

اثر دریافت مکمل منیزیم در بهبود سلامت روانی سالمندان مبتلا به بی خوابی: کار آزمایی بالینی تصادفی دوسو کور

بهنود عباسی⁽¹⁾، دکتر سید مسعود کیمیاگر⁽²⁾، دکتر شهریار شهیدی⁽³⁾، دکتر مینو محمد شیرازی⁽⁴⁾، دکتر خسرو صادق نیت⁽⁵⁾، مولود پیاب⁽⁶⁾، دکتر مهدی هدایتی⁽⁷⁾، دکتر بهرام رشیدخانی⁽⁸⁾، نستون کریمی⁽⁹⁾

چکیده

هدف: پژوهش حاضر بررسی تأثیر دریافت مکمل منیزیم بر سلامت عمومی سالمندان مبتلا به بی خوابی بود. **روش:** در این کار آزمایی بالینی تصادفی دوسو کور، 46 سالمند مبتلا به بی خوابی به صورت تصادفی به دو گروه مداخله (مکمل منیزیم) و شاهد (دارونما) تقسیم شدند و به مدت هشت هفته، روزانه 500 میلی گرم منیزیم عنصری، به صورت اکسید منیزیم، یا دارونما دریافت کردند. در ابتدا و انتهای پژوهش پرسش نامه 28 گویه ای سلامت عمومی (GHQ-28) و شاخص شدت بی خوابی (ISI) تکمیل و غلظت منیزیم و کورتیزول سرم اندازه گیری شد. عوامل مخدوشگر تن سنجی و مقادیر دریافت روزانه منیزیم، کلسیم، پتاسیم و کافئین، با مقیاس یاد آمد 24 ساعته خوراکی نیز به دست آمد. تحلیل های غذایی با نرم افزار Nutritionist 4 انجام شد. مقایسه هر گروه، در دو مرحله ابتدا و انتهای پژوهش، با آزمون t زوجی و مقایسه میان دو گروه مداخله و شاهد، با آزمون t مستقل انجام شد. **یافته ها:** متغیرهای زمینه ای دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشتند. در پایان پژوهش، میان دو گروه در نشانه های جسمانی سازی ($p=0/04$)، نشانه های اضطرابی و اختلالات خواب ($p=0/02$)، نشانه های افسردگی ($p=0/001$)، نمره کل GHQ-28 ($p=0/01$)، ISI ($p=0/006$) و سطح کورتیزول سرم ($p=0/008$) تفاوت معنی داری وجود داشت. **نتیجه گیری:** دریافت مکمل منیزیم ممکن است با تأثیر بر برخی شاخص های سلامت روانی و بی خوابی، باعث افزایش سلامت روانی در سالمندان مبتلا به بی خوابی شود.

کلیدواژه: مکمل منیزیم؛ سلامت روانی؛ بی خوابی؛ سالمندی

[دریافت مقاله: 1391/1/31؛ پذیرش مقاله: 1391/6/19]

مقدمه

سالمندانی که سلامت مناسبی ندارند، به دلایل مختلف دچار اختلال خواب هستند (3). شیوع اختلالات خواب با افزایش سن بیشتر می شود و 42 درصد سالمندان در به خواب رفتن یا در خواب ماندن مشکل دارند. پی گیری سه ساله فولی¹ و همکاران نشان داد 15 درصد از افرادی که در ابتدای مطالعه دچار بی خوابی نبودند، نیز به بی خوابی مبتلا شدند که نشانگر

اختلالات روانپزشکی، به ویژه اضطراب و افسردگی، در سالمندان شایع است (1). افسردگی، اضطراب، اختلال حافظه (آمنزی)، احساس تنهایی و انزوای اجتماعی 15 تا 25 درصد سالمندان را مبتلا می سازد (2). اختلالات خواب، و به طور مشخص بی خوابی، نیز در سالمندان شایع است و بیشتر

(1) دانشجوی دکتری تخصصی علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ (2) دکترای تخصصی علوم تغذیه، استاد گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. تهران، شهرک قدس (غرب)، بلوار شهید فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی. دورنگار: 021-22124333 (نویسنده مسئول) E-mail: smkimiagar@yahoo.com؛ (3) دکترای تخصصی روانشناسی بالینی، دانشیار گروه روانشناسی دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه شهید بهشتی؛ (4) دکترای تخصصی علوم تغذیه، استادیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ (5) دکترای تخصصی اختلالات خواب، دانشیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ (6) کارشناسی ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ (7) دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی، استادیار مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ (8) دکترای تخصصی اپیدمیولوژی، استادیار گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ (9) کارشناس علوم تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی ایران.

را گزارش کرده‌اند، با هدف بررسی اثر مکمل منیزیم بر سلامت عمومی سالمندان دچار بی‌خوابی انجام شد.

