Petito V, Reddel S, Pietropaolo G, Graziani C, Masi L, Gasbarrini A, Putignani L, Scaldaferrì F, Wolf FI (2021) Dietary magnesium alleviates experimental murine colitis through modulation of gut microbiota. *Nutrients* 13(12):4188. doi: 10.3390/nu13124188.
 33. Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M (2019) The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology* 27(4): 649–661.
 34. Weglicki WB (2012) Hypomagnesemia and inflammation: clinical and basic aspects. *Annu Rev Nutr* 32: 55–71.
 35. Lomer MCE, Wilson B, Wall CL (2023) British Dietetic Association consensus guidelines on the nutritional assessment and dietary management of patients with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet* 36(1):336–377

36. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJM (2000) Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 54: 514–521.
37. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J (2008) Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 24: 694–702.
38. Gilca-Blanariu GE, Trifan A, Ciocoiu M, Popa IV, Burlacu A, Balan GG, Olteanu AV, Stefanescu G (2022) Magnesium-A potential key player in inflammatory bowel diseases? *Nutrients* 14:1914. doi: 10.3390/nu14091914.
39. Gilca-Blanariu GE, Trifan A, Ciocoiu M, Popa IV, Burlacu A, Balan GG, Olteanu AV, Stefanescu G (2022) Magnesium-A potential key player in Inflammatory bowel diseases? *Nutrients* 14(9):1914. doi: 10.3390/nu14091914.
40. Hussien A, El-Moniem SA, Tawhid Z, Altonbary A (2022) Micronutrient deficiency among patients with ulcerative colitis. *Egypt J Intern Med* 34, 83. doi.org/10.1186/s43162-022-00171-3
41. Naser SA, Abdelsalam A, Thanigachalam S, Naser AS, Alcedo K (2014) Domino effect of hypomagnesemia on the innate immunity of Crohn's disease patients. *World J Diabetes* 5(4):527–535.
42. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ (2017) Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 376(26):2566–2578.
43. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R (2016) Bowel disorders. *Gastroenterology* 150: 1393–407.
44. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J (2016) Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes* 7(5):365–383.
45. คณะกรรมการผู้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนในประเทศไทย (2565) แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนในประเทศไทย พ.ศ. 2565 (Thailand IBS Guideline 2022). กรุงเทพฯ, พรินท์เอเบิ้ล, พิมพ์ครั้งที่ 1 ธ.ค. 2565. 96 หน้า.
46. Østgaard H, Hausken T, Gundersen D, El-Salhy M (2012) Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 5(6):1382–1390.
47. Roth B, Larsson E, Ohlsson B (2022) Poor intake of vitamins and minerals is associated with symptoms among patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 37(7):1253–1262.
48. Roth B, Larsson E, Ohlsson B (2022) Poor intake of vitamins and minerals is associated with symptoms among

- patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 37(7):1253–1262.
49. Harvey RF, Read AE (1973) Effects of oral magnesium sulphate on colonic motility in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 14(12):983–987.
 50. Mori H, Tack J, Suzuki H (2021) Magnesium oxide in constipation. *Nutrients* 13(2):421. doi: 10.3390/nu13020421
 51. สุพจน์ พงษ์ประสพชัย (2555) Pancreatitis. In: Clinical practice in gastroenterology 2nd edition, สุพจน์ พงษ์ประสพชัย, ทวีศักดิ์ แทนวันดี, สถาพร มานัสสถิตย์, eds. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 304–321
 52. Singh J, Wisdom DM (1995) Second messenger role of magnesium in pancreatic acinar cells of the rat. *Mol Cell Biochem* 149–150: 175–182.
 53. Yago MD, Manas M, Singh J (2000) Intracellular magnesium: transport and regulation in epithelial secretory cells. *Front Biosci* 5: D602–D618.
 54. Schick V, Scheiber JA, Mooren FC, Turi S, Ceyhan GO, Schnekenburger J, Sendler M, Schwaiger T, Omercevic A, Brandt Cv, Fluhr G, Domschke W, Krüger B, Mayerle J, Lerch MM. (2014) Effect of magnesium supplementation and depletion on the onset and course of acute experimental pancreatitis. *Gut* 63(9):1469–1480.
 55. Wisdom DM, Salido GM, Baldwin LM, Singh J (1996) The role of magnesium in regulating CCK-8-evoked secretory responses in the exocrine rat pancreas. *Mol Cell Biochem* 154: 123–132.
 56. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Daveau M, Gueux E, Linard C, Rock E, Lebreton J, Mazur A, Rayssiguier Y (2000) Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1501:91–98.
 57. Aletaha N, Hamid H, Alipour A, Ketabi Moghadam P (2022) Magnesium sulfate for prevention of post-ERCP-pancreatitis: A randomized controlled trial. *Arch Iran Med* 25(3):148–154.
 58. Al-Fartusie F, Farhan M, Al-Bairmani H, Nabil N, Aldhaheeri M, Al-Temimi R (2022) Estimation of some vital trace elements in patients with acute pancreatitis: A case-control study. *Braz J Pharm Sci* 58: e20639. doi:10.1590/s2175-97902022e20639
 59. Edmondson HA, Berne CJ, Homann RE Jr, Wertman M (1952) Calcium, potassium, magnesium and amylase disturbances in acute pancreatitis. *Am J Med* 12:34–42.
 60. Krzewicki J (1998) Clinical study on magnesium and calcium level in the blood during the acute pancreatitis. *Magnes Res* 11:19–23.
 61. Ryzen E, Rude RK (1990) Low intracellular magnesium in patients with acute pancreatitis and hypocalcemia. *West J Med* 152:145–148.

62. Liamis G, Gianoutsos C, Elisaf M (2001) Acute pancreatitis-induced hypomagnesemia. *Pancreatology* 1(1):74–76.
63. Crook MA, Hally V, Panteli JV (2001) The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 17:632–637.
64. Papazachariou IM, Martinez-Isla A, Efthimiou E, Williamson RC, Girgis SI (2000) Magnesium deficiency in patients with chronic pancreatitis identified by an intravenous loading test. *Clin Chim Acta* 302(1-2):145–54.
65. World Health Organization (WHO) (2019) Classification of diabetes mellitus. Geneva: April. <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
66. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี และ สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย (2566) แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566. กรุงเทพฯ, บริษัท ศรีเมืองการพิมพ์ จำกัด: 263 หน้า
67. Gandasi NR, Yin P, Riz M, Chibalina MV, Cortese G, Lund PE, Matveev V, Rorsman P, Sherman A, Pedersen MG, Barg S (2017) Ca²⁺ channel clustering with insulin-containing granules is disturbed in type 2 diabetes. *J. Clin. Investig* 127:2353–2364.
68. Günther T (2010) The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnesium Res* 23: 5–18.
69. Trexler AJ, Taraska JW (2017) Regulation of insulin exocytosis by calcium-dependent protein kinase C in beta cells. *Cell Calcium* 67:1–10.
70. Gilon P, Chae HY, Rutter GA, Ravier MA (2014) Calcium signaling in pancreatic β -cells in health and in type 2 diabetes. *Cell Calcium* 56(5):340–361.
71. Muoio DM, Newgard CB (2008) Mechanism of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9(3):193–205.
72. Nikolic I, Leiva M, Sabio G (2020) The role of stress kinases in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 16(12):697–716.
73. Moon DO (2023) NADPH Dynamics: Linking insulin resistance and β -cells ferroptosis in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 25(1):342. doi: 10.3390/ijms25010342.
74. Hubbard SR (1997) Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *EMBO J* 16: 5572–5581.
75. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH (2016) Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes* 65(1):3–13.
76. Suarez A, Pulido N, Casla A, Casanova B, Arrieta FJ, Rovira A (1995) Impaired tyrosinekinase activity of muscle insulin

- receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia* 38: 1262–1270.
77. Volpe SL (2008) Magnesium, the metabolic syndrome, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr* 48: 293–300.
 78. Humphries S, Kushner H, Falkner B (1999) Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic Black Americans. *Am J Hypertens* 12:747–756
 79. Shamnani G, Bhartiy SS, Jiwane R, Gupta V, Verma N, Verma D (2020) Correlation of serum magnesium with insulin resistance in north indian adult population. *Curr Diabetes Rev* 16(3):254–261.
 80. Lima MdeL, Cruz T, Rodrigues LE (2009) Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome—evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 83:257–262
 81. Pitliya A, Vasudevan SS, Batra V, Patel MB, Desai A, Nethagani S, Pitliya A (2023) Global prevalence of hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus - a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine* 30. doi: 10.1007/s12020-023-03670-7
 82. Kuppusamy S, Dhanasinghu R, Sakthivadivel V, Kaliappan A, Gaur A, Balan Y, Tadi LJ, Sundaramurthy R (2022) Association of serum magnesium with insulin indices in patients with type 2 diabetes mellitus. *Maedica (Bucur)* 17(3):596–601.
 83. Pilchova I, Klacanova K, Tatarkova Z, Kaplan P, Racay P (2017) The involvement of Mg^{2+} in regulation of cellular and mitochondrial functions. *Oxid Med Cell Longev* 2017:6797460. doi: 10.1155/2017/6797460.
 84. Molnes J, Teigen K, Aukrust I, Bjørkhaug L, Søvik O, Flatmark T, Njølstad PR (2011) Binding of ATP at the active site of human pancreatic glucokinase–nucleotide-induced conformational changes with possible implications for its kinetic cooperativity. *FEBS J* 278:2372–2386
 85. Zhao M, Feng R, Shao D, Liu S, Lei M, Wang H, Sun X, Guo F, Hu H, Kameyama M, Hao L (2015) Mg^{2+} -dependent facilitation and inactivation of L-type Ca^{2+} channels in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Sci*. 2015 Nov;129(3):143–149.
 86. Zhang J, Berra-Romani R, Sinnegger-Brauns MJ, Striessnig J, Blaustein MP, Matteson DR (2007) Role of Cav1.2 L-type Ca^{2+} channels in vascular tone: effects of nifedipine and Mg^{2+} . *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H415–H425
 87. Brill E, Khadge S, Fabiano A, Zambito Y, Williams T, Tarantino G (2018) Magnesium bioavailability after administration of Sucrosomial® magnesium: results of

- an ex-vivo study and a comparative, double-blinded, cross-over study in healthy subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22; 1843–1851.
88. Shimaoka T, Wang Y, Morishima M, Miyamoto S, Ono K (2015) Hypomagnesemic down-regulation of L-type Ca^{2+} channel in cardiomyocyte as an arrhythmogenic substrate in rats. *Pathophysiology* 22:87–93.
 89. Atwater I, Frankel BJ, Rojas E, Grodsky GM. Beta cell membrane potential and insulin release; role of calcium and calcium:magnesium ratio. *Q J Exp Physiol* 68:233–245
 90. Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, Jeevanantham V, Monk RD (2006) Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 38(5):1320–1322.
 91. Van Laecke S, Caluwe R, Huybrechts I, Nagler EV, Vanholder R, Peeters P, Van Vlem B, Van Biesen W (2017) Effect of magnesium supplements on insulin secretion after kidney transplantation: A randomized controlled trial. *Ann Transplant* 22:524–531.
 92. Ali SA, Engell AE, Lind BS, Jørgensen HL (2024) Dysmagnesemia as a predictor of developing diabetic levels of hemoglobin A1c. *Scand J Clin Lab Invest* 16:1–6. doi: 10.1080/00365513.2024.2303707
 93. Dong JY, Xun P, He K, Qin L-Q (2011) Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: Meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 34;2116–2122.
 94. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S (2004) Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 27: 59–65, 2004.
 95. Veronese N, Dominguez LJ, Pizzol D, Demurtas J, Smith L, Barbagallo M (2021) Oral magnesium supplementation for treating glucose metabolism parameters in people with or at risk of diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 13;4074.
 96. Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ (2022) Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity, and Metabolic Syndrome. *Nutrients* 14(3):714. doi: 10.3390/nu14030714.
 97. Guerrero-Romero F, Rascon-Pacheco RA, Rodriguez-Moran M, de la Pena JE, Wacher N (2008) Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *Eur J Clin Invest* 38:389–396.
 98. Reis MA, Reyes FG, Saad MJ, Velloso LA (2000) Magnesium deficiency modulates the insulin signaling pathway in liver but not muscle of rats. *J Nutr* 130: 133–138.
 99. Curiel-Garcia JA, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F (2008) Hypomagnesemia and mortality in patients with

- type 2 diabetes. *Magnesium Res* 21: 163–166.
100. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F (2003) Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: A randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 26;1147–1152.
 101. Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE, Hernández-Ronquillo G, Rodriguez-Morán M (2015) Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab* 41(3):202–207.
 102. พูลชัย จรัสเจริญ วิทยา (2555) Non-alcoholic fatty liver disease. In: Clinical practice in gastroenterology 2nd edition, สุพจน์ พงษ์ประสบชัย, ทวีศักดิ์ แทนวันดี, สถาพร มานัสสถิตย์, eds. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
 103. Grander C, Grabherr F, Tilg H (2023) Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res* 119(9):1787–1798.
 104. Schnabl B, Kweon YO, Frederick JP, Wang XF, Rippe RA, Brenner DA (2001) The role of smad3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 34:89–100.
 105. Sui M, Jiang X, Chen J, Yang H, Zhu Y (2018) Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by regulating ferroptosis signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 106:125–133.
 106. Rodriguez-Hernandez H, Cervantes-Huerta M, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F (2010) Oral magnesium supplementation decreases alanine aminotransferase levels in obese women. *Magnesium Res* 23: 90–96.
 107. Emamat H, Ghalandari H, Totmaj AS, Tangestani H, Hekmatdoost A (2021) Calcium to magnesium intake ratio and non-alcoholic fatty liver disease development: a case-control study. *BMC Endocr Disord* 21(1):51. doi: 10.1186/s12902-021-00721-w.
 108. Lu L, Chen C, Li Y, Guo W, Zhang S, Brockman J, Shikany JM, Kahe K (2022) Magnesium intake is inversely associated with risk of non-alcoholic fatty liver disease among American adults. *Eur J Nutr* 61(3):1245–1254.
 109. Turecky L, Kupcova V, Szantova M, Uhlíkova E, Viktorinova A, Czifrusz A (2006) Serum magnesium levels in patients with alcoholic and non-alcoholic fatty liver. *Bratislavske Lekarske Listy* 107: 58–61.
 110. Yu YC, Paragomi P, Wang R, Liang F, Luu HN, Behari J, Yuan JM (2023) High serum magnesium is associated with lower risk

of hepatocellular carcinoma among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Cancer* 129(15):2341–2347.

111. Aktary ML, Eller LK, Nicolucci AC, Reimer RA (2020) Cross-sectional analysis of the health profile and dietary intake of a sample of Canadian adults diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease. *Food Nutr Res* 64. doi: 10.29219/fnr.v64.4548. eCollection 2020.
112. Tukiendorf A, Rybak Z (2004) New data on ecological analysis of possible relationship between magnesium in drinking water and liver cancer. *Magnes Res* 17:46–52.

