

Mgr Justyna Malinowska

**Ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-
magnezowo-fosforanowej zwiększających ryzyko zgonu i analiza
mechanizmów ich przyczyn w wyselekcjonowanej populacji
hospitalizowanych pacjentów**

Assessment of the incidence of calcium-magnesium-phosphate
homeostasis disturbances increasing in-hospital mortality and analysis
of mechanisms of their causes in a selected population of hospitalized
patients

Rozprawa doktorska na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
przedkładana Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepiela

Warszawa, 2024

Słowa kluczowe

Magnez, hipomagnezemia, hipermagnezemia, wapń, hipokalcemia, hiperkalcemia, fosforany, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, witamina D, śmiertelność szpitalna

Keywords

Magnesium, hypomagnesemia, hypermagnesemia, calcium, hypocalcemia, hypercalcemia, phosphate, hypophosphatemia, hyperphosphatemia, vitamin D, hospital mortality

Podziękowania

Promotorowi prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Oldze Ciepeli

Dziękuję za wieloletnią opiekę promotorską i merytoryczną - najpierw pracy magisterskiej, następnie pracy doktorskiej. Jestem ogromnie wdzięczna za cierpliwość i życzliwość okazywaną mi przy każdej okazji, dostępność i gotowość do udzielenia mi pomocy, a także spokój i pogodę ducha, którą obserwowałam i uczyłam się stosować w obliczu niepowodzeń i trudności napotykanym w przedsięwzięciach naukowych.

Współautorom

Dziękuję za nieocenioną pomoc w zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań oraz pisaniu artykułów naukowych.

Najbliższym

Dziękuję za nieślabnącą wiarę w moje powodzenie, wspieranie mnie w momentach zmęczenia i wątpienia oraz wyrozumiałość.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Ciepiela O. Dysmagnezemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium–Magnesium–Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw. *Nutrients* 2021; 13(10):3395.
doi: 10.3390/nu13103395
IF: 6,706
Punkty MNiSW: 140
2. Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Bańkowska D, Borecka K, Ciepiela O. Hypermagnezemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death. *Int J Infect Dis* 2022; 122:543-549.
doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.057
IF: 8,4
Punkty MNiSW: 100
3. Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Pietrucha K, Górka G, Kogut D, Ciepiela O. Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. *J Clin Med* 2023; 12(15):5157.
doi: 10.3390/jcm12155157
IF: 3,9
Punkty MNiSW: 140
4. Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Szymura W, Ciepiela O. Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome. *Clin Chem Lab Med* 2024;
Doi: 10.1515/cclm-2024-0212
IF: 6,8
Punkty MNiSW: 100

Sumaryczny IF 25,806 480 pkt MNiSW

Spis treści

Słowa kluczowe	2
Keywords	2
Podziękowania	3
Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	4
Wykaz zastosowanych skrótów	7
1. Streszczenie w języku polskim	8
2. Streszczenie w języku angielskim.....	11
3. Wstęp	14
1. Wapń, magnez i fosfor	14
2. Gospodarka wapniowo-magnezowo-fosforanowa.....	14
2.1. Homeostaza wapnia	15
2.2. Homeostaza magnezu	18
2.3. Homeostaza fosforu	20
3. Zaburzenia gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej	22
3.1. Hipokalcemia	22
3.2. Hiperkalcemia.....	25
3.3. Hipomagnezemia	26
3.4. Hipermagnezemia	28
3.5. Hipofosfatemia.....	28
3.6. Hiperfosfatemia.....	31
4. Wyzwania diagnostyczne	32
4.1. Wapń	32
4.2. Magnez.....	33
4.3. Fosfor	34
5. Uzasadnienie połączenia publikacji w cykl	34
4. Założenia i cel pracy	36
5. Materiał i metody	37
5.1. Charakter badania	37
5.2. Grupa badana.....	37
5.3. Metoda badania stężenia ocenianych parametrów	38
5.4. Analiza statystyczna	38
6. Podsumowanie i wnioski	40
7. Kopie opublikowanych prac	46
8. Bibliografia	99
9. Spis tabel.....	101

10. Spis rycin	102
11. Kwestie etyczne	103
12. Zaświadczenia współautorów publikacji o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej.....	104

Wykaz zastosowanych skrótów

KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
RBCs	liczba krwinek czerwonych
PTH	parathormon
CaSR	receptor wykrywający wapń
TRPM6	kanał jonowy potencjału receptora przejściowego 6
TRPM7	kanał jonowy potencjału receptora przejściowego 7
EGF	naskórkowy czynnik wzrostu
NaPi2a	białko transportujące fosforany zależne od sodu 2A
NaPi2c	białko transportujące fosforany zależne od sodu 2C
FGF23	czynnik wzrostu fibroblastów 23
EDTA	kwasy wersenowy
PTHrP	peptyd strukturalnie zbliżony do parathormonu
NMDA	receptor N-metylo-D-asparaginowy
PCR	test łańcuchowej reakcji polimerazy

1. Streszczenie w języku polskim

Wapń, magnez i fosfor to składniki mineralne o niezwykle istotnym wpływie na funkcjonowanie organizmu człowieka. W największej ilości występują one w przestrzeni wewnątrzkomórkowej, głównie kościach i zębach, jako materiał budulcowy. Uczestniczą również w regulacji wielu procesów niezbędnych dla zachowania homeostazy ustroju m.in. w procesie wytwarzania, magazynowania i uwalniania energii, przewodnictwie nerwowo-mięśniowym, czy w procesie krzepnięcia. Homeostaza wapnia, magnezu i fosforu jest regulowana poprzez wchłanianie w przewodzie pokarmowym, wydalanie przez nerki i magazynowanie w tkankach twardych. Regulacja stężenia tych jonów zachodzi także poprzez przenikanie jonów z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do przestrzeni wewnątrzkomórkowej poprzez kanały jonowe. Ponadto funkcję regulującą w stosunku do wapnia, fosforanów i magnezu pełnią też hormony, w tym witamina D. Ze względu na tak istotne dla zachowania zdrowia funkcje pełnione przez te składniki mineralne, ich nieprawidłowe stężenia prowadzą do poważnych zaburzeń układów oddechowego, krążenia oraz nerwowego. Jednak wyniki badań oceniające częstość ich występowania są niespójne oraz prawdopodobnie niedoszacowane. Ponadto wpływ zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej na śmiertelność szpitalną nie został jeszcze do końca przeanalizowany, tak samo jak mechanizmy ich powstawania.

Celem niniejszej pracy pt. „Ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej zwiększających ryzyko zgonu i analiza mechanizmów ich przyczyn w wyselekcjonowanej populacji hospitalizowanych pacjentów” i prowadzonych badań było poznanie częstości występowania zaburzeń homeostazy wapniowo-magnezowo-fosforanowej w wyselekcjonowanych grupach hospitalizowanych pacjentów, ocena jej wpływu na ogólną śmiertelność szpitalną i zbadanie mechanizmu rozwoju tych zaburzeń.

W badaniach przeanalizowano wyniki laboratoryjne pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego: osób w wieku podeszłym (powyżej 65 lat), zakażonych wirusem SARS-CoV-2, biorców masowych transfuzji oraz osób z ogólnej populacji szpitalnej, którym wykonano badania stężenia wapnia, magnezu i fosforu w surowicy krwi. Dodatkowo, przebadano wewnątrzkomórkowe stężenie magnezu w koncentratkach krwinek czerwonych (KCCz), które były przetoczone pacjentom. W poszczególnych badaniach oceniono częstotliwość występowania zaburzeń gospodarki magnezu, wapnia, fosforu i witaminy D oraz ich zależność od wieku i płci; występowanie zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej i witaminy D w zależności od

wieku, płci, funkcji nerek, chorób towarzyszących i ciężkości przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 oraz ich wpływ na ryzyko zgonu pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19; wpływ masywnych transfuzji na stężenie magnezu w surowicy oraz zależność występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej od przyczyny i efektu hospitalizacji.

Wyniki badań wskazują na to, że zaburzenia gospodarki wapnia, magnezu i fosforu występują u hospitalizowanych pacjentów bardzo często – nieprawidłowe stężenie magnezu stwierdzono u co trzeciego pacjenta w wieku minimum 65 lat. Stężenie magnezu i witaminy D było zależne od wieku, a wapnia, magnezu i witaminy D od płci. W badaniu z udziałem pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 stwierdzono, że zaburzenia gospodarki wapnia, magnezu, fosforu oraz witaminy D są bardzo częste w tej grupie pacjentów, ale jedynie w przypadku fosforanów zależne od ciężkości przebiegu choroby. Niewydolność nerek była związana z wyższymi stężeniami magnezu i fosforanów. Nieprawidłowe stężenia badanych parametrów występowały częściej wśród pacjentów, których hospitalizacja zakończyła się zgonem. Przeprowadzono analizę regresji logistycznej, uwzględniającą czynniki potencjalnie wpływające na gospodarkę wapniowo-magnezowo-fosforanową, tj. wiek, płeć, choroby przewlekłe, funkcję nerek. Na jej podstawie stwierdzono, że istotnymi statystycznie czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu w grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 była hipermagnezemia (o 50%) oraz hiperfosfatemia (o 240%).

Zbadano również wpływ masywnych transfuzji KKCz na stężenie magnezu w surowicy biorców w 24 i 48 godzin po przetoczeniu. W analizie uwzględniono występowanie czynników, które mogłyby wpłynąć na badany parametr, czyli niewydolność nerek, wykonany zabieg operacyjny, leki podawane dożylnie w czasie hospitalizacji, choroby współwystępujące, dializy. Masywna transfuzja spowodowała u większości pacjentów istotny wzrost stężenia magnezu w surowicy, a także częstsze występowanie w tej grupie hipermagnezemii. Ponadto hipermagnezemia występowała częściej u pacjentów, którzy zmarli. Stężenie magnezu w surowicy było pozytywnie skorelowane z objętością przetoczonych KKCz, ale nie z ich wewnątrzkomórkowym stężeniem magnezu. Prawdopodobnie przyczyną hipermagnezemii była łagodna hemoliza pod wpływem ogrzewania krwi przed transfuzją.

Przeprowadzono analizę występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w zależności od przyczyny i efektu hospitalizacji oraz chorób współwystępujących i przyjmowanych przewlekłe leków stosując różne metody statystyczne. Najczęstszymi zaburzeniami były hiperkalcemia (40,4%) i hipomagnezemia (22,1%). Zaobserwowano, że szczególnie choroby przytarczyc oraz wątroby wpływały na stężenie

wapnia, magnezu i fosforanów w surowicy. Spośród leków największy wpływ miały spironolakton, kwas ursodeoksycholowy i diuretyki pętlowe. Ponadto polipragmazja była związana z istotnie wyższym stężeniem wapnia i fosforanów oraz niższym stężeniem magnezu w surowicy. Analiza liniowej regresji wykazała dodatkowo występowanie zależności między stężeniami wapnia, magnezu oraz fosforanów a nietypowymi czynnikami m.in. chorobami wątroby oraz suplementacją preparatów wapnia i potasu. Zaobserwowano również zależność między występowaniem nieprawidłowych stężeń badanych parametrów w surowicy oraz zwiększonym ryzykiem zgonu, szczególnie dla stężeń powyżej górnej granicy zakresu referencyjnego.

Na podstawie przytoczonych badań wyciągnięto wniosek, że zaburzenia gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej są bardzo częste w populacji hospitalizowanych pacjentów i zwiększają ryzyko zgonu, niezależnie od funkcji nerek. Na szczególną uwagę zasługuje hipermagnezemia, która okazała się być zaburzeniem nie tak rzadkim, jak wcześniej sądzono, ponadto występującym nie tylko wśród pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek oraz będącą zaburzeniem związanym ze zwiększonym istotnie ryzykiem zgonu.

2. Streszczenie w języku angielskim

Calcium, magnesium, and phosphorus are minerals with an extremely important impact on the functioning of the human body. Most of them are found in the intracellular space, mainly in bones and teeth, where they serve as a building material. They also participate in the regulation of many processes necessary for maintaining homeostasis of the body, including the process of energy production, storage and release, neuromuscular conduction, and hemostasis. The homeostasis of calcium, magnesium, and phosphorus is regulated by absorption in the gastrointestinal tract, excretion by the kidneys, and storage in hard tissues, but also by the shifting of ions from the extracellular space into the intracellular space via ion channels. In addition, their homeostasis is also regulated by hormones, including vitamin D. Due to the important functions of calcium, magnesium, and phosphates, their abnormal concentrations lead to serious respiratory, circulatory, and nervous disorders. However, the results of studies assessing their prevalence are inconsistent and probably underestimated. In addition, the impact of calcium-magnesium-phosphate disorders on hospital mortality, as well as the mechanisms of their formation, has not yet been fully analyzed.

The aim of this dissertation entitled “Assessment of the incidence of calcium-magnesium-phosphate homeostasis disturbances increasing in-hospital mortality and analysis of mechanisms of their causes in a selected population of hospitalized patients” and conducted studies was to determine the incidence of calcium-magnesium-phosphate homeostasis disorders in selected groups of hospitalized patients, to assess its impact on overall hospital mortality, and to investigate the mechanism of development of these disorders.

An analysis of laboratory results of patients hospitalized at the Medical University of Warsaw Central Clinical Hospital was performed. The included groups of patients were: elderly (at least 65 years of age), infected with SARS-CoV-2, recipients of massive transfusions, and subjects from the general hospital population who had their blood serum calcium, magnesium and phosphorus concentrations tested. In addition, intracellular levels of magnesium in packed red blood cell concentrates (RBCs) that were transfused to patients were analyzed. The studies assessed the incidence of magnesium, calcium, phosphorus and vitamin D disorders and their relationship with age and gender; the incidence of calcium-magnesium-phosphate and vitamin D disorders with age, gender, renal function, comorbidities and severity of SARS-CoV-2 infection and their impact on the risk of death in hospitalized patients due to COVID-19; and the impact of massive transfusions on magnesium concentration in serum.

The results of the studies show that calcium, magnesium and phosphorus disorders are

very common in hospitalized patients – abnormal magnesium levels were found in every third patient aged 65 years or over. Magnesium and vitamin D levels were age-dependent, and calcium, magnesium and vitamin D levels were sex-dependent. In the study of patients hospitalized for COVID-19, calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D disorders were very common, but only phosphate disorders depended on the severity of the disease. Renal failure was associated with higher magnesium and phosphate levels. Also, abnormal concentrations were more common in patients with fatal outcome. A logistic regression analysis was performed, taking into account factors potentially affecting calcium-magnesium-phosphate homeostasis, i. e. age, sex, chronic diseases, and renal function. It was found that statistically significant factors increasing the risk of death in the group of patients hospitalized for COVID-19 were hypermagnesemia (by 50%) and hyperphosphatemia (by 240%).

The effect of massive packed RBCs transfusions on the serum magnesium levels of recipients at 24 and 48 hours after transfusion was also investigated. The analysis took into account the presence of factors that could affect the studied parameter, i. e. renal failure, surgery, intravenous drug administration during hospitalization, comorbidities, and dialysis. The massive transfusion resulted in a significant increase in serum magnesium in most patients, as well as a higher incidence of hypermagnesemia in this group. In addition, hypermagnesemia occurred more frequently in patients with fatal outcome. Serum magnesium levels were positively correlated with the volume of transfused packed RBCs, but not with their intracellular magnesium concentration. The hypermagnesemia was probably due to mild hemolysis under the influence of blood warming before transfusion. This study is an example of a greater number of factors causing hypermagnesemia in the hospital population than previously reported in the scientific literature.

An analysis of calcium-magnesium-phosphate homeostasis disturbances, their incidence, association with reasons for hospitalization and outcome, comorbidities, and chronically used medications was performed using various statistical methods. Hypercalcemia (40.4%) and hypomagnesemia (22.1%) were the most common disturbances. It was observed that especially parathyroid and liver diseases influenced the serum concentration of calcium, magnesium and phosphates. Among the drugs, spironolactone, ursodeoxycholic acid and loop diuretics had the greatest effect. Moreover, polypharmacy was associated with significantly higher calcium and phosphate concentrations and lower magnesium concentration in the serum. Linear regression analysis additionally showed correlations between the concentrations of calcium, magnesium and phosphates and unusual factors, among others liver diseases and the use of calcium and potassium supplements. An association was also observed between the

occurrence of abnormal concentrations of tested parameters in serum and an increased risk of death, especially for concentrations above the upper limit of the reference range.

Based on these studies, it was concluded that calcium-magnesium-phosphate disorders are very common in hospitalized patients and increase the risk of death regardless of renal function. Particularly noteworthy is hypermagnesemia, which is not as rare as previously thought, and occurring not only in patients with advanced chronic kidney disease. Moreover, also associated with a significantly increased risk of death.

3. Wstęp

1. Wapń, magnez i fosfor

Wapń, magnez i fosfor są jednymi z najważniejszych składników mineralnych w ludzkim organizmie. Pełnią różnorodne funkcje regulacyjne wpływając znacząco na pracę całego ustroju [1].

Ciało dorosłego zawiera od 1 do 1,3 kg wapnia, z czego 99% jest wbudowane w kości i zęby. Pozostały 1% znajduje się w przestrzeniach wewnątrz i zewnątrzkomórkowych, gdzie jest najważniejszym kationem. Zjonizowany wapń wpływa na pobudliwość komórek nerwowych, kurczliwość mięśni oraz prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego i układu krzepnięcia [1].

Magnez jest kofaktorem lub aktywatorem dla ponad 800 enzymów. Pełni również kluczową rolę w przewodnictwie nerwowo-mięśniowym, wpływa na utrzymanie prawidłowego ciśnienia krwi oraz prawidłowej glikemii. Jest kluczowy dla aktywnego transportu jonów wapnia i potasu przez błonę komórkową, niezbędnego dla zachowania prawidłowej pracy serca. Magnez moduluje również funkcjonowanie komórek układu odpornościowego, w tym proliferację limfocytów, aktywację makrofagów oraz zwiększone uwalnianie reaktywnych form tlenu. Jest to drugi najważniejszy kation wewnątrzkomórkowy. Jego stężenie w osoczu krwi jest niskie i stanowi około 1-3% całkowitej zawartości magnezu w organizmie. Z pozostałych 99%, 60-65% znajduje się w kościach, 25-30% w mięśniach a 10-15% w innych tkankach miękkich [1-3].

Fosfor skoncentrowany jest przede wszystkim w przestrzeni wewnątrzkomórkowej, szczególnie w zębach i kościach (85%). Natomiast reszta jego całkowitej masy znajduje się w puli wewnątrzkomórkowej i w puli zewnątrzkomórkowej, m.in. w osoczu krwi. Fosforany odgrywają kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych, np. metabolizmie komórki, wewnątrzkomórkowej sygnalizacji, syntezie białek oraz procesach przetwarzania, magazynowania oraz uwalniania energii [1, 3, 4].

2. Gospodarka wapniowo-magnezowo-fosforanowa

Stężenia wapnia, magnezu i fosforanów w osoczu krwi są ściśle regulowane przez nerki i zależne od procesu wchłaniania w jelitach oraz wymiany z kości. Nerki dostosowują wydalanie do ilości przyswojonych składników mineralnych z pożywienia. W regulacji stężenia wapnia, magnezu i fosforanów biorą udział różne części nefronu, a także kanały i transportery [1].

2.1. Homeostaza wapnia

Wapń krąży we krwi w 3 postaciach: związanej z albuminami (40%), zjonizowanej (50%) oraz złożonej (10%). Dwie ostatnie frakcje podlegają filtracji nerkowej. Najważniejszym regulatorem stężenia wapnia w surowicy jest parathormon (PTH), którego sekrecja zależy od interakcji między wapniem a receptorem wykrywającym wapń (CaSR, ang. Calcium-Sensing Receptor). Zbyt niskie stężenie wapnia w osoczu (hipokalcemia) stymuluje sekrecję PTH, a zbyt wysokie stężenie wapnia w osoczu (hiperkalcemia) ją zmniejsza. Wzrost stężenia PTH powoduje zwiększoną resorpcję wapnia z kości, obniżenie stężenia fosforanów poprzez nasilenie ich wydalania przez nerki, zwiększoną reabsorpcję wapnia w kanalikule dalszym krętym, a także podwyższoną produkcję kalcytriolu. Z drugiej strony spadek stężenia PTH powoduje zmniejszenie reabsorpcji wapnia w grubym ramieniu wstępującym pętli Henlego [3]. Magnez również oddziałuje na CaSR i jego nieprawidłowe stężenia zmniejszają sekrecję PTH, wpływając na homeostazę wapnia [5].

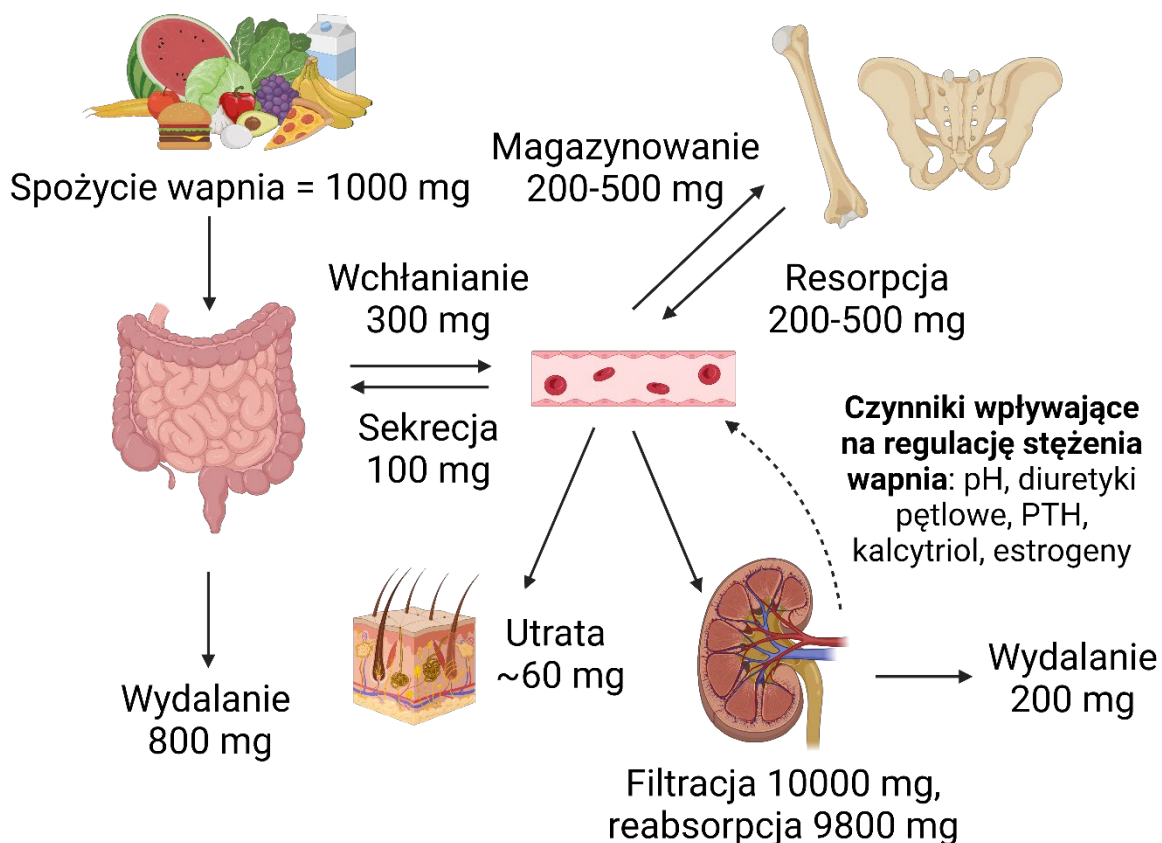
Średnio dziennie filtrowanych przez nerki jest 10000 mg wapnia, z czego wydalanych jest jedynie 200 mg. Pasywnemu wchłanianiu zwrotnemu w kanalikule proksymalnym podlega 60-70% filtrowanego wapnia, następnie 20-30% jest reabsorbowana w grubym ramieniu wstępującym pętli Henlego a 10% w kanalikule dalszym krętym. Wapń dostarczany jest do ustroju z dietą, średnio w ilości 800-1000 mg dziennie. Do najbogatszych źródeł wapnia należą mleko i produkty mleczne, szczególnie długodojrzewające sery, ale też drobne ryby jedzone z ośćmi, orzechy, nasiona i pestki oraz niektóre nasiona roślin strączkowych, zboża i warzywa kapustne (Tabela 1). Z puli 1000 mg wapnia dostarczonego z dietą wchłonięciu ulega około 400 mg. Istnieją 2 drogi wchłaniania wapnia z jelit: szlakiem parakomórkowym (między komórkami) oraz przezkomórkowym. Szlak parakomórkowy polega na absorpcji biernej, która jest podstawową drogą wchłaniania, kiedy stężenie wapnia w świetle jelita jest wysokie. Wpływa na niego pośrednio kalcytriol, który sprawia, że połączenia ścisłe między komórkami są bardziej przepuszczalne dla wapnia. W największym stopniu warunkuje on jednak proces aktywnej absorpcji wapnia przez mikrokosmki [1, 3].

Tabela 1. Zawartość wapnia, magnezu i fosforu w wybranych produktach spożywczych.
 Źródło: Kunachowicz H i wsp. [6]

Grupa produktów/produkt	Zawartość w 100 g produktu (mg)		
	Wapń	Magnez	Fosfor
Nasiona i ziarna			
Mak niebieski	1266	458	1022
Słonecznik, nasiona	131	359	784
Dynia, pestki	43	540	1170
Len, nasiona	195	291	722
Orzechy			
Migdały	239	269	454
Orzechy laskowe	186	140	333
Orzechy pistacjowe	135	158	500
Orzechy włoskie	87	99	332
Produkty zbożowe			
Mąka pszenna, typ 500	18	10	67
Mąka pszenna, typ 1850	34	98	295
Kasza gryczana	25	218	459
Kasza jaglana	10	100	240
Kasza jęczmienna, pęczak	20	45	181
Ryż brązowy	32	110	250
Ryż biały	10	13	135
Makaron bezjajeczny z semoliny	19	34	116
Chleb żytni pełnoziarnisty	66	71	245
Chleb baltonowski	16	26	91
Bułki grahamki	24	65	191
Kajzerki	16	19	77
Płatki owsiane	54	129	433
Warzywa			
Brokuły	48	23	66
Fasola biała, sucha	163	169	437
Jarmuż	157	30	56
Burak	41	17	17
Natka pietruszki	193	69	84
Soczewica, sucha	46	71	301
Soja, sucha	240	216	743
Szpinak	93	53	29
Owoce			
Banan	6	33	20
Jabłko	4	3	9
Pomarańcza	33	12	23
Maliny	35	20	33
Porzeczki czarne	39	20	58
Morele, suszone	139	42	127

Dodatki			
Kakao 16%, proszek	138	420	666
Mleko i produkty mleczne			
Mleko 2% tłuszczu	120	12	86
Jogurt naturalny	170	17	122
Kefir 2% tłuszczu	103	10	74
Ser twarogowy półtłusty	94	9	227
Ser gouda tłusty	807	31	516
Jaja			
Jaja kurze całe	47	12	204
Mięso i drób			
Wieprzowina, schab bez kości	15	24	208
Wieprzowina, karkówka	18	17	166
Wołowina, polędwica	4	26	212
Wołowina, szponder	27	19	169
Mięso z piersi indyka, bez skóry	8	27	214
Mięso z piersi kurczaka, bez skóry	5	33	240
Noga (udo) kurczaka	9	23	196
Szynka kanapkowa	8	13	133
Ryby			
Dorsz, filet bez skóry	7	29	145
Łosoś, świeży	13	29	266
Śledź, marynowany	18	12	149
Makrela, wędzona	5	30	240
Tuńczyk, w sosie własnym	13	43	170
Sardynka w oleju	330	46	430

Na regulację stężenia wapnia wpływa wiele czynników, m.in.: pH krwi, objętość płynu pozakomórkowego, estrogeny, przyjmowane leki, szczególnie diuretyki pętlowe [1]. Regulacja stężenia wapnia została przedstawiona na Rycinie 1.



Rycina 1. Regulacja stężenia wapnia. W utrzymaniu homeostazy wapnia biorą udział przewód pokarmowy, układ kostny oraz nerki, a także czynniki fizjologiczne i hormony. Przy średnim dziennym spożyciu wapnia na poziomie 1000 mg, w jelitach wchłania się około 300 mg. Dodatkowo średnia sekrecja do jelit wynosi 100 mg, przez co wydalonych z kałem jest 800 mg wapnia dziennie. U zdrowych dorosłych proces magazynowania wapnia w kościach (200-500 mg dziennie) pozostaje w równowadze z procesem resorpcji (200-500 mg dziennie). W nerkach filtrowanych jest około 10000 mg wapnia każdego dnia, z czego wchłanianiu zwrotnemu ulega 9800 mg, a 200 mg jest wydalone. Ponadto średnio 60 mg wapnia jest codziennie traconych przez skórę. Na regulację homeostazy wapnia wpływają też takie czynniki jak pH, PTH, kalcytriol, estrogeny i leki, głównie diuretyki pętlowe [3].

