

بررسی تاثیر مکمل یاری منیزیم بر شاخص های اختلالات روانی در سالمندان مبتلا به بی خوابی: کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور

بهنود عباسی^۱، مسعود کیمیماگر*^۱، شهریار شهیدی^۲، مینو محمد شیرازی^۱، خسرو صادق نیت^۳، مهدی هدایتی^۴، بهرام رشید خانی^۵

^۱ گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران ^۲ گروه روانشناسی بالینی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران ^۳ گروه طب کار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران ^۴ پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران ^۵ گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
*نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۲۱۰۰۳۳۳۳ فاکس: ۰۲۱۲۲۱۲۴۳۳۳ پست الکترونیک: smkimiagar@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: همراه با پیشرفت هایی که در زمینه بهداشت عمومی و کنترل بیماریهای عفونی بدست آمده است، جمعیت جهان از جمله ایران به سوی پیر شدن پیش می رود و نگرانی ها در مورد بیماری های شایع در سالمندی در حال افزایش است. در نتیجه این نگرانی ها، وزارت بهداشت ایران همگام با سازمان بهداشت جهانی، "سلامت و سالمندی" را به عنوان شعار بهداشتی سال ۱۳۹۱ اعلام کرده است. اختلالات روانی از جمله فراوانترین اختلالات سالمندان اند. مطالعات پیشین به وجود رابطه ای دوطرفه بین برخی اختلالات روانی و بیخوابی اشاره می کنند. همچنین شواهدی مبنی بر نقش منیزیم در بهبود اختلالات عصبی-روانی و بیخوابی وجود دارد. هدف این مطالعه، بررسی تأثیر مکمل یاری منیزیم بر شاخص های اختلالات روانی در سالمندان مبتلا به بیخوابی بود.

روش کار: این پژوهش به شیوه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شده است. ابتدا ۴۶ سالمند مبتلا به بیخوابی به دو گروه مکمل منیزیم و دارونما تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته تحت مداخله با روزانه ۵۰۰mg منیزیم عنصری یا دارونما قرار گرفتند. در ابتدا و انتهای مطالعه پرسشنامه های SCL-90-R و ISI تکمیل و غلظت منیزیم و کورتیزول سرم اندازه گیری شد. عوامل مخدوشگر آنروپومتریک، مقادیر دریافت منیزیم، کلسیم، پتاسیم، کافتین رژیم غذایی با پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته خوراک به مدت سه روز بدست آمد. آنالیزهای غذایی با نرم افزار N4 و آنالیزهای آماری با نرم افزار SPSS19 انجام شد.

یافته ها: تفاوت معنی داری در متغیر های زمینه ای در ابتدای مطالعه بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. انجام این مداخله به میزان معنی داری باعث بهبود GSI، PST، PSDI، ISI، امتیاز شکایت جسمانی، افسردگی، اضطراب، روان پریشی و کاهش غلظت کورتیزول سرم در گروه مکمل منیزیم نسبت به دارونما شد. در حالی که نمره مقیاس های وسواس، حساسیت فردی، پرخاشگری، ترس مرضی، تصورات پارانویید و غلظت منیزیم سرم تفاوت معنی داری را نشان ندادند.

نتیجه گیری: مکمل یاری منیزیم می تواند با بهبود برخی شاخص های سلامت روانی و تصحیح بیخوابی باعث افزایش سلامت روانی در سالمندان مبتلا به بیخوابی شود.

کلمات کلیدی: منیزیم، سلامت روانی، بی خوابی، سالمند

دریافت: ۹۱/۴/۲۱ پذیرش: ۹۲/۲/۲۵

مقدمه

زندگی در بسیاری از نقاط جهان افزایش یافته است، در نتیجه تعداد جمعیت سالمند جهان نیز به سرعت در حال افزایش است. با توجه به روند سریع پیر

همراه با پیشرفت هایی که در زمینه بهداشت عمومی و کنترل بیماری های عفونی بدست آمده، امید به

مطالعات مختلفی نیز وجود دارند از فرضیه ارتباط دوطرفه بین بی خوابی و برخی اختلالات روانی حمایت می کنند [۷].

همراه با افزایش سن، تغییرات متعددی در کیفیت زندگی و سلامت عمومی افراد به وجود می آیند، که تمامی آنها الزاما جزئی از روند طبیعی افزایش سن نیستند. به عبارت دیگر با وجود اینکه انتظار می رود تغییر در سلامت عمومی با افزایش سن اتفاق بیفتد، ولی سالمندی به خودی خود منجر به آن نمی شود. بلکه این احتمال وجود دارد که شرایط نامناسب همراه با افزایش سن منجر به کاهش کیفیت زندگی و سلامت عمومی در سالمندان شود. کیفیت زندگی مرتبط با سلامت نامناسب، با افزایش خطر مرگ و میر [۸] و افزایش استفاده از خدمات درمانی [۹] مرتبط است.

منیزیم از نظر فراوانی، چهارمین کاتیون در بدن و دومین کاتیون درون سلولی می باشد و در بیش از ۳۰۰ واکنش حیاتی در بدن شرکت می کند. منیزیم یک کوفاکتور اساسی برای بسیاری از واکنش های آنزیمی بخصوص واکنش هایی است که در متابولیسم انرژی و سنتز نوروترانسمیترها شرکت دارند. بررسی نتایج مطالعات مختلف نشان می دهد که با وجود نقش فیزیولوژیک مهم منیزیم و اثرات مفید آن، دریافت رژیمی منیزیم در جوامع مختلف ناکافی است و برخی گروه های جمعیتی، بخصوص سالمندان دریافت پایین منیزیم دارند. سالمندی یک عامل خطر عمده برای کمبود منیزیم است. در سالمندی وضعیت منیزیم بدن تغییرات متعددی می کند و مقدار کل منیزیم بدن با افزایش سن به علت کاهش توده استخوانی که مهمترین مخزن منیزیم بدن به شمار می رود کاهش می یابد. همچنین تغییرات متابولیسم منیزیم که با افزایش سن مرتبط است، شامل کاهش دریافت منیزیم، کاهش

شدن جمعیت جهانی، سالهاست که هشدارهایی در مورد بیماریهای شایع در سالمندان از جمله اختلالات روانی داده می شود [۱].