ภาคผนวก 1

เอนไซม์ที่มี Mg^{2+} เป็นโคแฟกเตอร์หรือเป็นตัวกระตุ้น

1. เอนไซม์ในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

1. endonuclease
2. DNA polymerase
3. DNA ligase
4. helicase
5. glycosylases

2. เอนไซม์ในกระบวนการจำลองตัวเองของดีเอ็นเอ

1. helicase
2. primase
3. DNA polymerase
4. ligase
5. telomerase

3. เอนไซม์ในกระบวนการซ่อมแซมอาร์เอ็นเอ

1. polynucleotide kinase-phosphatase (Pnkp)
2. RNA ligase 1
3. tRNA-specific nuclease

4. เอนไซม์ในกระบวนการไกลโคไลซิส และการหายใจระดับเซลล์

1. Phosphofructokinase
2. citrate synthase
3. citrate lyase
4. isocitrate dehydrogenase (NAD(+))
5. isocitrate dehydrogenase (NADP(+))
6. extra-mitochondrial citrate synthase
7. aconitase
8. glucokinase
9. succinate dehydrogenase
10. fumarate hydratase
11. α -ketoglutarate dehydrogenase

12. malate dehydrogenase
13. glutamate-oxaloacetate transaminase
14. hexokinase2
15. Mannosylfructose-phosphate synthase
16. Mannosylfructose-phosphate phosphatase
17. 1,5-anhydro-D-fructose dehydratase
18. Fructose-1,6-biphosphatase (FBP1)
19. Pyruvate kinase
20. Phosphofructokinase2 (PFK2)
21. Phosphonopyruvate hydrolase
22. Indolepyruvate decarboxylase
23. Phosphonopyruvate decarboxylase
24. Phosphopyruvate hydratase
25. Phosphosulfolactate synthase
26. 2-phosphosulfolactate phosphatase
27. Lactic dehydrogenase-A

5. เอนไซม์ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน

1. Carnitine palmitoyltransferase 1
2. Carnitine palmitoyltransferase 2
3. Carnitine acylcarnitine translocase
4. acetyl-CoA carboxylase1
5. Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase
6. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase
7. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase
8. Isolated long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
9. Benzoyl-CoA reductase
10. 3-hydroxybenzoyl-CoA reductase
11. 2-hydroxyphytanoyl-CoA lyase
12. Cholate--CoA ligase
13. 4-chlorobenzoate--CoA ligase
14. Trans-feruloyl-CoA synthase
15. [Butirosin acyl-carrier protein]--L-glutamate ligase
16. 3-(methylthio)propionyl--CoA ligase

17. (S)-citramalyl-CoA lyase
18. Isolated long-chain 3-ketothiolase
19. ketoacyl-CoA thiolase
20. Arachidonate 5-lipoxygenase
21. Lipoxygenase
22. palmityl-coenzyme A (CoA) synthetase,
23. acyl-CoA dehydrogenase
24. enoyl-CoA hydratase
25. β -hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
26. thiolase
27. 2,4-dienoyl-CoA reductase

6. เอนไซม์ในกระบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อ

1. inositol trisphosphate receptor
2. calmodulin
3. sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase
4. L-Type Ca^{2+} channel
5. Kir2.1
6. Kir2.2
7. kir3.1
8. Kir6.2

7. เอนไซม์ในกระบวนการขนส่งไอออน

1. Na^+/K^+ ATPase
2. L-Type Ca^{2+} channel
3. P-type H^+ -ATPase
4. P-type Cu^{2+} -ATPase
5. P-type Ca^{2+} -ATPase
6. P-type Zn^{2+} -ATPase
7. H^+/K^+ -ATPase

8. เอนไซม์ในกระบวนการระดับเซลล์อื่น ๆ

1. Adenylate cyclase
2. Creatinine Phosphokinase
3. 5-Phosphoribosylpyrophosphate synthetase
4. Uronate dehydrogenase

5. 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate reductoisomerase
6. 3-methylmalate dehydrogenase
7. Quinoprotein glucose dehydrogenase (PQQ, quinone)
8. Long-chain acyl-[acyl-carrier-protein] reductase
9. Formaldehyde dismutase
10. Nitrilotriacetate monooxygenase
11. Choline monooxygenase
12. Plasmamylethanolamine desaturase
13. Vanadium-dependent nitrogenase
14. Nitrogenase (flavodoxin)
15. Isoflavone 4'-O-methyltransferase
16. Macrocin O-methyltransferase
17. Demethylmacrocin O-methyltransferase
18. Geranyl diphosphate 2-C-methyltransferase
19. Indole-3-acetate O-methyltransferase.
20. 2-succinyl-5-enolpyruvyl-6-hydroxy-3-cyclohexene-1-carboxylic-acid synthase
21. Sulfoacetaldehyde acetyltransferase
22. Diglucosyl diacylglycerol synthase (1,2-linking)
23. Hyaluronan synthase
24. Mannosyl-3-phosphoglycerate synthase
25. Digalactosyldiacylglycerol synthase
26. Alpha,alpha-trehalose synthase
27. Mannosylfructose-phosphate synthase
28. Soyasapogenol glucuronosyltransferase.
29. N-acetylglucosaminyl-diphospho-decaprenol L-rhamnosyltransferase
30. Phosphatidyl-myo-inositol alpha-mannosyltransferase
31. Phosphatidyl-myo-inositol dimannoside synthase
32. Decaprenyl-phosphate phosphoribosyltransferase
33. Beta-ribofuranosylphenol 5'-phosphate synthase
34. Undecaprenyl-diphosphooligosaccharide--protein glycotransferase
35. Squalene synthase
36. Phosphoglycerol geranylgeranyltransferase

37. Geranylgeranyl-glycerol-phosphate geranylgeranyltransferase.
38. Protein farnesyltransferase
39. Chlorophyll synthase
40. Chrysanthemyl diphosphate synthase
41. (2Z,6E)-farnesyl diphosphate synthase
42. Naringenin 8-dimethylallyltransferase
43. Hexaprenyl diphosphate synthase (geranylgeranyl-diphosphate specific)
44. 4-hydroxybenzoate geranyltransferase
45. Homogentisate phytyltransferase
46. Homogentisate geranylgeranyltransferase
47. Homogentisate solanesyltransferase
48. 2-acylphloroglucinol 4-prenyltransferase
49. 2-acyl-4-prenylphloroglucinol 6-prenyltransferase
50. Aminodeoxychorismate synthase
51. 2-amino-4-deoxychorismate synthase
52. Riboflavin kinase
53. ADP-specific phosphofructokinase
54. ADP-specific glucose/glucosamine kinase
55. 4-(cytidine 5'-diphospho)-2-C-methyl-D-erythritol kinase
56. N-acetylgalactosamine kinase
57. N-acetylhexosamine 1-kinase
58. Diacylglycerol kinase (CTP)
59. Maltokinase
60. FAD;protein FMN transferase
61. Aminoglycoside 2"-phosphotransferase
62. Acetate kinase
63. Propionate kinase
64. (5-(aminomethyl)furan-3-yl)methyl phosphate kinase
65. 2-amino-4-hydroxy-6-hydroxymethyldihydropteridine diphosphokinase
66. FAD synthase
67. 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate cytidyltransferase
68. UTP-monosaccharide-1-phosphate uridylyltransferase
69. Diguanylate cyclase