روش

در این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور که با کد IRCT201109057479N1 در پایگاه کارآزمایی بالینی ایران ثبت شده است، 60 مرد و زن سالمند (بالای 60 سال) مبتلا به بی‌خوابی اولیه و فاقد سابقه ابتلا به اختلالات روانی بررسی شدند. معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از تمایل به شرکت در پژوهش، ابتلاء به بی‌خوابی، دریافت منیزیم کمتر از 75 درصد خوراک رژیمی پیشنهادی³ (RDA)، سطح منیزیم سرم کمتر از 0/95 میلی‌مول بر لیتر (mmol/l)، نمایه توده بدن⁴ (BMI) کمتر از 35، سوء مصرف نکردن الکل و مواد، نداشتن سابقه ابتلاء به بیماری‌های روانی، نداشتن سفرهای طولانی هوایی طی شش هفته گذشته، مصرف نکردن داروهای سایکوتروپیک و مؤثر بر چرخه خواب و بیداری، لوپ دیورتیک‌ها، سیکلوسپورین، دیگوکسین، آمفوتریسین و درمان‌های هورمونی، مبتلا نبودن به بیماری‌های کلیوی و نارسایی حاد قلبی، سندرم پای بی‌قرار و آپنه شدید خواب. معیارهای خروج از پژوهش نیز عبارت بودند از ابتلاء به افسردگی، اضطراب و استرس شدید (برای مثال، طلاق یا مرگ یکی از نزدیکان)، تمایل شخصی به خروج از پژوهش و مصرف کمتر از 90 قرص از 112 قرص مکمل منیزیم یا دارونما.

با توجه به پژوهش هلد⁵ و همکاران (15) و با در نظر گرفتن خطای نوع اول (α) برابر 0/05 و خطای نوع دوم (β) برابر 0/20، تعداد افراد نمونه در هر گروه 21 نفر در نظر گرفته شد. با در نظر گرفتن ریزش نمونه (10 درصد)، حجم نمونه در هر گروه 23 نفر تعیین شد. آزمودنی‌ها از سالمندان مراجعه‌کننده به فرهنگ‌سراهای مناطق 1، 10 و 14 تهران که به صورت خوداظهاری از بی‌خوابی شکایت داشتند، انتخاب شدند. برای ارزیابی سلامت و خواب از پرسش‌نامه 28 گویه‌ای سلامت عمومی⁶ (GHQ-28) (16) و شاخص شدت بی‌خوابی⁷ (ISI) (17) استفاده شد. در صورت تأیید بی‌خوابی متوسط یا شدید از نظر بالینی و مبتلا نبودن به افسردگی و دارا

بروز 5 درصدی بود (4). در پژوهش دیگری برآورد شد که بیش از 40 تا 50 درصد بزرگسالان بالای 60 سال دچار بی‌خوابی هستند (5). به نظر می‌رسد بین بی‌خوابی و برخی اختلالات روانپزشکی ارتباط دوسویه‌ای وجود دارد و هر یک ممکن است به بروز دیگری بیانجامد (6).

با افزایش سن، کیفیت زندگی و سلامت عمومی افراد تغییر می‌کند و البته، تمام این تغییرات جزء الزامی روند طبیعی افزایش سن نیستند؛ بلکه گاه شرایط زیستی نامناسب همراه با افزایش سن به کاهش کیفیت زندگی و سلامت عمومی سالمندان منجر می‌شود. تغییر در کیفیت زندگی مرتبط با سلامت نامناسب، با افزایش بیماری‌های جسمی و روانی، خطر مرگ و میر (7) و افزایش استفاده از خدمات درمانی (8) مرتبط است. ممکن است برخی از بیماری‌های شایع در سالمندی، مانند بی‌خوابی، قابل اجتناب باشند و بتوان از آنها پیشگیری کرد.

کمبود منیزیم نیز در سالمندان شایع است. منیزیم از نظر فراوانی، چهارمین کاتیون موجود در بدن و دومین کاتیون درون سلولی است و در بیش از 300 واکنش حیاتی در بدن شرکت می‌کند (9). منیزیم کوفاکتور اساسی بسیاری از واکنش‌های آنزیمی، به خصوص واکنش‌هایی است که در سوخت‌وساز انرژی و ساخت انتقال‌دهنده‌ها شرکت دارند (10). کمبود منیزیم در انسان و حیوانات ممکن است به اختلالات عصبی، مانند تحریک‌پذیری¹، اختلالات چرخه خواب و بیداری، تشنج² و طیف گسترده‌ای از نشانه‌های روانی، از بی‌حالی خفیف تا تحلیل کامل توانایی‌های شناختی، منجر شود (10).

با افزایش سن، مقدار کل منیزیم بدن، به علت کاهش توده استخوانی که مهم‌ترین مخزن منیزیم بدن است، کاهش می‌یابد. تغییرات ناشی از افزایش سن در متابولیسم منیزیم شامل کاهش دریافت منیزیم، کاهش جذب روده‌ای و افزایش دفع با ادرار و مدفوع است. تمام این تغییرات نشان‌دهنده افزایش خطر کمبود منیزیم همراه با افزایش سن است و به نظر می‌رسد که در این میان، کاهش دریافت منیزیم، علت اساسی کمبود منیزیم وابسته به سن است (11).

پژوهش حاضر با توجه به خطر کمبود منیزیم در سالمندان و با توجه به یافته‌های پژوهش‌های پیشین که تأثیر احتمالی منیزیم بر اختلالات روانی (14-12) و اختلالات خواب (15)

1- irritability 2- convulsion
3- Recommended Dietary Intake
4- Body Mass Index 5- Held
6- General Health Questionnaire-28
7- Insomnia Severity Index