کشور ما نیز از این روند مستثنی نیست. در اهمیت موضوع، ذکر همین نکته کافی بنظر می رسد که وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، همگام با شعار سازمان بهداشت جهانی برای سال ۲۰۱۲ (Aging and health) شعار بهداشتی هفته سلامت سال جاری (۱۳۹۱) را "سلامت و سالمندی" انتخاب کرده است. اختلالات روانی از فراوان ترین اختلالات در سالمندان به شمار می روند و اضطراب و افسردگی که اغلب دارای تظاهرات بالینی مشترکی نیز هستند، از جمله شایع ترین این اختلالات اند [۲]. اختلالات روانی با نشانه های جدی نظیر افسردگی، اضطراب، کاهش حافظه، تغییر الگوی خواب، احساس تنهایی و انزوای اجتماعی ۱۵ تا ۲۵ درصد سالمندان را مبتلا می سازند [۳].

همچنین اختلالات خواب و به طور مشخص بی خوابی (Insomnia) در سالمندی شیوع بالایی دارند و در حقیقت اکثر سالمندانی که شرایط سلامتی مناسبی ندارند، به دلایل مختلف از اختلالات خواب رنج می برند [۴]. مطالعات اپیدمیولوژی نشان می دهند که شیوع اختلالات خواب با افزایش سن افزایش می یابد [۵]. نتایج یک پژوهش نشان داده است که ۴۲٪ سالمندان در به خواب رفتن یا در خواب ماندن دچار مشکل هستند. همچنین پیگیری نتایج این مطالعه به مدت ۳ سال، نشان داد که ۱۵٪ از شرکت کنندگان در مطالعه، که بی خوابی را گزارش نکرده بودند نیز مبتلا به بی خوابی شدند، که پیشنهاد کننده نرخ بروز حدود ۵٪ است [۵]. از جمله دیگر آمار ارائه شده از بی خوابی به عنوان یکی از شایع ترین مشکلات خواب در سالمندان، برآورد بیش از ۴۰ تا ۵۰ درصد ابتلا در میان بزرگسالان بالای ۶۰ سال است [۶]. بنابراین هم بی خوابی و هم اختلالات روانی را می توان جزء شایعترین اختلالات مرتبط با سالمندی به حساب آورد.

همچنین در صورتی که هریک از داوطلبان در انتهای مطالعه کمتر از ۹۰ قرص (از ۱۱۲ قرص) مکمل منیزیم یا دارونما را مصرف کرده باشند، داده های مربوط به آنها از مطالعه خارج شده و تحت آنالیز قرار نمی گیرند.

با توجه به مطالعات مرتبط [۱۷-۱۴] و با در نظر گرفتن تغییرات شاخص های بیوشیمیایی مرتبط با چرخه خواب و بیداری در مطالعه Held و همکاران [۱۴]، همچنین محاسبه خطای نوع اول ($\alpha=0/05$) و خطای نوع دوم ($\beta=0/20$) تعداد نمونه در هر گروه برابر با ۲۱ نفر در نظر گرفته شد و با در نظر گرفتن ریزش نمونه (معادل ۱۰٪) حجم نمونه ۲۳ نفر تخمین زده شد. در این مطالعه از سالمندان مراجعه کننده به فرهنگسراهای مناطق ۱، ۱۰ و ۱۴ تهران که از بی خوابی شکایت داشتند (به صورت خوداظهاری) تست شاخص شدت بی خوابی (ISI)^۲ گرفته شد و در صورت تأیید بی خوابی (متوسط یا شدید از نظر بالینی) و دارا بودن دیگر معیارهای ورود ذکر شده افراد وارد مطالعه می شدند.

از میان ابزارهای متعددی که برای تعیین اختلالات روانی معرفی شده است، پرسشنامه SCL-90-R (Symptom Checklist-90-R) یکی از پر استفاده ترین و معتبرترین ابزار تشخیصی روان پزشکی است. فرم اولیه این پرسشنامه در سال ۱۹۷۳ توسط Derogatis و Lipman و Covi معرفی شد [۱۸] و بر اساس تجربیات بالینی و تحلیل های روان سنجی مورد تجدید نظر قرار گرفت و در سال ۱۹۷۶ فرم نهایی آن ارائه شد. دروگاتیس در سال ۱۹۸۳ جهت سنجش پایایی ابعاد ۹ گانه این آزمون از دو روش محاسبه "پایایی درونی" و "پایایی به روش آزمون مجدد" استفاده کرده است. پایایی درونی SCL-90-R برای ۹ محور رضایت بخش بوده و بیش ترین همبستگی مربوط به افسردگی با ۰/۹۰ و

جذب روده های و افزایش دفع ادراری و مدفوعی می شود. تمام این تغییرات نشان دهنده افزایش خطر کمبود منیزیم همراه با افزایش سن است و به نظر می رسد که کاهش دریافت منیزیم نقش اساسی، در کمبود منیزیم وابسته به سن داشته باشد [۱۰]. بنابراین پژوهش حاضر با توجه خطر کمبود منیزیم در سالمندان و مطالعات پیشین که تاثیر احتمالی منیزیم بر اختلالات روانی [۱۳-۱۱] و اختلالات خواب [۱۵، ۱۴] را گزارش کرده بودند، به منظور بررسی اثرات مکمل یاری با منیزیم بر شاخص های اختلالات روانی طراحی و انجام شده است.

روش کار

این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شد. افراد مورد مطالعه شامل سالمندان مرد و زن بالای ۶۰ سال مبتلا به بی خوابی اولیه و فاقد سابقه ابتلا به بیماری های روانی بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: تمایل به شرکت در مطالعه، ابتلا به بی خوابی در سطح کلینیکی، دریافت رژیم منیزیم کمتر از ۷۵٪ RDA^۱، سطح منیزیم سرم کمتر از ۰/۹۵ mmol/l، نمایه توده بدن کمتر از ۳۵ kg/m^۲، عدم سوء مصرف الکل یا مواد مخدر، نداشتن سابقه اختلالات روانی، نداشتن سفرهای طولانی هوایی، مصرف نکردن دیورتیک های موثر بر قوس هنله، سیکلوسپورین، دیگوکسین، آمفوتریسین و درمان های هورمونی، مبتلا نبودن به بیماری های کلیوی و نارسایی حاد قلبی، سندرم پای بی قرار و آپنه شدید. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به افسردگی شدید، اضطراب و استرس شدید (برای مثال، طلاق یا مرگ یکی از نزدیکان) و تمایل شخصی به خروج از مطالعه.