70. CDP-2,3-bis-(O-geranylgeranyl)-sn-glycerol synthase
71. Molybdopterin adenyltransferase
72. Molybdenum cofactor cytidyltransferase
73. Pseudaminic acid cytidyltransferase
74. Holo-[acyl-carrier-protein] synthase
75. Phosphatidylcholine synthase
76. Archaetidylinositol phosphate synthase
77. Selenide, water dikinase
78. Alpha-glucan, water dikinase
79. [Tyrosine 3-monooxygenase] kinase
80. Molybdopterin molybdotransferase
81. Alkaline phosphatase
82. Phosphatidate phosphatase
83. Sucrose-phosphate phosphatase
84. Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase
85. Mannosyl-3-phosphoglycerate phosphatase
86. 2-phosphosulfolactate phosphatase
87. Pyridoxal phosphatase
88. Phosphoethanolamine/phosphocholine phosphatase
89. Lipid-phosphate phosphatase
90. Mannosylfructose-phosphate phosphatase
91. Pseudouridine 5'-phosphatase
92. FMN hydrolase.
93. 5-amino-6-(5-phospho-D-ribitylamino)uracil phosphatase
94. Cyclic-guanylate-specific phosphodiesterase
95. Geranyl diphosphate diphosphatase.
96. Ribonuclease D.
97. Type II site-specific deoxyribonuclease.
98. CC-preferring endodeoxyribonuclease.
99. T(4) deoxyribonuclease II.
100. Alpha-galactosidase.
101. UDP-N,N'-diacetyl(bacillosamine 2-epimerase (hydrolyzing)).
102. GTP cyclohydrolase IIa.

103. dCTP deaminase (dUMP-forming)
104. tRNA(Ala)(adenine(37)) deaminase
105. 8-oxo-dGTP diphosphatase
106. XTP/dITP diphosphatase
107. Dihydroneopterin triphosphate diphosphatase
108. 3D-(3,5/4)-trihydroxycyclohexane-1,2-dione acylhydrolase (decyclizing)
109. Phosphonoacetaldehyde hydrolase
110. 3-dehydro-L-gulonate-6-phosphate decarboxylase
111. 3-hexulose-6-phosphate synthase.
112. 3,4-dihydroxy-2-butanone-4-phosphate synthase
113. Geosmin synthase
114. 1,5-anhydro-D-fructose dehydratase
115. o-succinylbenzoate synthase
116. Copal-8-ol diphosphate hydratase
117. Gluconate/galactonate dehydratase
118. L-talarate dehydratase
119. Aristolochene synthase
120. 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase
121. (+)-delta-cadinene synthase
122. Abieta-7,13-diene synthase
123. Germacradienol synthase
124. Germacrene-A synthase
125. Amorpha-4,11-diene synthase
126. S-linalool synthase
127. R-linalool synthase
128. Isoprene synthase
129. Terpentetriene synthase
130. Epi-isozizaene synthase
131. Alpha-bisabolene synthase
132. Epi-cedrol synthase
133. Elisabethatriene synthase
134. (S)-beta-bisabolene synthase
135. Gamma-humulene synthase

136. (+)-cubenene synthase
137. (+)-epicubenol synthase
138. Presilphiperfolanol synthase
139. (+)-germacrene D synthase
140. Alpha-guaiene synthase
141. 5-epi-alpha-selinene synthase
142. Cubebol synthase
143. Delta-guaiene synthase
144. Avermitilol synthase
145. Bicyclogermacrene synthase
146. 7-epi-sesquithujene synthase
147. Sesquithujene synthase
148. (-)-sabinene synthase
149. Terpinolene synthase
150. Gamma-terpinene synthase
151. 2-methylisoborneol synthase
152. Beta-copaene synthase
153. Sclareol synthase
154. Cyclooctat-9-en-7-ol synthase
155. Cembrene C synthase
156. Nephthenol synthase
157. Cembrene A synthase
158. Pentamethylcyclopentadecatrienol synthase
159. Delta-selinene synthase
160. 7-carboxy-7-deazaguanine synthase
161. Phosphosulfolactate synthase
162. 2-C-methyl-D-erythritol 2,4-cyclodiphosphate synthase
163. Xylose isomerase
164. Isopentenyl-diphosphate Delta-isomerase
165. Isochorismate synthase
166. Syn-copalyl-diphosphate synthase
167. Terpentadienyl-diphosphate synthase
168. Halimadienyl-diphosphate synthase

169. Glutathionylspermidine synthase
170. Trypanothione synthase.
171. Gamma-glutamylanilide synthase
172. Lipoate--protein ligase
173. N-(5-amino-5-carboxypentanoyl)-L-cysteinyl-D-valine synthase
174. Cyanophycin synthase (L-aspartate-adding)
175. Cyanophycin synthase (L-arginine-adding)
176. N(2)-citryl-N(6)-acetyl-N(6)-hydroxylysine synthase
177. Aerobactin synthase
178. UDP-N-acetylmuramate L-alanyl-gamma-D-glutamyl-meso-2,6-diaminoheptanedioate ligase
179. L-alanine--L-anticapsin ligase.
180. Adenosylcobyrinic acid synthase (glutamine-hydrolyzing)
181. Acetone carboxylase
182. 2-oxoglutarate carboxylase
183. Ethylenediaminetetraacetate monooxygenase
184. UDP-GlcNAc:ribose N-acetylglucosaminyltransferase
185. Fucokinase
186. Glycerate 2-kinase
187. Cardiolipin synthase (CMP-forming)
188. Aryldialkylphosphatase
189. Diisopropyl-fluorophosphatase
190. UDP-sugar diphosphatase
191. Diadenosine hexaphosphate hydrolase (ATP-forming)
192. 5-guanidino-2-oxopentanoate decarboxylase
193. Diaminobutyrate decarboxylase

เอกสารอ้างอิง

1. Bairoch A (2000) The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res.* 28:304–305.
2. Caspi R, Altman T, Dreher K, Fulcher CA, Subhraveti P, Keseler IM, Kothari A, Krummenacker M, Latendresse M, Mueller LA, Ong Q, Paley S, Pujar A, Shearer AG, Travers M, Weerasinghe D, Zhang P, Karp PD (2012) The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res* 40: D742–D753.

ภาคผนวก 2

ปริมาณ Mg^{2+} ในอาหารปริมาณ 100 กรัม

อาหาร	ปริมาณ Mg^{2+} (มิลลิกรัม)
สาหร่ายเกลียวทอง, แห้ง	422
เมล็ดพืชทองอบแห้ง	385
กุ้งทะเลแห้ง	309
งาขาว	299
อัลมอนต์	282
สมอพิเภก	263
กะปิกุ้ง, คุณภาพดี	256
เมล็ดมะม่วงหิมพานต์แห้ง	245
ถั่วเหลืองผง	236
ถั่วเน่า	232
ดาร์กช็อกโกแลต (70-85%)	228
เต้าหู้พวง	226
ถั่วเหลืองแห้ง	219
งาดำ	216
ถั่วลิสงคั่ว	214
ลูกท้อ	207
ลูกหว่า	198
หอยขม	196
ถั่วขาว	190
ดาร์กช็อกโกแลต (60-69%)	176
ถั่วดำ	171
ผักพุม (ผักหวานป่า)	141
สมอไทย	122
ใบและยอดสะเดา	118
ผลมะเมาะ	115
เต้าหู้ขาว	115
สะตอ	111

ถั่วเขียว	108
ปลาแมคเคอเรล	97
ใบยอ	93
หอยลาย	89
ผักโขม	87
ปลาร้าดิบ (แจ่วบอง)	86
ถั่วแระ	86
หอยแมลงภู่	80
ถั่วปากอ้า	76
ปลาช่อน	72
ข้าวเหนียวดำ	71
อกไก่	69
มะเตี๋ยแห้ง	68
ใบส้มแป้น	67
กล้วย	66
ใบโหระพา, ใบ	66
ปลาทูน่า	64
ลูกเหริยง	64
ใบกระเพรา, ใบ	63
ปลาลำลี่	63
ข้าวกล้อง	59
หอยแครง	58
กระเจี๋ยเขียว	57
ใบแมงลัก, ใบ	56
นมผงปรุงแต่ง, กลิ่นรสต่าง ๆ	56
ปุนีม (ปูทะเล), ทั้งตัว	54
ผักหนาม	54
ปลาทู	54
ปลากระพง	53
มะเขือพวง	53
หอยแครง	52
ปลาสดแห้ง	50
ลูกเตี๋ย	50