طرف کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، با شماره 041400، تأیید شد. در طول پژوهش، سه آزمودنی (دو زن و یک مرد) با توجه به معیارهای خروج حذف شدند؛ یک مرد از گروه مداخله (دریافت کننده مکمل منیزیم) و یک زن از گروه شاهد (دریافت کننده دارونما) بدون اعلام هیچ گونه عوارضی از ادامه همکاری منصرف شدند. یک زن در گروه مداخله نیز به علت تمایل نداشتن به شرکت در مرحله دوم خون گیری از پژوهش خارج شد. بدین ترتیب، در گروه مداخله 11 زن و 10 مرد، و در گروه شاهد 10 زن و 12 مرد تا انتها حضور داشتند. در ابتدا و انتهای پژوهش، GHQ-28 و ISI تکمیل و سطح منیزیم سرم به روش جذب اتمی⁷ و کورتیزول سرم به روش ELISA⁸ اندازه گیری شد. در شروع و پایان، عوامل مداخله گر تن سنجی و رژیم مؤثر، شامل وزن، BMI، کل انرژی دریافتی، دریافت رژیمی کربوهیدرات، منیزیم و کافئین، تعیین شد. هم چنین دریافت رژیمی پتاسیم و کلسیم، به عنوان عوامل مداخله گر بر جذب و عملکرد منیزیم، بررسی شد. دستگاه استفاده شده برای توزین، ترازوی دیجیتالی کفه ای سکا⁹ با دقت 0/1 کیلوگرم بود و قد با استفاده از قدسنج سکا، بدون کفش و طبق استانداردهای سازمان جهانی بهداشت¹⁰ اندازه گیری شد. سپس طبق شماره تصادفی متعلق به آزمودنی، قوطی های حاوی قرص های منیزیم یا دارونما به شرکت کننده تحویل داده شد. آزمودنی های گروه مداخله به مدت هشت، هفته روزانه 500 میلی گرم منیزیم عنصری به صورت دو قرص اکسید منیزیم، دریافت کردند. آزمودنی های گروه شاهد قرص های دارونمای مشابه، حاوی نشاسته دریافت کردند. گفتنی است قرص های مورد نظر به وسیله فردی خارج از پژوهش در دو گروه A و B و در قوطی های یکسان قرار داده شد تا مجریان پژوهش از محتوای قوطی ها (با توجه به دوسو کور بودن پژوهش) بی اطلاع باشد. نمک اکسید منیزیم مورد استفاده در پژوهش حاضر با توجه به یافته های پژوهش های پیشین، سهولت دسترسی و هم چنین منع استفاده از نمک های آسپاراتات¹¹ و گلو تامات¹²، به دلیل تداخل احتمالی آنها با عملکرد دستگاه عصبی، انتخاب

بودن دیگر معیارهای ورود، افراد وارد پژوهش می شدند. برای گردآوری داده ها ابزارهای زیر به کار رفت:

پرسش نامه 28 گویه ای سلامت عمومی (GHQ-28) (16)
دارای چهار خرده مقیاس جسمانی سازی¹، اضطراب و اختلال خواب، افسردگی و کارکرد اجتماعی²، هر یک با هفت گویه، است. حجم وسیعی از پژوهش ها درباره کیفیت روان سنجی GHQ-28 در ایران وجود دارد (16، 18) و این پرسش نامه از معتبرترین ابزارهای تعیین بررسی روان شناختی در جمعیت عمومی (19) و در سالمندان است (18) است. نمره بالاتر از شش در هر خرده مقیاس و نمره کل بالاتر از 22 نشانه اختلال است.

شاخص شدت بی خوابی³ (ISI) (17) یک ابزار خوداظهاری برای بی خوابی است که هفت بُعد دارد: شدت مشکل در شروع خواب، در خواب ماندن، از خواب بیدار شدن، رضایت از الگوی فعلی خواب، تداخل بی خوابی با عملکرد روزانه، اهمیت مشکل های مرتبط با بی خوابی و سطح نارضایتی از اختلال خواب. ISI دارای پایایی هم زمان⁴ کافی در مقایسه با ثبت ساعت های خواب و بیداری است ($r=0/65$). سازگاری درونی آن 0/74 و همبستگی گویه ها با نمره کل 0/36-0/67، با میانگین 0/54، گزارش شده است (17).

مقیاس یاد آمد 24 ساعته خوراک⁵ ابزاری برای ثبت گذشته نگر مواد غذایی مصرفی فرد است که توسط فرد متخصص تکمیل می شود. در این روش تمام مواد خوردنی و آشامیدنی روز گذشته آزمودنی، با کمک مصاحبه گر به یاد آورده و ثبت می شود.

برای افزایش اعتبار یافته ها و ارزیابی تأثیر مداخله، افزون بر روش ذهنی (مبتنی بر فرد)، از روش عینی نیز استفاده شد. غلظت کورتیزول و گلو کورتیکوئید ترشح شده از ناحیه فاسیکولاتای⁶ غده فوق کلیه - به علت همبستگی مناسب غلظت سرمی آن با ایجاد و شدت اختلالات روانی (20، 21) و تغییرات چرخه ای غلظت سرمی آن همراه با چرخه خواب و بیداری (15) - به عنوان متغیر وابسته عینی اندازه گیری شد.

در ابتدای پژوهش، برای آزمودنی هایی که معیارهای ورود را داشتند، در یک جلسه توجیهی فواید انجام این پژوهش، هدف از انجام آن، شیوه انجام مداخله و طول مدت پژوهش شرح داده شد. سپس از آنان رضایت نامه کتبی آگاهانه گرفته شد. آنها مختار بودند هر زمان که تمایل داشتند، از پژوهش خارج شوند. مسائل مرتبط با اخلاق پژوهش این مطالعه از

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| 1- somatization | 2- social function |
| 3- Insomnia Severity Index | 4- contemporary reliability |
| 5- 24-hour Recall | |
| 6- fasciculate | 7- atomic absorption |
| 8- Enzyme-linked immunosorbent assay | |
| 9- Seca | |
| 10- World Health Organization | |
| 11- aspartate | 12- glutamate |

(35) میلی گرم در روز بود. میان دو گروه در هیچ کدام از دو مرحله تفاوت آماری معنی داری دیده نشد. یافته‌های حاصل از آزمون t نشان داد در پایان پژوهش میان دو گروه در نشانه‌های جسمانی سازی ($p=0/04$)، نشانه‌های اضطرابی و اختلال‌های خواب ($p=0/02$)، نشانه‌های افسردگی ($p=0/001$)، نمره کل GHQ-28 ($p=0/01$)، ISI ($p=0/006$) و سطح کورتیزول سرم ($p=0/008$) تفاوت معنی داری وجود داشت (جدول 1).