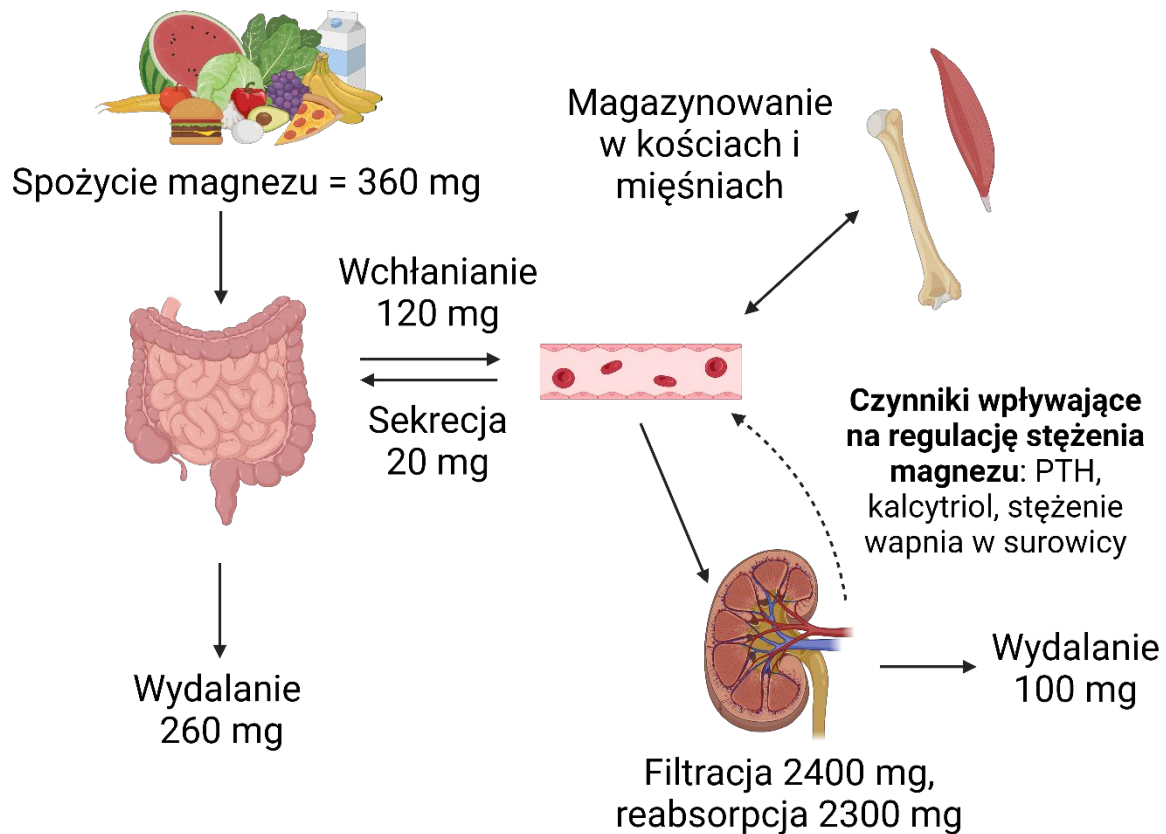
2.2. Homeostaza magnezu

Magnez występuje w przestrzeni pozakomórkowej pod postacią zjonizowaną (60%), związaną z białkami (30%) oraz złożoną (10%). Szacuje się, że 70% krążącego we krwi magnezu podlega filtracji w nerkach. Dziennie filtrowanych jest średnio 2400 mg magnezu, z czego 90-95% jest reabsorbowana. Jedynie 10-25% ulega pasywnej resorpcji w kanalikule proksymalnym, co może wynikać z dużej wielkości cząsteczki uwodnionego magnezu. Natomiast aż 70% jest wchłanianie w cienkim ramieniu wstępującym pętli Henlego na drodze parakomórkowej reabsorpcji napędzanej przez nabłonkowy gradient. Pozostałe 10% magnezu podlega aktywnemu transportowi przez kanał jonowy potencjału receptora

przejściowego 6 (TRPM6, ang. Transient Receptor Potential cation channel subfamily M member 6) w kanalikule dalszym krętym. Aktywność TRPM6 jest regulowana przez naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, ang. Epidermal Growth Factor), a jego ekspresja przez estrogeny i stężenie magnezu w osoczu. Wśród innych czynników wpływających na ekspresję lub aktywność TRPM6 wymieniane są też kwasica, zasadowica i leki takie jak takrolimus i cyklosporyny [3].

Na stężenie magnezu w osoczu wpływa podaż z dietą. W Europie i USA spożycie magnezu jest niższe od zalecanego (400-420 mg dziennie dla dorosłych mężczyzn, 310-320 mg dziennie dla dorosłych kobiet [7]). Jest to prawdopodobnie spowodowane przez proces przetwarzania żywności oraz wyjałowienie gleb. Wśród dobrych źródeł magnezu wymienia się orzechy, nasiona i pestki, razowe produkty zbożowe i nasiona roślin strączkowych (Tabela 1). Z jelita cienkiego (jelita krętego i dalszej części jelita czczego) większość magnezu wchłaniana jest biernie, zgodnie z gradientem stężeń poprzez szlak parakomórkowy, co umożliwia niska ekspresja białek połączeń ścisłych między enterocytami, czyli kładyn 1, 3, 4, 5 i 8. Proces ten może wspomagać kalcytriol. Natomiast aktywne wchłanianie przezkomórkowe występuje w jelicie grubym za pośrednictwem TRPM6 oraz kanału jonowego potencjału receptora przejściowego 7 (TRPM7, ang. Transient Receptor Potential cation channel subfamily M member 7), które biorą też udział w absorpcji wapnia. Łącznie do 60% spożytego magnezu ulega absorpcji z jelit, co jest zależne od stopnia wysycenia organizmu tym składnikiem mineralnym [3, 8].

Absorpcja magnezu z jelit, reabsorpcja w nerkach oraz uwalnianie z kości jest również zwiększane przez PTH. Efekt ten może być jednak hamowany przez hiperkalcemię [8]. Regulacja stężenia magnezu została przedstawiona na Rycinie 2.

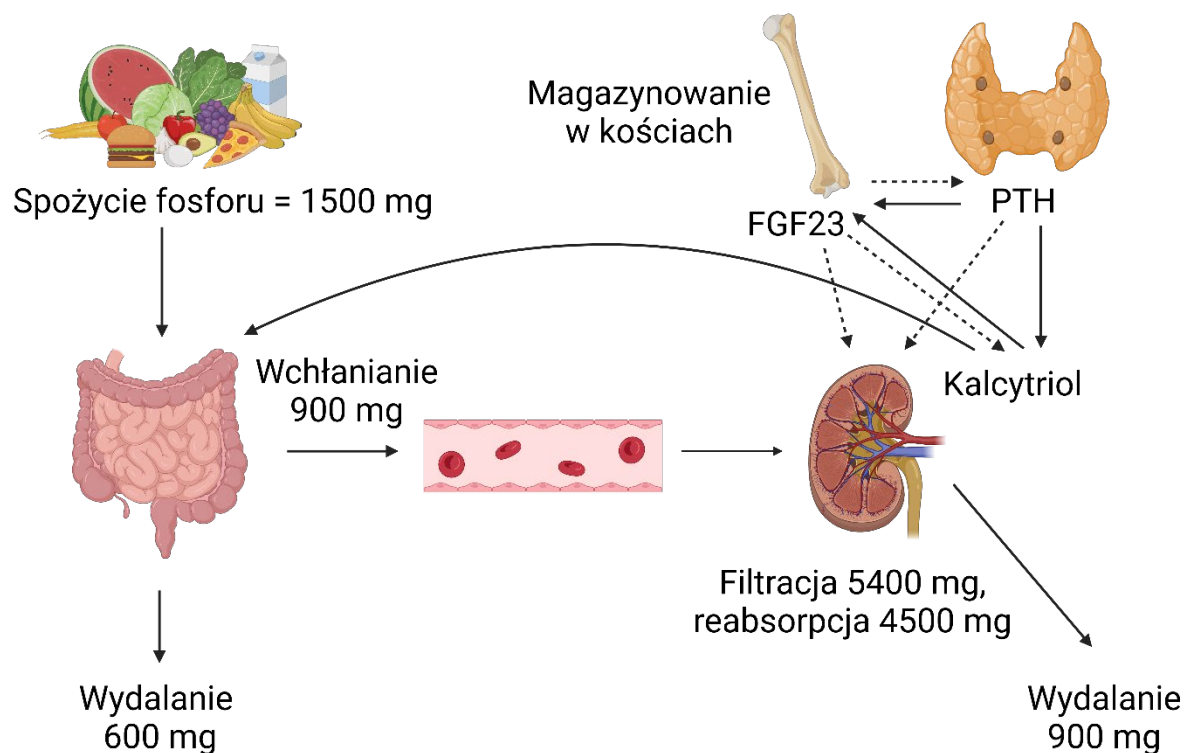


Rycina 2. Regulacja stężenia magnezu. W regulację gospodarki magnezu zaangażowane są przewód pokarmowy, układ kostny i mięśniowy oraz nerki, a także hormony. Przy spożyciu magnezu w ilości 360 mg drogą przewodu pokarmowego przyswajane jest 120 mg, a wydalone 260 mg. Magnez jest magazynowany w kościach, skąd może być też uwalniany. Zasadnicza regulacja stężenia magnezu w surowicy zachodzi w nerkach, w których filtracji podlega 2400 mg magnezu dziennie, z czego 2300 mg jest reabsorbowane, a 100 mg wydalone z moczem. W regulacji stężenia magnezu biorą też udział: PTH, kalcytriol, stężenie wapnia w surowicy [1, 3, 8].

2.3. Homeostaza fosforu

Na całkowite stężenie fosforu w osoczu krwi składają się fosforany nieorganiczne, a także fosfolipidy i inne związki organiczne. Około 10% fosforanów nieorganicznych nie ulega filtracji lub jest związana z białkami, a 6% występuje w związkach z wapniem lub magnezem [9]. Podstawowym miejscem reabsorpcji fosforanów jest kanalik proksymalny, gdzie przebiega 60-70% wchłaniania zwrotnego. Kolejne 10-20% jest reabsorbowane w kanaliku dalszym krętym. Na wchłanianie zwrotne fosforanów za pośrednictwem białek transportujących fosforany zależnych od sodu 2A i 2C (NaPi2a i NaPi2c, ang. Sodium-Dependent Phosphate Transport Protein 2A/2C) w kanaliku proksymalnym wpływają następujące czynniki: podaż fosforanów, PTH oraz czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23, ang. Fibroblast Growth Factor 23) wraz z kofaktorem Klotho [3].

Przeciętna podaż fosforu z dietą wynosi 1000-1500 mg dziennie. Fosforany występują powszechnie w żywności, w szczególności dużych ilościach w mleku i produktach mlecznych oraz mięsie (Tabela 1). Dostępność fosforanów z pożywienia zależy od ich formy i jest większa, kiedy jest ona rozpuszczalna, jak w mięsie oraz mniejsza dla formy nierozpuszczalnej, która jest charakterystyczna dla produktów roślinnych. Wchłonięciu z jelit, przede wszystkim jelita cienkiego, ulega średnio 60-80% spożytego fosforu. Wchłanianie przebiega na drodze aktywnego (przekomórkowego) oraz biernego (parakomórkowego) procesu. Regulacja wchłaniania jest możliwa za pośrednictwem transportera NaPi2b, na który oddziałuje wysokość podaży fosforu z diety oraz kalcytonina. Ponadto, syntezę transportera NaPi2b mogą hamować FGF23 i fosfatynina, zmniejszając tym samym wchłanianie fosforu z jelit [3, 9]. Regulacja stężenia fosforanów w osoczu została przedstawiona na Rycinie 3.



Rycina 3. Regulacja stężenia fosforanów. W regulację gospodarki fosforanowej zaangażowane są przewód pokarmowy, układ kostny oraz nerki, a także hormony. Przeciętne spożycie fosforu z dietą wynosi 1500 mg, z czego absorbowane jest 900 mg, a 600 mg zostaje wydalane. Wchłanianie fosforu z jelit zwiększa kalcytriol, którego stężenie jest obniżane przez FGF23. Kości biorą udział w regulacji stężenia fosforu jako miejsce jego magazynowania oraz uwalniania pod wpływem działania PTH i kalcytriolu. Ponadto kości są miejscem syntezy FGF23. Najważniejszym organem regulującym gospodarkę fosforanową są nerki, które dostosowują wysokość jego wydalania do podaży. Dziennie filtrowanych w nerkach jest średnio 5400 mg fosforu, z czego 4500 mg ulega reabsorpcji a 900 mg wydalaniu. Linie ciągłe reprezentują wpływ pozytywny, wzmacniający, a przerywane – negatywny, hamujący [3].

3. Zaburzenia gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej

Zaburzenia homeostazy wapnia, magnezu i fosforanów prowadzą do poważnych dysfunkcji układów nerwowego, oddechowego i sercowo-naczyniowego. Występują one często w populacji pacjentów hospitalizowanych i są związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu [10-12].

3.1. Hipokalcemia

Hipokalcemia to stan obniżonego stężenia wapnia w osoczu krwi (<2.15 mmol/L), który jest jednym z najczęstszych zaburzeń elektrolitowych stwierdzanych w populacji pacjentów hospitalizowanych z obserwowaną częstotliwością występowania sięgającą 27,72% [13, 14]. Może on dawać szereg różnorodnych objawów, ponieważ niskie stężenie wapnia może wpływać na pracę praktycznie wszystkich narządów i układów. Najcięższy przebieg ma świeżo rozpoznana hipokalcemia, podczas gdy przewlekle obniżone stężenie wapnia może być nawet bezobjawowe. Najważniejszym, ale też najtrudniejszym etapem leczenia hipokalcemii jest znalezienie jej przyczyny. Wśród najczęstszych wymienia się choroby przytarczyc, kośćca, jelit i nerek. Przyczyny hipokalcemii, podzielone jako zależne od PTH i przyczyniające się do obniżonej sekrecji PTH lub niezależne od PTH, ale powodujące wtórny wzrost stężenia PTH, przedstawiono w Tabeli 2 [15].

Tabela 2. Przyczyny hipokalcemii zależne i niezależne od PTH. Źródło: Pepe J i wsp. [15]

Przyczyny zależne od PTH	
Choroby genetyczne	Zaburzenia nabyte
Zespół delecji 22q11.2 (zespół DiGeorge)	Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc
Niedoczynność przytarczyc	Hipomagnezemia
Zespół Kearnsa i Sayre'a	Hipermagnezemia
Zespół Kenny'ego-Caffeya	Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej typu 1
Zespół mitochondrialnej encefalomiopatii z kwasicą mleczanową i epizodami udaropodobnymi	Transfuzja krwi (hemosyderoza)
Zespół Sanjada i Sakatiego	Radioterapia
Niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego	Przerzuty sklerotyczne
Hipokalcemia autosomalna dominująca	
Rzekoma niedoczynność przytarczyc	
Choroba Wilsona	
Hemochromatoza	
Przyczyny niezależne od PTH	

Genetyczne	Nabyte
Krzywica oporna na witaminę D typu 1 i 2	Niedobór witaminy D
Krzywica hipokalcemiczna oporna na witaminę D	Zaburzenia wchłaniania
Osteoporoza	Przewlekła niewydolność nerek
Nadczynność przytarczyc u matki	Zespół głodnych kości
	Schyłkowa niewydolność wątroby
	Stan ciężki
	Ostre zapalenie trzustki
	Cytryniany (wykorzystywane w czasie transfuzji krwi)
	Leki: -diuretyki pętlowe -fosforany -foskarnet -EDTA (kwas wersenowy) -leki przeciwdrgawkowe -siarczan magnezu -kalcytonina, bisfosfoniany, denosumab -cynakalset

Hipokalcemii zazwyczaj towarzyszy hiperfosfatemia oraz niskie lub prawidłowe stężenie PTH w osoczu charakterystyczne dla niedoczynności przytarczyc. Jest ona rzadkim schorzeniem, najczęściej występującym jako powikłanie po operacji w obrębie szyi. Nierzadko hipokalcemia pojawia na skutek działania niepożądanego leków, m.in. diuretyków pętlowych i leków przeciwdrgawkowych, ale też na skutek ciężkiego niedoboru witaminy D lub chorób i stanów związanych z zaburzeniami wchłaniania (nieswoiste choroby zapalne jelit, celiakia, stan po operacji bariatrycznej wyłączającej lub restrykcyjno-wyłączającej). Hipokalcemia manifestuje się objawami zależnymi od dotkniętych nią narządów i układów, co sprawia, że jej diagnoza stanowi wyzwanie diagnostyczne (Tabela 3) [15].

Tabela 3. Objawy hipokalcemii w zależności od jej przebiegu i źródła objawów. Źródło: Pepe J i wsp. [15]

Narząd/Układ	Objawy
Sercowo-naczyniowy	Wydłużenie odstępu QTc
	Blok przedsionkowo-komorowy 2:1 lub blok przedsionkowo-komorowy II/III stopnia
	Hipotensja
	Kardiomiopatia
	Niewydolność serca
Oddechowy	Świst krtaniowy, skurcz oskrzeli
Nerwowy	Drgawki
	Parestezje (okołoustne i kończynowe)
	Objaw Chwostka i objaw Trousseau
	Tężyczka
	Śpiączka
	Zaburzenia pozapiramidowe (choroba Fahr'a)
	Rzekomy guz mózgu
Objawy neuropsychiatryczne (lęk, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa)	
Oczy	Zaćma
	Zwapnienie rogówki
	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
Nerki	Hiperkalciuria
	Obniżony wskaźnik filtracji kłębuszkowej
	Kamienie nerkowe
	Wapnica nerek
Zęby	Zmieniona morfologia zębów
	Hipoplazja szkliwa zębów
Skóra	Łysienie
	Sucha skóra

Hipokalcemia to zaburzenie elektrolitowe związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów hospitalizowanych, szczególnie na oddziale intensywnej terapii [10, 16]. Prawdopodobnie to zaburzenia sercowo-naczyniowe są przyczyną obserwowanej zwiększonej śmiertelności pacjentów z hipokalcemią [16].

3.2. Hiperkalcemia

Hiperkalcemia jest diagnozowana, gdy stężenie wapnia w osoczu przekracza 2,5 mmol/L. Jest ona częstym zaburzeniem elektrolitowym odpowiadającym za 0,6% przyjęć w nagłych przypadkach i obserwowaną częstotliwością występowania wśród hospitalizowanych pacjentów na poziomie 4,74% [13]. Najczęściej obserwowane objawy to obniżony nastrój, bóle mięśniowo-szkieletowe, kolka nerkowa oraz bóle brzucha. Ciężka hiperkalcemia powoduje też nudności, wymioty, skrócenie odstępu QT w obrazie elektrokardiograficznym, splątanie, a nawet śpiączkę. Najczęściej hiperkalcemia spowodowana jest nadczynnością przytarczyc i chorobą nowotworową, ale może mieć też inne przyczyny (Tabela 4) [17].

Tabela 4. Przyczyny hiperkalcemii. Źródło: Turner JJO [17]

Choroby i zaburzenia	Leki i suplementy
Pierwotna nadczynność przytarczyc	Leki -diuretyki tiazydowe -alfakalcydol -kalcytriol -lit
Nowotwór	Zatrucie witaminą D
Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc	Zatrucie witaminą A
Choroby ziarniniakowe (głównie sarkoidoza)	
Tyreotoksykoza	
Unieruchomienie	
Rodzinna hiperkalcemia hipokaciuryczna	
Nieleczona choroba Addisona	

Pierwotna nadczynność przytarczyc, czyli najczęstsza przyczyna hiperkalcemii, zazwyczaj jest spowodowana gruczolakiem przytarczyc (jest tak w około 85% przypadków), rak przytarczyc jest przyczyną 1% przypadków, a reszta wynika z obecności mnogich gruczolaków lub przerostu wielogruczolowego. W wyniku nadczynności przytarczyc dochodzi do wzrostu sekrecji PTH i w efekcie wzrostu stężenia wapnia w osoczu. Odkryto już geny potencjalnie odpowiadające za rozwój pierwotnej nadczynności przytarczyc i obserwowane jest rodzinne występowanie tej choroby. Natomiast nowotwór przyczynia się do wystąpienia hiperkalcemii poprzez zwiększenie sekrecji peptydu strukturalnie zbliżonego do parathormonu (PTHrP, ang. Parathyroid Hormone-related Protein), przerzuty osteolityczne, aktywację witaminy D do aktywnej postaci (najczęściej w przypadku chłoniaków) [17].

Hiperkalcemia jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu w populacji pacjentów hospitalizowanych [10, 16]. Wśród prawdopodobnych przyczyn tej zależności wymienia się wczesną śmierć komórek z powodu aktywacji apoptozy i nekrozy przez wysokie stężenie wapnia, a także zaburzenia sercowo-naczyniowe [10].

3.3. Hipomagnezemia

Hipomagnezemia to stan obniżonego stężenia magnezu w osoczu ($<0,75$ mmol/L), występujący u około 20,2% hospitalizowanych pacjentów [18]. Gospodarka magnezowa może być zaburzona przez stany chorobowe i leki wpływające na jelitową i nerkową absorpcję magnezu. Ekspresja TRPM6 w nefronie może być hamowana przez cetuximab, cisplatinę, cyklosporyny i takrolimus, dlatego łagodna lub średnio-ciężka hipomagnezemia jest diagnozowana u około 50% biorców narządów w ciągu pierwszych tygodni i miesięcy po przeszczepieniu. Inhibitory pompy protonowej hamują aktywne wchłanianie magnezu w jelitach za pośrednictwem TRPM6/7. Istnieją również rzadkie dziedziczne mutacje prowadzące do zwiększonej utraty magnezu z moczem, np. zespół Gitelmana [19]. Hipomagnezemia jest też często diagnozowana u pacjentów z cukrzycą typu 2, co jest prawdopodobnie wynikiem zmniejszonej ekspresji TRPM6 w nerkach pod wpływem insuliny. Z drugiej strony poprawa insulino-wrażliwości, m.in. pod wpływem farmakoterapii, ale też redukcji masy ciała i aktywności fizycznej, prowadzi do podwyższenia stężenia magnezu w surowicy [20].

Objawy hipomagnezemii zależą od jej nasilenia, ale najbardziej typowe jest zmęczenie i senność (Tabela 5). Obniżenie progu stymulacji nerwów powoduje objawy nerwowo-mięśniowe. Dodatkowo, tężyczka i drgawki mogą wynikać z hipokalcemii, będącej konsekwencją obniżenia sekrecji PTH spowodowanego hipomagnezemią [20].

Tabela 5. Objawy hipomagnezemii. Źródło: Grober U i wsp. [8]

Umiejscowienie	Objawy
Ogólne	Niepokój, ospałość, osłabienie, podniecenie, depresja, bolesne mięszkowanie, nadpobudliwość, ból głowy, drażliwość, niska tolerancja stresu, obniżony apetyt, mdłości, zaburzenia snu, obniżona wydolność fizyczna
Mięśnie	Skurcze mięśni, podeszew stóp, nóg, łydek, nadgarstków, mięśni twarzy, bóle pleców, karku, tężyczka utajona
Nerwy/ośrodkowy układ nerwowy	Nerwowość, wzmożona wrażliwość receptorów N-metylo-D-asparaginowych (NMDA) na neuroprzekaźniki pobudzające, migrena, depresja, oczopląs, parestezje, zaburzenia pamięci, drgawki, drżenie, zawroty głowy
Układ pokarmowy	Zaparcia
Układ sercowo-naczyniowy	Ryzyko arytmii, nadkomorowe lub komorowe zaburzenia rytmu, nadciśnienie, skurcz wieńcowy, niewydolność mięśnia sercowego, Torsade de pointes
Równowaga wodno-elektrolitowa	Hipokaliemia, hipokalcemia, retencja sodu
Metabolizm	Hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, stan przedcukrzycowy, insulinooporność, zwiększone ryzyko zespołu metabolicznego, zaburzenia metabolizmu kostnego i witaminy D, rzekoma niedoczynność przytarczyc, niskie stężenie PTH, oporność na witaminę D, obniżone stężenie witaminy D, nawracająca kamica szczawianowo-wapniowa
Inne	Astma, zespół przewlekłego zmęczenia, osteoporoza
Ciąża	Powikłania (np. poronienie, przedwczesny poród, rzucawka)

Hipomagnezemia jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów hospitalizowanych [11, 21]. Prawdopodobnie efekt ten wynika z zaburzeń funkcjonowania nabłonka naczyń, pracy serca, krzepliwości krwi, niewydolności oddechowej [11].

3.4. Hipermagnezemia

Hipermagnezemia definiowana jest jako stężenie magnezu w osoczu powyżej 1 mmol/L [22]. To zaburzenie jest uważane za rzadkie w populacji szpitalnej, dotykające średnio 5,7-9,3% pacjentów [23, 24]. Najczęściej hipermagnezemia stwierdzana jest u pacjentów z niewydolnością nerek (10-15%) [3]. Wynika to z faktu, że przy zachowanej prawidłowej funkcji nerek, usuwają one nadmiar magnezu z moczem i dopiero upośledzenie tej funkcji może prowadzić do hipermagnezemii. Co ciekawe, jednak nawet w grupie pacjentów z niewydolnością nerek hipomagnezemia jest obserwowana jako podobnie często występujące zaburzenie gospodarki magnezu, dotykające 15% pacjentów w tej grupie [25]. Prawdopodobnie spowodowane jest to ograniczeniami dietetycznymi, niedożywieniem, białkomoczem, niedoborem witaminy D i stosowanym leczeniem przy użyciu diuretyków [20, 25].

Inną przyczyną hipermagnezemii jest stosowanie leków przeczyszczających zawierających magnez, z których jest on przyswajany w sposób ciągły i bierny, niezależny od stopnia nasycenia organizmu magnezem [20]. Hipermagnezemia była też zaburzeniem występującym u pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia SARS-CoV-2 i wskazującym na ciężkość przebiegu choroby. Jej występowanie było związane z wydłużoną hospitalizacją, koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej oraz zwiększoną śmiertelnością [26]. Hipermagnezemia może przebiegać bezobjawowo lub manifestować się w niecharakterystyczny sposób, m.in. zaczerwienieniem twarzy, bólem głowy, mdłościami, zawrotami głowy, dezorientacją. Wraz ze wzrostem jej nasilenia objawy mogą obejmować zaburzenia mowy i chodu, arytmie oraz bradykardię, a w ekstremalnych przypadkach może dojść do zatrzymania akcji serca [20].

Stężenie magnezu w surowicy powyżej górnej granicy zakresu referencyjnego jest związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu w populacji szpitalnej [11, 27, 28]. Nie jest to zawsze efekt zależny od funkcji nerek i wpływu nadmiernego stężenia magnezu na pracę serca [11, 27].

3.5. Hipofosfatemia

Hipofosfatemia diagnozowana jest przy stężeniu fosforanów w osoczu $<0,8$ mmol/L. Jest to stosunkowo rzadkie zaburzenie, z obserwowaną częstotliwością występowania w populacji szpitalnej na poziomie 2,2-3,1%. Częstotliwość ta jest jednak dużo wyższa wśród pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii (29-34%) oraz długotrwale nadużywających alkoholu (30%) [9]. Interesującą obserwacją Thongprayoon i

współpracowników [12] było to, że ponad połowa pacjentów z prawidłowym stężeniem fosforanów przy przyjęciu rozwija w czasie hospitalizacji zaburzenia homeostazy fosforu.

Hipofosfatemia jest zazwyczaj efektem działania wielu czynników, m.in. chorób przewlekłych oraz stosowanej farmakoterapii. Wyróżnia się jednak 3 główne mechanizmy, na drodze których może wystąpić hipofosfatemia: (1) redystrybucja fosforanów z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do wewnątrzkomórkowej; (2) obniżone wchłanianie w jelitach; (3) zwiększona utrata przez przewód pokarmowy lub nerki [9]. Przyczyny hipofosfatemii przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Przyczyny hipofosfatemii. Źródło: Leung J i Crook M [9]

Przyczyny hipofosfatemii	
Redystrybucja z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do wewnątrzkomórkowej	<ul style="list-style-type: none"> • Dożylna podaż glukozy • Zasadowica (oddechowa lub metaboliczna) • Podaż insuliny • Zespół ponownego odżywienia (refeeding syndrome) • Kwasica ketonowa
Niska podaż fosforanów, np. z powodu żywienia pozajelitowego	
Zaburzenia wchłaniania	
Przewlekłe nadużywanie alkoholu	
Uraz, operacja, zawał mięśnia sercowego	
Nasilona utrata przez nerki	<ul style="list-style-type: none"> • Izolowane zaburzenie gospodarki fosforu • Osteomalacja hipofosfatemiczna • Krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X • Osteomalacja onkogenna • Paracetamol • Zespół Fanconiego
Choroby genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba Denta • Krzywica oporna na witaminę D typu 1 • Krzywica oporna na witaminę D typu 2 • Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią
Leki	<ul style="list-style-type: none"> • Leki zobojętniające • Acetazolamid • Leki przeciwdrgawkowe • Bisfosfoniany

Zespół głodnych kości	
Różnorodne	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba wątroby • Posocznica • Nadczynność przytarczyc

Hipofosfatemia może przebiegać bezobjawowo lub dawać zależne od jej nasilenia objawy. W przypadku długotrwałej hipofosfatemii o średnim nasileniu jedyną trwałą konsekwencją są zaburzenia kośćca, m.in. krzywica [9]. Objawy hipofosfatemii przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Objawy hipofosfatemii. Źródło: Leung J i Crook M [9]

Objawy	
Hematologiczne	<p>Eryocyty</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obniżenie stężenia 2,3-Bisfosfoglicerynianu • Mniejsze dotlenienie tkanek <p>Leukocyty</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ograniczenie fagocytozy • Mniejsza zdolność granulocytów do chemotaksji • obniżone działanie bakteriobójcze <p>Płytki krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obniżone stężenie • Nieprawidłowa retrakcja skrzepu
Układ mięśniowo-szkieletowy	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatia proksymalna • Rabdomioliza • Bóle kości • Osteomalacja lub krzywica • Zaburzenia wzrastania
Nerwy/ośrodkowy układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> • Drżenie • Drgawki • Dezorientacja • Majaczenie • Śpiączka
Układ sercowo-naczyniowy	Kardiomiopatia
Układ oddechowy	Niewydolność oddechowa
Nerki	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperkalciuria • Hipermagnezuria

	<ul style="list-style-type: none"> • Kwasica metaboliczna
--	--

Hipofosfatemia jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu w populacji szpitalnej [12, 29]. Efekt ten wynika najprawdopodobniej z zaburzeń funkcjonowania układów odpornościowego i oddechowego [12].

3.6. Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia diagnozowana jest, kiedy stężenie fosforanów przekracza 1,5 mmol/L. Jest ona stwierdzana przy przyjęciu do szpitala u 12% pacjentów bez schyłkowej niewydolności nerek lub ostrego uszkodzenia nerek [30]. Natomiast wśród chorych ze schyłkową niewydolnością nerek częstotliwość występowania hiperfosfatemii sięga 50-74% [31]. Hiperfosfatemia rozwija się na drodze 4 mechanizmów: (1) nadmiernej podaży fosforu; (2) redystrybucji między przestrzenią wewnątrzkomórkową i zewnątrzkomórkową; (3) obniżonym wydalaniu przez nerki oraz (4) hiperfosfatemii rzekomej [9]. Przyczyny hiperfosfatemii przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 8. Przyczyny hiperfosfatemii. Źródło: Leung J i Crook M [9]

Przyczyny hiperfosfatemii	
Nadmierna podaż fosforu	<ul style="list-style-type: none"> • Egzogenna (drogą przewodu pokarmowego, dożylna) • Zespół rozpadu guza • Rabdomioliza • Zatrucie witaminą D • Środki przeczyszczające zawierające fosfor • Wysokie spożycie fosforu z dietą z towarzyszącą niewydolnością nerek • Hemoliza w trakcie transfuzji
Redystrybucja między przestrzenią wewnątrzkomórkową i zewnątrzkomórkową	<ul style="list-style-type: none"> • Nowotwór (białaczka i chłoniak) • Kwasica (oddechowa, ketonowa i mleczanowa) • Niedokrwienie tkanek • Rozpad krwinek, np. z powodu anemii sierpowatej
Obniżone wydalanie przez nerki	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność nerek • Niedoczynność przytarczyc • Rzekoma niedoczynność przytarczyc

	<ul style="list-style-type: none"> • Akromegalia • Tyreotoksykoza
Hiperfosfatemia rzekoma	<p>Endogenna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysproteinemia • Hemoliza • Hiperlipidemia • Hiperbilirubinemia <p>Egzogenna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amfoterycyna B • Heparyna • Tkankowy aktywator plazminogenu
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie objętości płynu pozakomórkowego • Niedobór magnezu • Leczenie bisfosfonianem

Hiperfosfatemia przebiega zazwyczaj bezobjawowo i dopiero przy bardzo wysokim stężeniu fosforanów w osoczu mogą pojawić się objawy hipokalcemii (drżenie, drgawki, hipotensja). Jest to spowodowane wiązaniem wapnia przez fosforany, co prowadzi do zwapnień na drodze wytrącania się i osadzania fosforanu wapnia w tkankach miękkich [9].

