

Magnésium: le lien manquant entre reins et vaisseaux?

Drs THIEN-AN TRAN^a, DAVID JAQUES^b et BELEN PONTE^c

Rev Med Suisse 2016; 12: 404-7

L'insuffisance rénale chronique est une maladie fréquente, associée à une morbidité et mortalité cardiovasculaires importantes. La recherche de nouveaux facteurs pronostiques et cibles thérapeutiques est donc essentielle. Un intérêt accru s'est porté récemment sur le magnésium, encore peu étudié dans ce contexte. Dans cet article, nous revenons sur la plupart des études récentes portant sur la relation entre magnésium, maladie cardiovasculaire et insuffisance rénale chronique. Selon les données actuelles, l'hypomagnésémie semble altérer les pronostics cardiovasculaire et rénal. Il en découle que le maintien d'un magnésium normal pourrait être protecteur. Toutefois, l'hétérogénéité des populations étudiées, l'aspect observationnel des travaux et les facteurs confondants résiduels limitent des recommandations de prise en charge définitives.

Magnesium: the missing link between kidneys and vessels?

Chronic kidney disease is highly prevalent worldwide and is associated with important cardiovascular morbidity and mortality. The search for new prognostic factors and therapeutic targets is therefore essential. There has been recently an increased interest about magnesium, poorly studied yet in that context. In this article, we review the most recent studies looking at the associations between magnesium, cardiovascular and chronic kidney disease. According to the available data, hypomagnesemia seems to alter negatively cardiovascular and renal prognosis. Maintaining normal magnesium levels could then be protective. However, studied populations are heterogeneous, most of the data is only observational and residual confounding factors still need to be considered. All those issues limit currently any definitive therapeutic recommendations.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) touche plus de 10% de la population adulte occidentale et est responsable d'un excès de mortalité globale et cardiovasculaire, indépendamment des facteurs de risque traditionnels. En effet, l'anémie, l'urémie, le stress oxydatif et les troubles minéralo-osseux, présents dans l'IRC, constituent des facteurs de risque supplémentaires.¹ Les perturbations du magnésium (Mg) sont peu étudiées, mais pourraient être impliquées dans l'atteinte vasculaire et la progression de l'IRC. Des données cliniques suggèrent un impact du Mg sur certains facteurs cardiovasculaires, comme une corrélation inverse avec la glycémie chez les patients diabéti-

ques, et un effet bénéfique sur le contrôle tensionnel.^{2,3} Une méta-analyse récente a montré, dans la population générale, une réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires avec l'augmentation du Mg sérique.⁴ Dans leur ensemble, les données actuelles mettent en évidence une relation entre Mg, IRC, atteinte cardiovasculaire et mortalité. Nous présentons dans cet article certaines études menées chez l'homme s'intéressant au rôle du Mg dans les domaines cardiovasculaire et rénal, dans la population générale et différents stades d'IRC.

PHYSIOLOGIE DU MAGNÉSIMUM

Le corps humain contient environ 24 g de Mg, dont 99% se trouvent dans le compartiment intracellulaire (os, muscles et tissus mous) et 1% dans l'espace extracellulaire. La forme active, libre, représente 60% du Mg sérique. Le Mg n'est pas sous régulation hormonale: son homéostasie repose sur l'équilibre entre absorption intestinale et excrétion rénale, ainsi que le stockage osseux. Les glomérules filtrent environ 2400 mg de Mg par jour, dont 95-99% sont réabsorbés, résultant en une excrétion urinaire de 100 mg. La réabsorption se fait majoritairement dans l'anse ascendante de Henle par voie paracellulaire grâce au gradient électrique généré, au niveau apical, par le cotransporteur NKCC2 et le canal ROMK, et au niveau basolatéral, par le canal ClC-Kb et la pompe Na/K-ATPase. Dans le tube contourné distal, elle se fait par voie transcellulaire via le canal TRPM6. En cas de faible consommation de Mg, la fraction d'excrétion urinaire peut diminuer jusqu'à <0,5%.⁵

Dans l'IRC modérée, la magnésémie est maintenue dans les limites de la norme grâce à une augmentation de la fraction excrétée. Dans les stades plus avancés, les mécanismes de compensation ne sont plus suffisants et une hypermagnésémie peut se développer. L'adaptation face aux changements d'apport en Mg est alors moins efficace. Toutefois, chez les patients en insuffisance rénale préterminale ou dialysés, il est fréquent de constater une hypomagnésémie (hypoMg), expliquée par la dénutrition, certains traitements (IPP, diurétiques, laxatifs) et la concentration en Mg du dialysat.