بحث

یافته‌ها نشان داد مکمل منیزیم می‌تواند شکایت جسمانی، نشانه‌های افسردگی، نشانه‌های اضطراب و اختلالات خواب را کاهش دهد. هم‌چنین مکمل منیزیم می‌تواند باعث کاهش غلظت کورتیزول سرم شود. با وجود روند افزایشی در غلظت منیزیم سرم، این تغییر از نظر آماری معنی دار نبود که ممکن است به علت زمان کوتاه مداخله باشد. گفتنی است دو گروه در شروع و پایان پژوهش از نظر ویژگی‌های پایه تن‌سنجی و دریافت ریز مغذی‌ها با یکدیگر تفاوت آماری معنی داری نداشتند.

از آنجا که 99 درصد منیزیم بدن در استخوان و بافت نرم وجود دارد، بررسی بالینی وضعیت منیزیم مشکل است و در حال حاضر به صورت چالشی برای آزمایشگاه‌های بالینی در آمده است. با توجه به این که هنوز آزمون استاندارد طلایی برای بررسی وضعیت منیزیم وجود ندارد، غلظت منیزیم سرم به عنوان استاندارد بررسی وضعیت منیزیم تعیین شده است (22). یافته پژوهش حاضر، مبتنی بر اینکه با وجود تمایل منیزیم سرم به افزایش در گروه مداخله، در انتهای پژوهش تفاوت معنی داری میان دو گروه دیده نشد، با یافته‌های هلد و همکاران، در سال 2002 (15)، و هوگربروگ⁷ و همکاران، در سال 1996 (23) سازگار بود. ولی در پژوهش‌های باراگان- رودریگوئز⁸، در سال 2008 (12)، و حداد و همکاران، در سال 2005 (24)، بر اثر مقادیر متفاوت مکمل منیزیم، تغییر معنی داری در سطح منیزیم سرم در گروه مداخله نسبت به شاهد گزارش شده است.

شد. نمک اکسید منیزیم جزء نمک‌های دارای فراهم‌زیستی¹ به نسبت کم و جذب 22/8 درصد است. عوارض جانبی احتمالی این دارو در دوزهای بالا اسهال و استفراغ است. جهت پیشگیری از عوارض ناخواسته گوارشی، پیشنهاد شد قرص‌ها به همراه وعده‌های اصلی غذا (ناهار و شام) مصرف شود. در طول مطالعه، موردی از عوارض جانبی در شرکت کنندگان دو گروه گزارش نشد. در تمام مدت، داوطلبان زندگی عادی خود را ادامه دادند و تنها تغییر، دریافت 500 میلی گرم منیزیم عنصری یا دارونما بود.

داده‌های حاصل از پرسش‌نامه یادآمد 24 ساعته خوراکی (دو روز عادی و یک روز تعطیل) در آغاز پژوهش با نسخه چهارم نرم‌افزار SPSS-19² تجزیه و تحلیل شد و میزان دریافت روزانه هر فرد از نظر کل انرژی، کربوهیدرات، منیزیم، کلسیم، پتاسیم و کافئین تعیین شد. متغیرهای مورد بررسی از نظر نوع توزیع با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف³ بررسی شدند. مقایسه هر گروه در دو مرحله ابتدا و انتهای پژوهش با آزمون t زوجی⁴ و مقایسه میان دو گروه مداخله و شاهد با آزمون t مستقل⁵ انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با کمک نرم‌افزار SPSS-19⁶ صورت گرفت.

یافته‌ها

توزیع تمام متغیرهای مخدوش‌گر پژوهش حاضر از توزیع طبیعی تبعیت می‌کرد. در ابتدای پژوهش، میانگین (و انحراف معیار) سن (سال)، وزن (کیلوگرم)، قد (سانتی‌متر) و (متر) MBI (کیلوگرم بر مترمربع) در گروه مداخله، به ترتیب، 64/7 (4/7)، 71 (10)، 158/5 (9/5) و 28/23 (3/11) و در گروه شاهد، به همان ترتیب، 65/4 (4/5)، 73/1 (9/5)، 156 (6/4) و 30/11 (4/1) بود. در شروع پژوهش تفاوت آماری معنی داری میان دو گروه از نظر این متغیرها دیده نشد.

میانگین (و انحراف معیار) دریافت رژیمی منیزیم، کلسیم، پتاسیم و کافئین پیش از مداخله در گروه مداخله، به ترتیب، 190 (55)، 829 (317)، 3006 (897) و 77 (43) میلی گرم در روز و در گروه شاهد، به همان ترتیب، 198 (54)، 795 (365)، 2996 (772) و 69 (29) میلی گرم در روز بود. این ارقام، به همان ترتیب، پس از مداخله در گروه مداخله 196 (62)، 780 (328)، 2823 (896) و 60 (32) میلی گرم در روز و در گروه شاهد 191 (63)، 838 (372)، 2824 (896) و 75

1- bioavailability
2- Nutritionist 4
3- Kolmogorov-Smirnov
4- paired t-test
5- independent samples t-test
6- Statistical Package for the Social Science-version 19
7- Hoogerbrugge
8- Barragan-Rodriguez

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غده فوق کلیوی (HPA)⁴ و غدد درون ریز است. در این مسیر، با کاهش فعالیت HPA، مکانیسم تنظیمی کاهش سطح کورتیزول سرم فعال می شود. گفتنی است آنتاگونیست های NMDA نیز می توانند باعث کاهش فعالیت HPA شوند.