Hiperfosfatemia zwiększa ryzyko zgonu pacjentów hospitalizowanych [12, 30]. Efekt ten jest związany z zaburzeniami pracy serca wynikającymi z hipokalcemii [12].

4. Wyzwania diagnostyczne

Zaburzenia homeostazy wapnia, magnezu i fosforanów mogą stanowić wyzwanie diagnostyczne. Jest to spowodowane złożonością systemów regulacji tych elektrolitów, ale też brakiem zgodności w kwestii metod stosowanych do wykonania pomiaru, czy zakresów wartości referencyjnych, według których oceniane są wyniki. Trudności te dotyczą przede wszystkim oceny homeostazy magnezu [32].

4.1. Wapń

Prawidłowa ocena gospodarki wapnia wymaga uwzględnienia dwóch dodatkowych parametrów – stężenia albuminy w surowicy oraz pH. U pacjentów, u których stwierdzone jest obniżone stężenie albuminy wylicza się korygowane stężenie wapnia. Natomiast u pacjentów z zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej zaleca się wykonanie badania stężenia wapnia zjonizowanego. Ponadto ze względu na fakt, że hipomagnezemia może być przyczyną

obniżonego stężenia PTH i w konsekwencji nieprawidłowego stężenia wapnia, w sytuacji hipokalcemii korzystna może być też ocena stężenia magnezu [15].

Najczęściej stosowanymi wartościami referencyjnymi dla stężenia wapnia całkowitego w surowicy są 2,12-2,62 mmol/L (8,5-10,5 mg/dL) [5, 15]. Przyjmowane zakresy referencyjne nie są jednakowe we wszystkich krajach i laboratoriach, ale różnice między nimi nie są znaczące. Na przykład w badaniu Catalano i wsp. [13] za punkt odcięcia dla hipokalcemii przyjęto wartość 2,05 mmol/L (8,4 mg/dL), a w badaniu Wieliczko i wsp. [14] 2,15 mmol/L (8,6 mg/dL).

Wzór na stężenie wapnia w surowicy skorygowane o albuminę jest następujący: całkowite stężenie wapnia w surowicy (mmol/L) + 0,02 x [40 – stężenie albuminy w surowicy (g/L)] [15].

4.2. Magnez

Największym wyzwaniem w ocenie gospodarki magnezu jest to, że jest on elektrolitem występującym głównie w przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Stężenie magnezu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, np. krwi, która stanowi najczęściej wykorzystywany i łatwo dostępny materiał do badań, jest niskie. Ponadto podnoszona jest też kwestia, że być może 1% magnezu znajdującego się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej nie jest najlepszą reprezentacją pozostałych 99% zawartości magnezu w organizmie [32]. Z drugiej jednak strony stężenie magnezu w przestrzeniach nie jest stałe. Jest ono regulowane poprzez przenikanie jonów pomiędzy przestrzenią wewnątrzkomórkową i zewnątrzkomórkową przez kanały jonowe, m.in. TRPM7 [33, 34]. Na stężenie magnezu w surowicy wpływa wysokość spożycia tego składnika z diety, wzrasta ono też pod wpływem stosowania suplementacji [32]. Jednocześnie jest to parametr odzwierciedlający szybko zachodzące zmiany w organizmie, co obniża jego wartość jako parametru wykorzystywanego do oceny stanu odżywienia magnezem, ale sprawia, że może być przydatny w praktyce klinicznej [8, 26].

Kolejną trudnością diagnostyczną jest brak konsensusu w kwestii wartości referencyjnych stosowanych w celu oceny gospodarki magnezu. Wśród często stosowanych zakresów referencyjnych są: 0,76-1,15 mmol/L (1,85-2,8 mg/dL) [8] oraz 0,75-0,95 mmol/L (1,7-2,43 mg/dL) [22]. Najwięcej kontrowersji wiąże się z wyznaczeniem granicy dla hipermagnezemii. Przez pewien czas łagodna hipermagnezemia uważana była za potencjalnie korzystną ze względu na przeciwutleniające i przeciwzapalne działanie magnezu [20]. Jednak w badaniu oceniającym związek między stężeniem magnezu w surowicy a ryzykiem zgonu u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii zaobserwowano, że ryzyko to

było większe u pacjentów, u których stężenie magnezu przekraczało 1 mmol/L [27]. Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie obserwacji zależności między stężeniem magnezu w surowicy pacjentów po zawale mięśnia sercowego a ryzykiem zgonu. Stężenie powyżej 0,8 mmol/L było związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu, również po uwzględnieniu funkcji nerek [35]. Z drugiej strony w grupie pacjentów z cukrzycą stężenie 0,82-1,03 mmol/L wiązało się z najmniejszym pogorszeniem funkcji nerek i najlepszą kontrolą glikemii [8]. Wydaje się zatem, że istnieje stosunkowo wąski przedział warunkujący prawidłowe funkcjonowanie organizmu, który jednak może nie być jednakowy dla wszystkich grup pacjentów [8].

Z uwagi na fakt, że magnez jest przede wszystkim kationem wewnątrzkomórkowym, najlepszą metodą oceny jego zawartości powinien być pomiar jego stężenia w komórkach, np. krwinkach czerwonych. Czerwone krwinki mogą być źródłem informacji o ustrojowej zawartości magnezu, jednak pomiar wewnątrzkomórkowego stężenia magnezu nie jest metodą ogólnie dostępną i łatwą w wykonaniu [36]. Stosowane wartości referencyjne to 4,2–6,8 mg/dl [37].

4.3. Fosfor

Ocena gospodarki fosforu wydaje się budzić najmniej kontrowersji. Sam pomiar stężenia nieorganicznych fosforanów w surowicy nie stanowi wyzwania diagnostycznego. Natomiast stosowane zakresy referencyjne nie różnią się znacząco między krajami i laboratoriami, mieszcząc się zazwyczaj w zakresie 0,8–1,3 mmol/L [9].

5. Uzasadnienie połączenia publikacji w cykl

Zaburzenia gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej są zagadnieniem bardzo złożonym i niedostatecznie dobrze poznanym. W celu poszerzenia wiedzy w tym temacie konieczne było zaplanowanie i przeprowadzenie więcej niż jednego badania, aby móc uwzględnić różne grupy pacjentów, szczególnie takie, które nie były wcześniej analizowane pod tym kątem, np. biorców masywnych transfuzji. Warty zbadania kwestiami było przeanalizowanie częstości występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej, ich związku z przyczyną hospitalizacji oraz wpływu innych czynników m.in. przyjmowanych przewlekle leków. Ważnym elementem badań była ocena wpływu nieprawidłowych stężeń wapnia, magnezu i fosforanów w surowicy na ryzyko zgonu pacjentów. Niezwykle istotne było też przebadanie wewnątrzkomórkowego stężenia magnezu w przetaczanych krwinkach czerwonych, ze względu na fakt, że to właśnie stężenie magnezu w komórkach jest proponowanym przez niektórych badaczy wyznacznikiem stanu wysycenia organizmu tym składnikiem mineralnym. Obserwacje przeprowadzone w różnych grupach

pacjentów w ramach 4 badań pozwoliły na bardziej kompletną analizę zjawiska, jakim jest występowanie zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w polskiej populacji.

4. Założenia i cel pracy

Zaburzenia gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej powodują poważne nieprawidłowości w funkcjonowaniu układów krążenia, nerwowego i oddechowego, a w konsekwencji stanowią zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów. Obecny stan wiedzy pozwala zrozumieć, dlaczego zaburzenia gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej występują m.in. u pacjentów z chorobami nerek, przytarczyc i przewodu pokarmowego oraz umożliwia ich leczenie. Liczne badania obserwacyjne wskazują jednak, że zaburzenia te występują też w innych grupach pacjentów. Istnieją też doniesienia o ich potencjalnym wpływie na śmiertelność szpitalną. Z tego powodu istotna jest ocena częstości występowania tych zaburzeń w populacji szpitalnej, analiza ich przyczyn oraz wpływu na śmiertelność szpitalną, ponieważ dane w literaturze naukowej są w tym temacie bardzo zróżnicowane. Szczególnie istotnym zagadnieniem wydaje się być hipermagnezemia, której częstotliwość występowania na przestrzeni lat rośnie. Mimo to wciąż pozostaje słabo poznanym zaburzeniem.

Celem pracy jest poszerzenie wiedzy na temat zaburzeń homeostazy wapniowo-magnezowo-fosforanowej. Niezwykle ważne jest dostarczenie wysokiej jakości danych dotyczących częstości występowania tych zaburzeń w populacji szpitalnej, potencjalnych przyczyn ich występowania i ich wpływ na przebieg hospitalizacji i śmiertelność szpitalną.

Celami szczegółowymi są:

- określenie częstości występowania zaburzeń wapniowo-magnezowo-fosforanowych w populacji hospitalizowanych pacjentów w zależności od przyczyny i skutku hospitalizacji, chorób współistniejących, przyjmowanych przewlekle leków, wieku i płci;
- ocena wpływu zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej na przebieg hospitalizacji i śmiertelność w zależności od przyczyny hospitalizacji, chorób współistniejących, wieku i płci;
- zbadanie wewnątrzkomórkowego stężenia magnezu w preparatach krwiopochodnych oraz wpływu masywnych transfuzji na stężenie magnezu w surowicy

5. Materiał i metody

5.1. Charakter badania

Analizy wyników badań laboratoryjnych pacjentów włączone do cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską mają charakter retrospektywny i nie są eksperymentem badawczym.

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym przyjęła do wiadomości projekt badania wykonanego w ramach publikacji Malinowska J, i wsp. „Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death” *Int J Infect Dis* 2022; 122: 543–549, co potwierdza dokument nr AKBE / 135/2021.

5.2. Grupa badana

1. W pracy pt. „Dysmagnesemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium–Magnesium–Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw” grupę badaną stanowiło 66450 pacjentów hospitalizowanych w Centralnym Szpitalu Klinicznym UCK WUM w Warszawie w okresie od stycznia 2018 roku do września 2020 roku. Kryteriami włączenia były wiek minimum 65 lat oraz wykonane przy przyjęciu do szpitala badanie stężenia wapnia, magnezu lub fosforanów w surowicy. Spośród pacjentów, u których przebadane było stężenie wapnia w surowicy włączono do badania tych, którzy mieli również ocenione surowicze stężenie albuminy oraz witaminy D. Braki danych były jedynym kryterium wyłączenia.
2. Do badania opisanego w artykule pt. „Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death” włączonych zostało 146 pacjentów hospitalizowanych w Centralnym Szpitalu Klinicznym UCK WUM w Warszawie w okresie od kwietnia 2020 roku do maja 2021 roku z powodu infekcji COVID-19. Zastosowano następujące kryteria włączenia: wykonane badanie stężenia wapnia całkowitego, wapnia zjonizowanego, magnezu, fosforanów lub witaminy D, kreatyniny w surowicy, eGFR, a także pH i saturacji krwi oraz zdiagnozowany COVID-19 za pomocą testu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, ang. Polymerase Chain Reaction) w czasie rzeczywistym pobranego z wymazu z nosa i gardła z klinicznymi objawami zakażenia. Kryteriami wyłączenia były braki danych uniemożliwiające ustalenie wieku lub stężenia któregoś z badanych parametrów.
3. W pracy pt. „Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration” grupę badaną stanowiło 49 pacjentów hospitalizowanych w Centralnym Szpitalu Klinicznym

UCK WUM w Warszawie w okresie od listopada 2021 roku do marca 2023 roku, którzy zostali biorcami masywnych transfuzji. Kryteriami włączenia były wykonane oznaczenia stężenia magnezu w surowicy przy przyjęciu do szpitala, 24 godziny i 48 godzin po zabiegu oraz zachowane próbki przetoczonych KKCz. Kryteriami wyłączenia były braki danych oraz historia wcześniejszych transfuzji krwi.

4. Do badania opisanego w pracy pt. „Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome” włączono 4111 pacjentów hospitalizowanych w Centralnym Szpitalu Klinicznym UCK WUM w Warszawie w okresie od stycznia 2018 roku do grudnia 2021 roku. Kryteria włączenia były: (i) zbadane stężenie wapnia, magnezu, fosforanów oraz albuminy przy przyjęciu do szpitala, (ii) dostępne informacje na temat przyczyny oraz efektu hospitalizacji w szpitalnej bazie danych. Kiedy było to możliwe, informacje na temat przewlekłych chorób oraz stosowanych leków również były zbierane i później włączane do analizy. Kryterium wyłączenia były braki danych.

5.3. Metoda badania stężenia ocenianych parametrów

Zbadano wewnątrzkomórkowe stężenie magnezu w próbkach KKCz wykorzystanych do przeprowadzenia masywnych transfuzji. Próbki KKCz wirowano przez 15 minut przy 1500 x g. Następnie oddzielono płyn konserwujący i do pozostałych krwinek czerwonych dodano bufor do lizy niezawierający jonów Mg^{2+} o pH 9,4 w stosunku 1:2. Następnie próbki wirowano i supernatant poddano pomiarowi stężenia magnezu. Zmierzone także całkowite stężenie magnezu w oddzielonym płynie konserwującym. Wykorzystano w tym celu metodę kolorymetryczną. Zasadę metody stanowi pomiar absorbancji produktu reakcji badanego składnika mineralnego z odczynnikiem. Magnez reaguje z błękitem ksylidylowym, co skutkuje powstaniem purpurowego kompleksu magnezu i soli diazoniowej.

Stężenie magnezu oznaczono za pomocą analizatora Cobas 702 (Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland). Zakres pomiaru wynosił 0,10–2,0 mmol/l (0,243–4,86 mg/dl), a precyzja była wysoka (współczynnik zmienności (CV) 0,7–1,3%).

Wykorzystane w badaniach dane na temat stężeń wapnia całkowitego i zjonizowanego, magnezu, fosforanów, witaminy D, potasu, albuminy, kreatyniny oraz pH, saturacji krwi i eGFR były pozyskane ze szpitalnej bazy danych i całkowicie zanonimizowane.

5.4. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna była przeprowadzona za pomocą Microsoft Office Excel 2019, Statsoft Statistica 13.3, GraphPad Prism 6.0 oraz Python 3.10 (biblioteki: pandas,

statsmodels.api). W zależności od wielkości grupy w badaniach wykorzystano test Kolmogorowa-Smirnowa lub Shapiro-Wilka do oceny rozkładu zmiennych. Wykorzystano też testy: Test t-Studenta, Manna-Whitneya, ANOVA, Chi-kwadrat, korelację Spearmana, analizę regresji liniowej, analizę regresji logistycznej. Ustalono poziom istotności dla wartości $p < 0,05$.

6. Podsumowanie i wnioski

Wzrost częstotliwości występowania chorób dietozależnych na świecie skłania badaczy do zastanowienia się nad żywieniowymi przyczynami pogorszenia stanu zdrowia ludzi. Z uwagi na fakt, że magnez pełni niezwykle istotną funkcję regulacyjną w organizmie człowieka, to właśnie jego niedobory zaczęły być łączone z rozwojem wielu chorób przewlekłych m.in. cukrzycy typu 2. Zaczęto o magnezie pisać jako o „zapomnianym” jonie i pojawiły się badania oceniające wysokość jego spożycia w różnych populacjach, które jasno wskazywały, że jest ono niewystarczające. Następnie zaczęto badać częstość występowania zaburzeń gospodarki magnezu i ich wpływ na stan kliniczny w populacji osób chorych, w tym pacjentów hospitalizowanych. W trakcie tych badań dostrzeżono też zależności, które występują między gospodarką magnezu a gospodarką wapniowo-fosforanową. Ze względu na brak spójności wyników uzyskiwanych przez różnych badaczy, zagadnienia związane z homeostazą wapniowo-magnezowo-fosforanową wymagają dalszych badań i dostarczenia danych naukowych, które pozwolą osiągnąć konsensus naukowy dotyczący tego zagadnienia.

Celem badań przeprowadzonych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena jak często zaburzenia gospodarki wapniowej, magnezowej i fosforanowej występują w populacji pacjentów hospitalizowanych, zbadanie zależności ich występowania od przyczyny hospitalizacji, chorób przewlekłych, przyjmowanych leków oraz efektu hospitalizacji, a także przeanalizowanie mechanizmów ich powstawania. W pracy pt. „Dysmagnesemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium-Magnesium-Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw” opublikowanej w czasopiśmie *Nutrients*, oceniono częstotliwość występowania zaburzeń gospodarki magnezu, wapnia, fosforu i witaminy D oraz ich zależność od wieku i płci w populacji hospitalizowanych pacjentów w wieku minimum 65 lat. Jest to grupa pacjentów szczególnie obciążona ryzykiem występowania zaburzeń gospodarki mineralnej oraz wodno-elektrolitowej z powodu częstej wielochorobowości, polipragmazji oraz niskiej jakości diety. Stwierdzono, że nieprawidłowe stężenie magnezu było najczęściej występującym zaburzeniem gospodarki wapnia, magnezu i fosforu. Dodatkowo, częstotliwość hipermagnezemii była umiarkowanie wysoka, co jest zgodne z obserwowanym wzrostem częstotliwości występowania tego zaburzenia na przestrzeni ostatnich lat. Jednak nieprawidłowe stężenia wszystkich z ocenianych parametrów były znacznie rzadsze niż w pracach innych badaczy. Mogło to być spowodowane doborem próby badanej, ponieważ celem naszego badania było ocenienie częstotliwości występowania zaburzeń gospodarki wapnia, magnezu i fosforu w populacji hospitalizowanych osób starszych, a nie tylko wśród pacjentów

z dolegliwościami wpływającymi bezpośrednio na gospodarkę mineralną i wodno-elektrolitową. Stwierdzono pozytywną korelację między wiekiem a stężeniem magnezu oraz negatywną w przypadku stężenia witaminy D, co jest spójne z obserwacjami innych badaczy. W przypadku wapnia i fosforu nie było takich zależności. Natomiast płeć miała wpływ na stężenie prawie wszystkich badanych parametrów, poza fosforem, co było częściowo spójne z danymi literaturowymi. Podsumowując, przedstawione wyniki badań wskazują na to, że zaburzenia gospodarki wapnia, fosforu i szczególnie magnezu są częste w populacji hospitalizowanych pacjentów w wieku 65 lat i więcej, a także występuje istotna zależność w stężeniu magnezu i witaminy D od wieku oraz wapnia, magnezu i witaminy D oraz płci.

Praca pt. „Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death” opublikowana w czasopiśmie *International Journal of Infectious Diseases* przedstawia wyniki oceny występowania zaburzeń gospodarki wapnia, magnezu i fosforu, witaminy D w zależności od wieku, płci, funkcji nerek, chorób towarzyszących i ciężkości przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 oraz ich wpływ na ryzyko zgonu pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Badanie było zainspirowane doniesieniami o często stwierdzanej w tej grupie pacjentów hipokalcemii oraz pracami sugerującymi podawanie magnezu pacjentom w stanie ciężkim w celu stymulacji pracy układu odpornościowego. Najczęstszymi stwierdzonymi w badaniu zaburzeniami były: obniżone stężenie witaminy D, hiperkalcemia i podwyższone stężenie kreatyniny. Zależność od płci stwierdzono jedynie w przypadku kreatyniny, której stężenie było częściej podwyższone u mężczyzn po uwzględnieniu zakresów referencyjnych tego parametru dla obu płci. Kreatynina była też pozytywnie skorelowana ze stężeniami magnezu i fosforanów, które były istotnie wyższe u pacjentów ze stężeniem kreatyniny przekraczającym 1,5 mg/dl, czyli wartość wskazującą na nieprawidłową funkcję nerek. Stężenia magnezu i fosforanów były też istotnie niższe u pacjentów z niewydolnością nerek w stadium 1 i 2 w porównaniu z bardziej zaawansowanymi stadiami. Zbadano też różnice w występowaniu zaburzeń badanych parametrów między pacjentami w zależności od ciężkości przebiegu COVID-19. Istotne różnice stwierdzono jedynie w przypadku stężenia fosforanów i kreatyniny, przy czym hiperfosfatemia występowała istotnie częściej u pacjentów z innym niż ciężkim przebiegiem COVID-19. W tej grupie pacjentów częściej też hospitalizacja kończyła się zgonem. U pacjentów, którzy zmarli, częściej występowała hipokalcemia (obniżone stężenie wapnia całkowitego oraz zjonizowanego), hipermagnezemia, hiperfosfatemia i podwyższone stężenie kreatyniny. Przeanalizowano również wpływ nieprawidłowych stężeń badanych parametrów na ryzyko zgonu pacjentów włączając do analizy regresji logistycznej dane na temat wieku,

plci, stężenia kreatyniny, eGFR oraz chorób towarzyszących. Jedyne istotne zależności stwierdzono dla hipermagnezemii, która zwiększała ryzyko zgonu 1,5-krotnie oraz hiperfosfatemii zwiększającej ryzyko zgonu 2,4-krotnie. Podsumowując, zaburzenia gospodarki wapnia, magnezu i fosforu, a także witaminy D były bardzo częste wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Mogło być to związane z często występującymi w tej grupie pacjentów zaburzeniami pracy nerek. Z uwagi na fakt, że hipermagnezemia i hiperfosfatemia związane są ze zwiększonym ryzykiem zgonu, są to parametry, które powinny być kontrolowane wśród pacjentów chorych na COVID-19.

W pracy pt. „Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration” opublikowanej na łamach *Journal of Clinical Medicine*, zbadano wpływ masywnych transfuzji na stężenie magnezu w surowicy. Analizie poddano też wewnątrzkomórkowe stężenie magnezu w przetoczonych koncentratkach krwinek czerwonych (KKCz). Stwierdzono, że stężenie magnezu w surowicy pacjentów wzrosło istotnie w 24 i 48 godzin po masywnej transfuzji, często osiągając poziom hipermagnezemii i było pozytywnie skorelowane z objętością przetoczonego KKCz. Stężenie magnezu było też wyższe, a hipermagnezemia częstsza u pacjentów, których hospitalizacja zakończyła się zgonem. Spośród czynników, które mogłyby wpłynąć na gospodarkę magnezu, tj. obniżona funkcja nerek, wykonany zabieg operacyjny, leki podawane dożylnie w czasie hospitalizacji, choroby współwystępujące, dializy, istotne statystycznie różnice stwierdzono w przypadku leków sedatywnych i diuretyków. Pacjenci, którym podano te leki mieli wyższe stężenie magnezu w surowicy, co było spójne z obserwacjami innych badaczy w przypadku diuretyków. Ponadto stwierdzono przeciętną negatywną korelację między stężeniem magnezu przed wykonaniem masywnej transfuzji a eGFR. Jednak nie było istotnych statystycznie zależności między laboratoryjnymi wykładnikami funkcji nerek a stężeniami magnezu w 24 i 48 godzin po masywnym toczeniu, ani różnic w średnim stężeniu magnezu na jakimkolwiek etapie hospitalizacji między stadiami niewydolności nerek. Mimo to, że masywne toczenie spowodowało u pacjentów wzrost stężenia magnezu w surowicy, jego wewnątrzkomórkowe stężenie w przetoczonych KKCz było w przypadku 86% zbadanych próbek poniżej zakresu wartości referencyjnych. Nie stwierdzono też istotnych korelacji między wewnątrzkomórkowym stężeniem magnezu w KKCz a stężeniem magnezu w surowicy 24 ani 48 godzin po toczeniu. Być może nieprawidłowe stężenie magnezu w KKCz było kwestią niedoskonałości opracowanych wartości referencyjnych dla tego parametru lub było wynikiem niedoboru magnezu u dawców krwi, jednak mogło być też spowodowane zmianami następującymi pod wpływem produkcji i przechowywania KKCz. Na ten moment częstotliwość występowania nieprawidłowych stężeń

magnezu w KKCz nie jest znana, ponieważ nie jest to jeden z ocenianych parametrów w czasie kontroli ich jakości. Wzrost stężenia magnezu w surowicy biorców po przetoczeniu KKCz mógł być spowodowany łagodną hemolizą. Pod jej wpływem z uszkodzonych krwinek czerwonych uwolnione zostałyby jony magnezu podwyższając jego osoczowe stężenie. Łagodna hemoliza jest częstym niepożądanym skutkiem ogrzewania krwi przed jej toceniem. Ma to na celu uniknięcie hipotermii i jest działaniem bezpiecznym dla pacjenta. W związku z tym, że u żadnego z włączonych do badania pacjentów nie zaszła ostra reakcja poprzetoczeniowa, łagodna hemoliza na skutek ogrzania KKCz wydaje się prawdopodobnym rozwiązaniem. Tłumaczy ono również fakt podwyższenia stężenia magnezu w surowicy biorców mimo jego obniżonego wewnątrzkomórkowego stężenia w KKCz. Uzyskane w tej pracy wyniki nie są spójne z obserwacjami innych badaczy, którzy opisali obniżenie stężenia magnezu w surowicy po transfuzji. Za różnicę w uzyskanych wynikach może jednak odpowiadać dobór próby badanej, tj. w przypadku niniejszego badania pacjentów w stanie ciężkim po masywnych transfuzjach. Podsumowując, masywne transfuzje KKCz istotnie zwiększają stężenie magnezu w surowicy biorców. Ponadto stężenie magnezu w surowicy po masywnych transfuzjach było wyższe, a hipermagnezemia występowała istotnie częściej u pacjentów, którzy zmarli. Z tego powodu może być to parametr wymagający monitorowania w tej grupie chorych. Pomimo częstego wewnątrzkomórkowego niedoboru magnezu w przebadanych KKCz, jego stężenie nie wpływało na stężenie magnezu w płynie zewnątrzkomórkowym pacjentów po przetoczeniu krwi.

W liście do redakcji o charakterze pracy oryginalnej pt. „Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome” opublikowanym w czasopiśmie *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* przedstawiono wyniki analizy poświęconej zaburzeniom gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej w populacji pacjentów hospitalizowanych - częstości ich występowania, związku z przyczyną hospitalizacji, chorobami przewlekłymi, przyjmowanymi lekami oraz wpływu na efekt hospitalizacji. Zaobserwowano, że najczęściej występującymi zaburzeniami były hiperkalcemia (40,4%) oraz hipomagnezemia (22,1%). Częstość ta w przypadku hiperkalcemii odbiegała od opisanej w literaturze naukowej. Stwierdzono istotne statystycznie zależności między niektórymi przyczynami hospitalizacji, chorobami przewlekłymi, przyjmowanymi lekami a wysokością stężeń wapnia, magnezu i fosforanów w surowicy pacjentów. Szczególnie choroby przytarczyc oraz wątroby zarówno jako przyczyny hospitalizacji, jak i choroby towarzyszące wpływały na surowicze stężenia wszystkich badanych parametrów. Choroby te były związane z istotnie podwyższonym stężeniem wapnia

w surowicy pacjentów. Stężenie magnezu w surowicy było istotnie podwyższone u pacjentów z chorobami przytarczyc oraz obniżone u pacjentów z chorobami wątroby. Zależność ta była odwrotna dla fosforanów – pacjenci z chorobami przytarczyc mieli istotnie obniżone stężenie fosforanów w surowicy, a pacjenci z chorobami wątroby istotnie podwyższone. Wśród przyjmowanych przewlekłe leków największy wpływ na gospodarkę wapniowo-magnezowo-fosforanową zaobserwowano w przypadku spironolaktonu, kwasu ursodeoksycholowego oraz diuretyków pętlowych. Ponadto pacjenci przyjmujący więcej niż jeden lek mieli istotnie podwyższone stężenie wapnia i fosforanów oraz obniżone stężenie magnezu w surowicy, a także częściej stwierdzano u nich hiperkalcemię, hiperfosfatemię i hipomagnezemię. Nie wiadomo jednak, czy polipragmazja była przyczyną czy efektem występowania zaburzeń gospodarki wapniowo-magnezowo-fosforanowej. Przeanalizowano również wpływ przyjmowanych suplementów i stwierdzono brak związku między stosowaniem preparatów magnezu a stężeniem magnezu w surowicy. Celem pogłębienia badania związków między stężeniami wapnia, magnezu i fosforanów w surowicy a zmiennymi przeprowadzono analizę regresji liniowej. Zawęziła ona znacząco listę czynników istotnie wpływających na stężenia wapnia, magnezu oraz fosforanów w surowicy. Na jej podstawie stwierdzono, że stężenie wapnia w surowicy jest pozytywnie skorelowane z efektem hospitalizacji i chorobami wątroby oraz negatywnie z planowanym przyjęciem do szpitala i suplementacją wapnia. Są to wyniki tylko częściowo zgodne z danymi literaturowymi oraz zaskakujące w kontekście braku wpływu chorób przytarczyc. Stężenie magnezu w surowicy było pozytywnie skorelowane z efektem hospitalizacji i chorobami nerek oraz negatywnie skorelowane z występowaniem cukrzycy, chorobami wątroby i dróg żółciowych, przyjmowaniem leków immunosupresyjnych i suplementacją potasu. Spośród tych wyników uwagę zwraca jedynie suplementacja potasu. Zaobserwowany związek może wynikać z tego, że preparaty potasu są często stosowane przez chorych na nadciśnienie tętnicze, chorobę związaną z występowaniem niedoborów magnezu. Z drugiej strony w analizie nie stwierdzono związku między wysokością stężenia magnezu w surowicy a nadciśnieniem tętniczym, co jest pewnym zaskoczeniem. W przypadku stężenia fosforanów w surowicy stwierdzono pozytywną korelację z występowaniem chorób nerek jako przyczyny hospitalizacji, przewlekłej choroby nerek jako choroby towarzyszącej, suplementacji magnezu i wapnia, przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego i efektu hospitalizacji oraz negatywną korelację z wiekiem pacjentów. Jedynie obserwacje wpływu chorób nerek na stężenie fosforanów w surowicy oraz związek z efektem hospitalizacji znajdują potwierdzenie w doniesieniach innych badaczy. Być może pozostałe obserwacje powinny być bliżej zbadane. Nieprawidłowe stężenia wapnia, magnezu i fosforanów w

surowicy zwiększały ryzyko zgonu pacjentów. Ryzyko było wyższe dla wartości powyżej górnej granicy zakresu referencyjnego, np. rosło 5-krotnie dla hiperkalcemii, prawie 5-krotnie dla hipermagnezemii i 3,5-krotnie dla hiperfosfatemii, co jest zgodne z obserwacjami innych badaczy. Podsumowując, w niniejszej analizie stwierdzono wiele czynników o istotnym wpływie na gospodarkę wapniowo-magnezowo-fosforanową. Z uwagi na fakt, że zaburzenia stężeń wapnia, magnezu i fosforanów w surowicy związane są ze zwiększonym ryzykiem zgonu pacjentów, korzystne wydaje się bardziej zindywidualizowane podejście do analizy szansy ich wystąpienia.