^۲ Insomnia Severity Index

^۱ Recommended Dietary Allowance

کمترین آن مربوط به روان پریشی با ۰/۷۷ بوده است. این ابزار در ایران نیز به کرات مورد استفاده قرار گرفته و مطالعات زیادی به منظور بررسی پایایی و روایی آن انجام شده است، که همگی نشاندهنده این است که از این پرسشنامه می‌توان به عنوان ابزاری برای غربالگری و تشخیص اختلالات روانی در ایران استفاده کرد [۱۹].

۹۰ پرسش این آزمون، ۹ بعد مختلف شکایات جسمانی، وسواس و اجبار، حساسیت در روابط متقابل، افسردگی، اضطراب، پرخاشگری، ترس مرضی، افکار پارانوئید و روان پریشی را در بر می‌گیرند. همچنین در این آزمون ۷ پرسش وجود دارد که زیر هیچ یک از ابعاد ۹ گانه دسته بندی نشده اند. با این حال این سوالات از لحاظ بالینی دارای اهمیت بوده و به محاسبه شاخص های کلی آزمون کمک می‌کنند. نمره گذاری و تفسیر آزمون بر اساس سه شاخص ضریب کلی علائم مرضی یا Global Severity GSI (Index)، جمع علائم مرضی یا Positive PST (Symptom Total) و معیار ضریب ناراحتی یا PSDI (Positive Symptom Distress Index) بدست می‌آید.

در این مطالعه برای افراد منطبق با معیارهای ورود به مطالعه که فاقد معیارهای خروج بودند، در یک جلسه توجیهی فواید انجام این پژوهش، هدف از انجام مطالعه، نحوه انجام مداخله و طول مدت مطالعه شرح داده شد. سپس از شرکت کنندگان در مطالعه رضایت نامه کتبی اخذ شد. در ابتدا و انتهای مطالعه، پرسشنامه‌های SCL-90-R، اطلاعات عمومی و ISI (Insomnia Severity Index) تکمیل و سطح منیزیم سرم به روش جذب اتمی و کورتیزول سرم به روش ELISA اندازه‌گیری شد. در شروع و پایان مداخله، عوامل مداخله گر آنتروپومتري و رژیمي موثر شامل وزن، BMI، کل انرژی دریافتی، دریافت رژیمي کربوهیدرات، منیزیم و کافئین تعیین شدند. همچنین، دریافت رژیمي پتاسیم و کلسیم به عنوان

عوامل مداخله‌گر بر جذب و عملکرد منیزیم مورد بررسی قرار گرفت. دستگاه استفاده شده برای توزین، ترازوی دیجیتالی کفه‌ای Seca با دقت ۰/۱ کیلوگرم بود و قد با استفاده از قدسنج Seca بدون کفش و طبق استانداردهای سازمان جهانی بهداشت اندازه گیری شد. سپس طبق شماره های تصادفی متعلق به داوطلب، قوطی‌های حاوی قرص‌های منیزیم یا دارونما به وی تحویل داده شد. بیماران در گروه دریافت کننده مکمل منیزیم به مدت ۸ هفته روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم منیزیم عنصری به صورت دو قرص اکسید منیزیم دریافت کردند (هر قرص حاوی ۴۲۲/۱۴ mg اکسید منیزیم بود)، در حالی که بیماران گروه دارونما در طول مطالعه قرص‌های دارونمای مشابه، حاوی نشاسته دریافت کردند. قرص های مورد نظر به فردی خارج از مطالعه تحویل داده شد تا در دو گروه A و B و در قوطی های یکسان قرار داده شود تا به این ترتیب مجریان پژوهش از محتوی قوطی ها (با توجه به دوسوکور بودن مطالعه) بی اطلاع باشند. جهت پیشگیری از عوارض ناخواسته گوارشی، پیشنهاد شد قرص ها به همراه وعده های اصلی غذا (ناهار و شام) مصرف شوند. در تمام مدت، داوطلبان زندگی عادی خود را ادامه دادند و تنها تغییر، دریافت ۵۰۰ میلی‌گرم منیزیم عنصری یا دارونما بود.

اطلاعات به دست آمده از طریق پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته خوراک (۲ روز عادی و ۱ روز تعطیل) به دست آمد و در آغاز مطالعه با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای N₄ (Nutritionist 4) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان دریافت روزانه هر فرد از نظر کل انرژی، کربوهیدرات، منیزیم، کلسیم، پتاسیم و کافئین تعیین شد. متغیرهای مورد نظر از نظر نحوه توزیع با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شدند. مقایسه بین متغیرهای مورد مطالعه در ابتدا و انتهای مطالعه در هر گروه به تناسب نحوه توزیع داده ها با استفاده از آزمون تی-جفتی یا ویلکاکسون

مطالعه حذف شدند ۱ مرد از گروه مکمل منیزیم و یک زن از گروه دارونما بدون اعلام هیچ گونه عوارضی از ادامه مطالعه منصرف شدند و یک زن در گروه مکمل یاری نیز به علت عدم تمایل به شرکت در مرحله دوم خونگیری از مطالعه کنار گذاشته شد. میانگین و انحراف معیار سن، وزن، قد و نمایه توده بدن افراد شرکت کننده در مطالعه به ترتیب $65 \pm 4/6$ سال، $72/1 \pm 9/7$ kg، $157 \pm 8/1$ cm و $29/2 \pm 3/7$ kg/m² بود. بررسی نحوه توزیع متغیرها نشان داد که همه متغیرهای مخدوشگر این مطالعه توزیع نرمال داشتند. تفاوت معنی داری بین متغیرهای سن، وزن، قد و BMI بین گروه‌ها در ابتدای مطالعه وجود نداشت (جدول ۱).

میانگین و انحراف معیار دریافت رژیمی منیزیم، کلسیم، پتاسیم و کافئین در جدول ۲ آمده است و تفاوت معنی داری بین گروه‌ها مشاهده نشد (جدول ۲).