به خوبی مشخص شده است که غلظت کورتیزول بیش از سایر هورمون ها با استرس های جسمی یا روانی افزایش می یابد (20). استرس مزمن باعث افزایش آزادسازی کاتکولامین ها و کورتیکواستروئیدها می شود که سطح منیزیم درون سلولی را کاهش می دهند. افسردگی مزمن نیز با تخریب هیپوکامپ مرتبط است که به طور معمول با افزایش ترشح کورتیزول طی دوره استرس همراه است. استروئیدها، به طور مستقیم و غیرمستقیم، بر هیپوکامپ اثر منفی دارند و افزایش گلوکوکورتیکوئیدها با مرگ نورون ها مرتبط است. بنابراین گلوکوکورتیکوئیدها می توانند علت یا تشدید کننده تغییرات سلولی مرتبط با تخریب هیپوکامپ و ایجاد کننده طیف گسترده ای از بیماری های روانی باشند (21). ممکن است بتوان این روند کاهش کورتیزول را با توجه به عملکرد منیزیم در کاهش اضطراب و افسردگی و خاصیت تثبیت کننده گی خلق و خوی آن توجیه کرد.

در مطالعه حاضر، جسمانی سازی در گروه مداخله نسبت به شاهد کاهش داشت. جسمانی سازی پدیده بالینی بسیار شایعی است که در مورد تعریف آن توافق کاملی وجود ندارد. لیپووسکی⁵ جسمانی سازی را تمایل به تجربه و بیان نشانه ها و زجر جسمی توجیه نشده با یافته های آسیب شناختی، انتساب آنها به ناخوشی جسمی و جست و جوی کمک طبی برای آنها می داند (30). با توجه به نبود بررسی های اختصاصی، به ویژه کارآزمایی های بالینی تصادفی، در این مورد، فرضیه های متعددی برای توجیه کاهش این نشانه ها در گروه مداخله به نظر می رسد. از جمله ممکن است این کاهش نتیجه بهبود نشانه های بیماری های همراه، از جمله افسردگی، اضطراب و بی خوابی، بر اثر مصرف مکمل منیزیم باشد؛ یا منیزیم به عنوان مهارکننده فیزیولوژیک کلسیم (31)، و دارای خاصیت گشادکنندگی عروق (32)، در بهبود نشانه های گرفتگی عضلانی نقش داشته باشد. پژوهش حاضر نمی تواند

پژوهش دیگری (25) در بررسی اثر مکمل منیزیم بر کاهش فشار خون در بیماران دیابتی مبتلا به پرفشاری خون، نشان داد طی چهار ماه دریافت مکمل منیزیم به میزان 450 میلی گرم، غلظت منیزیم سرم در گروه مداخله در مقایسه با گروه شاهد، به تدریج افزایش یافت و در ماه سوم به حد معنی دار رسید. به نظر می رسد در پژوهش حاضر، مدت زمان برای مشاهده تغییر معنی دار کافی نبود، اما آثار بالینی آن مشهود بود. به علاوه، با توجه به نقش مهم کوفاکتوری منیزیم، عدم تغییر معنی دار سطح منیزیم سرم را می توان به مکانیسم های هومئوستاتیک بدن به منظور تنظیم دقیق سطح کوفاکتورها نسبت داد. با اینکه ورود منیزیم به مغز، پس از تزریق سیاهرگی، اثبات شده است (26)، انتقال منیزیم از سد خونی - مغزی با انتقال فعال و صرف انرژی صورت می گیرد که به افزایش غلظت مغزی منیزیم نسبت به سرم منجر می شود (27). بنابراین نمی توان از غلظت منیزیم سرم برای پیش بینی تغییر منیزیم مغزی استفاده کرد (26). از آنجا که سیستم انتقال فعال به حضور منیزیم وابسته است، منطقی به نظر می رسد که علیرغم عدم تغییر محسوس سطح منیزیم سرمی، تجویز منیزیم باعث فعال شدن انتقال منیزیم از سد خونی - مغزی شود.

هم سو با پژوهش حاضر، پژوهش دیگری نشان داد دریافت مکمل منیزیم به کاهش کورتیزول در نیمه اول خواب منجر می شود (15). پژوهش دیگری (28) نیز نشان داده است که دریافت مکمل منیزیم، به میزان 10 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به مدت یک ماه، در صورتی که با فعالیت بدنی همراه باشد، باعث افزایش سطح کورتیزول سرم می شود (28). پژوهشی که به بررسی اثر تزریق سیاهرگی سولفات منیزیم (MgSO₄) در مقابل دارونما پرداخت، ناهم سو با یافته پژوهش بالا نشان داد پس از تزریق کاتیون منیزیم (Mg²⁺)، طی شب میزان ترشح هورمون آدرنو کورتیکوتروپیک (ACTH)¹ کاهش یافت، ولی در ترشح کورتیزول، هورمون رشد، پرولاکتین و ملاتونین تغییری دیده نشد (29). یکی از مشکلات پژوهش مورد اشاره، استفاده از محلول گلوکز به همراه کاتیون منیزیم در گروه مداخله بود که با توجه به اثر هیپوگلیسمی بر افزایش ACTH و ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، تحلیل یافته ها را مشکل می سازد.