Przedstawione wyniki są podstawą dla poniższych wniosków:

1. Zaburzenia gospodarki wapnia, magnezu i fosforanów są bardzo częste w populacji pacjentów hospitalizowanych i zwiększają ryzyko zgonu, niezależnie od funkcji nerek.
2. Nieprawidłowe stężenia wapnia, magnezu i fosforanów mogą wystąpić pod wpływem wielu różnych czynników, niekoniecznie związanych z zaburzeniami gospodarki mineralnej, dlatego powinny być rutynowo kontrolowane u pacjentów hospitalizowanych.
3. Surowicze stężenie magnezu jest parametrem o dużej przydatności klinicznej, który może służyć monitorowaniu stanu pacjenta.
4. Hipermagnezemia jest częstszym, niż przypuszczano, i zagrażającym życiu zaburzeniem elektrolitowym, które może być spowodowane masywną transfuzją.
5. Jednym z powikłań masywnej transfuzji koncentratu krwinek czerwonych może być hipermagnezemia, dlatego ocena osoczonego stężenia magnezu u pacjentów po transfuzjach powinna być włączona do panelu laboratoryjnego służącego monitorowaniu ich stanu po zabiegu.

7. Kopie opublikowanych prac

- 1) **Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Ciepiela O. Dymagnesemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium–Magnesium–Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw. Nutrients 2021, 13, 3395.**
<https://doi.org/10.3390/nu13103395> **IF 6,706 140 pkt MNiSW**

Article

Dysmagnesemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium–Magnesium–Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw

Justyna Malinowska ^{1,2}, Milena Małecka-Giełdowska ^{2,3}  and Olga Ciepiela ^{2,3,*} 

¹ Department of Laboratory Medicine, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; justyna.malinowska@wum.edu.pl

² Doctoral School at Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; milena.malecka@wum.edu.pl

³ Central Laboratory, Central Teaching Hospital of University Clinical Center of Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

* Correspondence: olga.ciepiela@wum.edu.pl

Abstract: The elderly are at great risk of developing life-threatening disturbances in calcium–magnesium–phosphate homeostasis because of comorbidities, long-term medication use, and dietary deficiencies, but it is still not known how often they occur in this group of patients. This study aimed to assess the prevalence of these disturbances in a group of hospitalized patients over 65 years of age according to age and sex. The study was conducted between January 2018 and September 2020 at the Central Clinical Hospital in Warsaw. A total of 66,450 calcium, magnesium, phosphate, and vitamin D concentration results were included in the analysis. Dysmagnesemia was present in 33% of the calcium results, dyscalcemia, dysphosphatemia, and dysvitaminosis D—in 23.5%, 26%, and 70% of the results, respectively. The magnesium concentration was found to be age-dependent, and older people were found to be at higher risk of developing abnormal magnesium concentrations ($p < 0.001$). Sex influenced the occurrence of abnormal magnesium ($p < 0.001$), vitamin D ($p < 0.001$), and calcium ($p < 0.00001$) concentrations, with hypercalcemia and hypervitaminosis D disorders being significantly more common in women ($p < 0.0001$). In conclusion, disorders of the calcium–magnesium–phosphate metabolism are common in hospitalized patients over 65 years of age, and the concentrations of these substances should be routinely monitored in this group.

Keywords: calcium; elderly; magnesium; phosphorous; vitamin D3



Citation: Malinowska, J.; Małecka-Giełdowska, M.; Ciepiela, O. Dysmagnesemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium–Magnesium–Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw. *Nutrients* **2021**, *13*, 3395. <https://doi.org/10.3390/nu13103395>

Academic Editors: Ailsa Welch, Siân Robinson and Roberto Iacone

Received: 18 August 2021

Accepted: 24 September 2021

Published: 27 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

With the increasing life expectancy and the demographic changes seen in Europe, the elderly are expected to comprise an increasing proportion of the population [1]. In 2018, people over 65 accounted for 19.7% of Europe's population. According to the Eurostat projections for 2050, 28.5% of Europe's population will be over 65 [2]. As a result, there will be an increase in the number of patients suffering from illnesses that are typical of old age [3].

Age over 65 is associated with an increased incidence of certain health problems. They include abnormal serum calcium, magnesium, and phosphate concentrations, which are common in hospitalized patients and are associated with an increased risk of death [4]. Factors predisposing to their occurrence include age, malnutrition, diabetes, chronic kidney disease, and the use of diuretics [5]. Although the prevalence of disturbances in calcium–magnesium–phosphate homeostasis in people over 65 is not yet well-documented, they play a role in the pathogenesis of other diseases such as cardiovascular disease [6–8], type 2 diabetes [6,9], osteoporosis [10,11], frailty syndrome [3], and sarcopenia [12], which often affect people of this age. An additional factor that influences calcium–magnesium–phosphate homeostasis and bone health is the concentration of vitamin D. Older people

are more prone to deficiency of this vitamin because its dermal synthesis is reduced. This is because of less frequent exposure to sunlight and a decreased amount of vitamin D precursors in the skin. In addition, the diets of older people are often less varied and poorer in natural sources of vitamin D [13].

This study aimed to assess the prevalence of disturbances in calcium–magnesium–phosphate homeostasis in hospitalized people over 65 years of age due to their serious health consequences and involvement in the pathogenesis of diseases that commonly affect older adults.

2. Materials and Methods

A retrospective analysis of serum calcium, magnesium, phosphate, and vitamin D concentrations was performed among the patients hospitalized at the Central Clinical Hospital of the Medical University of Warsaw between January 2018 and September 2020. A total of 73,539 results of patients aged 65 years and over were included in the study. Final analysis was performed using laboratory results from 66,450 hospitalized patients obtained from the laboratory information system (Figure 1). All the included values were obtained only at the beginning of hospitalization to avoid the negative impact of repeated measurements on the obtained results. This population-based study includes only raw laboratory data without any relationship to the clinic. The patients were hospitalized at the Departments of Diabetology, Cardiology, General Surgery, Endocrinology, Hematology and Oncology, Nephrology, Laryngology, Intensive Care, Gastroenterology Surgery, Vascular Surgery, Hepatic Surgery, Neurosurgery, Cardiac Surgery, Hypertensiology and Internal Medicine, Gastroenterology, Pneumology, Nephrology and Dialysis, and Hepatology (Table 1). The criteria for inclusion in the study were age 65 years or over and a performed serum calcium, albumin, magnesium, phosphate, or vitamin D test. Among the patients who had their serum calcium levels measured, we chose those who also had their albumin and vitamin D levels tested. We estimate that 29.5% of the patients had conditions that may have affected the results: diabetes, primary and secondary hyperparathyroidism, and chronic kidney disease. In addition, we estimate that 12.5% of the patients took drugs that may have affected the state of their calcium–magnesium–phosphate homeostasis and serum vitamin D concentrations. These drugs include diuretics, cyclosporine, tacrolimus, and platinum derivatives. The study group selection is shown in the diagram below. The extracted results were obtained within 24 h from admitting the patient.

Calcium, magnesium, phosphate, and vitamin D concentrations were tested upon admission. Peripheral blood was collected by venipuncture into tubes containing a clotting accelerator and allowed to clot for 30 min. The tubes were then centrifuged for 10 min at $1500 \times g$. Total magnesium, calcium, and phosphates in serum were measured using the colorimetric method. The principle of the method consists in measuring the absorbance of the reaction product of the mineral with the working agent. Magnesium reacts with xylidyl blue, resulting in a violet diazonium salt; meanwhile, calcium reacts with Arsenazo III, which results in the creation of a blue complex, and phosphates react with ammonium molybdate, forming colored phosphomolybdate complexes. The absorbance of the reaction product is directly proportional to the serum concentration of the mineral. We defined reference values for magnesium based on data from our previous study [14]. Vitamin D concentrations were measured using the Roche Cobas assay, in which polyclonal antibodies bind specifically to human 25(OH)D during incubation. Then, the reaction mixture is transferred to the measurement chamber, where microparticles are attracted to the electrode surface by a magnet. The voltage applied to the electrode induces the electrochemiluminescence reaction and photon emission, which is measured with the help of a photomultiplier. The measurement range was 3–100 ng/mL (7.5–250 nmol/L), with intermediate precision (coefficient of variation (CV) $\leq 20\%$). The accuracy for the lower boundary of 25(OH)D was 1.08 ng/mL, with a CV of 7.7%; for the upper boundary—1.3 ng/mL, with a CV of 4.03%.

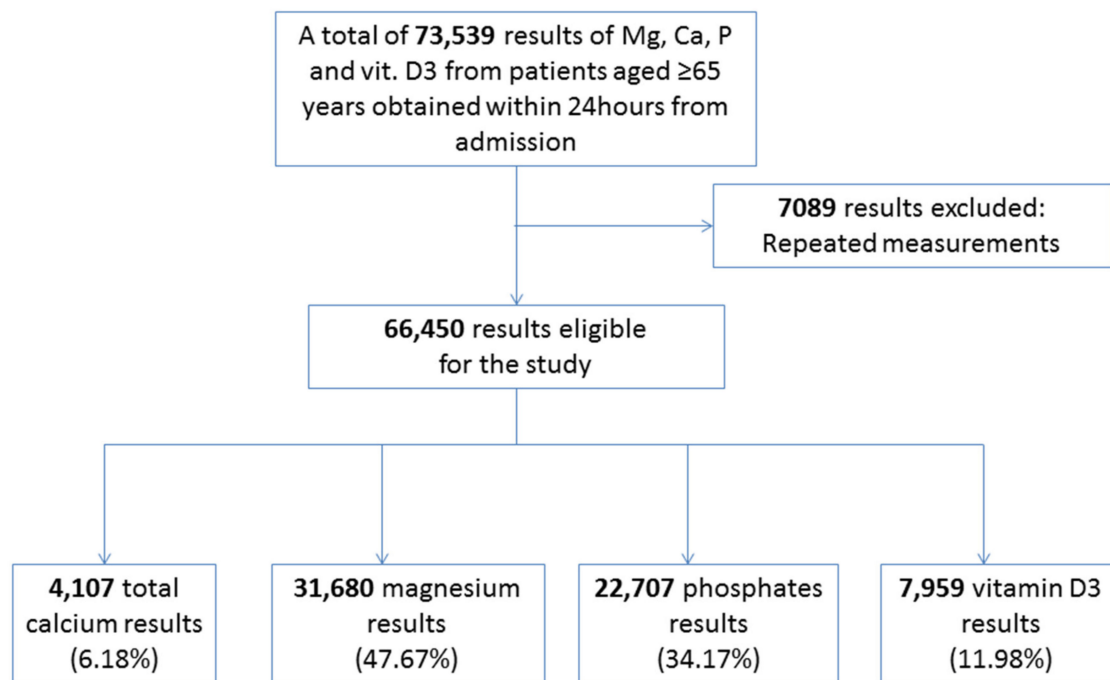


Figure 1. Enrolment scheme—study group selection. Mg, magnesium; Ca, calcium; P, phosphates; vit. D3, vitamin D3.

Table 1. Percentage of patients from individual hospital departments.

Departments	Percentage of Patients (%)
Diabetology	6.10
Cardiology	5.20
General Surgery	2.92
Endocrinology	4.59
Hematology and Oncology	21.12
Nephrology	4.65
Neurology	4.65
Laryngology	1.20
Intensive Care	4.00
Gastroenterological Surgery	7.53
Vascular Surgery	3.59
Hepatic Surgery	7.13
Neurosurgery	2.05
Cardiosurgery	1.31
Hypertensiology and Internal Medicine	3.36
Gastroenterology	5.11
Pneumology	2.73
Nephrology and Dialysis	5.43
Hepatology	7.34

The analyzers used to take measurements were Cobas 702 (Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland), Cobas 8000 (Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland), Dimension 1 (Siemens Healthineers Germany), and Dimension 2 (Siemens Healthineers Germany). For calcium measured with the Dimension 1 and 2 analyzers, the measurement range was 5.0–15.0 mg/dl (1.25–3.75 mmol/L), and the precision was high (coefficient of variation (CV) of 4.9–5%). For magnesium measured with the Dimension 1 and 2 analyzers, the measurement range was 0.0–20.0 mg/dl (0.0–8.22 mmol/L), and the precision was high (coefficient of variation (CV) of 1.7–1.9%). For magnesium measured with Cobas 702, the measurement range was 0.10–2.0 mmol/L (0.243–4.86 mg/dL), and the precision was high (coefficient of variation (CV) of 0.7–1.3%). For phosphates measured with the Dimension 1

and 2 analyzers, the measurement range was 0.5–9.0 mg/dl (0.16–2.91 mmol/L), and the precision was high (coefficient of variation (CV) of 1.3–2.7%).

In this study, we analyzed serum magnesium, calcium, phosphate, and vitamin D concentrations, age, and sex. Since being elderly is a risk factor for hypoalbuminemia, for those subjects who had decreased albumin concentration, we calculated a corrected calcium concentration using the following equation: $\text{Ca corrected} = \text{Ca} + 0.02 \times (40 - \text{Alb})$, where Ca is the total calcium in mmol/L and Alb is albumin (g/L). The research was conducted according to the rules of the Bioethical Committee of the Medical University of Warsaw, and all the data were anonymized.

Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel 2019 and Statsoft Statistica. The tests used were the Mann–Whitney U test (effect of sex and age on serum calcium, magnesium, phosphate, and vitamin D concentrations), the Kruskal–Wallis test (the difference in the mean mineral concentration between the three groups and the difference between the age groups), Mood’s median test (difference in the median vitamin D concentration between the three groups), and Fisher’s exact test to analyze the frequency of dyscalcemia and dysvitaminosis D for each sex. A nonparametric Spearman correlation was used to assess the correlation of age with serum calcium, magnesium, phosphate, and vitamin D concentrations. The Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov tests were used to assess the normality of the distribution of the results. We considered a p -value < 0.05 as statistically significant.

3. Results

Calcium, magnesium, phosphate, and vitamin D test results of hospitalized patients aged 65 years and over were included in the study. For the basic information on the patients and the test results, see Table 2.

Table 2. Basic information regarding the study group.

	Calcium	Magnesium	Phosphates	Vitamin D
Number of patients	4107	31,680	22,707	7956
Sex	40% male	52% male	52% male	37% male
Age (years), mean \pm SD	74.76 \pm 7.6	75.0 \pm 7.68	75 \pm 7.4	74.4 \pm 7.9
Mean Concentration \pm SD	2.4 \pm 0.2 mmol/L	0.82 \pm 0.14 mmol/L	1.19 \pm 0.4 mmol/L	33 \pm 23.5 ng/ml
Median	2.39 mmol/L	0.82 mmol/L	1.125 mmol/L	28.2 ng/ml
Minimum–maximum	1.56–4.33 mmol/L	0.14–3.14 mmol/L	0.11–6.04 mmol/L	3.03–149.54 ng/ml
Hypoconcentration	18.5%	26%	11%	54%
Hyperconcentration	5%	7%	15%	16%

3.1. Calcium

The serum calcium concentration was tested in 4107 patients, among whom 1225 patients had hypoalbuminemia. In these cases, we calculated the corrected calcium concentration. Among these patients, there were 1643 (40%) men and 2464 (60%) women. The mean calcium concentration was 2.4 \pm 0.2 mmol/L. Hypocalcemia (calcium < 2.25 mmol/L) was found in 760 patients (18.5%), of which 334 (44%) were men and 426 (56%) were women. The mean calcium concentration in the hypocalcemia group was 2.13 \pm 0.12 mmol/L. Normocalcemia (calcium concentration of 2.25–2.75 mmol/L) was found in 3142 subjects (76.5%), among whom 1241 (39.5%) were men and 1901 (60.5%) were women. The patients with normocalcemia had a mean calcium concentration of 2.43 \pm 0.11 mmol/L.

Hypercalcemia (calcium concentration > 2.75 mmol/L) was found in 205 patients (5%), of whom 59 (29%) were men and 146 (71%) were women ($p < 0.0001$). The mean calcium concentration in the hypercalcemia group was 2.95 \pm 0.21 mmol/L.

The difference between the median calcium concentrations in the three groups was statistically significant ($p < 0.05$) (Kruskal–Wallis test). The difference in the calcium concen-

tration between the sexes was statistically significant in the total study group ($p < 0.00001$) and in the normocalcemia ($p < 0.00001$) and hypocalcemia ($p < 0.0001$) groups but not in the hypercalcemia group, $p = 0.55$ (Mann–Whitney U test) (Figure 2).

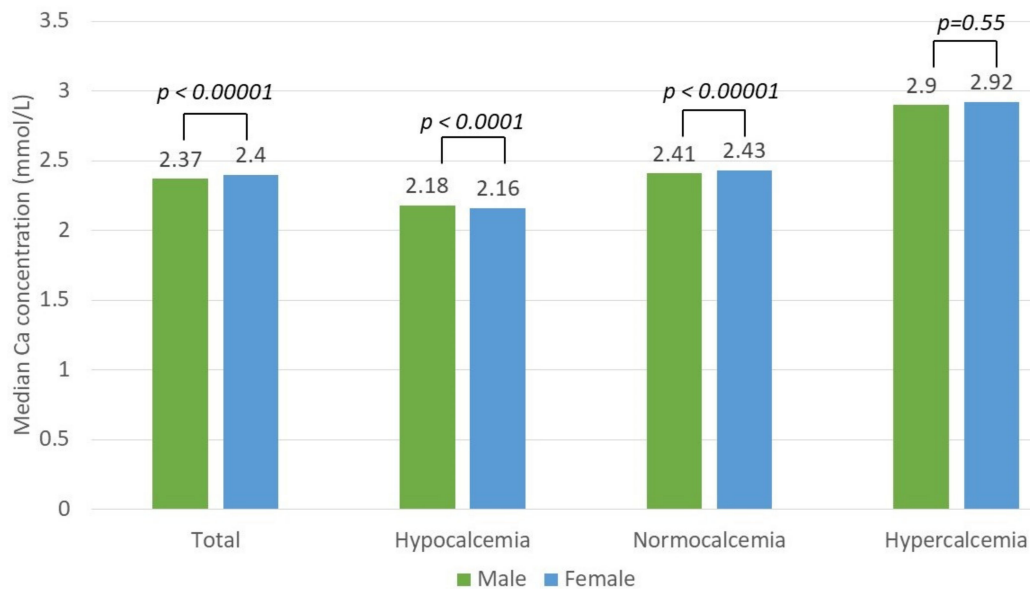


Figure 2. Difference in the median calcium (Ca) concentration between sexes in the total patient and hypo-, normo-, and hypercalcemia groups.

The correlation of age with serum calcium concentration was statistically significant but very weak ($p < 0.001$, $r = -0.05$). The median age differed statistically significantly between the hypo- and normocalcemia groups ($p < 0.05$) but not between the hypo- and hypercalcemia groups ($p = 0.4$) nor between the normo- and hypercalcemia groups ($p = 1$, Kruskal–Wallis test). Additionally, there was a statistically significant difference in the median calcium concentrations between the age groups ($p < 0.05$) (Table 3).

Table 3. Comparison of the median calcium concentrations between the age groups (Kruskal–Wallis test).

	Median Calcium Concentration	<i>p</i>
Age group, 64–74	2.400	<0.05
Age group, 75–84	2.379	
Age group, 65–74	2.400	0.3
Age group, 85–94	2.390	
Age group, 65–74	2.400	1
Age group, ≥95	2.420	
Age group, 75–84	2.379	1
Age group, 85–94	2.390	
Age group, 75–84	2.379	1
Age group, ≥95	2.420	
Age group, 85–94	2.390	1
Age group, ≥95	2.420	

3.2. Magnesium

The serum magnesium concentration was tested in 31,680 patients, among whom 16,474 (52%) were men and 15,206 (48%) were women. The mean magnesium concentration was 0.82 ± 0.14 mmol/L. Hypomagnesemia (magnesium concentration < 0.75 mmol/L) was found in 8237 subjects (26%), of whom 4036 (49%) were men and 4201 (51%) were

women. The mean magnesium concentration in the hypomagnesemia group was 0.66 ± 0.07 mmol/L. Normomagnesemia (magnesium concentration of 0.75–1.0 mmol/L) was found in 21,225 subjects (67%), among whom 11,037 (52%) were men and 10,188 (48%) were women. The patients with normomagnesemia had a mean magnesium concentration of 0.85 ± 0.06 mmol/L. Hypermagnesemia (magnesium concentration > 1.0 mmol/L) was found in 2218 subjects (7%), of whom 1264 (57%) were men and 954 (43%) were women. The mean magnesium concentration in the hypermagnesemia group was 1.13 ± 0.15 mmol/L. The median magnesium concentration differed significantly between the hypo-, normo-, and hypermagnesemia groups ($p < 0.05$, Kruskal–Wallis test). There was a statistically significant difference in magnesium concentration between sexes among the total patient ($p < 0.0000001$) and the hypo-, hyper-, and normomagnesemia groups ($p < 0.0001$, $p < 0.05$, and $p < 0.0001$ (Mann–Whitney U test), respectively) (Figure 3).

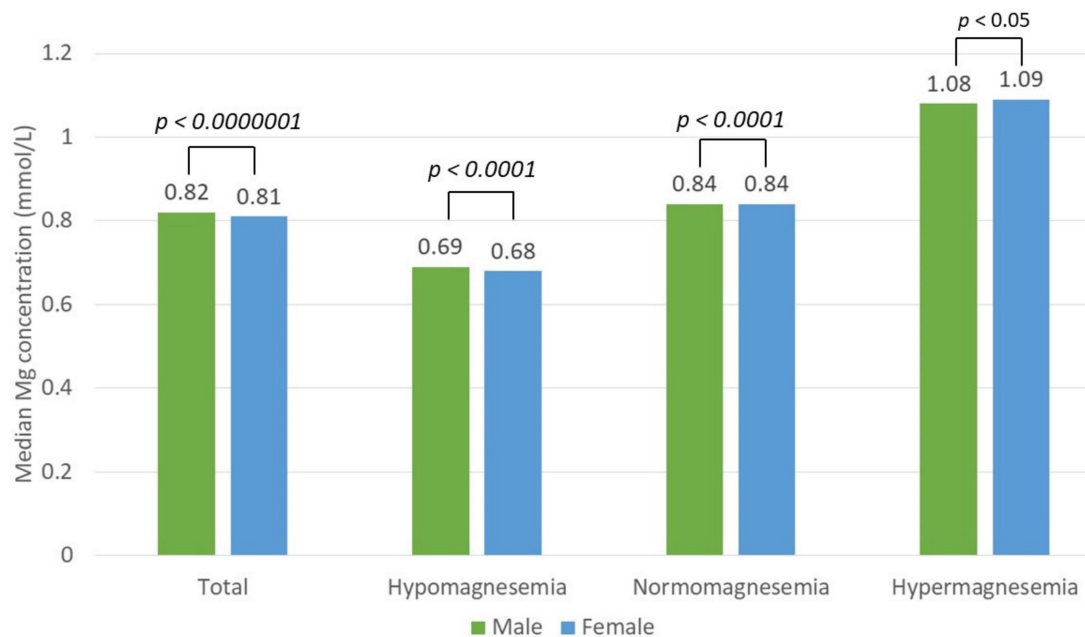


Figure 3. Median magnesium (Mg) concentration difference between sexes in the total patient and hypo-, normo-, and hypermagnesemia groups.

The correlation between age and the serum magnesium concentration was statistically significant, but very weak ($p < 0.05$, $r = 0.012$). However, the median age differed statistically significantly between the hypo-, normo-, and hypermagnesemia groups ($p < 0.001$), but there were no significant differences in the median magnesium concentration between the age groups ($p = 0.07$, Kruskal–Wallis test).

3.3. Phosphates

The phosphate concentration was tested in 22,707 patients, among whom 11,808 (52%) were men and 10,899 (48%) were women. The mean phosphate concentration was 1.19 ± 0.4 mmol/L. Hypophosphatemia (phosphate concentration < 0.8 mmol/L) was found in 2498 (11%) subjects, of whom 1399 (56%) were men and 1099 (44%) were women. The patients with hypophosphatemia had a mean phosphate concentration of 0.66 ± 0.12 mmol/L. Normophosphatemia (phosphate concentration of 0.8–1.5 mmol/L) was found in 16,803 (74%) patients, among whom 8738 (52%) were men and 8065 (48%) were women. The mean phosphate concentration in the normophosphatemia group was 1.12 ± 0.2 mmol/L.

Hyperphosphatemia (phosphate concentration > 1.5 mmol/L) was found in 3406 (15%) subjects, of whom 1839 (54%) were men and 1567 (46%) were women. The patients with hyperphosphatemia had a mean phosphate concentration of 1.9 ± 0.4 mmol/L.

The median phosphate concentration differed significantly between the three groups ($p < 0.05$, Kruskal–Wallis test).

There was a statistically significant difference in phosphate concentration between sexes in both the total patient ($p < 0.0000001$) and normophosphatemia groups ($p < 0.0000001$) but not in the hypophosphatemia ($p = 0.39$) or hyperphosphatemia groups ($p = 0.61$, Mann–Whitney U test) (Figure 4).

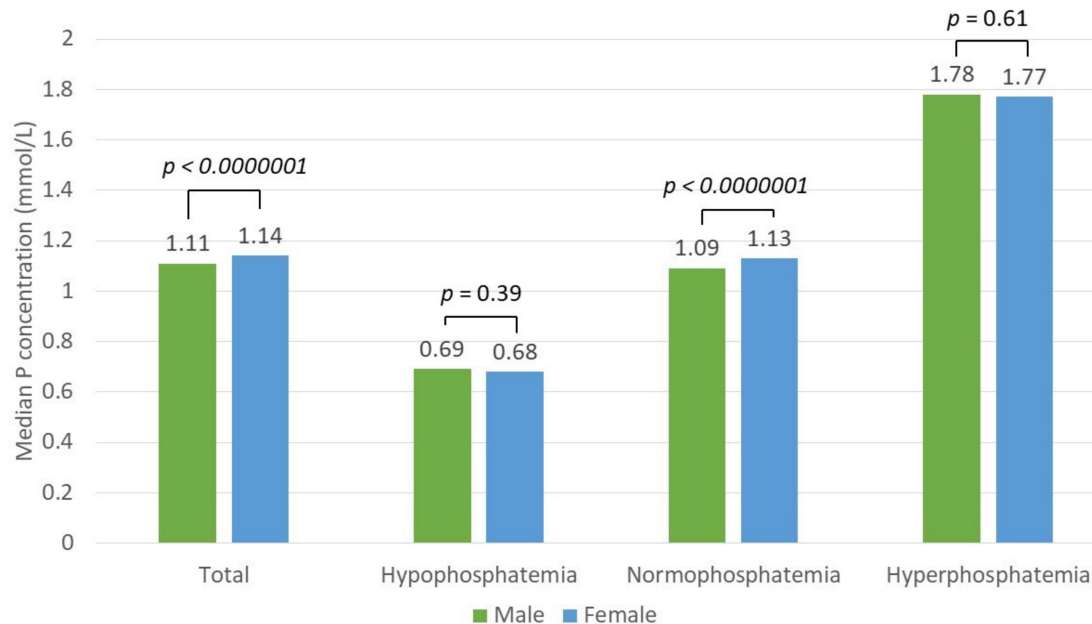


Figure 4. Median phosphate (P) concentration difference between sexes in the total patient and hypo-, normo-, and hyperphosphatemia groups.

The correlation between age and serum phosphate concentration was statistically significant, but very weak ($p < 0.05$, $r = 0.02$). However, the median age differed significantly between the hypo-, normo-, and hypermagnesemia groups ($p < 0.0001$). Furthermore, there were some statistically significant differences in the median phosphate concentrations between the age groups ($p < 0.05$) (Table 4).

Table 4. Comparison of the median phosphate concentration between the age groups (Kruskal–Wallis test).

	Median Phosphate Concentration	<i>p</i>
Age group, 64–74	1.18	1
Age group, 75–84	1.19	
Age group, 65–74	1.18	<0.05
Age group, 85–94	1.2	
Age group, 65–74	1.18	1
Age group, ≥95	1.2	
Age group, 75–84	1.19	<0.05
Age group, 85–94	1.2	
Age group, 75–84	1.19	1
Age group, ≥95	1.2	
Age group, 85–94	1.2	1
Age group, ≥95	1.2	

3.4. Vitamin D

Vitamin D concentration was tested in 7956 patients, among whom 2944 (37%) were men and 5012 (63%) were women. The mean vitamin D concentration was 33 ± 23.5 ng/mL. In accordance with the variable cutoff values for the lower normal limit, analysis was performed in three different settings, where 30–50 ng/mL, 20–50 ng/mL, and 10–50 ng/mL were taken as reference values, respectively.

3.5. Reference Values of 30–50 ng/mL

Hypovitaminosis D (25(OH)D3 concentration < 30 ng/mL) was found in 4296 (54%) subjects, of whom 1933 (45%) were men and 2363 (55%) were women. The patients with hypovitaminosis D had a mean vitamin D concentration of 18.1 ± 7.14 ng/mL. Normovitaminosis D (25(OH)D3 concentration of 30–50 ng/mL) was found in 2387 (30%) patients, among whom 716 (30%) were men and 1671 (70%) were women. The mean vitamin D concentration in the group with the normal vitamin D concentration was 38.1 ± 5.6 ng/mL. Hypervitaminosis D (25(OH)D3 concentration > 50 ng/mL) was found in 1273 (16%) subjects, of whom 318 (25%) were men and 955 (75%) were women. Normo- and hypervitaminosis D were significantly more frequent in women than in men ($p < 0.0001$). The patients with hypervitaminosis D had a mean vitamin D concentration of 72.7 ± 28.5 ng/mL. The median vitamin D concentration differed significantly between the three groups ($p < 0.0001$, Mood's median test). There was a statistically significant difference in vitamin D concentration between sexes among both the total patient ($p < 0.001$) and the hypo-, hyper-, and normovitaminosis D groups ($p < 0.000001$, $p < 0.05$, $p < 0.0001$ (Mann–Whitney U test), respectively) (Figure 5).