بر اساس داده های جدول ۳، آنالیزهای آماری نشان داد که در مورد خرده مقیاس‌های پرسشنامه SCL-90-R در انتهای مطالعه تفاوت آماری معنی داری در میانگین های مقیاس‌های شکایت جسمانی ($p=0/02$)، افسردگی ($p<0/001$)، اضطراب

و مقایسه بین متغیرهای مورد مطالعه دو گروه مکمل منیزیم و دارونما با استفاده از آزمون تی-مستقل یا من ویتنی انجام شد. آنالیز متغیرها با استفاده از نرم افزار SPSS¹⁹ انجام شد و مقادیر p به صورت دوطرفه محاسبه و $p<0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

افراد مورد مطالعه با آگاهی کامل از طرح و به صورت داوطلبانه وارد مطالعه شدند و رضایت نامه کتبی امضا کردند و مختار بودند تا در هر زمان که تمایل به ادامه همکاری نداشتند، از مطالعه خارج شوند. طبق بررسی در دوز تجویز شده هیچ گونه عوارضی از مصرف مکمل منیزیم یا دارونمای حاوی نشاسته در مصرف کنندگان دیده نشد.

اجرای این پژوهش از طرف کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ۰۶۱۴۰۰ مورد تأیید قرار گرفته است و دارای IRCT201109057479N1 می باشد.

یافته‌ها

در طول مطالعه، از ۴۶ نفر شرکت کننده در این پژوهش، ۳ نفر (۲ زن و ۱ مرد) با توجه به معیارهای خروج حذف شدند و نتایج نهایی مطالعه با تعداد ۱۱ زن و ۱۰ مرد در گروه مکمل و ۱۰ زن و ۱۲ مرد در گروه دارونما گزارش شد. از میان افرادی که از

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار مشخصات فردی دو گروه مکمل منیزیم و دارونما پیش از مداخله

متغیر	مکمل منیزیم (n=۲۱)	دارونما (n=۲۲)	P-value
سن (year)	64/7 ± 4/7	65/4 ± 4/5	0/62
وزن (kg)	71 ± 10	73/1 ± 9/5	0/48
قد (cm)	158/5 ± 9/5	156 ± 6/4	0/31
نمایه توده بدن (kg/m ²)	28/23 ± 3/11	30/11 ± 4/1	0/09

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار عوامل مخدوش کننده رژیمی دو گروه مکمل منیزیم و دارونما پیش و پس از مداخله

متغیر	مکمل منیزیم (n=۲۱)		p-value	دارونما (n=۲۲)	
	پیش از مداخله	بعد از مداخله		پیش از مداخله	بعد از مداخله
دریافت رژیمی منیزیم (mg/day)	190 ± 55	196 ± 62	0/970	198 ± 54	191 ± 63
دریافت رژیمی کلسیم (mg/day)	829 ± 317	780 ± 328	0/743	795 ± 365	838 ± 372
دریافت رژیمی پتاسیم (mg/day)	3006 ± 897	2823 ± 896	0/970	2996 ± 772	2824 ± 896
دریافت رژیمی کافئین (mg/day)	77 ± 43	60 ± 32	0/475	69 ± 29	75 ± 35

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار مقیاس های روانشناسی پرسشنامه SCL-90-R دو گروه مکمل منیزیم و دارونما پیش و پس از مداخله

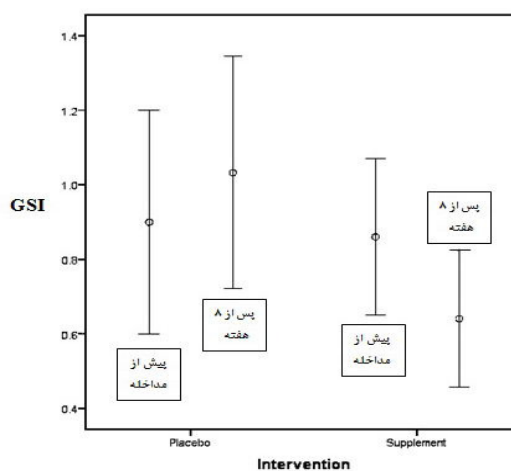
متغیر	مکمل منیزیم (n=۲۱)		دارونما (n=۲۲)		تفاوت	P1	تفاوت	P2	P3
	پیش از مداخله	پس از مداخله	پس از مداخله	پیش از مداخله					
شکایت جسمانی	۷۸/۵۷±۰/۵۷	۵۵/۶۴±۰/۵۵	۵۸/۰۷±۰/۷۱	۳۷/۰۳±۰/۳۱	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
وسواس	۷۸/۹۳±۰/۵۸	۵۶/۸۴±۰/۵۶	۵۸/۰۹±۰/۰۰	۶۷/۰۵±۰/۶۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
حساسیت فردی	۶۰/۷۲±۰/۶۰	۸۰/۰۸±۰/۸۰	۶۴/۰۰	۱۸/۰۹±۰/۶۵	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
افسردگی	۶۶/۰۸±۰/۸۰	۸۵/۰۰±۰/۸۵	۶۸/۰۲±۰/۸۰	۸۶/۰۱±۰/۰۱	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
اضطراب	۶۸/۰۶±۰/۰۶	۸۳/۰۰±۰/۸۳	۶۸/۰۳±۰/۰۰	۵۸/۰۰±۰/۶۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
پرخشگری	۵۰/۰۶±۰/۰۶	۸۳/۰۰±۰/۸۳	۷۸/۰۰±۰/۰۰	۸۶/۰۰±۰/۶۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
ترس مرضی	۷۸/۰۴±۰/۰۴	۱۳/۰۰±۰/۱۳	۱۳/۰۰±۰/۰۰	۸۸/۰۰±۰/۸۸	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
تصورات پارانوئید	۶۴/۰۲±۰/۰۲	۸۵/۰۰±۰/۸۵	۵۰/۰۰±۰/۰۰	۱۶/۰۰±۰/۱۶	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
روان پریشی	۶۴/۰۵±۰/۰۵	۶۸/۰۰±۰/۶۸	۵۸/۰۰±۰/۰۰	۶۸/۰۰±۰/۶۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
GSI	۶۳/۰۶±۰/۰۶	۳۰/۰۰±۰/۳۰	۱۰۰/۰۰	۸۶/۰۰±۰/۶۷	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
PST	۴۳/۳۹±۰/۳۹	۳۶/۸۶±۰/۳۶	۳۱/۱۱±۰/۱۱	۴۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
PSDI	۵۰/۰۱±۰/۰۱	۶۰/۰۱±۰/۰۱	۵۰/۰۰±۰/۰۰	۱۰/۰۰±۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰

بحث

بنابر بررسی‌های ما، کارآزمایی بالینی دوسو کور حاضر، اولین مطالعه انسانی انجام شده در این زمینه است، که به بررسی اثر مستقل مکمل یاری منیزیم بر شاخص های اختلالات روانی در بیماران مبتلا به اختلالات خواب می‌پردازد. یافته‌های کارآزمایی حاضر نشان می‌دهد که مکمل یاری منیزیم ممکن است بتواند از طریق کاهش امتیاز شکایت جسمانی، علائم افسردگی، علائم اضطراب، علائم روان پریشی و تصحیح بی‌خوابی، به طور معنی داری باعث بهبود سلامت روانی شود. همچنین مکمل یاری منیزیم می‌تواند باعث کاهش غلظت کورتیزول سرم ($p=0/008$) شود. بررسی توام متغیر های Objective و Subjective در این مطالعه، ضمن افزایش قابلیت اعتماد به نتایج، نشان‌دهنده بهبود هر دو گروه این متغیر ها در اثر مکمل یاری منیزیم است. با این حال در این مطالعه، در اثر مکمل یاری منیزیم، تأثیر معنی‌داری بر امتیاز مقیاس های وسواس، حساسیت فردی، پرخاشگری، ترس مرضی و تصورات پارانوئید دیده نشد و با وجود مشاهده روند افزایشی در غلظت منیزیم سرم ($p=0/06$) تفاوت معنی‌داری در غلظت منیزیم سرم در سالمندان مبتلا به بی‌خوابی مشاهده نشد که می‌تواند به علت زمان کوتاه مداخله باشد. فواید استفاده از مکمل یاری منیزیم در بهبود اختلالات روانی که شیوع بالایی در دوره سالمندی دارند و اغلب به علت درمان نشدن، منجر به عوارض نامطلوب بالینی، اقتصادی و اجتماعی می‌شوند، می‌تواند تأثیر مثبتی بر زندگی فردی و اجتماعی داشته باشد. همچنین در صورت انجام مطالعات تکمیلی در دیگر گروه های جمعیتی، از این روش می‌توان به عنوان روش درمانی جایگزین برای روش های مرسوم دارای عوارض جانبی وسیع و یا به همراه آنها برای کاهش این عوارض استفاده کرد.

مرضی ($p=0/005$) و معیار ضریب ناراحتی ($p=0/004$) مشاهده شد. در حالی که در مقیاس های وسواس ($p=0/11$)، حساسیت فردی ($p=0/1$)، پرخاشگری ($p=0/45$)، ترس مرضی ($p=0/11$)، تصورات پارانوئید ($p=0/14$) تفاوت معنی داری بین دو گروه مکمل یاری منیزیم و دارونما دیده نشد. همچنین شاخص شدت بی‌خوابی ($p=0/006$) بدست آمده از پرسشنامه ISI و سطح کورتیزول سرم ($p=0/008$) کاهش معنی داری را نشان دادند. در این مطالعه با وجود مشاهده روند افزایشی مطلوب، تغییرات مربوط به سطح منیزیم سرم ($p=0/06$) معنی دار نبود (جدول ۳).

نمودار ۱ نشان‌دهنده تأثیر مکمل یاری منیزیم در برابر دارونما بر ضریب کلی علائم مرضی (GSI) است، که در حال حاضر به عنوان بهترین نشانه سطحی یا عمقی بودن یک ناراحتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. از GSI همچنین در مواردی که به یک سنجش خلاصه احتیاج است استفاده می‌شود. این شاخص، اطلاعاتی در مورد تعداد علائم و شدت ناراحتی از آنرا، ارائه می‌دهد.



نمودار ۱. تأثیر مکمل یاری منیزیم بر ضریب کلی علائم مرضی (GSI) (به عنوان بهترین شاخص سطحی یا عمقی بودن بیماری و شاخص خلاصه وضعیت فرد)

منیزیم عنصری روزانه، غلظت منیزیم سرم در گروه مداخله در مقایسه با گروه دارونما، به تدریج افزایش یافته و در ماه سوم به حد معنی داری رسید [۲۳]. با توجه به مطالعه اخیر و روند افزایشی منیزیم سرم در این مطالعه، این مسئله محتمل به نظر می رسد که، مدت زمان مطالعه حاضر برای مشاهده معنی داری تغییرات منیزیم سرم کافی نبوده است. با این حال، اثرات بالینی مکمل یاری منیزیم قابل مشاهده است. مقاومت غلظت منیزیم سرم به تغییر را نیز می توان با توجه به نقش مهم کوفاکتوری منیزیم در واکنش های آنزیمی متابولیسم انرژی، نقش آن در سنتز پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک و لزوم تنظیم غلظت سرمی منیزیم با دقت بسیار بالا توجیه کرد.

در این مطالعه مکمل یاری با منیزیم باعث کاهش معنی دار سطح کورتیزول سرم در گروه مکمل یاری در مقایسه با گروه دارونما شد. نتایج مطالعه حاضر مطابق با نتایج مطالعه Held و همکارانش است که در آن مکمل یاری با Mg^{2+} باعث کاهش معنی دار کورتیزول در نیمه اول خواب می شد [۱۴]. با اینحال نتایج بدست آمده در این مطالعه با نتایج مطالعات Cinar و همکاران [۲۴] و Steiger و Murck و همکاران [۲۴] یکی از مشکلات مطالعه اخیر استفاده از محلول گلوکز به همراه Mg^{2+} در گروه درمان بود. که با توجه به اثر هیپوگلیسمی بر افزایش ACTH و ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، اثر محلول مورد استفاده بر غلظت کورتیزول سرم مشخص نیست.

یک مکانیزم محتمل برای این اثر کاهشی، اثری است که منیزیم علاوه بر خواص آنتاگونیستی $NMDA^1$ و آگونیستی $GABA^2$ ، بر روی فعالیت سیستم HPA (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis) و غدد درون ریز دارد و از این مسیر می تواند با کاهش فعالیت سیستم HPA، مکانیزم تنظیمی برای کاهش

مشخصات پایه تن سنجی دو گروه در شروع و پایان مطالعه و دریافت ریزمغذی های مورد بررسی بین دو گروه متفاوت نبود. بنابراین، می توان پذیرفت که دو گروه از نظر متغیرهای مهم با یکدیگر قابل مقایسه بودند.