یک مکانیسم محتمل در توجیه کاهش غلظت کورتیزول سرم به دنبال مصرف مکمل منیزیم، اثر آنتاگونیستی منیزیم بر گیرنده NMDA² و اثر آگونیستی آن بر گیرنده GABA³،

1- adrenocorticotrophic hormone
2- N-methyl-d-aspartic acid
3- γ -aminobutyric acid
4- hypothalamic-pituitary-adrenal axis
5- Lipowski

پژوهش دیگری نشان داد رفتار شبیه افسردگی و اضطراب در رت‌های دچار کمبود منیزیم به کمبود منیزیم اریتروسیت و پلاسما متناسب است و املاح منیزیم به تنهایی یا همراه با ویتامین B₆ باعث افزایش سطح منیزیم پلاسما و اریتروسیت‌ها شده، اثر ضد افسردگی و ضد اضطراب دارد (37). در دیگر پژوهش‌ها نیز نشان داده شد که استرس سبب کم‌ترکی و رفتار شبه افسردگی در رت و موش می‌شود. درمان این رت‌ها با منیزیم به افزایش غلظت منیزیم سرم و کاهش افسردگی می‌انجامد (38). در پژوهشی دیگر، دریافت مکمل منیزیم و پیریدوکسین در 25 بیمار مبتلا به اضطراب، افسردگی و صرع به کاهش این نشانه‌ها منجر شد (14). به‌طور کلی، یافته‌های به‌دست‌آمده از کارآزمایی‌ها و نوروبیوشیمی منیزیم نشان می‌دهد که ممکن است بتوان از منیزیم برای درمان افسردگی در انسان استفاده کرد (39).

سازوکار تأثیر منیزیم بر اختلالات روانی را می‌توان به این صورت توجیه کرد که عملکرد بیش از 325 آنزیم، از جمله آنزیم‌های مغزی، به منیزیم وابسته است. کمبود منیزیم باز یافت انواع مختلفی از انتقال‌دهنده‌ها، از جمله اسیدهای آمینه، نیتریک اُکساید، نوروپپتیدها و سایتوکین‌ها، را تغییر می‌دهد. بسیاری از عملکردهای مغزی در حضور اسیدهای آمینه تحریکی گلو تامات و آسپاراتات، و بر روی گیرنده‌های NMDA انجام می‌شود که در انتقال الکتریکی در سیناپس‌های مغزی نقش دارند (40). پایه یادگیری، حافظه و افسردگی، انتقال الکتریکی در گیرنده‌های NMDA است. منیزیم مهارکننده فیزیولوژیک کلسیم است (31) و کمبود آن برای سلول‌های عصبی زیان‌آور است. کمبود منیزیم باعث اشکال در باز شدن کانال‌های کلسیمی متصل به NMDA می‌شود. جایگاه هدف اتصال انتقال‌دهنده عصبی گلو تامات گیرنده‌های NMDA، کانال‌های یونی کلسیم و منیزیم، و به مقدار کمتر، کانال‌های یونی کلسیم-روی هستند. در پتانسیل استراحت طبیعی، منیزیم کانال‌های یونی دریچه‌دار گلو تامات را مهار و کانال یونی گیرنده NMDA را تنظیم می‌کند (41). برخی داروها، مانند ممانتین⁶ و کتامین⁷، از این عملکرد منیزیم تقلید می‌کنند و هر دو در بهبود افسردگی نقش مثبت دارند. مکانیسم پیشنهادی برای افزایش اضطراب ناشی از کمبود

سازوکار مشخصی برای یافته‌های به‌دست‌آمده در زمینه جسمانی‌سازی ارائه دهد. برای این امر کارآزمایی‌های بالینی تصادفی دوسو کوری لازم است که اختصاصاً تأثیر مکمل منیزیم بر شکایت‌های جسمانی را بررسی کند.

این پژوهش نشان داد در گروه مداخله، نسبت به شاهد، ISI کاهش یافت. این یافته با یافته پژوهش دراله¹ و بودکر² (33) هم‌سو است: میان سطح منیزیم سرم و خواب مرحله حرکات سریع چشم³ (REM)، تون ماهیچه‌ای و حرکات درشت بدن ارتباط وجود دارد. سطح سرمی منیزیم با خواب فعال و خواب آرام نیز مرتبط بود و با افزایش سطح منیزیم سرم، خواب آرام افزایش و خواب فعال کاهش یافت. پژوهش دیگر (29) نشان داد مهم‌ترین اثر مکمل منیزیم، افزایش توان دوک‌های خواب⁴ در دوره‌های non-REM و تغییر توان امواج دلتا در مرحله سوم خواب بود. هم‌چنین افزایش خواب با امواج آهسته مهم‌ترین تأثیر مکمل منیزیم بر شمرده شده است (15). پژوهش دیگر (34) نشان داد روند درمان با مکمل منیزیم اثر مفیدی بر توانایی بازسازی فعالیت‌های بدن به‌وسیله خواب دارد.