Le Mg participe à de nombreux processus physiologiques tels que la signalisation intracellulaire, l'excitabilité cellulaire, le tonus vasculaire et la formation osseuse. Il intervient également dans le métabolisme phosphocalcique en modulant la fonction des glandes parathyroïdes par augmentation de l'expression des récepteurs CaSR, VDR et FGFR/Klotho.⁶ Cet effet calcimimétique contraste avec un effet anticalcique au niveau tissulaire où le Mg agit comme antiarythmique, vasodilatateur ou bronchodilatateur. In vitro, un déficit en Mg favorise la dysfonction endothéliale en inhibant le renouvellement cellulaire et

^aService de médecine interne générale, ^bService de médecine des urgences,

^cDivision de néphrologie, Service de médecine des spécialités, HUG, 1211 Genève 14

thien-an.tran@hcuge.ch | david.jaques@hcuge.ch | belen.ponte@hcuge.ch

induit l'expression de plusieurs facteurs de transcription pro-inflammatoires favorisant le développement d'athérosclérose.^{7,8}

MAGNÉSIUM ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE

Les patients souffrant d'IRC présentent fréquemment une atteinte vasculaire mise sur le compte notamment du métabolisme phosphocalcique altéré (calcium, phosphate et PTH). L'intérêt pour le Mg est quant à lui relativement récent et son rôle doit encore être clarifié, même s'il semble avoir un effet inhibiteur sur les calcifications par le biais de plusieurs mécanismes avec un impact vasculaire et rénal (**figure 1**).⁹

Atteinte vasculaire

Dès 1987, Meema et coll. ont associé hypoMg et progression des calcifications artérielles périphériques estimée par radiographie standard chez des patients en dialyse péritonéale.¹⁰ Ceci est confirmé plus tard par une étude japonaise en hémodialyse (HD) comprenant un plus grand nombre de patients.¹¹ Tzanakis et coll. ont montré que l'hypoMg prédit en HD, indépendamment d'autres facteurs, la survenue de calcifications de l'anneau mitral et qu'il existe une association négative entre Mg (intracellulaire et extracellulaire) et le degré d'athérosclérose mesuré par l'épaisseur intima-media carotidienne.^{12,13}

Chez des patients souffrant de néphropathie diabétique en pré-dialyse, une association a été démontrée entre hypoMg et augmentation de la pression pulsée, calcifications de la valve mitrale et de l'épaisseur intima-media.^{14,15} L'hypoMg serait également associée à une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls, utilisée comme marqueur indirect de la rigidité artérielle, dans l'IRC stade 5 et chez des patients greffés rénaux.^{16,17}

Dans la population générale, on retrouve des résultats similaires. Dans la cohorte ARIC (Atherosclerosis Risk in Commu-

nities study) incluant plusieurs milliers de participants issus de la population générale américaine, le Mg est non seulement inversement associé avec la prévalence de maladies et facteurs de risque cardiovasculaires (diabète et hypertension), mais également à l'augmentation de l'épaisseur intima-media carotidienne.¹⁸ Cette observation est confirmée dans une étude de population japonaise.¹⁹ Une analyse prospective de la cohorte ARIC confirme du reste un rôle du Mg dans le développement de l'atteinte coronarienne.²⁰

Le **tableau 1** résume les caractéristiques des principales études montrant le lien entre Mg et atteinte vasculaire.

Mortalité cardiovasculaire

Peu d'études portent finalement sur la survenue d'événements solides comme la mortalité cardiovasculaire.