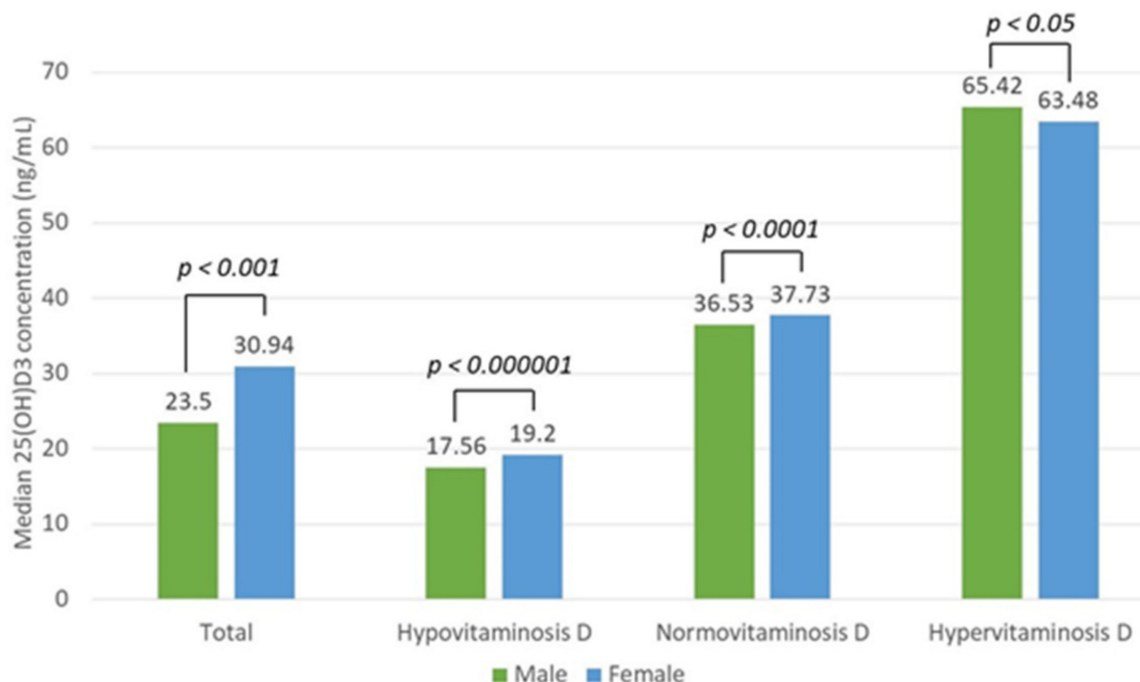


Figure 5. Median vitamin D (25(OH)D3) concentration difference between sexes in the total patient and hypo-, normo-, and hypervitaminosis D groups with the reference values of 30–50 ng/mL.

3.6. Reference Values of 20–50 ng/mL

Hypovitaminosis D (25(OH)D3 concentration < 20 ng/mL) was found in 2387 (30%) subjects, of whom 1146 (48%) were men and 1241 (52%) were women. The patients with hypovitaminosis D had a mean vitamin D concentration of 12.75 ± 4.36 ng/mL.

Normovitaminosis D (25(OH)D3 concentration of 20–50 ng/mL) was found in 4296 (54%) patients, among whom 1504 (35%) were men and 2792 (65%) were women. The

mean vitamin D concentration in the group with normal vitamin D concentration was 31.2 ± 8 ng/mL.

Hypervitaminosis D (25(OH)D3 concentration > 50 ng/mL) was found in 1273 (16%) subjects, of whom 318 (25%) were men and 955 (75%) were women. Normo- and hypervitaminosis D were significantly more frequent in women than in men ($p < 0.0001$). The patients with hypervitaminosis D had a mean vitamin D concentration of 72.7 ± 28.5 ng/mL.

The median vitamin D concentration differed significantly between the three groups ($p < 0.0001$, Mood's median test).

There was a statistically significant difference in vitamin D concentration between sexes among the total patient ($p < 0.001$) and the hyper- and normovitaminosis D groups ($p < 0.05$, $p < 0.0000001$, respectively), but not in the hypovitaminosis D group ($p = 0.09$, Mann–Whitney U test) (Figure 6).

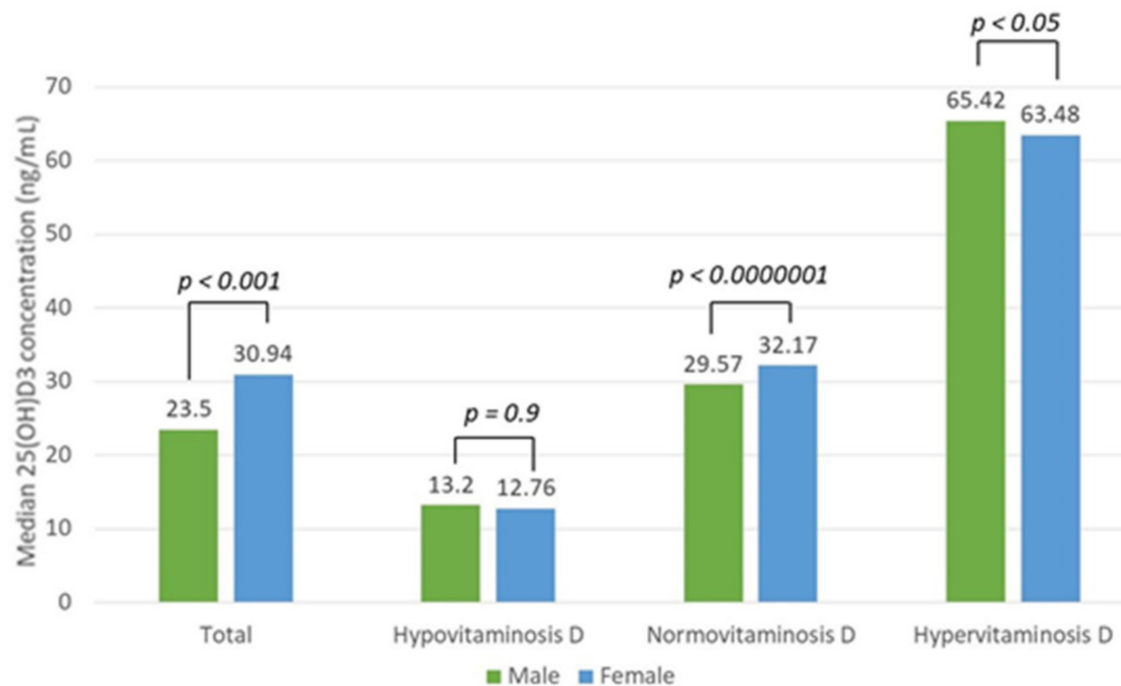


Figure 6. Median vitamin D (25(OH)D3) concentration difference between sexes in the total patient and hypo-, normo-, and hypervitaminosis D groups with the reference values of 20–50 ng/mL.

3.7. Reference Values of 10–50 ng/mL

Hypovitaminosis D (25(OH)D3 concentration < 10 ng/mL) was found in 716 (9%) subjects, of whom 329 (46%) were men and 387 (54%) were women. The patients with hypovitaminosis D had a mean vitamin D concentration of 7.3 ± 1.8 ng/mL. Normovitaminosis D (25(OH)D3 concentration of 10–50 ng/mL) was found in 5967 (75%) patients, among whom 2327 (39%) were men and 3640 (61%) were women. The mean vitamin D concentration in the group with the normal vitamin D concentration was 27.4 ± 10.4 ng/mL.

Hypervitaminosis D (25(OH)D3 concentration > 50 ng/mL) was found in 1273 (16%) subjects, of whom 318 (25%) were men and 955 (75%) were women. Normo- and hypervitaminosis D were significantly more frequent in women than in men ($p < 0.0001$). The patients with hypervitaminosis D had a mean vitamin D concentration of 72.7 ± 28.5 ng/mL. The median vitamin D concentration differed significantly between the three groups ($p < 0.0001$, Mood's median test). There was a statistically significant difference in vitamin D concentration between sexes among the total patient ($p < 0.001$) and hypo-, hyper-, and normovitaminosis D groups ($p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.001$ (Mann–Whitney U test), respectively) (Figure 7).

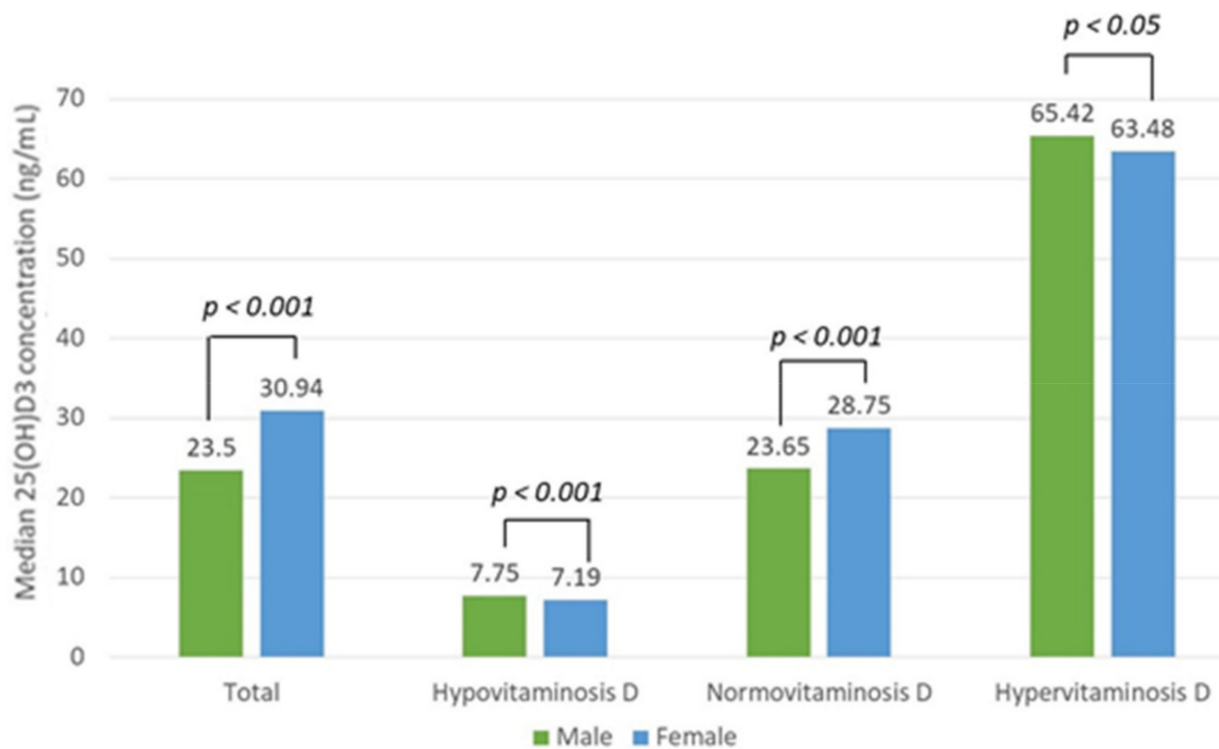


Figure 7. Median vitamin D (25(OH)D3) concentration difference between sexes in the total patient and hypo-, normo-, and hypervitaminosis D groups with the reference values of 10–50 ng/mL.

The correlation between age and the serum vitamin D concentration was statistically significant, but very weak ($p < 0.05$, $r = -0.03$). The median age difference between the hypo-, normo-, and hypervitaminosis D groups depended on the adopted reference values. There was no statistically significant difference when the reference values of 30–50 ng/mL were adopted ($p = 0.35$). However, there were statistically significant differences between all the groups ($p < 0.05$) when the reference values of 20–50 ng/mL were used as well as when the reference values of 10–50 ng/mL were adopted ($p < 0.0001$, Kruskal–Wallis test). Additionally, there were some statistically significant differences in the median vitamin D concentrations between the age groups ($p < 0.00001$) (Table 5).

3.8. Vitamin D and Calcium

Both vitamin D and calcium concentrations were tested in 4107 patients, among whom 1643 (40%) were men and 2464 (60%) were women. The mean vitamin D concentration was 31 ± 20.3 ng/mL, and the mean calcium concentration was 2.4 ± 0.21 mmol/L. There was no statistically significant correlation between the serum vitamin D and calcium concentration ($p = 0.15$, $r = 0.02$). Furthermore, there was no statistically significant difference in the median vitamin D concentration between the hypo-, normo-, and hypercalcemia groups ($p = 0.27$), and neither did the median calcium concentration differ between the hypo-, normo-, and hypervitaminosis D groups, independent of the adopted reference values of 30–50 ng/mL, 20–50 ng/mL, or 10–50 ng/mL ($p = 0.38$, $p = 0.22$, $p = 0.15$ (Kruskal–Wallis test), respectively).

Table 5. Comparison of the median vitamin D concentration between the age groups (Kruskal–Wallis test).

	Median Vitamin D Concentration	<i>p</i>
Age group, 64–74	32.9	0.4
Age group, 75–84	34.0	
Age group, 65–74	32.9	<0.00001
Age group, 85–94	31.0	
Age group, 65–74	32.9	<0.00001
Age group, ≥95	22.4	
Age group, 75–84	34.0	<0.000001
Age group, 85–94	31.0	
Age group, 75–84	34.0	<0.00001
Age group, ≥95	22.4	
Age group, 85–94	31.0	<0.001
Age group, ≥95	22.4	

4. Discussion

Calcium–magnesium–phosphate homeostasis disorders are still an incompletely studied phenomenon, and the results regarding their prevalence are not consistent. In our study, dyscalcemia was found in 23.5% of the serum calcium test results, dysmagnesemia—in 33% of the serum magnesium test results, dysphosphatemia—in 26% of the serum phosphate test results, and dysvitaminosis D (depending on the adopted reference values)—in 70% (30–50 ng/mL), 46% (20–50 ng/mL), or 25% (10–50 ng/mL) of the serum vitamin D test results. These values are lower than those reported by other authors [15–22]. This may be caused by the fact that we analyzed the general population of hospitalized patients instead of selecting those with calcium, magnesium, or phosphate homeostasis disturbances as a primary cause of hospitalization. We need to underline that in the enrolled study group, there were people who were hospitalized due to different causes; some of them could influence the calcium–magnesium–phosphorus balance; however, the participation of patients from particular departments was equal (only the Hematology Department and the Oncology Department constituted 20% of the enrolled subjects). Nevertheless, since even mild abnormalities of calcium, magnesium, phosphates, and vitamin D have negative health effects and may increase the risk of death, these findings are alarming [4].

In our study, hypocalcemia was present in 18.5% of the patients undergoing serum calcium testing. The reported prevalence of hypocalcemia is higher and ranges from 30% to 85% of patients, depending on the study group [16,17,23,24]. The disorder is most commonly seen in the intensive care unit, and the elderly are at greater risk of its development, but only 4% of our patients were from this department, which may explain the lower percentage of patients with this disorder in our study [15,16].

Hypercalcemia was found in 5% of the patients undergoing serum calcium testing, which is in line with the literature data [24]. However, in our study, hypercalcemia was significantly more common in women ($p < 0.0001$). This may be explained by the fact that primary hyperparathyroidism is most commonly found in postmenopausal women, which in turn is the main cause of hypercalcemia [25]. This condition can also be caused by medications, granulomatous disorders, and cancer [26]. Another possibility is the influence of hypervitaminosis D, which was significantly more frequent in women in our study group ($p < 0.0001$), which is also in line with the results of Dudenkov et al. [27].

Interestingly, we did not find any statistically significant correlation between calcium and vitamin D concentrations, whereas the literature describes the phenomenon of a more frequent occurrence of hypocalcemia in persons with abnormal vitamin D concentrations as vitamin D influences the gut absorption of calcium [28,29]. This may be due to the fact that reduced intestinal absorption may be masked by the release of calcium from the skeleton and thus not affect serum calcium levels for a long time.

The results for vitamin D deficiency in the study group depend on the cutoff point used. When the optimal vitamin D concentration cutoff point is 30 ng/mL, as many scientists have proposed, 54% of the study group is vitamin D-deficient [30]. This result is consistent with those obtained by Shea et al. [31]. However, some authors report a much higher prevalence of hypovitaminosis D, even at 93.8% of elderly patients [22]. The discrepancy in the results (54% vs. 93.8%) may be due to the selection of the study group.

On the other hand, if lower cutoff points are taken, hypovitaminosis D affects 30% of the group when 20 ng/mL and above is considered normal and 9% of the group when 10 ng/mL is considered normal. Some authors suggest that lower vitamin D concentrations are sufficient because higher scores do not improve patient's health [32]. The prevalence of vitamin D deficiency in only 30% of the study group is much lower than that estimated by the Endocrine Society, which places the prevalence of vitamin D deficiency at 80–100% of older people in Europe and the United States [33]. Our result of 9% of patients with vitamin D levels below 10 ng/mL is similar to the values described by the European Calcified Tissue Society [34].

The prevalence of hypervitaminosis D found in our study was not significantly higher than that reported by Dudenkov et al., 16% vs. 9.3% [27]. Hypervitaminosis D is uncommon given the consumption of natural sources of this vitamin, as well as its synthesis through sunlight exposure. Therefore, such a high percentage of hypervitaminosis D cases may probably have been caused by excessive intake of this vitamin by patients in the form of dietary supplements, which is sometimes caused by poor manufacturing practices [35,36].

In our study, the prevalence of hypomagnesemia was similar to the results of Cheung-pasitporn et al., 26% vs. 20.2% [21]. Hypomagnesemia is very unfavorable in hospitalized patients because it increases the risk of in-hospital death, sepsis, the need for mechanical ventilation, and prolonged hospital stay [37]. Hypomagnesemia is caused by a number of factors, including vomiting, diarrhea, chronic parenteral fluid therapy, hypercalcemia, and medications [38]. Hypomagnesemia is more common in the elderly not only because of the medications they take, but also because of a deficient diet [39].

The prevalence of hypermagnesemia found in this study is similar to the values described by other investigators, 7% vs. 12% [21]. Although hypermagnesemia is still described as a rare phenomenon in people without renal failure [40], this condition is more common in elderly patients, especially those burdened with severe comorbidities, so its prevalence may have been relatively high in the group of hospitalized patients older than 65 years [18].

The prevalence of hypophosphatemia among hospitalized patients reported in the literature is between 20% and 40% [41]. The results obtained in our study are lower: 11%. Hypophosphatemia is particularly common in patients with certain medical conditions, such as ketoacidosis, sepsis, and after heart and liver surgery [42]. Since data on the reason for patients' hospitalization were not included in the analysis, we cannot address whether the study group had a particularly small number of patients with such conditions. On the other hand, hypophosphatemia is rarely diagnosed because it does not produce specific symptoms in patients other than fatigue and increased irritability [43].

The prevalence of hyperphosphatemia in our study was high compared with the results from another study, 15% vs. 0.5%, respectively [44]. The difference could be caused by the selection of the study group. In our study, we analyzed the results of the general hospital population, whereas Tonelli et al. analyzed the results of a group of patients with coronary heart disease [44].

We found almost no effect of age on the calcium and phosphate levels, perhaps because all the patients in our study group were aged 65 years and over. In the case of magnesium, our results are in line with those of other authors, who found that magnesium concentrations are age-dependent, and older people are more likely to have abnormal magnesium concentrations [21,39]. For vitamin D, both in our study and in the studies of other authors, there was a correlation with age [27].

In our study, sex had a statistically significant effect on the serum calcium, magnesium, and vitamin D concentrations. In the case of calcium concentration, the greatest association with sex is with the presence of hypocalcemia, which is more commonly found in males. In contrast, the results regarding hypercalcemia are not consistent [16,24]. The results of other investigators regarding the sex dependence of magnesium concentrations are, again, partly in line with ours, and hypomagnesemia is found more often in women, while there is no correlation in the group with hypermagnesemia [39]. Phosphate concentrations, on the other hand, do not seem to be sex-dependent at all, which is also partly evident in our results [45]. Vitamin D concentration appears to be sex-dependent, as in our study, normo- and hypervitaminosis D were significantly more common in women irrespective of the adopted reference values, similarly to the results of Dudenkov et al. [27].

Our study has some strengths, which are worth mentioning. Firstly, a large sample size (66,450 results including 4107 calcium results, 31,690 magnesium results, 22,707 phosphates results, and 7956 vitamin D3 results) significantly reduces the risk of randomness of the obtained results. Secondly, there are few current studies assessing the incidence of abnormal concentrations of the investigated minerals, especially of phosphates, in the hospital population. The increase in the frequency of observed hypermagnesemia over the years indicates the need for cyclical conduct of this type of research.

However, it also has limitations that should be stated. First, this study is based on evaluation of the results (raw data) which we had access to in the laboratory information system, not the patients and their clinical presentation. To avoid errors in the analysis as much as possible, we eliminated repeated measurements performed for the same patients. Second, we did not eliminate the patients who might have been taking medications that could affect the results. We only estimated that they constituted 12.5% of the studied group. This estimation was based on the exact analysis of 1000 randomly selected medical reports of the included subjects. All the extracted results were initially set in chronological order (according to the date of analysis), and every 50th result was taken for medical report analysis. We decided not to eliminate these results from the final analysis because we suspected that the data regarding drug administration might have been incomplete and underestimated. There were no data on the doses of these drugs, their duration of use and information on other preparations and supplements that could have been taken by the patients, which is not uncommon in the elderly group, and which could also affect the concentrations of the parameters tested. Thus, including all the obtained results seemed to be the most appropriate approach. Third, the method of vitamin D concentration measurement that was available to us was only an immunoassay. This is not the gold standard (which is mass spectrometric methods); therefore, the results bear a risk of inaccuracy. Fourth, calcium homeostasis is difficult to assess, and even if the measurement is corrected for albumin in patients with hypoalbuminemia, there is a risk of obtaining incorrect results. Finally, in this study, calcemia, magnesemia, phosphatemia, and D3 vitaminosis are analyzed independently. We included the results of the patients who had at least one of the parameters tested, not all four at the same time. The reason is that physicians very often order only one or two of these parameters to be tested. If we were to extract only the patients with all the four determined parameters, the number of included patients would be considerably lower. Nevertheless, such an analysis would be of high interest and, after collecting the representative number of results, we will promptly share our findings.

5. Conclusions

In conclusion, disorders of the calcium–magnesium–phosphate metabolism are common in hospitalized patients over 65 years of age with dysmagnesemia as the most common disturbance. These disorders have a negative impact on health and are associated with an increased risk of death. Since the elderly, due to the burden of comorbidities, long-term medication use, and deficient diet, are more prone to calcium–magnesium–phosphate

homeostasis disturbances, the concentrations of these substances should be routinely monitored in this group.

Author Contributions: Conceptualization, O.C.; methodology, O.C. and J.M.; software, M.M.-G. and J.M.; validation, M.M.-G. and O.C.; formal analysis, J.M.; investigation, J.M. and M.M.-G.; resources, O.C. and M.M.-G.; data curation, O.C.; writing—original draft preparation, J.M.; writing—review and editing, M.M.-G. and O.C.; visualization, J.M. and O.C.; supervision, O.C.; project administration, J.M. and O.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and to the guidelines of the Bioethical Committee at Medical University of Warsaw.

Informed Consent Statement: Not applicable—the study had a retrospective character.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical reasons.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

Ca, calcium; Mg, magnesium; P, phosphate; 25(OH)D₃, vitamin D.

References

1. England, K.; Muscat, N.A. Demographic trends and public health in Europe. *Eur. J. Public Health* **2017**, *27* (Suppl. 4), 9–13. [[CrossRef](#)]
2. Eurostat. Ageing Europe Looking at the Lives of Older People in the EU. 2019. Available online: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-statistical-books/-/KS-02-19-681> (accessed on 10 August 2021).
3. Yannakoulia, M.; Ntanasi, E.; Anastasiou, C.A.; Scarmeas, N. Frailty and nutrition: From epidemiological and clinical evidence to potential mechanisms. *Metabolism* **2017**, *68*, 64–76. [[CrossRef](#)]
4. Chang, W.-T.W.; Radin, B.; McCurdy, M.T. Calcium, Magnesium, and Phosphate Abnormalities in the Emergency Department. *Emerg. Med. Clin. North Am.* **2014**, *32*, 349–366. [[CrossRef](#)]
5. Liamis, G.; Rodenburg, E.M.; Hofman, A.; Zietse, R.; Stricker, B.H.; Hoorn, E.J. Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. *Am. J. Med.* **2013**, *126*, 256–263. [[CrossRef](#)]
6. Rosique-Esteban, N.; Guasch-Ferré, M.; Hernández-Alonso, P.; Salas-Salvador, J. Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies. *Nutrients* **2018**, *10*, 168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Lutsey, P.L.; Alonso, A.; Michos, E.D.; Loehr, L.R.; Astor, B.C.; Coresh, J.; Folsom, A.R. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *100*, 756–764. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Hisamatsu, T.; Miura, K.; Fujiyoshi, A.; Kadota, A.; Miyagawa, N.; Satoh, A.; Zaid, M.; Yamamoto, T.; Horie, M.; Ueshima, H.; et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium levels and subclinical calcific aortic valve disease: A population-based study. *Atherosclerosis* **2018**, *273*, 145–152. [[CrossRef](#)]
9. Muñoz-Garach, A.; García-Fontana, B.; Muñoz-Torres, M. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue. *Nutrients* **2019**, *11*, 642. [[CrossRef](#)]
10. Farsinejad-Marj, M.; Saneei, P.; Esmailzadeh, A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* **2015**, *27*, 1389–1399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Nieves, J.W. Osteoporosis: The role of micronutrients. *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *81*, 1232S–1239S. [[CrossRef](#)]
12. Van Dronkelaar, C.; Van Velzen, A.; Abdelrazek, M.; Van der Steen, A.; Weijs, P.; Tieland, M. Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2018**, *19*, 6–11.e3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Mosekilde, L. Vitamin D and the elderly. *Clin. Endocrinol.* **2005**, *62*, 265–281. [[CrossRef](#)]
14. Malinowska, J.; Małecka, M.; Ciepela, O. Variations in Magnesium Concentration Are Associated with Increased Mortality: Study in an Unselected Population of Hospitalized Patients. *Nutrients* **2020**, *12*, 1836. [[CrossRef](#)]
15. Steele, T.; Kolamunnage-Dona, R.; Downey, C.; Toh, C.-H.; Welters, I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit. Care* **2013**, *17*, R106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Yamaguchi, S.; Hamano, T.; Doi, Y.; Oka, T.; Kajimoto, S.; Kubota, K.; Yasuda, S.; Shimada, K.; Matsumoto, A.; Hashimoto, N.; et al. Hidden Hypocalcemia as a Risk Factor for Cardiovascular Events and All-Cause Mortality among Patients Undergoing Incident Hemodialysis. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1–9. [[CrossRef](#)]

17. Liu, J.; Han, P.; Wu, J.; Gong, J.; Tian, D. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J. Infect. Public Health* **2020**, *13*, 1224–1228. [[CrossRef](#)]
18. Cirik, M.; Kiliç, M.; Doğanay, G.E.; Ünver, M.; Yildiz, M.; Avci, S. The relationship between magnesium levels and mortality in the respiratory intensive care unit. *Medicine* **2020**, *99*, e23290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Alsumrain, M.H.; Jawad, S.A.; Imran, N.B.; Riar, S.; DeBari, V.A.; Adelman, M. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **2010**, *40*, 144–148.
20. Limaye, C.S.; Londhey, V.A.; Nadkarni, M.Y.; Borges, N.E. Hypomagnesemia in critically ill medical patients. *J. Assoc. Physicians India* **2011**, *59*, 19–22.
21. Cheungpasitporn, W.; Thongprayoon, C.; Qian, Q. Dysmagnesemia in hospitalized patients: Prevalence and prognostic importance. *Mayo Clin. Proc.* **2015**, *90*, 1001–1010. [[CrossRef](#)]
22. Goncalves, T.J.M.; Goncalves, S.E.A.B.; Guarnieri, A.; Risegato, R.C.; Guimaraes, M.P.; de Freitas, D.C.; Razuk-Filho, A.; Junior, P.B.B.; Parillo, E.F. Prevalence of obesity and hypovitaminosis D in elderly with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Nutr. ESPEN* **2020**, *40*, 110–114. [[CrossRef](#)]
23. MacKay, E.J.; Stubna, M.D.; Holena, D.N.; Reilly, P.M.; Seamon, M.J.; Smith, B.P.; Kaplan, L.J.; Cannon, J.W. Abnormal Calcium Levels During Trauma Resuscitation Are Associated with Increased Mortality, Increased Blood Product Use, and Greater Hospital Resource Consumption. *Anesthesia Analg.* **2017**, *125*, 895–901. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Catalano, A.; Chila, D.; Bellone, F.; Nicocia, G.; Martino, G.; Loddo, I.; Morabito, N.; Benvenega, S.; Loddo, S. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **2018**, *13*, 9–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Silva, B.C.; Cusano, N.E.; Bilezikian, J.P. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2018**, *32*, 593–607. [[CrossRef](#)]
26. Han, C.H.; Fry, C.H.; Sharma, P.; Han, T.S. A clinical perspective of parathyroid hormone related hypercalcaemia. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2019**, *21*, 77–88. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Dudenkov, D.V.; Yawn, B.P.; Oberhelman, S.S.; Fischer, P.R.; Singh, R.J.; Cha, S.S.; Maxson, J.A.; Quigg, S.M.; Thacher, T.D. Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/mL: A 10-year population-based study. *Mayo Clin. Proc.* **2015**, *90*, 577–586. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Bove-Fenderson, E.; Mannstadt, M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2018**, *32*, 639–656. [[CrossRef](#)]
29. Fong, J.; Khan, A. Hypocalcemia: Updates in diagnosis and management for primary care. *Can. Fam. Physician* **2012**, *58*, 158–162. [[PubMed](#)]
30. Khazai, N.; Judd, S.E.; Tangpricha, V. Calcium and vitamin D: Skeletal and extraskelatal health. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2008**, *10*, 110–117. [[CrossRef](#)]
31. Shea, M.K.; Houston, D.; Tooze, J.A.; Davis, C.C.; Johnson, M.A.; Hausman, D.B.; Cauley, J.A.; Bauer, D.C.; Tylavsky, F.; Harris, T.B.; et al. Correlates and Prevalence of Insufficient 25-Hydroxyvitamin D Status in Black and White Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2011**, *59*, 1165–1174. [[CrossRef](#)]
32. Wu, F.; Wills, K.; Laslett, L.L.; Oldenburg, B.; Seibel, M.; Jones, G.; Winzenberg, T. Cut-points for associations between vitamin D status and multiple musculoskeletal outcomes in middle-aged women. *Osteoporos. Int.* **2016**, *28*, 505–515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Holick, M.F. Vitamin D deficiency in 2010: Health benefits of vitamin D and sunlight: A D-bate. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2011**, *7*, 73–75. [[CrossRef](#)]
34. Lips, P.; Cashman, K.D.; Lamberg-Allardt, C.; Bischoff-Ferrari, H.; Obermayer-Pietsch, B.; Bianchi, M.L.; Stepan, J.; Fuleihan, G.E.-H.; Bouillon, R. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur. J. Endocrinol.* **2019**, *180*, P23–P54. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Pérez-Barrios, C.; Hernández-Álvarez, E.; Blanco-Navarro, I.; Pérez-Sacristán, B.; Granado-Lorencio, F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin. Nutr.* **2016**, *35*, 1354–1358. [[CrossRef](#)]
36. Taylor, P.N.; Davies, J.S. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *84*, 1121–1127. [[CrossRef](#)]
37. Jiang, P.; Lv, Q.; Lai, T.; Xu, F. Does Hypomagnesemia Impact on the Outcome of Patients Admitted to the Intensive Care Unit? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock* **2017**, *47*, 288–295. [[CrossRef](#)]
38. Hansen, B.-A.; Bruslerud, Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients. *J. Intensiv. Care* **2018**, *6*, 1–11. [[CrossRef](#)]
39. Catalano, A.; Bellone, F.; Chila, D.; Loddo, S.; Corica, F. Magnesium disorders: Myth or facts? *Eur. J. Intern. Med.* **2019**, *70*, e22–e24. [[CrossRef](#)]
40. Van Laecke, S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin. Belg.* **2018**, *74*, 41–47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Yang, Y.; Zhang, P.; Cui, Y.; Lang, X.B.; Yuan, J.; Jiang, H.; Lei, W.H.; Lv, R.; Zhu, Y.L.; Lai, E.Y.; et al. Hypophosphatemia during continuous veno-venous hemofiltration is associated with mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit. Care* **2013**, *17*, R205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Haider, D.G.; Lindner, G.; Wolzt, M.; Ahmad, S.S.; Sauter, T.C.; Leichtle, A.B.; Fiedler, G.-M.; Fuhrmann, V.; Exadaktylos, A.K. Hyperphosphatemia Is an Independent Risk Factor for Mortality in Critically Ill Patients: Results from a Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0133426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

43. Wang, L.; Xiao, C.; Chen, L.; Zhang, X.; Kou, Q. Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: A retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* **2019**, *19*, 86. [[CrossRef](#)]
44. Tonelli, M.; Sacks, F.; Pfeffer, M.; Gao, Z.; Curhan, G. Relation Between Serum Phosphate Level and Cardiovascular Event Rate in People with Coronary Disease. *Circulation* **2005**, *112*, 2627–2633. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Talakoub, R.; Bahrami, M.; Honarmand, A.; Abbasi, S.; Gerami, H. The Predicting Ability of Serum Phosphorus to Assess the Duration of Mechanical Ventilation in Critically Ill Patients. *Adv. Biomed. Res.* **2017**, *6*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- 2) **Malinowska J, Małecka-Gieldowska M, Bańkowska D, Borecka K, Ciepiela O. Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in COVID-19 patients and increase the risk of death. Int J Infect Dis. 2022; 122:543-549. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.057> IF 8,4 100 pkt MNiSW**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death

Justyna Malinowska^{a,b,*}, Milena Małecką-Giełdowska^{a,c}, Diana Bańkowska^d, Kinga Borecka^d, Olga Ciepela^{a,c}

^a Department of Laboratory Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

^b Doctoral School at Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

^c Central Laboratory, Central Teaching Hospital of University Clinical Center of Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

^d Students Scientific Group of Laboratory Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 May 2022

Revised 20 June 2022

Accepted 30 June 2022

Keywords:

COVID-19

Magnesium

Hypermagnesemia

Hypocalcemia

Vitamin D

Phosphorus

ABSTRACT

Objectives: Nonrespiratory manifestations of COVID-19 include endocrine disorders, among which are calcium-magnesium-phosphate homeostasis abnormalities, which seem to influence the disease severity and patient outcome. The aim of this study was to evaluate the prevalence and impact of calcium-magnesium-phosphate and vitamin D3 disorders on survival in patients hospitalized for COVID-19 depending on the severity of the disease and kidney function.