در مطالعه حاضر، سطح منیزیم سرم در گروه دریافت کننده مکمل، تمایل به افزایش داشت ($p=0/06$)، با این حال در پایان مطالعه تفاوت معنی داری بین دو گروه دیده نشد. از آنجا که ۹۹٪ منیزیم بدن در استخوان و بافت نرم است، بررسی بالینی وضعیت منیزیم مشکل است و در حال حاضر به صورت چالشی برای آزمایشگاه های بالینی در آمده است. با توجه به این که هنوز آزمونی به عنوان استاندارد طلایی برای بررسی وضعیت منیزیم در افراد پیشنهاد نشده است، غلظت منیزیم سرم به عنوان استاندارد بررسی وضعیت منیزیم مورد توافق است [۲۰].

نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه Hoogerbrugge و همکاران [۲۱] و Held و همکاران سازگار بود [۱۴] این مطالعات با وجود تشخیص تمایل منیزیم سرم به افزایش در گروه مکمل یاری، نتوانستند تفاوت معنی داری را بین دو گروه تشخیص دهند. با این حال Rodriguez و همکاران، در مطالعه ای که تاثیر مکمل یاری منیزیم بر درمان افسردگی در سالمندان مبتلا به دیابت را مورد بررسی قرار می داد، تغییر معنی داری در سطح منیزیم سرم در گروه مکمل یاری نسبت به گروه دارونما گزارش کردند [۱۱]. حداد و همکاران نیز افزایش معنی دار غلظت منیزیم سرم را در گروه دریافت کننده تزریق سیاهرگی منیزیم نسبت به گروه دارونما گزارش کردند [۲۲]. Rodriguez و Guerrero نیز در مطالعه ای که به بررسی اثر مکمل یاری منیزیم بر کاهش فشار خون در بیماران دیابتی مبتلا به پر فشاری خون می پرداخت، گزارش کردند که در طول دوره مکمل یاری به مدت ۴ ماه و به میزان ۴۵۰ میلی گرم

¹ N-Methyl-D-Aspartic Acid

² Gamma - Aminobutyric Acid

شکایات پزشکی قرار دارد (۲) شکایت جسمانی معمولا همراه با بیماری های دیگر هستند (۳) طیفی از شدت برای شکایت جسمانی از حاد تا مزمن وجود دارد و (۴) اغلب شکایات جسمانی گذرا و بوسیله استفاده مناسب از درمان های پزشکی، روانشناسی و روانپزشکی قابل درمان هستند. در صورتی که شکایت جسمانی به عنوان یک اختلال روانشناسی به حساب بیاید تا یک اختلال فیزیولوژیک، می بایست همراه با پیشرفت دردهای با منشأ روانی باشد [۲۸]. با توجه به توضیحات داده شد و با توجه به فقدان مطالعات تخصصی در زمینه شکایت جسمانی بخصوص کارآزمایی های بالینی تصادفی شده، فرضیات متعددی در مورد مکانیزم نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر شکل می گیرد. یک مکانیزم احتمالی، بهبود شکایات جسمانی بوسیله مکمل یاری با منیزیم از طریق بهبود علائم بیماریهای همراه، از جمله افسردگی، علائم اضطرابی و بی خوابی است و مکانیزم دیگر با توجه به نقش منیزیم به عنوان مهار کننده طبیعی کلسیم [۲۹]، خصوصیات گشادکنندگی عروق و نقش منیزیم در بهبود علائم گرفتگی عضلانی [۳۰] قابل توجه است. با این حال مطالعه حاضر قادر به ارائه مکانیزم قطعی برای نتایج مشاهده شده در زمینه شکایت جسمانی نیست و پیشنهاد می کند تا کارآزمایی های بالینی تصادفی دوسو کور دیگری برای بررسی تاثیر مکمل یاری منیزیم بر شکایات جسمانی طراحی و انجام شود.

در گروه مکمل یاری با منیزیم نسبت به گروه دارونما، شاخص شدت بی خوابی به صورت معنی داری کاهش یافت. این مشاهدات منطبق با نتایج مطالعه Dralle و Bodeker است این مطالعه نشان داد که بین سطح منیزیم سرم و REM، تون ماهیچه ای، حرکات خام بدن ارتباط وجود دارد. همچنین نتایج مطالعه بیان می کند که بین سطح سرمی منیزیم و خواب فعال و نیز بین سطح سرمی منیزیم و خواب آرام ارتباط وجود دارد و با افزایش سطح

سطح کورتیزول سرم را فعال کند. لازم به ذکر است که آنتاگونیست های NMDA نیز می توانند باعث کاهش فعالیت HPA شوند.

علاوه بر این بخوبی مشخص شده است که غلظت هورمون کورتیزول بیش از سایر هورمون ها با استرس های جسمی یا روانی افزایش می یابد [۲۵]. استرس مزمن باعث افزایش آزادسازی کاتکولامین ها و کورتیکواستروئیدها می شود که سطح منیزیم درون سلولی را کاهش می دهند [۲۶]. افسردگی مزمن نیز مرتبط با آتروفی هیپوکامپ است، که معمولا همراه با افزایش ترشح کورتیزول طی دوره استرس است. استروئیدها دارای اثرات منفی مستقیم و غیرمستقیم بر روی هیپوکامپ هستند و افزایش گلوکوکورتیکوئیدها مرتبط با مرگ نورون هاست. بنابراین گلوکوکورتیکوئیدها می توانند علت یا تشدید کننده تغییرات سلولی مرتبط با تخریب هیپوکامپ و ایجاد کننده طیف گسترده ای از بیماریهای روانی باشند [۲۷]. بنابراین ممکن است بتوان این روند کاهش کورتیزول را با توجه به عملکرد منیزیم در کاهش اضطراب و افسردگی و خواص تثبیت خلق و خوی آن توجیه کرد.