En HD, Ishimura et coll. ont démontré que l'hypoMg est un prédicteur indépendant de mortalité globale mais pas de la mortalité cardiovasculaire chez 515 patients suivis pendant quatre ans.²¹ Dans une étude de registre d'HD japonaise portant sur 142 555 patients, le taux de Mg est par contre associé à la mortalité cardiovasculaire et non cardiovasculaire à un an.²² Par ailleurs, il semble exister une courbe en J avec une nouvelle élévation de la mortalité lors d'hypermagnésémie même discrète (>1,27 mmol). Dans une sous-analyse de la même population, les auteurs ont démontré également que le Mg modifierait l'effet du phosphate sur la mortalité cardiovasculaire. Une étude de cohorte américaine incluant 27 544 patients dialysés, suivis pendant un an, a confirmé ces résultats sur la mortalité cardiovasculaire avec toutefois une relation qui restait inversement linéaire, sans courbe en J.²³

Kanbay et coll. ont suivi 283 patients souffrant d'IRC stades 3-5 pendant environ 38 mois et ont observé non seulement un effet protecteur du Mg sur la dysfonction endothéliale mais aussi dans la survenue d'événements cardiovasculaires.²⁴ Des résultats similaires sont retrouvés chez des patients diabétiques avec atteinte rénale modérée.

Pour ce qui est de la population sans IRC, une méta-analyse récente reprend différentes études prospectives chez l'adulte sur l'effet du Mg dans les événements majeurs (accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique) et la mortalité cardiovasculaire, confirmant un effet favorable de plus hautes concentrations sanguines.⁴

MAGNÉSIUM ET FONCTION RÉNALE

Au vu de l'étroite relation entre reins et vaisseaux, il paraît raisonnable de se demander si l'hypoMg peut également avoir un impact sur la fonction rénale. Toutefois, peu d'études se sont penchées sur la question.

Dans une population d'IRC (n=1650) avec un suivi de cinq ans, l'hypoMg augmente non seulement la mortalité globale mais favorise également le déclin de la fonction rénale.²⁵ Une étude plus récente restreinte aux non-diabétiques confirme un effet de l'hypoMg sur le déclin de la fonction rénale et la survenue d'insuffisance rénale terminale.²⁶ Des résultats similaires sont

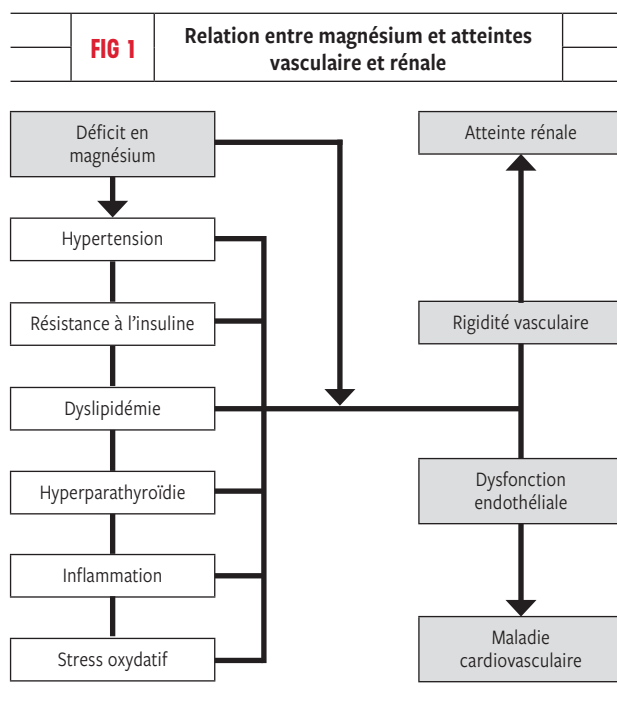


TABLEAU 1

Etudes ayant analysé l'association du magnésium avec l'atteinte vasculaire

HD: hémodialyse chronique; DP: dialyse péritonéale; IRC: Insuffisance rénale chronique; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study.