Design or methods: The study was conducted between April 2020 and May 2021 at Central Clinical Hospital in Warsaw, Poland. A total of 146 patients who had tested concentration of at least one of the studied elements, estimated glomerular filtration ratio, creatinine levels, and blood saturation, and were diagnosed with COVID-19 disease were included in the analysis.

Results: We found that hypermagnesemia was common and associated with a 1.5-fold increased risk of death in the whole cohort. Hyperphosphatemia also increased the risk of death, exactly 2.4-fold. Furthermore, we found a statistically significant association between increased mortality in the whole cohort and hypovitaminosis D3 ($P < 0.05$). Serum creatinine concentration and estimated glomerular filtration ratio significantly correlated with serum magnesium and phosphate levels.

Conclusion: Hypermagnesemia, hyperphosphatemia, and hypovitaminosis D but not hypocalcemia influence the mortality of patients with COVID-19. These parameters should be monitored routinely in this group of patients, especially in those with decreased kidney function.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introduction

COVID-19 is characterized by several symptoms such as fever, cough, fatigue, and lymphocytopenia (Guan *et al.*, 2020). However, the longer this pandemic lasts, the more diverse the disease picture becomes. Nonrespiratory manifestations include endocrine disorders, among which are calcium-magnesium-phosphate homeostasis abnormalities, which appear to be of clinical significance in patients with severe disease.

Over the last 2 years, most reports on the calcium-magnesium-phosphate metabolism in COVID-19 concerned hypocalcemia; con-

sequently, it was considered that reduced serum calcium concentration is a recurrent feature of this disease (Bossoni *et al.*, 2020; Cappellini *et al.*, 2020; Di Filippo *et al.*, 2020). There have also been reports of the high prevalence of vitamin D deficiency in patients with severe COVID-19, which may be one of the causes of hypocalcemia in this group (Bennouar *et al.*, 2021). As for magnesium and phosphate, although studies are reporting common hypomagnesemia and hypophosphatemia in patients with COVID-19 and even an association with disease severity, they are limited in number (van Kempen and Deixler, 2021). Hypomagnesemia has been described as a factor that may worsen the course and prognosis of patients with COVID-19, and magnesium supplementation seemed to be one possible therapeutic intervention (Tan *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020; van Kempen and Deixler, 2021; Wallace, 2020). Moreover, hypermagnesemia found on admission may be a new marker

* Corresponding author: Justyna Malinowska, Banacha 1a, 02-097 Warsaw, Poland, Tel.: +48-22-599-24-05.

E-mail address: justyna.malinowska@wum.edu.pl (J. Malinowska).

of the severity of the disease and adverse outcome because it seems to be significantly associated with the increased mortality of patients infected with SARS-CoV-2 (Sharma et al., 2022).

Abnormal levels of electrolytes, especially hypermagnesemia, are usually associated with decreased renal function because the kidneys are involved in the maintenance of calcium-magnesium-phosphate homeostasis (Blaine et al., 2015). Moreover, COVID-19 impacts kidney function and is associated with an increased risk and the occurrence of acute kidney injury (AKI) (Fisher et al., 2020; Kant et al., 2020). The disease has also a particular effect on patients with pre-existing chronic kidney disease (CKD) (Kant et al., 2020). One of the reasons why COVID-19 so often impacts kidney function is that the binding site for SARS-CoV-2, which is angiotensin-converting enzyme 2, is abundantly present in the proximal tubule cells (Fisher et al., 2020).

The aim of this study was to evaluate the prevalence and impact on survival of calcium-magnesium-phosphate and vitamin D3 disorders in patients hospitalized for COVID-19 depending on the severity of the disease and kidney function.

Materials and Methods

A retrospective analysis of serum total and ionized calcium, magnesium, phosphate, vitamin D3, albumin, and creatinine concentrations, blood pH, saturation, estimated glomerular filtration ratio (eGFR), age, sex, disease severity, comorbidities, and the outcome was performed among patients hospitalized in the Central Clinical Hospital of the Medical University of Warsaw between April 2020 and May 2021 because of COVID-19 infection. A total of 146 patients who (i) had tested concentration of at least one of the studied elements and (ii) were diagnosed with COVID-19 using real-time polymerase chain reaction assay of nasal and pharyngeal swab with clinical signs of infection were included in the study. Patients were divided into two groups: severe COVID-19 (N = 111) and nonsevere COVID-19 (N = 35) based on the saturation of hemoglobin with oxygen upon admission and using cut-off points proposed by the Polish Society of Epidemiologists and Doctors of Infectious Diseases (Flisiak et al., 2020); severe COVID-19 was diagnosed when saturation was <90% and nonsevere COVID-19 when saturation was ≥90%. The exclusion criteria were data gaps that made it impossible to determine the age or concentration of any of the parameters tested. The older patients were defined as patients over 60 years of age.

Data were collected from the hospital's database. Calcium, ionized calcium (assessed at a standard pH of 7.4), magnesium, phosphate, vitamin D3, albumin, and creatinine concentrations, blood pH, and saturation were tested upon admission or during the first 24 hours of hospitalization.

Adapted reference values: for magnesium, 0.75–1.0 mmol/l; for total calcium, 2.15–2.5 mmol/l; for ionized calcium, 1.05–1.3 mmol/l; for phosphate, 0.8–1.5 mmol/l; for vitamin D, 30–50 ng/ml; for blood pH, 7.32–7.42 pH. The reference limit used for hypoalbuminemia diagnosis was <3.5 g/ml. For those subjects who had decreased albumin concentration (n = 35), we calculated a corrected calcium concentration using the equation: Ca corrected = Ca + 0.02 (40–Alb), where Ca is total calcium in mmol/l and Alb is albumin (g/l). Reference values for creatinine for females are in the range of 0.48–0.93 mg/dl and for males, in the range of 0.63–1.16 mg/dl (Delanaye et al., 2017). The eGFR value was used to determine the stage of CKD, respectively stages 1–2, eGFR ≥60 ml/min/1.73 m²; stage 3, eGFR = 30–59 ml/min/1.73 m²; stage 4, eGFR = 15–29 ml/min/1.73 m²; and stage 5, eGFR ≤15 ml/min/1.73 m² (Hill et al., 2016).

The research was conducted according to the rules of the bioethical committee of the Medical University of Warsaw and all data were anonymized.

Statistical Analysis was performed using Microsoft Office Excel 2019, Statsoft Statistica, and GraphPad Prism. Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of the distribution of the results. For data with a normal distribution, we used *t*-test (effect of sex and age on serum ionized calcium and magnesium concentration, the difference in mean magnesium concentration between patients with creatinine level >1.5 mg/dl and ≤1.5 mg/dl) and analysis of variance (comparison of mean serum magnesium concentrations between groups of patients at different CKD stages). For data with non-Gaussian distribution, we used Mann-Whitney U test (effect of sex and age on phosphate, corrected calcium, vitamin D, and creatinine concentration, an association with fatal outcome, the difference in median phosphate concentration between patients with creatinine level >1.5 mg/dl and ≤1.5 mg/dl, difference in median age between severe and nonsevere groups), Kruskal-Wallis test (comparison of median serum phosphate concentrations between groups of patients at different CKD stages), chi-square test with the appropriate corrections (comparison of the frequency of hypo-, normo-, and hyperconcentrations of the parameters studied between the groups with severe and nonsevere COVID-19, the difference in the incidence of creatinine concentration >1.5 mg/dl between sexes, and comparison of patients based on the outcome in terms of disease severity and the occurrence of biochemical abnormalities) and Spearman's rank correlation coefficient (correlation of glomerular filtration rate and creatinine levels with studied electrolytes). We also performed logistic regression analysis of the impact of changes in the studied parameters on the chance of death in total patients. We considered *P* <0.05 as statistically significant and marked it in the text in bold.

Results

A total of 146 patients hospitalized at the University Clinical Center of the Medical University of Warsaw with severe or nonsevere COVID-19 were included in the study. Older patients predominated in the group (63.7%, 93/146), with the median of 64.5 years. Males made up the majority of the group (62%, 90/146). However, there was no statistical association between disease severity and age or sex. For basic information on patients, see Table 1.

Biochemical evaluation

Simple statistical analysis was performed to evaluate the prevalence of calcium-magnesium-phosphate and vitamin D3 disorders and the dependence of their occurrence on sex and disease severity. In our study group, the most common disturbances were hypovitaminosis D3 with a prevalence of 51%, hypercalcemia with an incidence of 46.6%, and increased creatinine levels, which was diagnosed in 45% of our study group. Serum creatinine concentration above 1.5 mg/dl, traditionally used as a cut-off point to diagnose AKI, was found in 35 patients (24%). On the other hand, the least common disturbances were hypophosphatemia (6%) and decreased creatinine level, which were found in 3.4% of all patients. There was a significant difference between the sexes only in serum creatinine level (*P* <0.00001). Most of the female patients had normal creatinine levels (64%, n = 36), whereas half of the male patients had an increased serum creatinine concentration (53%, n = 47). An analysis of differences in serum concentration of the evaluated parameters between severe and nonsevere patients provided statistically significant results only in the case of phosphate and creatinine. Moreover, hyperphosphatemia was significantly more frequent in the nonsevere COVID-19 group (*P* = 0.0038). All of the obtained results are set out in Table 2.

Table 1
Baseline patient characteristics by COVID-19 severity.

Variables	Total (N = 146)	Severe COVID-19 (N = 111)	Nonsevere COVID-19 (N = 35)	P-value
Age (y)	64.5	64	70	0.25
Sex				
Male	90 (62%)	68 (61%)	22 (63%)	0.89
Female	56 (38%)	43 (39%)	13 (37%)	
Comorbidities				0.98
Diabetes	21 (14%)	17 (15%)	4 (11%)	
Hypertension	18 (12%)	13 (12%)	5 (14%)	
Cancer	1 (0.7%)	-	1 (3%)	
Median SpO ₂ (%)	70.35	57.5	95.4	<0.000001

Table 2
Summary of the prevalence of calcium-magnesium-phosphate and vitamin D3 disorders, and the dependence of their occurrence on sex and disease severity.

Variables	Total calcium	Total magnesium	Phosphate	Ionized calcium	Vitamin D3	Creatinine
N	58	66	85	24	43	146
Female (%)	38	29	34	54	33	38
Mean, SD	2.62 ± 0.64	0.88 ± 0.15	1.34 ± 0.63	1.18 ± 0.13	29.17 ± 14.9	1.38 ± 1.05
Hypo (%)						
Total	12	17	6	8	51	3.4
Severe	12	18	7	12	53	3
Nonsevere	12	12	4	0	43	6
Normo (%)						
Total	41	65	75	92	40	51.6
Severe	40	66	81	88	36	53
Nonsevere	44	63	62	100	57	46
Hyper (%)						
Total	47	18	19	-	9	45
Severe	48	16	12	-	11	44
Nonsevere	44	25	34	-	0	48
Female vs male mean serum level	P = 0.97	P = 0.1	P = 0.48	P = 0.19	P = 0.19	P < 0.00001
Severe and nonsevere patients mean serum level	P = 0.96	P = 0.665	P = 0.034	P = 0.814	P = 0.811	P = 0.0023
The incidence of hypo-, normo- and hyperconcentration in severe vs nonsevere patients						
Hypo	P = 0.63	P = 0.47	P = 0.51	P = 0.49	P = 0.47	P = 0.35
Normo	P = 0.943	P = 0.964	P = 0.051	P = 0.493	P = 0.265	P = 0.47
Hyper	P = 0.976	P = 0.319	P = 0.004	-	P = 0.477	P = 0.68

An assessment of kidney function's influence on evaluated parameters

Serum creatinine concentration significantly correlated with serum magnesium (R = 0.36, P < 0.001) and phosphate concentrations (R = 0.23, P = 0.031) but not with serum total calcium (R = 0.12, P = 0.38), ionized calcium (R = -0.07, P = 0.7), nor vitamin D concentration (R = 0.08, P = 0.63). Moreover, mean serum magnesium and median phosphate concentrations in patients with serum creatinine concentration ≤ 1.5 mg/dl were significantly lower than in patients with serum creatinine levels > 1.5 mg/dl (Figure 1).

More than half of the group (82/146) had normal kidney function, and 86% (122/146) were in CKD stages 1-3. The eGFR significantly correlated with serum magnesium concentration (R = -0.44, P < 0.0001) and serum phosphate concentration (R = 0.23, P = 0.029) but not with serum total calcium (R = 0.08, P = 0.54), ionized calcium (R = -0.126, P = 0.52), nor vitamin D concentration (R = 0.16, P = 0.3). Furthermore, mean magnesium concentration was significantly lower in CKD stages 1-2 group compared with stages 3 and 4 (P = 0.006). Similarly, median phosphate concentration in CKD stages 1-2 was also significantly lower than in stages 3 and 5 (P = 0.015).

An association between serum concentration of the studied parameters and fatal outcome

Of the 146 patients enrolled in the study, 41 died. These patients were older, with a median of 71 years versus 63 years

Table 3
Comparison of patients based on the outcome in terms of disease severity, and the occurrence of biochemical abnormalities.

Variables \ Outcome	Death	Survival	P-value
Severe COVID-19	25	86	
Nonsevere COVID-19	16	19	0.0078
Hypocalcemia	4	3	0.0424
Hypercalcemia	9	18	0.1945
Hypomagnesemia	2	9	0.5520
Hypermagnesemia	7	5	0.0053
Hypophosphatemia	1	4	0.6982
Hyperphosphatemia	12	4	0.00001
Hypocalcemia (ionized calcium)	2	0	0.0472
Hypovitaminosis D3	5	17	0.8591
Hypervitaminosis D3	0	4	0.3682
Decreased creatinine levels	2	3	0.2994
Increased creatinine levels	30	36	0.00001

in the group of patients who survived (P = 0.0041). Table 3 shows that they were significantly more often in the nonsevere COVID-19 group and had hypocalcemia (total and ionized), hypermagnesemia, hyperphosphatemia, and increased creatinine levels.

We also compared patients' results based on their outcomes using the Mann-Whitney test. To check the influence of the disease severity on the effect of abnormal electrolyte concentrations on the mortality of patients, we performed this analysis in all patients, severe, and nonsevere groups. We found a statistically sig-

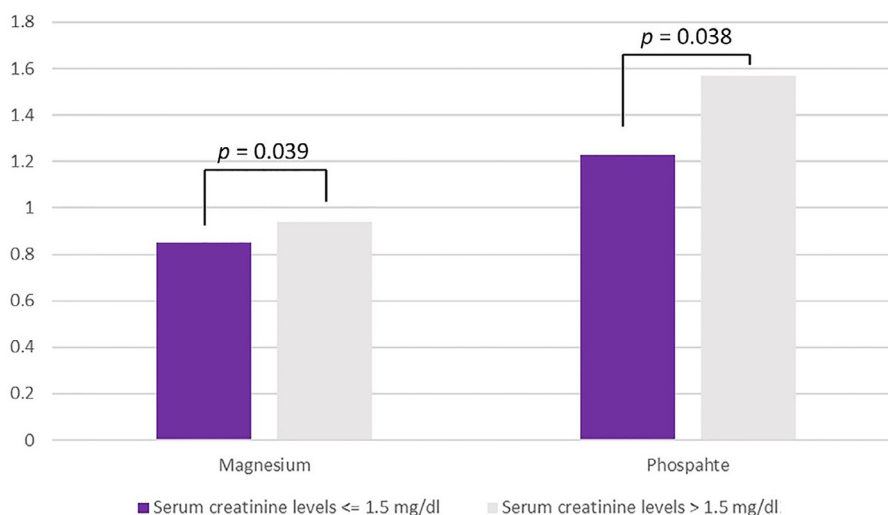


Figure 1. Comparison of mean magnesium and median phosphate concentration between patients with serum creatinine concentration ≤ 1.5 mg/dl and > 1.5 mg/dl.

Table 4

An association between serum concentration of studied parameters and fatal outcome in total patients, nonsevere, and severe COVID-19 groups.

Variables	Total patients	Nonsevere	Severe
	P-value		
Hypercalcemia	0.7	0.525	0.31
Hypomagnesemia	0.06	0.29	0.17
Hyperphosphatemia	0.14	0.62	0.256
Hypocalcemia (ionized calcium)	1	1	0.39
Hypovitaminosis D3	0.05	0.846	0.059
Increased creatinine levels	<0.00001	0.19	<0.0001
Decreased eGFR	<0.00001	0.071	<0.0001

Table 5

The odds ratio for death in total patients related to changes in the studied parameters.

Variables	OR	95% CI
Hypocalcemia	0.714	0.6832–2.0130
Hypermagnesemia	1.500	1.4830–3.100
Hyperphosphatemia	2.400	1.4311–4.033
Hypovitaminosis D3	0.7642	0.8565–1.053
Hypocalcemia (ionized calcium)	1.002	0.8544–2.0131
Increased creatinine levels	0.7351	0.2176–1.799
Decreased eGFR	0.9616	0.8905–1.028

nificant association between an increased mortality in total patients and hypovitaminosis D3 ($P = 0.05$), increased creatinine levels ($P < 0.00001$), and decreased eGFR ($P < 0.00001$). Similarly, in the severe COVID-19 group, there was also a significant association between fatal outcome and increased creatinine levels ($P < 0.0001$) and decreased eGFR ($P < 0.0001$) (Table 4).

However, we also performed a logistic regression analysis of the impact of changes in the studied parameters on the chance of death in the whole cohort, including data on age, sex, serum creatinine concentration, eGFR, and comorbidities (Table 5). The only statistically significant results that we have found concerned magnesium and phosphate. The odds ratio (OR) for magnesium was 1.500, indicating a 1.5-fold increase in the odds of fatal hospitalization for patients with hypermagnesemia. Above normal phosphate levels were also associated with an increased, exactly 2.4-fold, chance of death (OR = 2.400).

Discussion

In our study group, males made up 62% of total patients. It is in line with observations of other researchers that a severe course of COVID-19 is more common among males, resulting in hospitalization. The probable causes are weakened immune response to infection in men and an increase in angiotensin-converting enzyme 2 expression, which is a receptor that SARS-CoV-2 binds to (Mohamed et al., 2021; Viveiros et al., 2021).

The older patients predominated in our study group (63.7%). This observation is similar to those made in other studies and justified because age is one of the major risk factors, maybe even the most significant one, for COVID-19 (Chen et al., 2021; Tian et al., 2020; Wu et al., 2020).

The SARS-CoV-2 infection has a particular impact on kidney function in patients with AKI and also on patients with pre-existing CKD (Kant et al., 2020). The assessment of kidney function is vital when analyzing the influence of a given disease on the calcium-magnesium-phosphate balance because the kidneys, gut, and bones are regulating their homeostasis (Blaine et al., 2015). CKD influences these minerals' serum concentration in the most profound way, especially magnesium (van de Wal-Visscher et al., 2018). CKD is usually diagnosed when eGFR is below 60 ml/min/1.73 m² (Pasala and Carmody, 2017). However, even with lower eGFR values, and thus worse kidney function, compensatory mechanisms, such as an increase in fraction excretion of magnesium, prevent serum minerals concentration changes. This state continues through CKD stages 1 to 3 but becomes insufficient in more advanced stages 4 to 5 (van de Wal-Visscher et al., 2018). In our study, the majority of patients (86%) were in the CKD stage 1–3, in which calcium, magnesium, and phosphate levels should not be influenced by improper kidney function.

Another marker of kidney function is creatinine, although not an ideal one, because an increased serum creatinine can be caused by larger muscle mass, a high-protein diet, and drugs (Pasala and Carmody, 2017). In our study group, increased creatinine concentration was common and occurred in 34% of female patients and 53% of male patients, and there was a statistically significant association between serum creatinine level and sex ($P < 0.00001$). This is in line with the observations of other researchers (O'Leary et al., 2017).

Serum creatinine level is a parameter used to diagnose AKI (Ronco et al., 2019). Traditionally, the cut-off point used for that

purpose was 1.5 mg/dl but currently, it is recommended to access changes in serum creatinine concentration during hospitalization, and only an established increase in its concentration indicates AKI (O'Leary et al., 2017). However, we analyzed only test results taken upon admission or during the first 24 hours of hospitalization. This is why we have only evaluated the association of serum creatinine levels with serum concentration of studied minerals as well as the incidence of serum creatinine levels of more than 1.5 mg/dl, without referring to the occurrence of AKI. We found that serum creatinine concentration and eGFR significantly correlated with serum magnesium and phosphate levels. Our results are in line with the observations of other researchers (Felsenfeld et al., 2015). Although the incidence of advanced CKD (14% of the patients) and serum creatinine levels >1.5 mg/dl (24% of the patients) was moderately low in our study group, these abnormalities were significantly associated with fatal outcome in the whole cohort and the severe group; hence, we have included data on eGFR and creatinine concentration in the logistic regression analysis to avoid any interference.

In our study group, hypocalcemia was not as prevalent as in other studies, 12% versus 62.6% (Liu et al., 2020) in patients with severe COVID-19, 12.5% versus 67% (Pal et al., 2020) in patients with nonsevere COVID-19, and 12% versus 80% in total patients (di Filippo et al., 2021b). It is not probable that the cause of this difference lies in the selected method of assessment of calcium concentration, as in the study, in which the incidence of hypocalcemia reached 80%, researchers tested plasma ionized calcium concentration (di Filippo et al., 2021b). So did we, and only 12% of the patients with severe COVID-19 had hypocalcemia. However, we found that hypocalcemia was still significantly more prevalent in patients who did not survive (0.0424). However, we did not find any association between hypocalcemia and fatal outcome, which is contrary to the results of other researchers (di Filippo et al., 2021b; Liu et al., 2020).

The incidence of hypercalcemia in our study group was unexpectedly high, 48% (severe COVID-19) and 43.75% (nonsevere COVID-19). This could be another calcium-magnesium-phosphate imbalance observed in the COVID-19 pandemic, as it had been in other viral diseases (Prager et al., 1994). However, although so common, hypercalcemia does not appear to affect the mortality of patients with COVID-19. Normally, hypercalcemia can be caused by hyperparathyroidism, malignancies, drugs, or hypervitaminosis D (Turner, 2017). The latter is not probable in this study because we assessed vitamin D3 concentrations in our study group and found that hypervitaminosis was not that common. On the other hand, hyperparathyroidism may be a probable cause of such a high incidence of hypercalcemia in our study group, as its treatment has become difficult during the pandemic (Lisco et al., 2021). Another possible explanation for abnormal calcium concentrations in patients with COVID-19 is impaired compensatory parathyroid hormone response, caused by parathyroid gland dysfunction due to critical illness and inflammation (di Filippo et al., 2021a). However, we did not include serum parathyroid hormone concentration in our analysis; hence, those remain the only possible circumstances.

In our study group, hypomagnesemia (Mg <0.75 mmol/l) was found in 18% of patients severe with COVID-19 and 12.5% of the nonsevere COVID-19 group. Interestingly, this prevalence is in line with some (12.5–18% vs 12.2%) (Haraj et al., 2021) or lower than other reports (12.5–18% vs 32–48%) (Quilliot et al., 2020; Sarvazad et al., 2020). Magnesium deficiency is discussed as a risk factor for severe COVID-19 infection but also, to some extent, a result of it (Iotti et al., 2020). Although hypomagnesemia causes an increase in the production of cytokines and systemic inflammation, we did not observe any significant association between hypomagnesemia and increased mortality ($P = 0.06$) (Sarvazad et al.,

2020). Moreover, the prevalence of hypermagnesemia (Mg >1.0 mmol/l) was higher and occurred in 16% of subjects with severe COVID-19 and 25% of patients with nonsevere COVID-19. Although it is a much higher prevalence than is usually found in the hospital population (16–25% vs 5.7–13.5%) (Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012), it is lower than that reported by Sharma et al (54%) (Sharma et al., 2022). Hypermagnesemia may be more frequent in this group of patients because people infected with SARS-CoV-2 experience complex cellular damage that can result in the release of magnesium ions from the intracellular compartment, where 99% is stored under physiologic conditions, into the extracellular compartment (Sharma et al., 2022). An increased risk of death in intensive care units due to hypermagnesemia has already been reported but only once in association with severe COVID-19 (Broman et al., 2018; Sharma et al., 2022). However, in our study, OR for hypermagnesemia also indicates an increased chance of death. It seems that the concentration of magnesium is a parameter that should be carefully monitored in this group of patients.

Hypophosphatemia in our study group was found only in 7% (severe COVID-19) and 3.8% (nonsevere COVID-19) of patients. Phosphate deficiency is recognized as one of the risk factors for a severe COVID-19, but the difference in the incidence of this disorder between the groups in our study group was not statistically significant ($P = 0.51$) (van Kempen and Deixler, 2021). Furthermore, we found a statistically significant difference in the incidence of hyperphosphatemia between severe and nonsevere COVID-19 groups, 12% versus 34.2% ($P = 0.004$). There are no scientific data on the incidence of hyperphosphatemia in the course of COVID-19, but there are reports of cases in which the infection is the cause of this abnormality (Elkattawy et al., 2020; Tchidjou et al., 2020). As important as phosphate is for energy metabolism, its high concentrations are life-threatening, irrespective of kidney function, which was also indicated by our OR analysis in which above normal phosphate levels were associated with an increased, exactly 2.4-fold, chance of death (Broman et al., 2018). Viral infection may also be a cause of transient hyperphosphatemia, but we cannot comment on this because included only measurements made upon admission (Tchidjou et al., 2020).

Hypovitaminosis D3 was found in 51% of total patients and was associated with increased mortality ($P = 0.05$). Similar results were obtained by other researchers, 39–55.7% (Baktash et al., 2021; Pereira et al., 2020). It may be caused by a high prevalence of vitamin D deficiency worldwide (Lips et al., 2019).

Interestingly, we found hypervitaminosis D only in the severe COVID-19 group (11%). Because researchers studying COVID-19 cases focus on hypovitaminosis D, there is very limited data on hypervitaminosis D incidence in this group of patients; compared with the results of studies on the hospital population, the prevalence is higher, 11% vs 4.1% (Sharma et al., 2017). The probable cause of it is the misuse of dietary supplements, which could be taken by the patients in too high doses (Rahesh et al., 2020).

We did not find any sex or age dependence regarding almost all of the studied elements. It is in line with some but not all studies. For example, hypomagnesemia was found to be more prevalent in female patients with COVID-19 in one study (Quilliot et al., 2020), but there was no sex or age dependence in others (Haraj et al., 2021). In the case of serum calcium concentration, sex and age also appear to be unrelated to the obtained results (di Filippo et al., 2021b; Liu et al., 2020), as well as in hypovitaminosis D (Baktash et al., 2021).

Conclusions

Calcium-magnesium-phosphate homeostasis disturbances are very common among patients with COVID-19, with hypermagne-

semia and hyperphosphatemia increasing the risk of death. These parameters should be regularly monitored.

Conflicts of interest

The authors have no competing interests to declare.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge Dr. Piyush Vyas's involvement in laboratory data collection.