در گروه مکمل یاری با منیزیم نسبت به گروه دارونما، امتیاز شکایت جسمانی (جسمانی سازی علائم روانی) به صورت معنی داری کاهش یافت. شکایت جسمانی یا Somatization یک پدیده بالینی بسیار شایع است که بخوبی مورد بررسی قرار نگرفته است. از زمان ورود این عبارت به علم پزشکی توافق زیادی در مورد تعریف دقیق و علت آن وجود نداشته است. با این حال یک تعریف قابل قبول که توسط Lipowski ارائه شده است بصورت "اظهار و ابتلا به درد و ناراحتی بدنی و علائم غیرپاتولوژیک و نسبت دادن آنها به یک بیماری فیزیکی و تلاش برای درمان آنها با روش های پزشکی" بیان می شود. چهار خصوصیت بارز شکایت جسمانی شامل این موارد می شوند: (۱) شکایت جسمانی که در میان شایع ترین

نتایج بدست آمده از مطالعات حیوانی و یا انسانی محدود Lezhitsa و همکاران [۳۱]، Singewald [۳۲] Spasov [۳۳] و Poleszak [۳۴] نشاندهنده وجود رابطه بین وضعیت منیزیم و اختلالات رفتاری، رفتار مرتبط با اضطراب و رفتار شبه افسردگی است. این علائم که بوسیله تصحیح وضعیت منیزیم و درمان های ضد اضطراب و افسردگی برگشت پذیر بودند، نشان دهنده رابطه بین وضعیت منیزیم و اختلالات رفتاری، همچنین اثرات ضد-افسردگی و ضد-اضطراب احتمالی منیزیم است. به طور کلی یافته های بدست آمده از کارآزمایی ها، نورویوشیمی منیزیم و مشاهدات تاثیر منیزیم بر افسردگی پیشنهاد می کنند که منیزیم می تواند به عنوان درمان افسردگی در انسان مورد استفاده قرار بگیرد [۳۵]. مکانیزم تاثیر منیزیم بر اختلالات روانی را می توان به این صورت توجیه کرد که، عملکرد بیش از ۳۲۵ آنزیم وابسته به منیزیم است که از جمله آنها می توان به بسیاری از آنزیم های مغزی اشاره کرد. کمبود منیزیم بازیافت انواع مختلفی از نوروترانسمیتر ها، از جمله اسیدهای آمینه، نیتریک اکساید، نوروپپتیدها و سایتوکین ها را تغییر می دهد [۳۶]. بسیاری از عملکردهای مغزی در حضور اسیدهای آمینه تحریکی گلوتامات و آسپاراتات در رسپتورهای NMDA انجام می شوند که در فعالیت انتقال الکتریکی نورونهای عصبی در سیناپسهای مغزی نقش دارند [۳۶]. پایه یادگیری، حافظه و افسردگی انتقال الکتریکی نیز در رسپتورهای NMDA است. منیزیم مهارکننده طبیعی کلسیم است [۲۹] و کمبود آن برای سلول های عصبی زیان آور است. کمبود منیزیم باعث خطا در باز شدن کانال های کلسیمی متصل به NMDA می شود. جایگاه هدف اتصال نوروترانسمیتر گلوتامات به رسپتورهای NMDA کانالهای یونی کلسیم و منیزیم و به مقدار کمتر کانال های یونی کلسیم-روی هستند. در یک پتانسیل استراحت طبیعی کانال های یونی دریچه دار گلوتامات

منیزیم سرم، خواب آرام افزایش یافته در حالی که خواب فعال کاهش می یابد و پس از تجویز منیزیم نیز افزایش خواب آرام و کاهش خواب فعال حتی به میزان بیشتری مشاهده می شود [۱۶]. همینطور نتایج این مطالعه همسو با مطالعه Murck و Steiger بود که در آن، مهمترین اثر مکمل یاری با Mg^{2+} افزایش فعالیت Spindle power طی دوره های غیر REM^۱ و تغییر در Delta power در چرخه سوم خواب بود [۱۷]. Held و همکارانش نیز در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۲ منتشر شد، نشان دادند که مهمترین تأثیر مکمل یاری با Mg^{2+} در سالمندان افزایش خواب با امواج آهسته است [۱۴]. همچنین نتایج این مطالعه مطابق با نتایج بدست آمده در مطالعه Rondanelli و همکارانش در سال ۲۰۱۱ است که به منظور بررسی اثرات مکمل یاری توام ملاتونین، منیزیم و روی انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که مکمل یاری باعث بهبود امتیاز کل در پرسشنامه پیتزبورگ نسبت به گروه دارونما شد و پیشنهاد می کند که روند درمانی دارای اثرات مفید بر توانایی بازسازی فعالیت های بدن بوسیله خواب است [۱۵]. در این مطالعه مکمل یاری با منیزیم باعث کاهش امتیاز علائم افسردگی، علائم اضطراب و علائم روان پریشی در گروه دریافت کننده مکمل منیزیم نسبت به گروه دارونما شد. نتایج این مطالعه، مطابق با نتایج مطالعه Rodriguez و همکاران است که تاثیر مثبت مکمل یاری منیزیم را به عنوان روش درمانی افسردگی در سالمندان مبتلا به دیابت نوع دو را برابر با ۵۰ میلی گرم ایمپیرامین اعلام کردند [۱۱]. بر اساس بررسی های انجام شده این مطالعه اولین و تنها مطالعه بدون ابهام، انسانی در مورد تاثیر و ایمنی درمان با منیزیم بر افسردگی است.

¹ Rapid Eye Movement

روند آتروفی نورون های دستگاه عصبی دارد، باعث بهبود برخی از اختلالات روانی شود. در مجموع، این مطالعه از نظر آماری تأثیر مطلوب معنی دار مکمل یاری با منیزیم را بر بهبود سلامت روانی از طریق کاهش امتیاز شکایت جسمانی، علائم افسردگی، علائم اضطراب و روان پریشی تصحیح بی خوابی نشان می دهد. با این حال، مطالعه حاضر در کوتاه مدت انجام شد و پیشنهاد می شود که مطالعات بعدی در این زمینه در ایران برای مدت بلندتری طراحی شود و تأثیر احتمالی آن بر هر یک از مقیاس های سلامت عمومی در بیماران مبتلا به بی خوابی به طور اختصاصی ارزیابی شود.