ผักหวานบ้าน	49
กุ้งแซบววย	48
นมถั่วเหลือง	47
ปลาจ่อม	47
กุ้งฝอยน้ำจืด	45
มะกอกป่า	45
ผักคื่นช่าย	45
หอยพัด หรือ หอยเชลล์	44
ลูกพรุนอบแห้ง	44
กุ้งก้ามกราม	44
กล้วยนางพญา, สุก	43
ผักกูด	42
ส้มตำไทย	41
ทอดมันปลา	41
ขนมปังโฮลวีท	41
มะพร้าวอ่อน	40
มันฝรั่งทอด	40
เผือกชุบแป้งทอด	39
ข้าวโพด, พันธุ์ข้าวเหนียว	39
ชะอม	39
ปลาแซลมอน	37
ถั่วเลนทิล	36
หอยนางรม	36
ข้าวสาลี	32
ปลาโอ	30.76
ยอดฟักแม้ว	29.4
ปลาเก๋า	27.82
กล้วย	27
ผักคะน้า	20

เอกสารอ้างอิง

กลุ่มวิจัยอาหารเพื่อโภชนาการ สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข (2553) ปริมาณแมกนีเซียมและสังกะสีในอาหาร. (<https://nutrition2.anamai.moph.go.th/th>)

ดัชนี

ก

กรดต้านโพรงลำไส้	22	กลูเอ็น3	51
กรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก	3	กาบา	52
กรดไรโบนิวคลีอิก	3	การขนส่งแบบใช้พลังงานทุติยภูมิ	22
กระดูก	18	การขนส่งออสอนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์	5
กระดูกงอก	133	การคลายตัวของหลอดเลือด	87
กระดูกอ่อนผิวข้อข้อ	133	การจำลองตัวเองของ DNA	5
กระบวนการก่อรูปกระดูก	126	การซ่อมแซม DNA	5
กระบวนการซ่อมแซม DNA	4	การซ่อมแซมการเข้าคู่กันของนิวคลีโอไทด์ที่ผิด	4
กระบวนการแปลรหัส	5	การซ่อมแซมด้วยการตัดนิวคลีโอไทด์	4
กระบวนการไกลโคลิซิส	5	การซ่อมแซมด้วยการตัดเบส	4
กระเพาะอาหาร	145	การซ่อมสร้างหลอดเลือด	112
กล้ามเนื้อกะบังลม	107	การดำเนินกิจกรรมประจำวัน	128
กล้ามเนื้อยึดระหว่างซี่โครงชั้นนอก	107	การดูดซึม Mg^{2+} ในลำไส้	20
กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด	108	การตายอย่างเป็นระบบของเซลล์	5, 7
กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด	86	การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง	70
กลุ่มอาการบาร์เตอร์ชนิดที่ 1	38	การทำงานขั้นสูงของสมอง	50
กลุ่มอาการบาร์เตอร์ชนิดที่ 2	38	การบวมของชั้นเยื่อหุ้มหลอดเลือด	112
กลุ่มอาการบาร์เตอร์ชนิดที่ 3	38	การปวดเรื้อรัง	52
กลุ่มอาการบาร์เตอร์ชนิดที่ 4	39	การฟื้นตัวของเส้นใยกล้ามเนื้อ	110
กลูโคโคเคนส	158	การย่อยสลายโปรตีนกล้ามเนื้อ	129
กลูโคส-6-ฟอสเฟต	158	การยึดกันของเซลล์	5
กลูตาไรออนรีดักเทส	6	การสังเคราะห์โปรตีน	5
กลูตาไรโอน	6	การสังเคราะห์โปรตีนกล้ามเนื้อ	129
กลูตาไรโอเอสเทอราสเฟอรัส	6	การสั้นลงของเทโลเมียร์	7
กลูตามิต	50, 61	การหดเกร็งของหลอดเลือด	112
กลูเอ็น1	50	การหดตัวของกล้ามเนื้อ	5
กลูเอ็น2	51	การหดตัวของหลอดเลือด	86
		การหายใจระดับเซลล์	5

การอักเสบ	6
การอักเสบทั่วร่างกาย	6
กาแลนตามีน	56
เกลือสปา	43
โกรทแฟกเตอร์	37
โกลเมอรูลัส	23
โกลเบนคลาไมด์	161

ค

คลอดิน	20
คลื่นไมเกรน	67
ความจำ	53
ความจำเสื่อม	54
ความชรา	7
ความดันสูงสุดขณะหายใจเข้าทางปาก	119
ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ	85
คอร์เอ	8
คอหอย	145
ค่าครึ่งชีวิต	8
ค่าเฉลี่ยระดับ Mg^{2+} ในพลาสมาของคนไทย	17
คาร์โบพลาคิน	39
ค่าระดับความตื้อต่ออินซูลิน	162
เคซีเอ็นคิว2	70
เคซีเอ็นคิว3	70
เคลื่อนไหวช้า	58, 60
เคไออาร์2.1	86
แคลมาไกต์	9
โคแฟกเตอร์	3
โครงสร้างลำดับที่สาม	4, 5
โคเอนไซม์	3

จ

เจริญม์	20
---------	----

ช

ชะลอวัย	8
ชักเกร็ง	70
ชักเกร็งกระตุกทั้งตัว	71
ชักตัวอ่อน	70
ชักผวาในเด็ก	72
ชักสะดุ้ง · 70	
ชั้นของเหลวบนเยื่อบุทางเดินหายใจ	118

ซ

ซึบสแตนท์เทียนในกราฟาคอมแพกทา	58
ซิสพลาติน	39
ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส	6
เซโรโทนิน	68
เซลล์กัลวานิก	10
เซลล์แก่	7
เซลล์แก่ก่อนเวลาอันควร	7
เซลล์คุมจังหวะ	83
เซลล์แพนครีเอติก สเตลเลต	154
เซลล์แมสต์	109
เซลล์ออสติโอคลาสต์	126
เซลล์ออสติโอไซต์	126
เซลล์ออสติโอ بلاสต์	126
เซลล์เฮปปาติก คิวเฟอร์เซลล์	164
เซลล์เฮปปาติก สเตลเลต	164
ไซคลินดีเพน เเดนทีโคเนส5	26
ไซโคลสปอริน เอ	39
ไซโนเอเตรียลโนด	83
ไซลิทิล บลู	9

ด

ดัชนีการยึดเหนี่ยวกับโมเลกุลน้ำ	2
ดัชนีมวลกาย	28
ดีลไทอะเซม	91
ดีเกลือฝรั่ง	43
ดีเอ็นเอพอลิเมอเรส	4
ดีเอ็นเอไลเกส	4
ดีเอ็นเอออกซิเดชัน	5
ดีเอ็นเอออกซิเดชัน	5
คูโอดินัม	20
เดกซ์แทรน ซัลเฟต โซเดียม	151
โดนิพีซิล	56
โดปามีน	54, 58

ต

ต่อน้ำลาย	145
ตอร์ซาด เดอปวงต์	92
ตะคริว	137
ตัวรับกาบา _A	52
ตัวรับกาบา _B	52
ตัวรับซัลโฟนิลยูเรีย 1	158
ตัวรับไดไฮโดรไพรีดีน	127
ตัวรับเบต้าอะดรีเนอร์จิก ชนิดที่ 2	112
ตัวรับมัสคารินิก ACh ชนิดที่ 3	112