Références	Types d'étude	N	Population	Critères de jugement (instrument de mesure)
Meema 1987 ¹⁰	Transversale	44	DP	Calcifications artérielles périphériques (radiographie standard)
Ishimura 2007 ¹¹	Transversale	390	HD	Calcifications artérielles périphériques (radiographie standard)
Tzanakis 2014 ³¹	Randomisée contrôlée	72	HD	Calcification vasculaire (radiographie standard)
Tzanakis 1997 ¹²	Transversale	56	HD	Calcification de l'anneau mitral (échocardiographie)
Silva 2015 ¹⁵	Prospective	150	IRC pré-dialyse Diabétiques	Calcification de la valve mitrale Epaisseur intima-media carotidienne (échocardiographie et échographie)
Tzanakis 2004 ¹³	Cas-contrôle	93 cas 182 contrôles	HD	Epaisseur intima-media carotidienne (échographie)
Hashimoto 2010 ¹⁹	Cohorte transversale	728	Population générale	Epaisseur intima-media carotidienne (échographie)
Turgut 2008 ²⁹	Randomisée contrôlée	47	HD	Epaisseur intima-media carotidienne (échographie)
Ma 1995 ¹⁸	Cohorte transversale	15248	Population générale (ARIC)	Maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle, diabète Epaisseur intima-media carotidienne (échographie)
Liao 1998 ²⁰	Cohorte prospective	13922	Population générale (ARIC)	Maladie coronarienne
Fragoso 2014 ¹⁴	Transversale	80	IRC stades 2-4 Diabétiques	Pression pulsée au cabinet
Salem 2012 ¹⁶	Cas-contrôles (et rats)	36 cas 61 contrôles	IRC stade 5 HD	Vitesse de l'onde de pouls (tonométrie) Epaisseur intima-media (échographie)
Van Laecke 2011 ¹⁷	Transversale	512	Greffe rénale	Vitesse de l'onde de pouls (tonométrie)

retrouvés chez des diabétiques de type 2 dans deux études rétrospectives.^{2,27}

Dans la population générale, seule la cohorte ARIC montre qu'une magnésémie inférieure à 0,7 mmol/l est associée à la survenue d'insuffisance rénale chronique et terminale après un suivi de vingt ans.²⁸ Cette relation persiste après exclusion des patients sous diurétiques et également lors de l'analyse de sous-groupes de patients hypertendus et diabétiques.

ÉTUDES INTERVENTIONNELLES

Bien que les études observationnelles suggèrent un rôle protecteur du Mg dans le développement et/ou la progression de l'athérosclérose, seules quelques études interventionnelles de petite taille et menées en HD répondent à cette question.

En 2008, une étude randomisée contrôlée chez 47 patients a montré qu'une supplémentation en Mg citrate améliorait l'athérosclérose carotidienne estimée par l'épaisseur intima-media carotidienne après deux mois de traitement.²⁹ En 2009, une étude pilote a examiné l'effet du carbonate de Mg sur les calcifications coronaires de sept patients ayant des scores de calcifications élevés à la tomographie et n'a pas observé de progression.³⁰ Plus récemment, une étude pilote portant sur 72 patients a démontré une amélioration du profil de calcification vasculaire estimée par radiographie standard dans le groupe traité en plus par un chélateur à base de carbonate de Mg par rapport au groupe recevant de l'acétate de calcium seul.³¹

Une seule grande étude multicentrique randomisée contrôlée (n=255) a évalué l'efficacité et la sécurité d'un traitement chélateur de carbonate de Mg et montré sa non-infériorité par

rapport au sévélamer sur la phosphatémie mais, malheureusement, sans examiner les événements cardiovasculaires.³²

Aucune étude toutefois ne porte sur des événements cardiovasculaires majeurs, que ce soit dans la population générale ou en IRC, ni sur l'évolution de l'atteinte rénale sous traitement de Mg.

CONCLUSIONS

Les patients avec IRC ont une morbidité et mortalité cardiovasculaires importantes. Le métabolisme phosphocalcique a souvent été mis au centre de cette problématique et ce n'est que récemment que le rôle du Mg a été étudié. Il ressort globalement des données scientifiques actuelles que l'hypoMg pourrait favoriser la progression de l'atteinte vasculaire, être associée à un excès de mortalité cardiovasculaire et accélérer le déclin de la fonction rénale chez les patients souffrant d'IRC mais aussi dans la population générale. Ces résultats sont expliqués par un effet du Mg sur la dysfonction endothéliale, l'inflammation, le stress oxydatif, le métabolisme phosphocalcique mais également sur les facteurs de risque traditionnels comme la résistance à l'insuline, le diabète et l'hypertension. Des taux sériques de Mg élevés pourraient ainsi s'avérer, à l'inverse, bénéfiques.