سپاسگزاری

پژوهش حاضر، حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ۰۴۱۴۰۰ است. از انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور برای تأمین هزینه های این طرح تحقیقاتی سپاسگزاری می شود. از پژوهشکده بیماری های غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، برای همکاری در انجام این پژوهش تقدیر می شود. از آقایان پروفسور احمد زند مقدم و دکتر مجید کاراندیش به خاطر ارائه راهنمایی های ارزنده سپاسگزاری می شود

بوسيله منیزیم مهار می شوند و کانال یونی رسپتور NMDA بوسيله یون های منیزیم تنظیم می شود [۳۷]. برخی داروها مانند Memantine و Ketamine این عملکرد منیزیم را تقلید می کنند که هر دو در بهبود افسردگی و اختلالات روانی نقش مثبت دارند. مکانیزم پیشنهادی برای افزایش اضطراب ناشی از کمبود منیزیم نیز، افزایش سنتز اپی نفرین است که بوسيله منیزیم و تورین قابل درمان است [۳۸]. تورین نیز به عنوان "عامل حفظ کننده منیزیم" عمل می کند و تاثیر آن بر تنظیم هموستاز منیزیم از طریق پایدار کردن غشا، اتصال با منیزیم و اثر کاهش cGMP انجام می گیرد. همچنین نتایج مطالعات مختلف نشان دهنده اثرات منفی مستقیم و غیرمستقیم استروئیدها بر روی هیپوکامپ و مرگ نورون ها در اثر افزایش گلوکوکورتیکوئیدها است. با توجه به نقش گلوکوکورتیکوئیدها در ایجاد یا تشدید آتروفی هیپوکامپ و ارتباط ضایعات هیپوکامپ با بسیاری از اختلالات روانی، که معمولا همراه با افزایش ترشح کورتیزول طی دوره استرس اتفاق می افتد [۳۱]. ممکن است با توجه به یافته های این مطالعه، مکمل یاری منیزیم بتواند از طریق کاهش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها با اثرات مثبتی که بر کاهش

References

- 1- Saz P, Launer LJ, Dia JL, De-La-Camara C, Marcos G, Lobo A. Mortality and mental disorders in a Spanish elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Dec; 14(12): 1031-8.
- 2- 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*. 2011 Jul; 11: 112.
- 3- Mortazavi S, Eftekhari Ardabili H, Mohammad K, Dorali R. Mental health in elderly and its relationship with sociodemographic factors in Shahrekord. *Payesh*. 2012 Autumn; 4: 485-92. (Full Text in Persian)
- 4- Vitiello MV. Sleep and sleep disturbances in older adults, *Biobehavioral Nursing & Health Systems*. University of Washington. 2001 Mar; 10(3): 319-28.
- 5- 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 Jul; 18(6): 425-32.

- 6- Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly: A review for the primary care practitioner. *Sleep*. 2000 Feb; 23 (Suppl 1): S23-30.
- 7- Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, et al. Clinical diagnoses in 216 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 Oct; 17(7): 630-7.
- 8- 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 Jun; 122(11): 823-32.
- 9- 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 Mar; 27(3 Suppl): S99-109.
- 10- Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res*. 2009 Dec; 22(4): 235-46.
- 11- 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 Dec; 21(4): 218-23.
- 12- 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*. 2000 Jun; 150(2): 220-225.
- 13- 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.
- 14- Held K, Antonijevic IA, Kunzel H, Uhr M, Wetter TC, Golly IC, et al. Oral Mg(2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Jul; 35(4): 135-43.
- 15- Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Antoniello 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 Jan; 59(1): 82-90.
- 16- Dralle D, Bodeker RH. Serum magnesium level and sleep behavior of newborn infants. *Eur J Pediatr*. 1980 Sep; 134(3): 239-43.
- 17- Murck H, Steiger A. Mg²⁺ reduces ACTH secretion and enhances spindle power without changing delta power during sleep in men possible therapeutic implications. *Psychopharmacology*. 1998 Jun; 137(3): 247-52.
- 18- Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale preliminary report. *Psychopharmacol Bull*. 1973 Jan; 9(1): 13-28.
- 19- Nourbala A, Ramadanzadeh F, Abedinia N, Bagheriyazdi A. Prevalence of psychiatric disorders in fertile and infertile women. *Daneshvare Pezeshki*. 2008; 77: 63-70. [Full Text in Persian]
- 20- Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res: official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium*. 2010 Dec; 23(4): S194-8.
- 21- 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: official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium*. 1996 Jun; 9(2): 129-32.
- 22- 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 Jun; 45(6): 934-44.

- 23- 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 Apr; 23(4): 245-51.
- 24- Cinar V, Polat Y, Baltaci AK, Mogulkoc R. Effects of magnesium supplementation on testosterone levels of athletes and sedentary subjects at rest and after exhaustion. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Apr; 140(1): 18-23.
- 25- 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 Nov; 22(11): 717-21.
- 26- Seelig MS. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review). *J Am Coll Nutr*. 1994 Oct; 13(5): 429-46.
- 27- Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM. Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disord*. 2002 Apr; 4(2): 117-28.
- 28- Sullivan M, Katon W. Somatization: The path between distress and somatic symptoms. *APS Journal*. 1993 Autumn; 2(3): 141-9.
- 29- Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J*. 1984 Jul; 108(1): 188-93.
- 30- 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 May; 8(5): CR326-30.
- 31- Iezhitsa IN, Onishchenko NV, Churbakova NV, Parshev VV, Petrov VI, Spasov AA. Effect of magnesium supplementation containing mineral bishofit ($MgCl_2 \times 6H_2O$) solution and pyridoxine hydrochloride on erythrocyte magnesium depletion and behaviour of rats after three-month alcoholization. *Magnes Res: official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium*. 2002 Dec; 15(3-4): 179-89.
- 32- 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 Dec; 47(8): 1189-97.
- 33- 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 Jul-Aug; 58(4): 476-85.
- 34- 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 Dec; 88(2): 158-64.
- 35- Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses*. 2006 Feb; 67(2): 362-70.
- 36- Macgregor RJ. Quantum mechanics and brain uncertainty. *J Integr Neurosci*. 2006 Sep; 5(3): 373-80.
- 37- 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 Nov-Dec; 22(10): 1813-24.
- 38- Durlach J, Durlach V. Speculations on hormonal controls of magnesium homeostasis: a hypothesis. *Magnesium*. 1984 Apr-Mar; 3(3): 109-31.