ท

ทวารหนัก	145
ทาโครลิมีส	39
ทางเดินอาหาร	145
ทีอาร์เอ็นเอ	5
ทูนิกา อินทิมา	86
ทูเมอร์เนกโครซิสแฟกเตอร์	7
เทโลเมอเรส	7

ไททัน เยลโล	9
-------------	---

น

น้ำตาลในเลือดสูง	37
น้ำร่วมสมองและไขสันหลัง	50
นิคเคิล	8
นิวคลีโอไทด์	3
นิวเคลียร์แฟกเตอร์แคปป่าบี	6
นิวเคลียร์แมกเนติก เรโซแนนซ์ ไมโครสโคปี	11
ไนตรัส ออกไซด์	10
ไนตริกออกไซด์ ซินเทส	87
ไนโตรกลีเซอริน	89

บ

บิฟิโดแบคทีเรีย	150
บิสฟอสโฟเนต	131
บีซีแอล-2	7
บีซีแอล-เอกซ์แอล	7
บีตา-ซีรีเตส	56, 57
เบซิลแกงเกลีย	54, 68
เบต้าเซลลูลัมเหลว	160
เบต้า-ออกซิเดชัน	5
แบบโครงสร้างแบบบี	4
โบว์แมนแคปซูล	23
ไบคาร์บอเนต	23

ป

ปฏิกิริยาซาฟอนนิฟิเคชัน	35, 156
ปริมาณ Mg ²⁺ อ้างอิงที่ควรได้รับต่อวัน	16
ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวัน สำหรับคนไทย	16

ปริมาตรอะตอม	2
ปวตศิระษะไมเกรน	65
โปรตีนโอไกลแคนส์	133
โปรตีนตัวรับโปรตีนฟาส	7
โปรตีนตัวรับอินซูลิน	158
โปรตีนเบรฟ	147
โปรตีนเปอร์ออกซิเดชัน	5
โปรตีนพรีเคอร์เซอร์อะไมลอยด์	57
โปรตีนฟาส	7
โปรตีนอะไมลอยด์-เบต้า	56, 57
โปรตีนเอ็มซีแอล-1	7
โปรตีนเอสแอลซี 41 เอ 1	60
โปรตีนโอวัลบูมิน	114

ผ

ผนังลำไส้ฝ่อ	35, 36
ผลึกแคลเซียมไฮดรอกซีอะพาไทต์	126
ผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์	27

พ

พลังงานไฮเดรชัน	2
พาราไทรอยด์ฮอร์โมน	22, 34
โพพรานอลอล	66
ไพโรฟอสเฟต	97

พ

ฟลูออเรสเซนซ์	10
ฟาสต์ บลู บีจี	9
ฟูโซแบคทีเรียม	148
เพทูอิน-เอ	97
ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์-23	22

ภ

ภาวะ Ca^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ	33
ภาวะ K^+ ในเลือดต่ำกว่าปกติ	33
ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดต่ำกว่าปกติ	33
ภาวะ Mg^{2+} ในเลือดสูงกว่าปกติ	42
ภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด	72
ภาวะไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์	164
ภาวะครรภ์เป็นพิษ	43, 92
ภาวะเครียดออกซิเดชัน	4, 5
ภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด	97
ภาวะซึมเศร้า	34
ภาวะดีต่ออินซูลิน	160
ภาวะตับอ่อนอักเสบ	154
ภาวะตับอักเสบเรื้อรัง	164
ภาวะบกพร่องทางการสื่อความ	34
ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย	135
ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยชนิดปฐมภูมิ	135
ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยทุติยภูมิ	135
ภาวะลมคั่งในปอดมาก	115
ภาวะเลือดเป็นกรด	37
ภาวะเลือดเป็นกรดจากหลอดเลือดส่วนต้น	37
ภาวะสมองขาดเลือด	51
ภาวะสมองขาดเลือดปานกลาง	64
ภาวะสมองขาดเลือดไม่รุนแรง	64
ภาวะสมองขาดเลือดรุนแรง	64
ภาวะสับสนเฉียบพลัน	34
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	34, 91
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรง	34
ภาวะเอ็กโซโททอกซิกซิตี	61
โภชนาการ	16

ม

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	145
มัสเซล ริง ฟิงเกอร์ 1	129
มัสเซล อะโทรฟี เอฟ-บ็อกซ์	129
มาลอนไดแอลดีไฮด์	6
เม็ดเลือดขาวชนิดทีเอช17	150
เมทริกซ์ กลา โปรตีน	97
เมทริกเมทัลโลโปรตีนเนส	88
เมทิลไทมอล บลู	9
เมทิลเฟนิเดต	55
เมโทพรอลอล	66
แมก-ฟูรา 2	10
แมก-อินโด	10
แมคโครเฟจ	7
แมสสเปคโตรมิเตอร์	8
ไมเกรนที่ไม่มีอาการนำมาก่อน	65
ไมเกรนร่วมกับมีอาการนำมาก่อน	65

ย

ยากระตุ้น β 2AR ชนิดออกฤทธิ์สั้น	113
ยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ซีโอเอ็มที	59
ยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์เอ็มเอโอ-บี	59
ยาคิวินิน	138
ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	136
ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูด	113
ยาซิทูซิแมบ	146, 148
ยาดอร์นาส อัลฟา	119
ยาด้านมีสคารินิคชนิดออกฤทธิ์ยาว	116
ยาด้านเศร้าากลุ่มไตรไซคลิก	68
ยาด้านเศร้าเอสเอสอาร์ไอ	68
ยาถ่าย	43
ยาเบต้าบล็อกเกอร์	90
ยาพานิทูมูแมบ	146

ยายับยั้งการหลังกรด	36
ยาระบาย	43
ยาละลายลิ่มเลือด	62
ยาเวมูราเฟนิบ	147
ยาสวน	43

ร

ระดับพลาสมาเกลือโคสขณะอดอาหารตอนเช้า	157
ระบบทางเดินอาหาร	145
ระบบประสาท	50
ระบบประสาทส่วนกลาง	50
ระบบประสาทส่วนปลาย	50
ราฟาไมซิน	39
โรคกระดูกพรุน	130
โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ	130
โรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ	130
โรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน	130
โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง	53
โรคข้อเสื่อม	132
โรคความดันโลหิตสูง	28
โรคโครห์น	35, 149
โรคจิตเภท	43
โรคซิสติก ไฟโบรซิส	117
โรคซึมเศร้า	28, 43, 67
โรคตับอ่อนอักเสบ	35
โรคไตเรื้อรัง	44, 99
โรคถุงลมโป่งพอง	115
โรคในผู้สูงอายุ	7
โรคเบาชนิดผสม	157
โรคเบาหวาน	6, 28, 37, 156
โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์	157