Toutefois, malgré l'ensemble des associations constatées, il est actuellement difficile de confirmer un lien de causalité directe entre hypoMg et atteinte cardiovasculaire ou rénale au vu du manque d'études prospectives et interventionnelles à large échelle. Ceci d'autant plus dans l'IRC où l'hypoMg peut être le reflet d'une dysfonction systémique globale (comme la dénutrition) inhérente aux patients présentant l'évolution la moins

favorable plutôt qu'une cause. Par ailleurs, le Mg sérique reflète mal le contenu réel en Mg et un questionnaire diététique n'est souvent pas disponible. De plus, tous les facteurs confondants ne sont pas forcément pris en compte (par exemple: traitement diurétique, IPP), et il est probable que d'autres facteurs confondants résiduels encore inconnus demeurent. Finalement, des études montrant un bénéfice de l'apport en Mg au long cours sur des événements cardiovasculaires et rénaux solides et non des marqueurs indirects manquent. Il est donc actuellement trop tôt pour proposer en prévention primaire ou secondaire un traitement de Mg à la population générale ou aux patients avec IRC.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hypomagnésémie est associée à une atteinte vasculaire et rénale dans la population générale et chez les patients avec insuffisance rénale chronique
- De rares études interventionnelles suggèrent qu'un traitement de magnésium améliorerait l'atteinte vasculaire
- L'utilisation de chélateurs de phosphate à base de magnésium est simple et peu coûteuse et serait bénéfique dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique
- Des études randomisées contrôlées de grande taille manquent pour établir des recommandations claires concernant la consommation de magnésium

- 1 Massy ZA, Drüeke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: Focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J* 2012;5:i52-i61.
- 2 Pham PCT, et al. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Nephrol* 2005; 63:429-36.
- 3 Jee SH, et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691-6.
- 4 * Qu X, et al. Magnesium and the risk of cardiovascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2013;8:e57720.
- 5 * Alhosaini M, Leehey DJ. Magnesium and dialysis: The neglected cation. *Am J Kidney Dis* 2015;66:523-31.
- 6 Rodríguez-Ortiz ME, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:282-9.
- 7 Maier JAM, Malpuech-Brugère C, Zimowska W, Rayssiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: Implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta* 2004;1689:13-21.
- 8 Ferrè S, Baldoli E, Leidi M, Maier JA. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFKB. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:952-8.
- 9 * Massy ZA, Drüeke TB. Magnesium and cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11:432-42.
- 10 Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1987;32:388-94.
- 11 Ishimura E, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007;68:222-7.
- 12 Tzanakis I, et al. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: A possible protective role of magnesium. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2036-7.
- 13 Tzanakis I, et al. Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. *Magnes Res* 2004; 17:102-8.
- 14 Fragoso A, Silva AP, Gundlach K, Büchel J, Neves PL. Magnesium and FGF-23 are independent predictors of pulse pressure in pre-dialysis diabetic chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J* 2014;7: 161-6.
- 15 Silva AP, et al. Low magnesium levels and FGF-23 dysregulation predict mitral valve calcification as well as intima media thickness in predialysis diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015;2015:308190.
- 16 Salem S, et al. Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification. *Am J Nephrol* 2012;35:31-9.
- 17 Van Laecke S, et al. The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2362-9.
- 18 Ma J, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: The aric study. *J Clin Epidemiol* 1995;48:927-40.
- 19 Hashimoto T, et al. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: The Ohasama study. *Am J Hypertens* 2010;23:1292-8.
- 20 Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998;136:480-90.
- 21 Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res* 2007;20:237-44.
- 22 * Sakaguchi Y, et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2014; 85:174-81.
- 23 Lacson E, Wang W, Ma L, Passlick-Deetjen J. Serum magnesium and mortality in hemodialysis patients in the United States: A Cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015;66: 1056-66.
- 24 Kanbay M, et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2012;36:228-37.
- 25 Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, Van Biesen W, Vanholder R. Hypomagnesemia and the risk of death and gfr decline in chronic kidney disease. *Am J Med* 2013; 126:825-31.
- 26 Sakaguchi Y, et al. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:833-42.
- 27 Sakaguchi Y, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: A novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2012;35:1591-7.
- 28 Tin A, et al. Results from the atherosclerosis risk in communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney Int* 2015;87:820-7.
- 29 Turgut F, et al. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2008;40:1075-82.
- 30 Spiegel DM, Farmer B. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: A pilot study. *Hemodial Int* 2009;13:453-9.
- 31 Tzanakis IP, et al. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: A pilot study. *Int Urol Nephrol* 2014;46:2199-205.
- 32 de Francisco ALM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: A controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3707-17.

* à lire

** à lire absolument