Author contributions

Conceptualization, O.C.; methodology, O.C., J.M.; software, M.M., J.M., validation, M.M., O.C.; formal analysis, J.M.; investigation, J.M., M.M., D.B., K.B.; resources, O.C., M.M.; data curation, O.C.; writing—original draft preparation, J.M.; writing—review and editing, M.M., D.B., K.B., O.C.; visualization, J.M., O.C.; supervision, O.C.; project administration, J.M., O.C., M.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Institutional review board statement

The bioethics committee at the Medical University of Warsaw stated that this study was not a medical experiment and did not require the committee's opinion (AKBE / 135/2021).

Informed consent statement

Not applicable due to the study's retrospective nature.

Data availability statement

The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical reasons.

References

- Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J* 2021;97:442–7.
- Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S. Vitamin D deficiency and low serum calcium as predictors of poor prognosis in patients with severe COVID-19. *J Am Coll Nutr* 2021;40:104–10.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1257–72.
- Bossoni S, Chiesa L, Giustina A. Severe hypocalcemia in a thyroidectomized woman with Covid-19 infection. *Endocrine* 2020;68:253–4.
- Broman M, Hansson F, Klarin B. Analysis of hypo- and hypermagnesemia in an intensive care unit cohort. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018;62:648–57.
- Cappellini F, Brivio R, Casati M, Cavallero A, Contro E, Brambilla P. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:e171–3.
- Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev* 2021;65.
- Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple!. *Nephron* 2017;136:302–8.
- di Filippo L, Allora A, Locatelli M, Rovere Querini P, Frara S, Banfi G, et al. Hypocalcemia in COVID-19 is associated with low vitamin D levels and impaired compensatory PTH response. *Endocrine* 2021a;74:219–25.
- di Filippo L, Formenti AM, Doga M, Frara S, Rovere-Querini P, Bosi E, et al. Hypocalcemia is a distinctive biochemical feature of hospitalized COVID-19 patients. *Endocrine* 2021b;71:9–13.
- Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, Carlucci M, Conte C, Ciceri F, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine* 2020;68:475–8.

- Elkattawy S, Alyacoub R, Ayad S, Pandya M, Eckman A. A novel case of hypoparathyroidism secondary to SARS-CoV-2 infection. *Cureus* 2020;12:e10097.
- Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2015;28:564–77.
- Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:2145–57.
- Flisiak R, Parczewski M, Horban A, Jaroszewicz J, Kozieliwicz D, Pawłowska M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 2 as of October 13, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:915–18.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
- Haraj NE, El Aziz S, Chadli A, Dafir A, Mjabber A, Aissaoui O, et al. Nutritional status assessment in patients with Covid-19 after discharge from the intensive care unit. *Clin Nutr ESPEN* 2021;41:423–8.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2016;11.
- Iotti S, Wolf F, Mazur A, Maier JA. The COVID-19 pandemic: is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnes Res* 2020;33:21–7.
- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl. 1):i3–i14.
- Kant S, Menez SP, Hanouneh M, Fine DM, Crews DC, Brennan DC, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol* 2020;21:449.
- Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019;180:23–54.
- Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Capobianco M, et al. COVID-19 and the endocrine system: a comprehensive review on the theme. *J Clin Med* 2021;10.
- Liu J, Han P, Wu J, Gong J, Tian D. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health* 2020;13:1224–8.
- Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine* 2021;71:3–8.
- O'Leary JG, Wong F, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Biggins SW, et al. Gender-specific differences in baseline, peak, and delta serum creatinine: the NACSELD experience. *Dig Dis Sci* 2017;62:768–76.
- Pal R, Ram S, Zohmangaihi D, Biswas I, Suri V, Yaddanapudi LN, et al. High prevalence of hypocalcemia in non-severe COVID-19 patients: A retrospective case-control study. *Front Med (Lausanne)* 2020;7.
- Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017;102:37–43.
- Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020:1–9.
- Prager D, Rosenblatt JD, Hypercalcemia Ejima E. parathyroid hormone-related protein expression and human T-cell leukemia virus infection. *Leuk Lymphoma* 1994;14:395–400.
- Quilliot D, Bonsack O, Jaussaud R, Mazur A. Dysmagnesemia in Covid-19 cohort patients: prevalence and associated factors. *Magnes Res* 2020;33:114–22.
- Rahesh J, Chu V, Peiris AN. Hypervitaminosis D without toxicity. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;33:42–3.
- Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019;394:1949–64.
- Sarvazad H, Cahngaripour SH, Eskandari Roobahani N, Izadi B. Evaluation of electrolyte status of sodium, potassium and magnesium, and fasting blood sugar at the initial admission of individuals with COVID-19 without underlying disease in Golestan Hospital. *Kermanshah. New Microbes New Infect* 2020;38.
- Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Gadpayle AK. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: an institutional experience and review. *Nutrition* 2017;34:76–81.
- Sharma R, Heidari A, Johnson RH, Advani S, Petersen G. Serum magnesium levels in hospitalized patients with SARS-CoV-2. *J Investig Med* 2022;70:409–14.
- Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B(12) in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020;79–80.
- Tang CF, Ding H, Jiao RQ, Wu XX, Kong LD. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2020;886.
- Tchidjou HK, Caron F, Ferec A, Braun K, Hery L, Castelain S, et al. Severe hyperphosphatemia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in children. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2020;31:575–7.
- Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21:893–903.
- Turner JJO. Hypercalcaemia - presentation and management. *Clin Med (Lond)* 2017;17:270–3.
- van de Wal-Visscher ER, Kooman JP, van der Sande FM. Magnesium in chronic kidney disease: should we care? *Blood Purif* 2018;45:173–8.
- van Kempen TATG, Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magne-

- sium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2021;320 E2–6–e6.
- Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, Mulvagh SL, Yip CYY, Norris CM, et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021;320 H296–304–h304.
- Wallace TC. Combating COVID-19 and building immune resilience: a potential role for magnesium nutrition? *J Am Coll Nutr* 2020;39:685–93.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:934–43.

- 3) **Malinowska J**, Małecka-Gieldowska M, Pietrucha K, Górska G, Kogut D, Ciepela O.
Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. Journal of Clinical
Medicine. 2023; 12(15):5157. <https://doi.org/10.3390/jcm12155157> **IF 3,9 140 pkt MNiSW**



Article

Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration

Justyna Malinowska^{1,2,*} , Milena Małecka-Giełdowska^{1,3} , Katarzyna Pietrucha⁴, Gabriela Górska⁴,
Dagmara Kogut³ and Olga Ciepiera^{1,3,*}

¹ Department of Laboratory Medicine, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland; milena.malecka@wum.edu.pl

² Doctoral School, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

³ Central Laboratory, Central Teaching Hospital of University Clinical Center, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

⁴ Students Scientific Group of Laboratory Medicine, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

* Correspondence: justyna.malinowska@wum.edu.pl (J.M.); olga.ciepiela@wum.edu.pl (O.C.); Tel.: +48-22-599-24-05 (O.C.)

Abstract: (1) Background: The massive transfusion of packed red blood cells (RBCs) is a lifesaving procedure, but it is associated with complications, e.g., dysmagnesemia. Since magnesium is an intracellular ion, the transfused RBCs can significantly influence the magnesium concentration in the recipient's blood. (2) Methods: A retrospective study was performed among 49 patients hospitalized in the Central Clinical Hospital of the Medical University of Warsaw who received a massive blood transfusion (≥ 4 units/h). Data on laboratory results and patient history were collected from the hospital database. The intracellular RBCs magnesium concentration was measured in 231 samples using the colorimetric method. (3) Results: There were statistically significant changes in the mean serum magnesium concentration preoperatively and 24 h postoperatively (0.87 ± 0.13 vs. 1.03 ± 0.14 , $p < 0.00001$) and 48 h postoperatively (0.87 ± 0.13 vs. 1.06 ± 0.15 , $p < 0.00001$). Patients who died had significantly higher serum magnesium concentrations ($p < 0.05$). The median intracellular magnesium concentration in RBCs was 0.91 (0.55–1.8) mmol/L, which is below the reference values of 1.65–2.65 mmol/L. (4) Conclusions: Transfused RBCs significantly increased the serum magnesium concentration 24 h and 48 h postoperatively. It could be a result of mild hemolysis, as the median intracellular magnesium concentration in RBCs was below the reference values.

Keywords: magnesium; hypomagnesemia; transfusion; RBC



Citation: Malinowska, J.; Małecka-Giełdowska, M.; Pietrucha, K.; Górska, G.; Kogut, D.; Ciepiera, O. Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 5157. <https://doi.org/10.3390/jcm12155157>

Academic Editors: Vincenzo De Angelis, Matteo Bolcato, Daniele Rodriguez and Vanessa Agostini

Received: 26 June 2023
Revised: 3 August 2023
Accepted: 5 August 2023
Published: 7 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Massive transfusions of red blood cells (RBCs) are performed on patients in hemorrhagic shock and with other life-threatening conditions [1]. Although their use is vital for patients to survive, it is associated with numerous serious health problems such as hypothermia, coagulopathies, and metabolic and electrolyte disturbances [2–4]. The last may result from previously existing disorders in the patient or blood donor, changes in blood products resulting from their prolonged storage, or a loss of minerals related to the method of blood product preparation [5]. To avoid clotting, the blood is collected into bags containing the anticoagulant citrate phosphate dextrose (CPD) [6]. Citrate is a magnesium chelator that lowers the extracellular concentration of this mineral [7].

Electrolyte disorders are a common massive transfusion complication; however, it is not known how often they are caused by dysmagnesemia in blood products. For severely ill patients, magnesium balance disturbances are commonly diagnosed already on hospital admission, seemingly increasing the importance of the high quality of blood products [8]. One of the main reasons for magnesium imbalances is chronic kidney disease (CKD), as kidney function is vital for proper magnesium handling [9]. However, it is not until stages 4 and 5 of CKD that those abnormalities, mostly hypermagnesemia, are visible in laboratory

test results because of the compensatory mechanisms [10]. Although hypermagnesemia is thought to be rare, it is an important in-hospital mortality risk factor [11,12]. Moreover, decreased serum magnesium levels, which occur in 9–15% of critically ill patients, are also associated with an increased risk of death [8,13]. Hypomagnesemia is a common electrolyte disturbance occurring after severe events, like cardiac arrests [14]. However, it also seems to be one of the disturbances following surgeries in general and cardiac surgery, after which magnesium levels fall within the first 24 h [15,16].

Magnesium homeostasis disorders in hospitalized patients may be a result of the drugs and procedures applied. Among the drugs most commonly used in severely ill patients, diuretics and antimicrobials have the biggest impact on magnesium metabolism, as they increase its renal excretion. Moreover, medications taken by patients for chronic illnesses, e.g., cisplatin, calcineurin inhibitors, cetuximab, panitumumab, matuzumab, proton-pump inhibitors, foscarnet, cardiac glycosides, and loop and thiazide diuretics, cause magnesium deficiency [8,17,18]. Continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) also decreases the serum magnesium concentration because the citrate used in this procedure in order to prevent blood from clotting is also a magnesium chelator [19,20].

Magnesium disturbances also occur in healthy people, some of whom decide to donate blood. According to WHO, 75% of US citizens do not meet their dietary magnesium requirements [4]. Therefore, it is likely that magnesium deficiency is common in healthy subjects, although difficult to detect in laboratory tests, as only 0.3% of magnesium is in the extracellular space, e.g., serum [21,22]. Moreover, the intracellular magnesium concentration in packed RBCs seems to reflect the body's magnesium status more precisely than the serum magnesium concentration [23]. Because of the fact that magnesium is an intracellular ion, the transfused red blood cells (RBCs) can significantly influence the magnesium concentration in the recipient's blood. Furthermore, the volume of transfused blood products is correlated with the observed change in the serum magnesium concentration [24,25].

This study aims to assess how the massive transfusion of packed red blood cells (RBCs) influences the patients' postoperative serum magnesium concentration and how often blood products have abnormal intracellular magnesium concentrations.

2. Materials and Methods

A retrospective study was performed among 49 patients hospitalized in the Central Clinical Hospital of the Medical University of Warsaw between November 2021 and March 2023 who received a massive blood transfusion. Massive transfusions were defined as transfusions with \geq four units during a single hour. The cut-off point is based on the observations of other studies and adopted due to the lack of a universally accepted massive transfusion definition [26,27]). The median volume of transfused packed RBCs was 2600 mL (2350; 2950). The size of the study group was determined based on the study of Chrun et al. (power (1- β err prob) = 0.95) [24]. The inclusion criteria were the serum magnesium concentration measured preoperatively on admission and 24 h or 48 h postoperatively and the preserved samples of transfused red blood cells (RBCs). The exclusion criteria were data gaps and a history of prior blood transfusions. There were no acute posttransfusion reactions, neither immunological nor non-immunological, including hemolysis, in any of the patients included in the study.

The study was conducted in accordance with the rules of the Bioethical Committee of the Medical University of Warsaw, and the data were anonymized.

The data on the serum magnesium concentration preoperatively, 24 h postoperatively, or 48 h postoperatively, the potassium concentration 24 h postoperatively, the creatinine concentration, the eGFR, the reason for hospitalization, the drugs administered intravenously, chronic illnesses, and outcomes were collected from the hospital database.

Preparation of red blood cells: samples of packed RBCs for transfusion were centrifuged for 15 min at $1500 \times g$. The preservative fluid was then separated, and a lysis buffer containing no Mg^{2+} ions with a pH of 9.4 was added to the remaining red blood cell concentrate in a 1:2 ratio. The samples were then homogenized and subjected to a magnesium

concentration measurement. We also measured the total magnesium concentration in the separated preservative fluid.

The total magnesium in red blood cells as well as in serum and preservative fluid was measured using the colorimetric method. The reference values for the total serum magnesium for adults are in the range of 0.75–1.0 mmol/L. The reference values of the RBCs intracellular magnesium concentration are in the range of 1.65–2.65 mmol/L and were drawn from Costello et al.'s study [28]. The potassium concentration was measured with the indirect potentiometry method and adjusted mathematically to a standardized pH of 7.4. The reference values for potassium for adults are in the range of 3.5–5.1 mmol/L. The creatinine concentration was measured using the CRE2 assay in the biochemical Dimension system. The reference values for females are in the range of 0.48–0.93 mg/dL, and for males, they are in the range of 0.63–1.16 mg/dL [29]. The eGFR value was calculated from the CKD-EPI formula. The eGFR value was used to determine the stage of chronic kidney disease—respectively, stages 1–2, eGFR \geq 60 mL/min/1.73 m², stage 3, eGFR = 30–59 mL/min/1.73 m², stage 4, eGFR = 15–29 mL/min/1.73 m², and stage 5, eGFR < 15 mL/min/1.73 m² [30].

The analyzers used to take measurements were the Cobas 702 (Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland), Dimension EXL (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), and ABL 875 FLEX analyzer by Radiometer (Copenhagen, Denmark). For the Dimension EXL analyzer, the measurement range was 0.0–20.0 mg/dL (0.0–8.22 mmol/L), and the precision was high (coefficient of variation (CV) 1.7–1.9%). For the Cobas 702 analyzer, the measurement range was 0.10–2.0 mmol/L (0.243–4.86 mg/dL), and the precision was also high (coefficient of variation (CV) 0.7–1.3%).

Statistical Analysis was performed using Microsoft Office Excel 2019 and Statsoft Statistica 13.3. The tests used were: a *t*-Student test, Mann–Whitney test, ANOVA test, Chi-squared test, and Spearman's correlation coefficient. The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of the result distribution. A *p*-value < 0.05 was considered as statistically significant.

3. Results

The mean age of the patients included in the study was 55.7 ± 16.2 years, and 20 of them (41%) were female. The majority of the study group (80%, *n* = 39) consisted of patients operated on for various reasons (heart or aortic defect, cancer, organ transplant, multi-site trauma). The rest (20%, *n* = 10) consisted of patients that needed packed RBCs transfusion due to severe anemia or bleeding. Only 10% (*n* = 5) of the study group did not have chronic illnesses, and 27% (*n* = 13) of the patients died. For basic information on the patients, see Table 1.

Preoperative magnesium concentration abnormalities, although present in 15 patients (31%), were not severe. Patients with hypomagnesemia (*n* = 7, 14%) had a mean serum magnesium concentration of 0.67 ± 0.03 mmol/L, while patients with hypermagnesemia (*n* = 8, 16%) had one of 1.06 ± 0.05 mmol/L.

The influence of factors that could potentially affect magnesium homeostasis such as undergoing a surgical procedure, comorbidities, drugs administered intravenously, and dialysis on the serum magnesium concentration was analyzed. Statistically significant associations were found only for sedatives and antidiuretics administration. The mean serum magnesium concentration was higher in patients who received sedatives (respectively, 1.07 vs. 0.98, *p* < 0.05, and 1.11 vs. 1.02, *p* < 0.05) as well as in patients who received diuretics (1.105 vs. 1.00, *p* < 0.05, 1.15 vs. 1.04, *p* < 0.05). The results are summarized in Table 2.

Table 1. Basic information regarding patients, serum magnesium concentration, and transfused packed RBCs in the study group.

No.	Reason for Hospitalization	Drugs Administered Intravenously during Hospitalization	Dialysis	Chronic Diseases	Survival	Preoperative Mg Concentration	24 h Postoperative Mg Concentration	48 h Postoperative Mg Concentration	RBCs Approximate Volume [mL]	The Mean Intracellular Concentration in Transfused RBCs
1	Multi-site trauma	Propofol, sufentanil, tazocin	No	Alcohol dependence syndrome	Yes	0.83	1.07	1.04	2600	1.325
2	Tight aortic stenosis	Biotraxon, lenovor, amiodarone, furosemide	No	Hypertension	Yes	0.88	1.08	1.11	2350	0.85
3	Severe vitamin B ₁₂ deficiency anemia	-	Yes	p-ANCA systemic vasculitis, hypertension, chronic kidney disease	Yes	0.95	1.01	1.1	2950	1.424
4	Hemorrhage of the digestive tract	Midanium, norepinephrine, adrenalin	Yes	Alcohol dependence syndrome	No	0.96	1.07	1.09	2600	1.34
5	Laparotomy due to disseminated cancer	Levonor, morphine, furosemide, meronem	No	Nonalcoholic steatohepatitis, portal hypertension, hepatic encephalopathy, t2 diabetes mellitus, hypertension, obesity	Yes	0.78	0.83	0.94	2350	0.62
6	Liver transplant	No data	No data	Inflammatory bowel disease, hypothyroidism	Yes	0.81	0.99	0.82	2950	1.028
7	Liver retransplantation	Metronidazole	Yes	Renal failure, recurrent cholangitis	Yes	0.71	0.82	0.89	2600	0.55
8	Severe aortic stenosis	Furosemide, insulin, tramadol, propofol, sufentanil	No	No	Yes	0.77	1.08	1.14	2350	1.705
9	Ascending aortic aneurysm	Biofazolin, propofol, sulfentanyl, furosemide	No	Hypertension	Yes	1.15	1.42	1.4	2950	1.59333

Table 1. Cont.

No.	Reason for Hospitalization	Drugs Administered Intravenously during Hospitalization	Dialysis	Chronic Diseases	Survival	Preoperative Mg Concentration	24 h Postoperative Mg Concentration	48 h Postoperative Mg Concentration	RBCs Approximate Volume [mL]	The Mean Intracellular Concentration in Transfused RBCs
10	Insufficiency of the main artery valve	Adrenaline, norepinephrine, dobutamine, levosimendan, propofol, midazolam, sufentanil, morphine, furosemide, heparin, coradrone, lignocaine, biotraxone, antithrombin III, PPI	No	Heart failure, ascending aortic aneurysm, permanent atrial fibrillation, hypertension	No	0.99	1.09	1.12	2350	1.525
11	Aortic valve disease and coronary artery disease	Propofol, sulfentanil, furosemide, ebrantil	No	Hypertension, hyperlipidemia, t2 diabetes mellitus, COPD, heart failure	Yes	0.88	0.99	1.04	2350	1.16
12	Liver transplantation	Unfractionated heparin	No	No data	Yes	0.87	0.85	0.83	2600	1.74
13	Replacement of the aortic valve with the ascending aorta	Propofol, sulfentanil, levonor, dobutamine	No	Aortic regurgitation, ischemic heart disease, heart failure, hypertension, thyroid nodular goiter	No	0.82	1.06	1.14	2350	0.86
14	Bleeding from esophageal varices	Terlipressin, PPI, K supplementation, insulin	No	Liver failure, pancreatic head tumor infiltrating the bile ducts	Yes	0.83	1.1	1.04	2350	1.475
15	Severe iron deficiency anemia	Clonazepam, furosemide	No	Severe microcytic anemia, hypertension, atherosclerosis	Yes	1.03	1.11	1.08	2400	1.58
16	Sideropenic anemia caused by recurrent bleeding from hemorrhoids	-	No	Hypothyroidism	Yes	0.9	1.02	0.98	2350	1.72

Table 1. Cont.

No.	Reason for Hospitalization	Drugs Administered Intravenously during Hospitalization	Dialysis	Chronic Diseases	Survival	Preoperative Mg Concentration	24 h Postoperative Mg Concentration	48 h Postoperative Mg Concentration	RBCs Approximate Volume [mL]	The Mean Intracellular Concentration in Transfused RBCs
17	Alcoholic cirrhosis of the liver	Norepinephrine, anti-encephalopathic drugs, antibiotic, propofol, sufentanil	No	Alcohol dependence syndrome, esophageal varices	No	0.96	0.99	1.07	2350	1.38
18	Abdominal pain after subtotal gastrectomy for gastric adenoma	Propofol, sufentanil, antibiotic, furosemide, norepinephrine	No	Hypothyroidism, diverticular disease	No	0.76	1.31	1.2	2350	1.8
19	Dissecting aneurysm of the main artery	Propofol, morphine, noradrenaline, epinephrine, glypressin, polfilin, meronem, vancomycin	Yes	Loeys–Dietz syndrome, hypertension, asthma	No	0.81	1.04	1.1	2950	1.476
20	Pancreatic cancer disseminated	Hydrocortisone, clemastine	No	No	Yes	0.98	-	1.21	2350	0.585
21	Dissection of the ascending aorta	Tramadol, trifax, biofazolin	No	Hypertension, aortic regurgitation, hypothyroidism	Yes	1.04	1.18	1.32	2350	0.605
22	Iron deficiency anemia	Venofer	No	Hypertension	Yes	1.01	-	1.18	2400	1.04
23	Decompensated liver cirrhosis	-	No	Ovarian cancer, portal vein thrombosis, hemorrhoids, depression	Yes	0.68	0.88	0.72	2350	1.23
24	Severe nosebleed after the completion of chemotherapy for sarcoma of the hip	-	No	Hypothyroidism	Yes	0.98	1.03	0.88	2350	1.425

Table 1. Cont.

No.	Reason for Hospitalization	Drugs Administered Intravenously during Hospitalization	Dialysis	Chronic Diseases	Survival	Preoperative Mg Concentration	24 h Postoperative Mg Concentration	48 h Postoperative Mg Concentration	RBCs Approximate Volume [mL]	The Mean Intracellular Concentration in Transfused RBCs
25	Mitral valve defect	Vancomycin, cordarone, concor cor amiodarone, trifas	No	Heart failure, ventricular arrhythmias, dyslipidemia,	Yes	0.93	0.95	1.0	2350	0.97
26	Cerebellar tumor	Tazocin, vancomycin, ceftriaxone, amikacin, analgesics	No	Hypertension, gastroesophageal reflux	No	1.04	1.08	-	2400	1.265
27	Alcoholic cirrhosis of the liver	Vancomycin, analgesics, anti-encephalopathic drugs, anti-coagulants	No	CKD	Yes	0.75	0.83	0.91	2350	0.985
28	Progressive liver damage	Propofol, norepinephrine, fluconazole	Yes	No	No	0.71	1.05	0.98	2950	1.46
29	Iron and vitamin B ₁₂ deficiency anemia	-	No	Hypertension, hyperlipidemia, impaired fasting glucose	Yes	0.85	1.01	0.92	2350	0.855
30	Hepatic failure in the course of PBC	Diuretics, norepinephrine	No	Pancreatic tail cyst, kidney cysts	Yes	0.87	1.21	1.21	2950	0.828
31	Liver transplant for secondary biliary cirrhosis	Diuretics, norepinephrine	No	No data	Yes	1.08	1.19	1.33	2950	0.872
32	Multiple myeloma, kappa light chain disease, ISS 3, D-S IIIB	-	Yes	Hypertension, CDK	Yes	0.88	1.04	0.87	2950	0.724
33	Inflammation of the bile ducts	Morphine, midanium, norepinephrine	No	Ulcerative colitis in remission	Yes	0.91	1.17	1.08	2950	0.888
34	Liver transplantation due to HCV infection	Sufentanil	No	Hypertension	Yes	0.85	0.98	1.07	2600	0.825

Table 1. Cont.

No.	Reason for Hospitalization	Drugs Administered Intravenously during Hospitalization	Dialysis	Chronic Diseases	Survival	Preoperative Mg Concentration	24 h Postoperative Mg Concentration	48 h Postoperative Mg Concentration	RBCs Approximate Volume [mL]	The Mean Intracellular Concentration in Transfused RBCs
35	Severe symptoms of cholestasis	Proton-pump inhibitors	No	Heart failure, hepatic steatosis and failure, hypertension	Yes	0.63	0.71	1.05	2950	0.83667
36	Liver transplantation	No data	No data	No data	Yes	0.64	0.88	1.1	2600	0.9
37	Liver transplantation	Prograph, Augmentin MFF, prednisolone	No	T2 diabetes mellitus, thrombosis of the portal system	Yes	0.79	0.84	1.03	2600	0.928
38	Left lung nodule biopsy	-	No	Hypertension, diverticular disease, nephrolithiasis, atherosclerosis,	Yes	1.03	0.98	1.09	2350	0.908
39	Liver transplantation	Vancomycin, analgesics, anti-encephalopathic drugs, anti-coagulants	No	Renal failure, ascites, hemorrhagic diathesis	Yes	0.88	0.91	0.99	2600	0.772
40	Progressive liver damage	Propofol, norepinephrine, fluconazole	Yes	No	No	0.97	0.91	1.04	2950	0.9075
41	Pulmonary embolism	-	No	Extensive ulceration of the duodenal bulb, gastric hernia, liver cyst, diverticular disease	No	0.98	1.07	1.11	2350	0.744
42	Liver transplantation due to toxic damage	Sufentanil, midazolam, norepinephrine, colistin,	Yes	No data	No	1.0	1.2	1.15	2600	0.76
43	Primary sclerosing cholangitis and chronic liver failure	Analgesics, norepinephrine	No	Kidney failure	No	1.09	1.16	1.24	2950	0.893

Table 1. Cont.

No.	Reason for Hospitalization	Drugs Administered Intravenously during Hospitalization	Dialysis	Chronic Diseases	Survival	Preoperative Mg Concentration	24 h Postoperative Mg Concentration	48 h Postoperative Mg Concentration	RBCs Approximate Volume [mL]	The Mean Intracellular Concentration in Transfused RBCs
44	Liver transplant	Analgesics	No	Esophageal varices, anemia, chronic pancreatitis, hypertension, diabetes mellitus	Yes	0.82	1.07	1.14	2950	1.07
45	Rectal perforation	Analgesics	No	Cirrhosis	Yes	0.83	1.07	1.09	2950	0.793
46	Acute kidney injury and tacrolimus poisoning	Diuretics, meropenem, diflucan	Yes	Depression, acute renal failure, hypertension, alcohol dependence syndrome	Yes	0.8	0.98	1.15	2950	0.75
47	Cirrhosis and primary sclerosing cholangitis	Pressor amines	Yes	Esophageal varices, Graves' disease	Yes	0.64	0.78	0.82	2950	0.723
48	Inflammation and deterioration of kidney function	Tacrolimus, pressor amines, propofol	Yes	No	No	0.88	1.28	1.31	2600	0.873
49	Hepatic encephalopathy	-	No	Portal hypertension, splenomegaly, thrombocytopenia, chronic pancreatitis, diabetes mellitus	Yes	0.67	0.89	0.68	2350	0.572

Table 2. The association between the presence of factors potentially affecting magnesium homeostasis and the serum magnesium concentration preoperatively, 24 h postoperatively, and 48 h postoperatively.

Factors Potentially Affecting Magnesium Homeostasis	Preoperatively	24 h Postoperatively	48 h Postoperatively
Surgery	$p = 0.29$	$p = 0.88$	$p = 0.09$
Comorbidities	$p = 0.11$	$p = 0.99$	$p = 0.88$
Intravenous administration of sedatives	$p = 0.55$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Intravenous administration of diuretics	$p = 0.11$	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Intravenous administration of antimicrobials	$p = 0.57$	$p = 0.6$	$p = 0.43$
Dialysis	$p = 0.13$	$p = 0.65$	$p = 0.78$

The mean preoperative serum magnesium concentration was significantly lower than 24 h postoperative (0.87 ± 0.13 vs. 1.02 ± 0.14 , $p < 0.00001$) and 48 h postoperative (0.87 ± 0.13 vs. 1.06 ± 0.15 , $p < 0.00001$) values (Figure 1A,B). There was a strong correlation between the postoperative serum magnesium concentration and the volume of transfused packed RBCs ($R = 0.66$, $p < 0.05$).

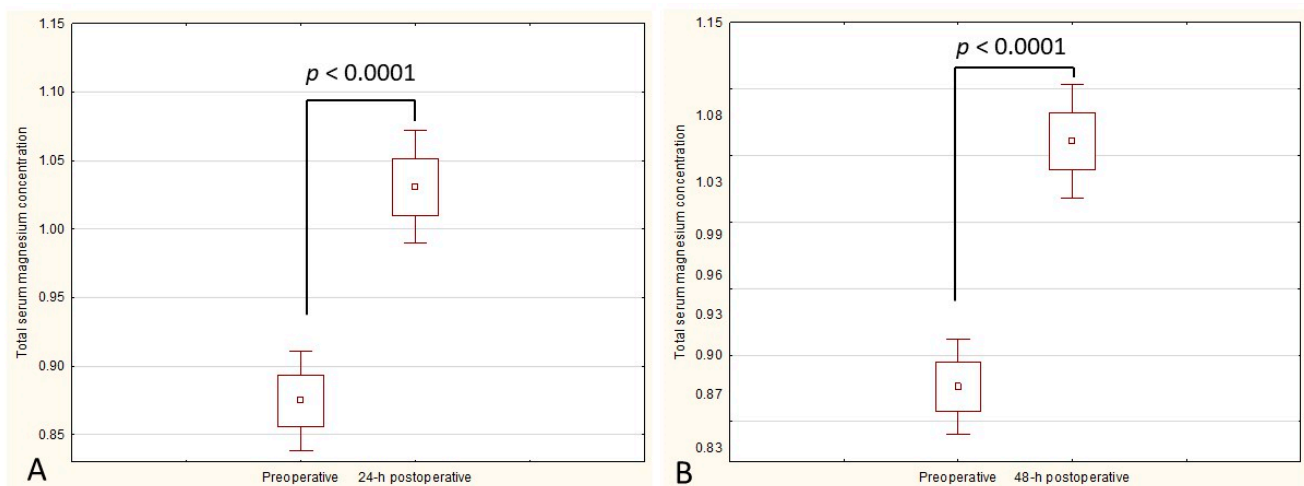


Figure 1. (A) The difference in the total serum magnesium concentration between preoperative and 24 h postoperative values ($p < 0.00001$). (B) The difference in the total serum magnesium concentration between preoperative and 48 h postoperative values ($p < 0.00001$).