โรคเบาหวานชนิดที่ 1	157	ลำไส้เล็ก	145
โรคเบาหวานชนิดที่ 2	157	ลำไส้ใหญ่	145
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	115	ลิปิดเปอร์ออกซิเดชัน	5
โรคพาร์กินสัน	6, 52, 57	ลิโวโดปา	59
โรคพิษสุราเรื้อรัง	35	ลูปไตยูเรติก	39
โรคมะเร็ง	6	เลวี บอดี	59
โรคไมเกรน	1, 65	และอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต	3
โรคลมชัก	70		
โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง	149	ว	
โรคลำไส้แปรปรวน	151	วงจรรังวล	54
โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง	35, 149	วัฏจักรเครบส์	5
โรคสมาธิสั้น	52, 54	วาสคูลาร์ เอนโดทีเลียล โกรท แฟคเตอร์	147
โรคหลอดเลือดสมอง	115	วิถีภายนอกเซลล์	7
โรคหลอดเลือดอักเสบเรื้อรัง	115	วิถีภายในเซลล์	7
โรคหลอดเลือดแดงแข็ง	88	วิธีการวัดความเข้มข้นของสี	9
โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี	88	วิธีโพเทนซิโอเมตริก	11
โรคหลอดเลือดสมอง	61	เวนท์ริลเทกเมนทัล	54
โรคหลอดเลือดสมองตีบ	6	เวอร่าปามิล	91
โรคหอบหืด	111		
โรคอัลไซเมอร์	6	ศ	
โรคอัลไซเมอร์	53, 56	ศักยภาพฟ้าขณะพัก	53, 70
โรคอารมณ์สองขั้ว	43	ศักยภาพฟ้าทำงานของหัวใจ	83
โรคอีเอเอสที	40		
โรคเอตีเอส	40	ส	
โรคเอฟพีเอส	40	สเตรสส์ ไคเนส	160
โรคเอฟเอสเอสเอ็นซี	38	สมดุลของแมกนีเซียม	16
โรคเอสอีเอสเอเอ็มอี	40	สมองบาดเจ็บ	63, 67
โรคไออาร์เอส	40	สารก่อภูมิแพ้	111
โรคฮันติงตัน	53	สารชักนำ Mg ²⁺	11
ไรواسติกมีน	56	สารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง	52
		สารเอ็มพีดีพีพีลัส	58
ล		สารเอ็มพีทีพี	58
ลำไส้ตรง · 145		สารเอ็มพีพีลัส	58

เส้นใยอะไมลอยด์ 160

ท

หลอดไตขาขึ้นส่วนหนา 24

หลอดไตส่วนต้น 23

หลอดเลือดแดงนำเข้าโกลเมอรูลัส 37

หลอดหายใจฝอย 107

หลอดอาหาร 145

อ

อนุมูลออกซิเจนอิสระ 4

อวัยวะเสริมการย่อยอาหาร 145

ออสติโอโปรทีเจอร์ริน 97

อะเซทิลีน 10

อะดีโนซีนไตรฟอสเฟต 21

อะตอมมิก แอปชอบชั้น สเปคโตรโฟโตมิเตอร์ 10

อะโท ม็อกซีทีน 55

อัลฟา-ซีครีเตส 56

อาการแข็งเกร็ง 58, 60

อาการเจ็บคั่นหน้าอก 88

อาการชักเกร็ง 128

อาการชักและเกรงตัว 34

อาการหอบหืดกำเริบ 110

อาร์อาร์เอ็นเอ 5

อาร์โอเอ็มเค 24

อาหารขยะ 18

อาหารอาหารแปรรูปสูง 18

อินซูลิน 28

อิมมูน เซ็คพอยต์ 147

อิเล็กโทรดสำหรับวัด Mg^{2+} 10

อี-3 ยูบิวิติน ไลเกส 129

อีจีทีเอ 9

อีพีเตอร์มอล โกรท แฟคเตอร์ 25, 40, 146

เอตรีโอเวนตริคิวลาร์โนด 83

เอนไซม์โปรตีเอส 61

เอนไซม์เอ็นโด นิวคลีเอส 61

เอนโดทอกซิน 151

เอนโดเทลิน คอนเวอร์ติง เอนไซม์ 87

เอนโดเทลิน1 86

เอนโดเทลินเอ 87

เอนโดนิวคลีเอส 4

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน 119

เอ็มอาร์เอ็นเอ 5

เอริโครม แบลค ที 9

เอส-6 ไคเนส 1 129

เอสตราไดออล 26

แอซิติลโคลีน 109

แอลฟา ไซนิวคลีอิน 58

ไอโซโทปกัมมันตรังสี 8

ไอโซโทปเสถียร 8

ไอเลียม 20

ไอวาคาฟเตอร์ 119

ฮ

ฮอร์โมนแคททีโคลามีน 6

ฮอร์โมนอินซูลิน 25

ฮิบโปแคมปัส 53

ฮิสตามีน 109

เฮฟาโตไซต์ โกรท แฟกเตอร์ 147

ไฮดรอลาซิน 93

4-อี ไปได้ โปรตีน1 129

5-อะมีโนซาลีไซลิก แอซิด 150

A

acetylcholine	109
acetylene	10
acid-sensing ion channels 1a	22
activities of daily living	128
adenomatous polyposis coli	146
adenosine triphosphate	3, 21
afferent arteriole	37
airway remodeling	112
airway smooth muscles	108
airway surface liquid	118
alcoholism	35
allergens	111
Alzheimer's disease	53, 56
AMPA receptor	50
amyloid fibrils	160
amyloid precursor protein	56
amyloid- β	56
amyotrophic lateral sclerosis	53
anal canal	145
angina pectoris	88
aphasia	34
apoptosis	5, 7
articular cartilage	133
asthma	111
asthma exacerbation	110
asthma severity score	114
AT1-AA	93
atherosclerosis	88
atomic absorption spectrophotometer	10
atomic volume	2

atomoxetine	55
atonic seizures	70
atrioventricular node	83
attention-deficit/hyperactivity disorder	54
autosomal dominant hypomagnesemia	40

B

Bartter syndrome	38
Bartter syndrome type I	38
Bartter syndrome type II	38
Bartter syndrome type III	38
Bartter syndrome type IV	39
base excision repair	4
Bcl-2	7
B-DNA	4
beta blockers	90
bifidobacterial	150
bipolar disorder	43
bisphosphonates	131
body mass index	28
bone remodeling	126
Bowman's capsule	23
bradykinesia	58
BRAF	147
bronchial edema	112
bronchiectasis	115
bronchospasm	112

C

Ca ²⁺ sensing receptor	19
Ca ²⁺ -induced Ca ²⁺ release	85

dornase alfa	119	Faecalibacterium	36
DRI-Thai 2020	16	familial adenomatous polyposis	146
DRI-US	16	familial CRC	146
duodenum	20	familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis	38
E			
E3 ubiquitin ligase	129	familial primary hypomagnesemia	40
EAST syndrome	40	Fanconi syndrome	37
EEG	70	fas death receptor	7
EGR receptor	25	fas ligand	7
emphysema	115	fast blue BG	9
endonuclease	4, 61	fasting plasma glucose	157
endothelin 1	86	fetuin-A	97
endothelin A	87	FHHNC	25
endothelin converting enzyme	87	fibroblast growth factor-23	22
endotoxin	151	fluorescence	10
enema	43	FODMAPs	152
epidermal growth factor	25, 39	free oxygen radicals	4
epidermal growth factor-related pathway	146	fusobacterium spp	148
epilepsy	70	G	
epsom salt	43	GABA _A receptor	52
eriochrome black T	9	GABA _B receptor	52
esophagus	145	galantamine	56
esoprazole	36	galvanic cell	11
estradiol	26	gamma-aminobutyric acid	52
exchangeable Mg ²⁺ pool	27	gastrointestinal fistula	36
excitotoxicity	61	gastrointestinal tract	145
external intercostal muscles	107	generalized tonic-clonic seizures	71
extrinsic pathway	7	gentamycin	38
F			
F0/F1-ATP synthase	162	gestational diabetes mellitus	157
		GINA	114
		glibenclamide	161

glomerular hyper filtration	37	hydralazine	93
glomerulus	23	hydrated volume	2
glucokinase	158	hydration energy	2
glucose 6-phosphate	158	hydration index	2
glucose transporters 4	159	hydroxyapatite crystal	126
GluN1	50	hyperglycemia	37
GluN2	51	hypermagnesemia	42
GluN3	51	hypocalcemia	33
Glutamate	50	hypokalemia	33
Glutathione	6	hypomagnesemia	21, 33
glutathione reductase	6	hypomagnesemia with secondary	
glutathione S-transferase	6	hypocalcemia	21, 35
glycolysis	5	hypoxic pulmonary vasoconstriction	
growth factor	37		116