بر اساس پژوهش حاضر، دریافت مکمل منیزیم باعث کاهش نشانه‌های افسردگی و اضطراب می‌شود. هم‌سو با این یافته، پژوهشی (12) تأثیر مثبت مکمل منیزیم برای درمان افسردگی در سالمندان مبتلا به دیابت نوع II را معادل 50 میلی‌گرم ایمی‌پرامین گزارش کرد. بر پایه بررسی‌های انجام‌شده، پژوهش نام‌برده نخستین و تنها پژوهش بدون ابهام با آزمودنی‌های انسانی است که در مورد تأثیر درمانی منیزیم بر افسردگی انجام شده است. لژیستا⁵ و همکارانش (35) نیز اثر مثبت دریافت مکمل منیزیم و پیریدوکسین را در بازگشت منیزیم اریتروسیت به سطح بهنجار و تصحیح اختلال‌های رفتاری در رت گزارش کردند. یک پژوهش (36) دیگر نیز نشان داد دریافت رژیم فقیر از منیزیم (10 درصد نیاز روزانه) در مقایسه با رژیم کنترل، به مدت چند هفته باعث کاهش تحرک و رفتار شبه افسردگی در رت شد. هم‌چنین مصرف رژیم فقیر از منیزیم در مرحله دوم پژوهش نام‌برده باعث بروز رفتار مرتبط با اضطراب و افسردگی در رت شد. این نشانه‌ها با درمان‌های ضد اضطراب و افسردگی رفع شد. این یافته نشان‌دهنده رابطه میان وضعیت منیزیم و اختلال‌های رفتاری است.

1- Dralle
2- Bodeker
3- Rapid Eye Movement
4- sleep spindles
5- Lezhitsa
6- Memantine
7- Ketamine

- insomnia patients using the international classification of sleep disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: A report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. *Sleep*. 1994; 17(7):630-7.
7. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1995; 122(11):823-32.
 8. Connelly JE, Philbrick JT, Smith GR, Kaiser DL, Wymer A. Health perceptions of primary care patients and the influence on health care utilization. *Med Care*. 1989; 27(3 Suppl):S99-109.
 9. Altura BM. Basic biochemistry and physiology of magnesium: A brief review. *Magnes Trace Elem*. 91; 10(2-4):167-71.
 10. Morris ME. Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: Neurological symptoms. *Magnes Res*. 1992; 5(4):303-13.
 11. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res*. 2009; 22(4):235-46.
 12. 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. *Magnes Res*. 2008; 21(4):218-23.
 13. Carroll D, Ring C, Suter M, Willemsen G. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: A double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 150(2):220-5.
 14. Kalinin VV, Zheleznova EV, Rogacheva TA, Sokolova LV, Polianskii DA, Zemlianaia AA, et al. A use of Magne-B₆ in the treatment of anxiety-depressive states in patients with epilepsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsak*. 2004; 104(8):51-5.
 15. Held K, Antonijevic IA, Kunzel H, Uhr M, Wetter TC, Golly IC, et al. Oral Mg²⁺ supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. *Pharmacopsychiatry*. 2002; 35(4):135-43.

منیزیم، افزایش ساخت اپی نفرین است. اضطراب با دریافت منیزیم و تورین¹ قابل درمان است (42). تورین عامل حفظ کننده منیزیم است و تأثیر آن بر تنظیم هومئوستاز منیزیم از راه پایدار کردن غشاء، اتصال با منیزیم و کاهش cGMP² انجام می گیرد.

بر اساس مطالعه حاضر، دریافت مکمل منیزیم ممکن است با تأثیر بر برخی شاخص های سلامت روانی و بی خوابی، باعث افزایش سلامت روانی در سالمندان مبتلا به بی خوابی شود.

سپاسگزاری

از رئیس و معاون پژوهشی محترم انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور برای تأمین هزینه های طرح، هم چنین از رئیس و معاون پژوهشی محترم پژوهشکده بیماری های غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و سرکار خانم لاله حقوقی، برای همکاری در انجام پژوهش و از آقایان پروفیسور احمد زندمقدم و دکتر مجید کاراندیش برای راهنمایی های ارزنده شان صمیمانه سپاسگزاری می شود. [بنا به اظهار نویسنده مسئول مقاله، تعارض منافع وجود نداشته است].

منابع

1. Kvamme JM, Gronli O, Florholmen J, Jacobsen BK. Risk of malnutrition is associated with mental health symptoms in community living elderly men and women: The Tromso study. *BMC Psychiatry*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011; 11:112.
2. Mortazavi S, Eftekhari Ardabili H, Mohammad K, Dorali R. Mental health in elderly and its relationship with sociodemographic factors in Shahrekord. *Payesh*. 2012; 4:485-92. [Persian]
3. Vitiello MV. Sleep and sleep disturbances in older adults, biobehavioral nursing and health systems. Washington: University of Washington; 2001.
4. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995; 18(6):425-32.
5. Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly: A review for the primary care practitioner. *Sleep*. 2000; 23:S23-30.
6. Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, et al. Clinical diagnoses in 216

1- Taurine

2- cyclic Guanosine Monophosphate

16. Nurbala A, Bagheri A, Mohammad K. The validation of general health questionnaire-28 as a psychiatric screening tool. *Hakim*. 2009; 11(4):47-53. [Persian]
17. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001; 2(4):297-307.
18. Malakooti K, Zad A. Validity, reliability and factor analysis of general health questionnaire-28 (GHQ-28) in Iranian elderly. *Iranian Journal of Ageing*. 2006; 1:11-21. [Persian]
19. Campbell A, Walker J, Farrell G. Confirmatory factor analysis of the GHQ-12: Can I see that again? *Aust N Z J Psychiatry*. 2003; 37(4):475-83
20. Golf SW, Happel O, Graef V, Seim KE. Plasma aldosterone, cortisol and electrolyte concentrations in physical exercise after magnesium supplementation. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1984; 22(11):717-21.
21. Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM. Stress and depression: Possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disord*. 2002; 4(2):117-28.
22. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res*. 2010; 23(4):S194-8.
23. Hoogerbrugge N, Cobbaert C, de Heide L, Birkenhager JC. Oral physiological magnesium supplementation for 6 weeks with 1 g/d magnesium oxide does not affect increased Lp (a) levels in hypercholesterolaemic subjects. *Magnes res*. 1996; 9(2):129-32.
24. Haddad S, Leitman SF, Wesley RA, Cecco S, Yau YY, Starling J, et al. Placebo-controlled study of intravenous magnesium supplementation during large-volume leukapheresis in healthy allogeneic donors. *Transfusion*. 2005; 45(6):934-44.
25. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. 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*. 2009; 23(4):245-51.
26. Fuchs-Buder T, Tramer MR, Tassonyi E. Cerebrospinal fluid passage of intravenous magnesium sulfate in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1997; 9(4):324-8.
27. Morris ME. Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurological symptoms. *Magnes Res*. 1992; 5(4):303-13.
28. Cinar V, Mogulkoc R, Baltaci AK, Polat Y. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in athletes and sedentary subjects at rest and exhaustion: Effects of magnesium supplementation. *Biol Trace Elem Res*. 2008; 121(3):215-20.
29. Murck H, Steiger A. Mg²⁺ reduces ACTH secretion and enhances spindle power without changing delta power during sleep in men. Possible therapeutic implications. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998; 137(3):247-52.
30. Sullivan M, Katon W. Somatization: The path between distress and somatic symptoms. *APS J*. 1993; 2(3):141-9.
31. Iseri LT, French JH. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J*. 1984; 108 (1):188-93.
32. Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P. Randomised, cross-over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit*. 2002; 8(5):CR326-30.
33. Dralle D, Bodeker RH. Serum magnesium level and sleep behavior of newborn infants. *Eur J Pediatr*. 1980; 134(3):239-43.
34. Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Antonielli N, Manni R, Klersy C. The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(1):82-90.
35. Iezhitsa IN, Onishchenko NV, Churbakova NV, Parshev VV, Petrov VI, Spasov AA. Effect of magnesium supplementation containing mineral bishofit (MgCl₂ x 6H₂O) solution and pyridoxine hydrochloride on erythrocyte magnesium depletion and behaviour of rats after three-month alcoholization. *Magnes Res*. 2002; 15(3-4):179-89.
36. Singewald N, Sinner C, Hetzenauer A, Sartori SB, Murck H. Magnesium-deficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice--influence of desipramine and Hypericum perforatum extract. *Neuropharmacology*. 2004; 47(8):1189-97.

37. Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Kravchenko MS. Depression-like and anxiety-related behaviour of rats fed with magnesium-deficient diet. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2008; 58(4):476-85.
38. Poleszak E, Wlaz P, Kedzierska E, Nieoczym D, Wrobel A, Fidecka S, et al. NMDA/glutamate mechanism of antidepressant-like action of magnesium in forced swim test in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007; 88(2):158-64.
39. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses*. 2006; 67(2):362-70.
40. Macgregor RJ. Quantum mechanics and brain uncertainty. *J Integr Neurosci*. 2006; 5(3):373-80.
41. Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, Smith MM, Daniels DL, Strottmann JM, et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22(10):1813-24.
42. Durlach J, Durlach V. Speculations on hormonal controls of magnesium homeostasis: A hypothesis. *Magnesium*. 1984; 3(3):109-31.

Archive of SID

Original Article

**Effect of Magnesium Supplementation on Mental Health in Elderly Subjects with Insomnia:
A Double-blind Randomized Clinical Trial**

Abstract

Objectives: The objective of this study was to determine the effects of dietary magnesium supplementation on mental health in elderly individuals with insomnia. **Method:** A double-blind randomized clinical trial was conducted on 46 elderly subjects with insomnia randomly allocated to the magnesium or placebo (control) group. The groups received either 500 mg elemental magnesium or placebo, respectively, daily for eight weeks. General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) and Insomnia Severity Index (ISI) were conducted at baseline and at the end of the intervention period. Serum magnesium and cortisol levels were also determined in the participants. In addition, information was obtained on anthropometric confounding factors and daily intake of magnesium, calcium, potassium and caffeine using the 24-hour Recall Questionnaire. The "Nutritionist 4" software was used for nutritional analysis. Statistical analysis was done using paired t-test to compare within-groups differences and Student's t-test to compare between-groups differences. **Results:** No significant differences were observed in the assessed variables between groups at baseline. Compared to the placebo group, dietary magnesium supplementation in the experimental group brought about statistically significant decreases in total GHQ-28 score ($p=0.01$), somatic symptoms ($p=0.04$), anxiety/insomnia symptoms ($p=0.02$), depression symptoms ($p=0.001$), Insomnia Severity Index ($p=0.006$), and serum cortisol concentration ($p=0.008$). **Conclusion:** Magnesium supplementation can affect some indices of mental health and insomnia and may hence result in improvements in general mental health in elderly people with insomnia.

Key words: *magnesium supplementation; mental health; insomnia; elderly*

[Received: 19 April 2012; Accepted: 9 September 2012]

**Behnood Abbasi^a, Masoud Kimiagar^{*},
Shahriar Shahidi^a, Minoos Mohammad
Shirazi^a, Khosro Sadeghnia^b,
Moloud Payab^b, Mehdi Hedayati^a,
Bahram Rashidkhani^a, Nastaran
Karimi^a**

^{*} Corresponding author: Shahid Beheshti
University of Medical Sciences, Tehran, Iran, IR.
Fax: +9821-22124333
E-mail: smkimiagar@yahoo.com

^a Shahid Beheshti University of Medical
Sciences, Tehran, Iran; ^b Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.