H

half-life	8
HCO ₃ ⁻	23
hepatic Kupffer cells	164
hepatic stellate cells	164
hepatocyte growth factor-related pathway	147
hereditary CRC	146
hereditary nonpolyposis colorectal cancer	146
high density lipoprotein	28
higher brain function	50
hippocampus	53
histamine	109
histamine2 receptor antagonists	45
HOMA-IR	162
Huntington's disease	52, 53
hybrids forms of diabetes	157

I

ICP-MS	8
Ileum	20
immune checkpoints	147
infantile spasms	72
inflammatory bowel disease	35, 149
Inhaled corticosteroids	113
inhibitory neurotransmitter	52
inorganic compound	42
insulin	25
Insulin	28
insulin receptor	158
insulin resistance	160
intrinsic pathway	7
irritable bowel syndrome	151
ischemic stroke	61
isolated recessive hypomagnesemia	
	40

ivacaftor 119

J

jejunum 20

K

kainate receptors 50

K_{ATP} channel 158

KCNQ2 70

KCNQ3 70

Kir2.1 86

Kir2.2 86

kir3.1 86

Kir4.1 25

Kir6.2 86

knee osteoarthritis 132

Krebs' cycle 5

Kv1.1 25, 33

L

LABA 113

LAMA 116

lansoprazole 36

large intestine 145

laxatives 43

levodopa 59

lewy bodies 59

ligand exchange constant 3

lipid peroxidation 5

loop diuretic 39

loop of Henle 24

lung hyper inflation 115

lymphocytes 7

M

M3-AChR 112

macrophage 7

Mag-Fura-2 10

Mag-Indo 10

magnesium infusion test 27

malondialdehyde 6

mammalian target of rapamycin 147

MAO-B Inhibitors 59

mass spectrometer 8

mast cells 109

matrix Gla protein 97

matrix metalloproteinase 88

maximum inspiratory pressure 119

Mcl-1 7

metabolic acidosis 37

methylphenidate 55

methylthymol blue 9

metoprolol 66

Mg²⁺ ionophore 11

Mg²⁺-bisglycinate 44

Mg²⁺-citrate 44

Mg²⁺-gluconate 44

Mg²⁺-glycinate 44

Mg²⁺-lactate 44

Mg²⁺-aspartate 44

Mg²⁺-malate 44

Mg²⁺-pidolate 44

Mg²⁺-selective electrodes 10

Mg²⁺-sparing diuretic amiloride 44

migraine 65

migraine headaches 65

migraine with aura	65	NMDA receptor	50
migraine without aura	65	non-alcoholic fatty liver disease	164
mild hypomagnesemia	33	non-alcoholic steatohepatitis	164
mild traumatic brain injury	64	normomagnesemic Mg ²⁺ depletion	17
millicurie	8	nuclear factor kappa B	6
mismatch repair	4	nuclear magnetic resonance microscopy	11
mitogen-activated protein kinase kinase	147	nucleotide	3
moderate hypomagnesemia	33	nucleotide excision repair	4
moderate traumatic brain injury	64	O	
MPDP+	58	oligodendrocyte	51
MPP+	58	omeprazole	36
MPTP	58	oral glucose tolerance test	157
mucociliary escalator	111	organic compound	41
muscle atrophy F-box	129	osteoblast	126
muscle contraction	5	osteoclast	126
muscle cramps	137	osteocyte	126
muscle protein degradation	129	osteophytes	133
muscle protein synthesis	129	osteoporosis	130
muscle regeneration	110	osteoprotegerin	97
muscle ring finger 1	129	ovalbumin	114
myeloid cell leukemia-1	7	ovarian cancer G-protein coupled receptor 1	22
myoclonic seizures	70	oxidative stress	4
N		P	
Na ⁺ /K ⁺ ATPase	22, 53, 86	pacemaker cell	83
N-acetylcysteine	119	pancreatic stellate cells	154
neck vein engorgement	115	pancreatitis	35, 154
nickle	8	Panitumumab	146
nitric oxide synthase	87	pantoprazole	36
nitroglycerin	89	paracellular Mg ²⁺ absorption	20
nitrous oxide	10		
NKCC2	25, 38		

parathyroid hormone	22, 34	respiratory bronchioles	107
Parkinson's disease	52, 57	resting membrane potential	53
patiomer	36	reward circuit	54
pentamidine	38	ribonucleic acid	3
peripheral nervous system	50	ribosomal RNA	5
pharynx	145	rigidity	58
phosphatidylinositol 3 kinase	147	rivastigmine	56
potentiometric method	11	RNA transcription	5
PPIs-induced hypomagnesemia	36	ROMK	24, 33
preeclampsia	43, 92	rtPA	62
premature cellular senescence	7		
propranolol	66	S	
protease	61	S6 kinase 1	129
protein kinase B	147	SABA	113
protein peroxidation	5	saponification	35, 156
protein synthesis	5	sarcopenia	135
proteoglycans	133	schizophrenia	43
proton pump inhibitors	36	secondary active transport	22
proximal renal tubular acidosis	37	seizures	34
proximal tubule	23	seizures and tetany	34
purinergic P2Y receptor type2	22	selective serotonin reuptake inhibitors	
pyrophosphate	97		68
Q		SeSAME syndrome	40
quinine	138	severe hypomagnesemia	33
R		severe traumatic brain injury	64
rapamycin	39	single nucleotide polymorphisms	36
rapeprazole	36	sinoatrial node	83
reactive oxygen species	6	SLC41A1	60
rectum	145	sporadic CRC	146
refractory status epilepticus	72	stress kinase	160
respiratory arrest	42	substantia nigra pars compacta	58
		sulfonylurea receptor-1	158
		superoxide dismutase	6

syncytial contraction	84
SYSADOA	134
systemic inflammation	6

T

tacrolimus	39
telomerase	7
telomere shortening	7
tertiary structure	4
tetany	128
Th17	150
thick ascending limb	24
titan yellow	9
tonic seizures	70
Torsade de point	34
torsades de pointes	92
transcellular Mg ²⁺ absorption	20
transfer RNA	5
transient receptor potential melastatin	147
translation process	5
transmembrane transport	5
traumatic brain injury	52, 63
tricyclics antidepressants	68
TRPM6	25, 35
TRPM6/7 dimerization	21
TRPM7	21
tumor necrosis factor	7
tunica intima	86
type 1 diabetes mellitus	157
type 2 diabetes mellitus	157

U

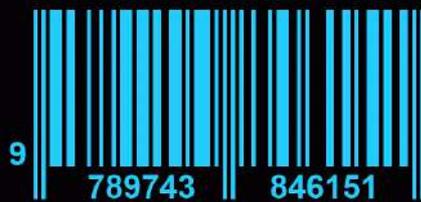
ulcerative colitis	149
ultra-processed food	18
un-exchangeable Mg ²⁺ pool	26

V

vascular calcification	97
vascular endothelial growth factor-related pathway	147
vascular smooth muscles	86
vasoconstriction	86
vasodilation	87
vemurafenib	147
ventral tegmental area	54
verapamil	91
villous atrophy	35, 36

X

xylidyl blue	9
α -synuclein	58
β cell failure	160
β -oxidation	5
β 2AR desensitization	112
β -secretase	56
4E-binding protein 1	129
5-aminosalicylic acid	150



9

789743

846151