Moreover, the incidence of hypermagnesemia increased significantly after a blood transfusion from 16% ($n = 8$) of the study group up to 57% ($n = 28$) 24 h postoperatively and 67% ($n = 33$) 48 h postoperatively (Figure 2).

There was no association between the preoperative serum magnesium concentration and the outcome ($p = 0.13$). However, there were statistically significant associations between the 24 h and 48 h postoperative serum magnesium concentrations and the outcome. In both cases, patients who died had higher serum magnesium concentrations (Figure 3A). Moreover, hypermagnesemia 24 h and 48 h postoperatively was found significantly more often in patients who died (Figure 3B,C).

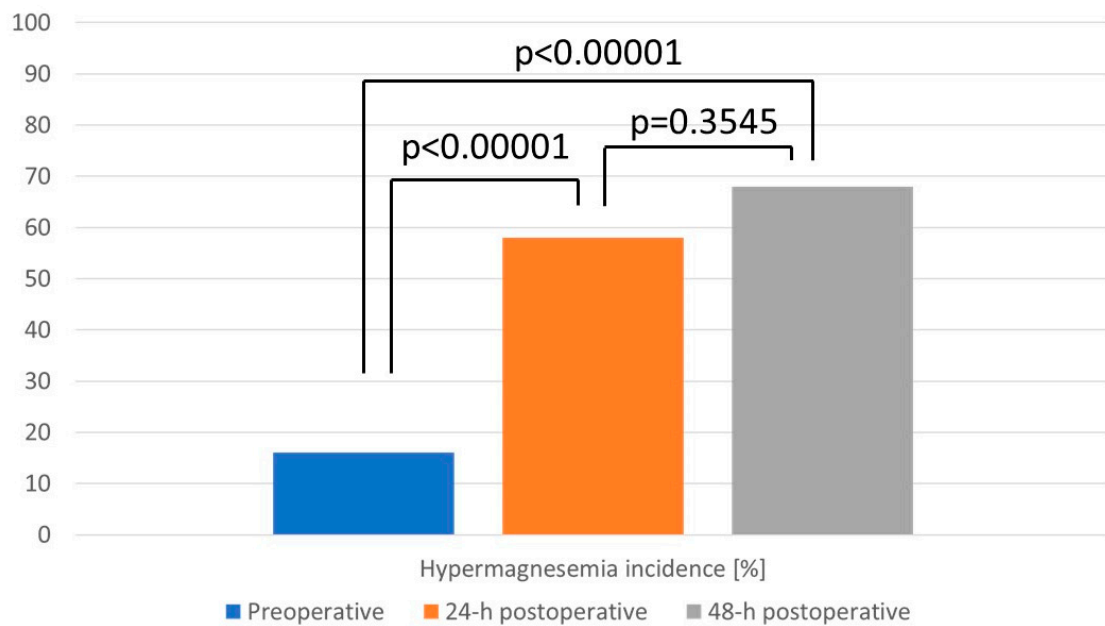


Figure 2. Differences in the hypermagnesemia incidence before the massive transfusion and 24 h and 48 h postoperatively.

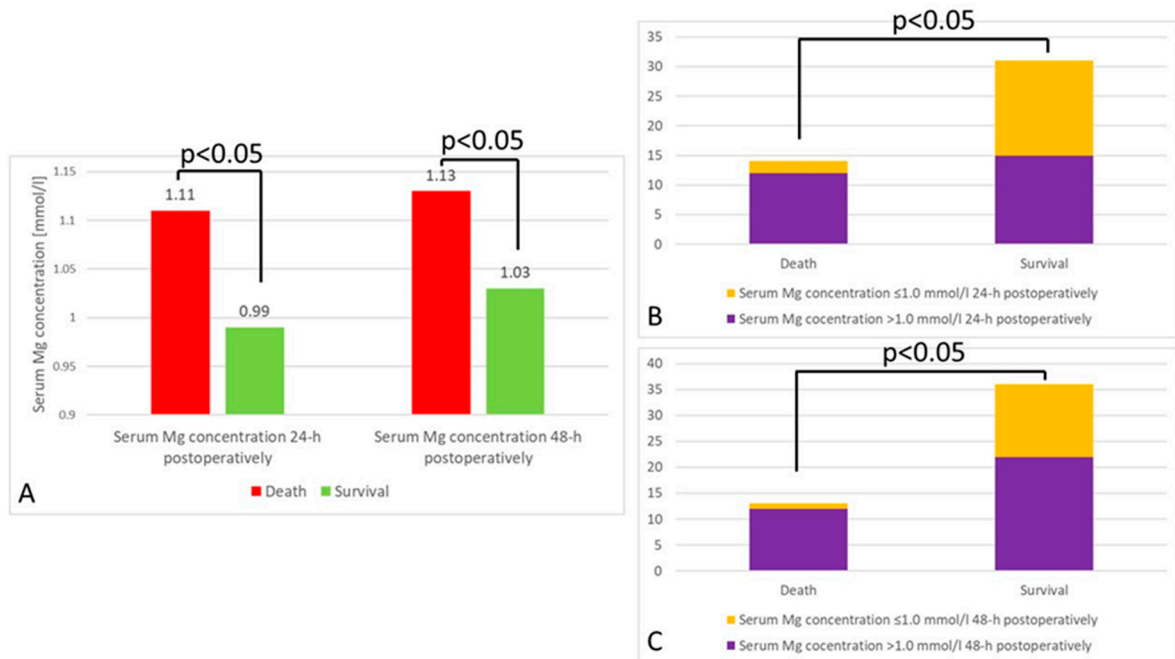


Figure 3. (A) Mean serum magnesium concentration depending on the outcome 24 h and 48 h postoperatively ($p < 0.05$). (B) The difference in hypermagnesemia prevalence between patients who died and survived 24 h postoperatively ($p < 0.05$). (C) The difference in hypermagnesemia prevalence between patients who died and survived 48 h postoperatively ($p < 0.05$).

As kidney function influences the serum magnesium concentration, data on the creatinine and eGFR of patients included in the study were collected. Increased creatinine levels were common, occurring in 60% of the female patients ($n = 12$), with a median of 1.40 (0.94, 4.49) mg/dL, and in 59% of male patients ($n = 17$), with a median of 1.86 (1.17, 4.02) mg/dL. However, there was no statistically significant association with sex ($p = 0.24$). Since only a few patients bleeding at admission were reported, an increased creatinine concentration in the majority of the patients was not associated with hypovolemia.

Despite the increased creatinine levels among the patients included in the study, the majority of our study group (84%, $n = 41$) had an eGFR in a range of one to three stages of CKD, and only one-fifth ($n = 8$) had advanced CKD (stages 4–5).

However, there was a statistically significant average negative correlation between the preoperative magnesium concentration and eGFR ($R = -0.34$, $p < 0.05$). On the other hand, there was no statistically significant correlation between the preoperative magnesium and creatinine concentrations ($R = 0.26$, $p = 0.07$). Furthermore, no statistically significant correlation was found between either the total serum magnesium concentration 24 h postoperatively and creatinine ($R = 0.24$, $p = 0.1077$) or eGFR ($R = -0.24$, $p = 0.1$), nor was there one between the serum magnesium concentration 48 h postoperatively and creatinine ($R = 0.26$, $p = 0.79$) or eGFR ($R = -0.28$, $p = 0.55$).

There was also no statistically significant difference in the mean preoperative, 24 h, and 48 h postoperative serum magnesium concentrations between the CKD stages, respectively ($p = 0.68$, $p = 0.0675$, $p = 0.0538$). Among patients that had an abnormal preoperative serum magnesium concentration and advanced CKD with an eGFR lower than 29 (stages four to five), only one had hypermagnesemia.

The intracellular magnesium concentration was measured in 231 packed RBC samples. The median intracellular magnesium concentration in packed RBCs was 0.91 (0.55–1.8) mmol/L, which is below the reference values of 1.65–2.65 mmol/L (18), whereas the mean magnesium concentration in the preservative fluid was 0.214 ± 0.036 mmol/L. Magnesium levels below the reference values range were found in 198 (86%) samples, with a median concentration of 0.9 (0.24–1.62) mmol/L; normomagnesemia was found in 32 (14%) samples, with a median concentration of 1.95 (1.66–2.4) mmol/L. There were no samples with hypermagnesemia.

No correlation between the mean intracellular magnesium concentration in transfused RBCs and the change in the serum magnesium concentration 24 h ($R = 0.24$, $p = 0.1$) and 48 h ($R = 0.008$, $p = 0.95$) (Spearman's correlation coefficient) postoperatively was found.

To confirm that the observed changes in the serum magnesium concentration were not due to noninfectious transfusion-associated adverse events, potassium levels preoperatively and 24 h postoperatively were also analyzed. The mean potassium concentration in our study group was 3.98 ± 0.6 mmol/L preoperatively and 4.47 ± 0.67 mmol/L 24 h postoperatively. The hypokalemia prevalence decreased postoperatively from 22% ($n = 11$) to 12% ($n = 6$) of the study group, whereas the hyperkalemia prevalence increased from 2% ($n = 1$) to 20% ($n = 10$) of the enrolled patients. Out of those patients, 10 had hypermagnesemia. There was no association between hypermagnesemia occurrence and serum potassium concentration either 24 h postoperatively ($p = 0.18$) or 48 h postoperatively ($p = 0.36$).

4. Discussion

In our study, preoperative serum magnesium concentration disturbances were found in 31% of patients, with hypermagnesemia being more common than hypomagnesemia—16% and 14% of patients, respectively. Hypermagnesemia, although thought to be rare, is a condition with an incidence of 1.78–10% in the hospital population [31,32]. However, it seems to be substantially more frequent in the ICU department, with the incidence reaching 39.8% [33]. On the other hand, hypomagnesemia is usually found in a larger proportion of hospitalized patients, 8.43–15%, which is in line with the incidence observed in our study group [31,32].

Maintaining magnesium homeostasis requires shifts of magnesium ions between the intracellular and extracellular spaces [34]. Serum magnesium levels are also tightly regulated by kidneys, intestines, and bones [33]. However, in critically ill patients, neither regulatory mechanisms nor insulin supply function properly. Additionally, organ dysfunctions are frequent [34]. Improper kidney function is one of the main causes of dysmagnesemia. Renal wasting results in hypomagnesemia, and decreased glomerular filtration causes hypermagnesemia. The latter can also be a result of cell and tissue damage,

sepsis, hypothyroidism, Addison's disease, or lithium treatment [33]. The former can be caused by gastrointestinal abnormalities or medicines, such as loop diuretics, thiazides, cisplatin, or proton pump inhibitors [8].

Although 90% of our study group was treated for chronic illnesses before hospitalization (the aforementioned diseases associated with a higher incidence of magnesium homeostasis disorders, among others), there was no association between the presence of comorbidities and the mean serum magnesium concentration at any time of the hospitalization. However, the serum magnesium concentration seems to be a better tool for observing sudden changes in the body than for the assessment of its magnesium status [12]. However, there were associations between the 24 h and 48 h postoperative serum magnesium concentrations and sedatives and diuretics intravenous administration. In both cases, patients who received medications had higher serum magnesium concentrations. Based on the literature data, sedative drugs do not affect magnesium homeostasis; however, not every patient in our study group received a sedative drug. Therefore, the study group may be too small to draw valid conclusions from this observation [35–37]. As for loop diuretics, e.g., furosemide, which was most commonly administered to patients in our study group, their use was also associated with an increased serum magnesium concentration in a study by Kieboom et al. [38].

There was no significant difference in the serum magnesium concentration between patients that were operated on and those that had massive RBCs transfusion administered because of other reasons. This is contrary to the observations of other researchers, who reported a decrease in serum magnesium concentrations after surgeries [8,15].

In our study group, 46% of patients had an eGFR of 60 or more, which can already mean CKD stage 1 (90–60 mL/min/1.73 m²) but is still associated with proper kidney function [39]. Furthermore, another 36% had CKD stage 3, and at this stage, compensatory mechanisms should maintain a normal serum magnesium concentration [10,40]. Among patients with advanced CKD (eGFR < 30), only one had hypermagnesemia, and no one had hypomagnesemia. Additionally, we did not find statistically significant differences in the serum magnesium concentration between patients at different stages of CKD, which is contrary to the results of Coburn et al. [41]. However, advanced CKD was not common in our study group, so we can only state that decreased glomerular filtration was not associated with an increased pre- or postoperative serum magnesium concentration in our study. Although around 60% of enrolled patients had increased creatinine levels, it is not the best indicator of kidney function, as an elevated creatinine concentration can be caused by a diet rich in animal protein, large muscle mass, and some medicaments [39]. Additionally, in most patients from our study group, the abnormal serum magnesium levels did not develop until post-transfusion.

Massive blood transfusion resulted in a significantly elevated incidence of hypermagnesemia both 24 h and 48 h postoperatively ($p < 0.00001$). Furthermore, there was a strong correlation between the volume of transfused packed RBCs and the serum magnesium concentration ($R = 0.66$, $p < 0.05$). This result is in stark contrast to those obtained by other researchers, who found a significant reduction in the concentration of magnesium in the serum of patients after blood transfusion [24,25]. Moreover, elevated magnesium levels were associated with the outcome. In our study, patients who died had significantly higher serum concentrations of magnesium both 24 h and 48 h postoperatively. Moreover, hypermagnesemia was more common in patients who died. This is in line with our earlier studies' results but also with other researchers' observations [11,33,42–44].

One plausible explanation is that the increased postoperative serum magnesium concentration was a result of hemolysis, as it would release magnesium ions. Hemolytic transfusion reactions are listed among noninfectious transfusion complications [45]. Acute hemolysis is always caused by an immune reaction and happens within 24 h of transfusion. However, it is a rather rare complication with an incidence of 1 to 5 per 50,000 transfusions. In our study group, hypermagnesemia affected 57% of patients 24 h postoperatively and 67% of patients 48 h postoperatively [46]. Acute complications associated with massive

blood transfusion also include hypo- and hyperkalemia [2]. However, those disturbances were not common, as hypokalemia was found in 12% and hyperkalemia was found in 20% of the patients. Notwithstanding, hemolysis may be caused by other factors, such as fluid warmers [47]. The warming of fluids during transfusion is a procedure performed in order to avoid hypothermia, another blood transfusion complication. Blood warming is generally safe and causes only mild hemolysis, with no clinical impact on the patients [47]. Moreover, it would explain why the serum magnesium concentration increased postoperatively, even though hypomagnesemia was found in 86% of packed red cells.

An intracellular magnesium concentration below the reference values range is an indicator of a low body magnesium status [14]. Although it was believed for years that the intracellular magnesium concentration is stable, it is now known that the concentration of magnesium inside the cells can be influenced by hormones and other factors and even due to a decreased concentration in the blood serum, which causes the displacement of ions from the intracellular to the extracellular space [23,48]. While hypomagnesemia in RBCs can be a result of the low body magnesium status of a donor, it can also be caused by *ex vivo* changes due to the production process and storage [49]—for example, the usage of anticoagulants and additional solutions that extend the durability of the preparation [5]. All of those currently in use have an acidic pH (~5.6–5.8), whereas the physiological pH of blood is 7.3. During the first days of storage, the buffering capacity of the RBC allows them to adjust the pH, but it does not last for long. The pH of RBC increases gradually to approximately 6.5 after 6 weeks of storage [50]. This lower pH value alters the generation of adenosine 5'-triphosphate (ATP), vital for RBC's survival, and 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG), needed for oxygen transportation. Furthermore, RBCs' biochemistry changes in this altered environment, including mechanisms of ion and osmotic channels [51]. Another issue is that RBCs' susceptibility to storage-related damage may be linked to a donor. Lifestyle components, like physical activity, diet, alcohol consumption, and smoking, but also age and sex, influence the RBCs quality [52–55].

Among the measures used to assess the RBCs quality, the main focus is on the refrigerator temperature, residual leucocyte counts, and visible hemolysis. Biochemical ones, like ATP, 2,3-DGP, potassium, and calcium levels, also have such applications but are not so widely used, as they require more specialized methods of measurement and do not reflect all storage-related changes [56]. On the other hand, the magnesium concentration in blood products is not measured at all. For that reason, the comparison of the obtained results with those of other researchers is not possible. However, if the mean magnesium concentration in the preservative fluid was 0.214 ± 0.036 mmol/L, magnesium ions probably had not shifted from the intracellular to the extracellular space, and the reason for hypomagnesemia in transfused RBCs could be the hypomagnesemia of the donors.

Hypomagnesemia in healthy people, as blood donors must be, is usually a result of an inadequate magnesium intake [57]. This can be partly explained by the fact that soils are less rich in this mineral, and therefore, the magnesium content of agricultural produce is lower than it used to be. In addition, some magnesium is lost through food processing, which makes it difficult to meet the demand for this mineral [58]. Another factor that could be the cause of common hypomagnesemia in healthy people who decided to donate blood is stress [59]. There is a concept of a magnesium and stress vicious circle, in which stress causes increased magnesium loss and, as a result, its deficiency, which in turn negatively impacts the body's response to stressors [60]. This theory fits the fact that magnesium deficiency and stress affect an increasing part of developed societies, and the symptoms of both of these conditions are very similar, including fatigue, irritability, gastrointestinal disorders, and headaches [59]. However, the diagnosis of this disorder may be a matter of the cut-off points used, as there is still some uncertainty about the values that should be adopted when trying to assess the magnesium concentration in RBCs [23].

The lack of a correlation between the mean magnesium concentration in transfused RBCs and the change in the serum magnesium concentration 24 h and 48 h postoperatively could be a result of mild hemolysis, which is suspected to be the reason for the postopera-

tively increased serum magnesium concentration. The release of intracellular magnesium cations could temporarily increase the concentration of this mineral in the serum and mask the effect of mostly hypomagnesemic transfused red blood cells.

The study has certain strengths that are worth mentioning. First, to our knowledge, it is the first study to assess changes in the serum magnesium concentration after transfusion while assessing the magnesium concentration in packed RBCs that were used for transfusion at the same time. Second, there are limited data on abnormal intracellular concentrations of magnesium in healthy people, and our results might shed some light on this matter.

5. Conclusions

Massive blood transfusions significantly affect the serum magnesium concentration; however, it may rather be a result of mild hemolysis than an influence of the intracellular magnesium concentration in packed red cells. The postoperative serum magnesium concentration was higher, and hypermagnesemia was significantly more prevalent in patients who died. Therefore, it might be a parameter that should be monitored in patients after massive transfusions. Despite the common intracellular deficit of magnesium in packed red blood cells, its concentration does not influence magnesium levels in the extracellular fluid of transfused patients.

Author Contributions: Conceptualization, O.C.; methodology, O.C. and J.M.; software, M.M.-G. and J.M.; validation, M.M.-G. and O.C.; formal analysis, J.M.; investigation, J.M., M.M.-G., K.P., G.G. and D.K.; resources, O.C. and M.M.-G.; data curation, O.C.; writing—original draft preparation, J.M.; writing—review and editing, M.M.-G., K.P., G.G., D.K. and O.C.; visualization, J.M. and O.C.; supervision, O.C.; project administration, J.M., O.C. and M.M.-G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable due to the study's retrospective nature.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical reasons.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Abuzeid, A.M.; O'keeffe, T. Review of massive transfusion protocols in the injured, bleeding patient. *Curr. Opin. Crit. Care* **2019**, *25*, 661–667. [CrossRef]
2. Sihler, K.C.; Napolitano, L.M. Complications of Massive Transfusion. *Chest* **2010**, *137*, 209–220. [CrossRef] [PubMed]
3. Hayter, M.A.; Pavenski, K.; Baker, J. Massive transfusion in the trauma patient: Continuing Professional Development. *Can. J. Anaesth.* **2012**, *59*, 1130–1145. [PubMed]
4. Ahmed, F.; Mohammed, A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte—A Review on Hypomagnesemia. *Med. Sci.* **2019**, *7*, 56.
5. Lei, C.; Xiong, L.Z. Perioperative Red Blood Cell Transfusion: What We Do Not Know. *Chin. Med. J.* **2015**, *128*, 2383–2386. [CrossRef]
6. Cross, A.R. Additives and Anticoagulants. Available online: <https://www.lifeblood.com.au/health-professionals/products/additives-anticoagulants> (accessed on 1 June 2022).
7. Bazzano, G.; Galazzi, A.; Giusti, G.D.; Panigada, M.; Laquintana, D. The Order of Draw during Blood Collection: A Systematic Literature Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 1568. [CrossRef] [PubMed]
8. Hansen, B.-A.; Bruserud, Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients. *J. Intensive Care* **2018**, *6*, 21. [CrossRef] [PubMed]
9. Blaine, J.; Chonchol, M.; Levi, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2015**, *10*, 1257–1272. [CrossRef]
10. van de Wal-Visscher, E.R.; Kooman, J.P.; van der Sande, F.M. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Should We Care? *Blood Purif.* **2018**, *45*, 173–178. [CrossRef]
11. Tan, L.; Xu, Q.; Li, C.; Liu, J.; Shi, R. High-Normal Serum Magnesium and Hypermagnesemia Are Associated with Increased 30-Day In-Hospital Mortality: A Retrospective Cohort Study. *Front. Cardiovasc. Med.* **2021**, *8*, 625133.
12. Jahnen-Dechent, W.; Ketteler, M. Magnesium basics. *Clin. Kidney J.* **2012**, *5* (Suppl. S1), i3–i14. [CrossRef] [PubMed]

13. Fairley, J.; Glassford, N.J.; Zhang, L.; Bellomo, R. Magnesium status and magnesium therapy in critically ill patients: A systematic review. *J. Crit. Care* **2015**, *30*, 1349–1358. [[PubMed](#)]
14. Bellomo, R.; Mårtensson, J.; Eastwood, G.M. Metabolic and electrolyte disturbance after cardiac arrest: How to deal with it. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **2015**, *29*, 471–484. [[PubMed](#)]
15. Nakayama, T.; Umehara, K.; Shirozu, K.; Sumie, M.; Karashima, Y.; Higashi, M.; Yamaura, K. Association between ionized magnesium and postoperative shivering. *J. Anesth.* **2021**, *35*, 412–419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ram, E.; Lavee, J.; Shechter, M.; Kogan, A.; Maor, E.; Asher, E.; Freimark, D.; Klempfner, R.; Peled, Y. Relation of Low Serum Magnesium to Mortality and Cardiac Allograft Vasculopathy Following Heart Transplantation. *Am. J. Cardiol.* **2020**, *125*, 1517–1523. [[CrossRef](#)]
17. Lameris, A.L.; Monnens, L.A.; Bindels, R.J.; Hoenderop, J.G.J. Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. *Clin. Sci.* **2012**, *123*, 1–14. [[CrossRef](#)]
18. Liamis, G.; Hoorn, E.J.; Florentin, M.; Milionis, H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol. Res. Perspect.* **2021**, *9*, e00829. [[CrossRef](#)]
19. Brain, M.; Anderson, M.; Parkes, S.; Fowler, P. Magnesium flux during continuous venovenous haemodiafiltration with heparin and citrate anticoagulation. *Crit. Care Resusc. J. Australas. Acad. Crit. Care Med.* **2012**, *14*, 274–282.
20. Koška, A.; Kowalik, M.M.; Lango-Maziarz, A.; Karolak, W.; Jagielak, D.; Lango, R. Ionic homeostasis, acid-base balance and the risk of citrate accumulation in patients after cardiovascular surgery treated with continuous veno-venous haemofiltration with post-dilution regional citrate anticoagulation—An observational case-control study. *Acta. Biochim. Pol.* **2021**, *68*, 695–704.
21. Ismail, A.A.A.; Ismail, Y.; Ismail, A.A. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *Qjm* **2018**, *111*, 759–763. [[CrossRef](#)]
22. Gröber, U.; Schmidt, J.; Kisters, K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* **2015**, *7*, 8199–8226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Razzaque, M.S. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients* **2018**, *10*, 1863. [[PubMed](#)]
24. Chrun, L.R.; João, P.R.D. Hypomagnesemia after spinal fusion. *J. Pediatr.* **2012**, *88*, 227–232. [[CrossRef](#)]
25. Lanzinger, M.J.; Moretti, E.W.; Wilderman, R.F.; El-Moalem, E.H.; Toffaletti, J.G.; Moon, E.R. The relationship between ionized and total serum magnesium concentrations during abdominal surgery. *J. Clin. Anesth.* **2003**, *15*, 245–249.
26. Moren, A.M.; Hampton, D.M.; Diggs, B.; Kiraly, L.; Fox, E.E.; Holcomb, J.B.; Rahbar, M.H.; Brasel, K.J.; Cohen, M.J.; Bulger, E.M.; et al. Recursive partitioning identifies greater than 4 U of packed red blood cells per hour as an improved massive transfusion definition. *J. Trauma Acute Care Surg.* **2015**, *79*, 920–924.
27. Lin, V.S.; Sun, E.; Yau, S.; Abeyakoon, C.; Seamer, G.; Bhopal, S.; Tucker, H.; Doree, C.; Brunskill, S.J.; McQuilten, Z.K.; et al. Definitions of massive transfusion in adults with critical bleeding: A systematic review. *Crit. Care* **2023**, *27*, 265.
28. Costello, R.B.; Nielsen, F. Interpreting magnesium status to enhance clinical care: Key indicators. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2017**, *20*, 504–511. [[CrossRef](#)]
29. Delanaye, P.; Cavalier, E.; Pottel, H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron* **2017**, *136*, 302–308. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Hill, N.R.; Fatoba, S.T.; Oke, J.L.; Hirst, J.A.; O’Callaghan, C.A.; Lasserson, D.S.; Hobbs, F.D.R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0158765.
31. Catalano, A.; Bellone, F.; Chilà, D.; Loddo, S.; Morabito, N.; Basile, G.; Benvenga, S.; Corica, F. Rates of hypomagnesemia and hypermagnesemia in medical settings. *Magnes. Res.* **2021**, *34*, 1–8.
32. Cheungpasitporn, W.; Thongprayoon, C.; Chewcharat, A.; Petnak, T.; Mao, M.A.; Davis, P.W.; Bathini, T.; Vallabhajosyula, S.; Qureshi, F.; Erickson, S.B. Hospital-Acquired Dymagnesemia and In-Hospital Mortality. *Med. Sci.* **2020**, *8*, 37. [[CrossRef](#)]
33. Broman, M.; Hansson, F.; Klarin, B. Analysis of hypo- and hypermagnesemia in an intensive care unit cohort. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **2018**, *62*, 648–657. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Noronha, J.L.; Matuschak, G.M. Magnesium in critical illness: Metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med.* **2002**, *28*, 667–679. [[PubMed](#)]
35. Wahr, J.; Vender, J.; Gilbert, H.C.; Spiess, B.; Horrow, J.C.; Maddi, R. Effect of propofol with and without EDTA on haemodynamics and calcium and magnesium homeostasis during and after cardiac surgery. *Intensiv. Care Med.* **2000**, *26* (Suppl. S4), S443–S451.
36. Herr, D.L.; Kelly, K.; Hall, J.B.; Ulatowski, J.; Fulda, G.J.; Cason, B.; Hickey, R.; Nejman, A.M.; Zaloga, G.P.; Teres, D. Safety and Efficacy of Propofol with EDTA When Used for Sedation of Surgical Intensive Care Unit Patients. *Intensiv. Care Med.* **2000**, *26* (Suppl. S4), S452–S462.
37. Barr, J.; Zaloga, G.P.; Haupt, M.T.; Weinmann, M.; Murray, M.J.; Bandi, V.; Teres, D. Cation metabolism during propofol sedation with and without EDTA in patients with impaired renal function. *Intensiv. Care Med.* **2000**, *26* (Suppl. S4), S433–S442.
38. Kieboom, B.C.; Zietse, R.; Ikram, M.A.; Hoorn, E.J.; Stricker, B.H. Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2018**, *27*, 1166–1173. [[CrossRef](#)]
39. Pasala, S.; Carmody, J.B. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* **2017**, *102*, 37–43.
40. Felsenfeld, A.J.; Levine, B.S.; Rodriguez, M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin. Dial.* **2015**, *28*, 564–577. [[CrossRef](#)]
41. Coburn, J.W.; Popovtzer, M.M.; Massry, S.G.; Kleeman, C.R. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.* **1969**, *124*, 302–311.
42. Laupland, K.B.; Tabah, A.; Jacobs, N.; Ramanan, M. Determinants of serum magnesium abnormalities and outcome among admissions to the intensive care unit. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* **2020**, *39*, 793–797. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

43. Malinowska, J.; Małecka, M.; Ciepiela, O. Variations in Magnesium Concentration Are Associated with Increased Mortality: Study in an Unselected Population of Hospitalized Patients. *Nutrients* **2020**, *12*, 1836.
44. Angkananard, T.; Anothaisintawee, T.; Eursiriwan, S.; Gorelik, O.; McEvoy, M.; Attia, J.; Thakkestian, A. The association of serum magnesium and mortality outcomes in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* **2016**, *95*, e5406. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Sharma, S.K.; Sharma, P.; Tyler, L.N. Transfusion of blood and blood products: Indications and complications. *Am. Fam. Physician* **2011**, *83*, 719–724. [[PubMed](#)]
46. Lichtiger, B.; Perry-Thornton, E. Hemolytic transfusion reactions in oncology patients: Experience in a large cancer center. *J. Clin. Oncol.* **1984**, *2*, 438–442. [[CrossRef](#)]
47. Poder, T.G.; Nonkani, W.G.; Leponkouo, É.T. Blood Warming and Hemolysis: A Systematic Review with Me-ta-Analysis. *Transfus. Med. Rev.* **2015**, *29*, 172–180. [[CrossRef](#)]
48. Romani, A.M.; Scarpa, A. Regulation of cellular magnesium. *Front. Biosci.* **2000**, *5*, d720-34. [[CrossRef](#)]
49. van de Watering, L.M. Age of blood: Does older blood yield poorer outcomes? *Curr. Opin. Hematol.* **2013**, *20*, 526–532.
50. van der Meer, P.F.; Cancelas, J.A.; Cardigan, R.; Devine, D.V.; Gulliksson, H.; Sparrow, R.L.; Vassallo, R.R.; de Wildt-Eggen, J.; Baumann-Baretti, B.; Hess, J.R. Evaluation of overnight hold of whole blood at room temperature before component processing: Effect of red blood cell (RBC) additive solutions on in vitro RBC measures. *Transfusion* **2011**, *51* (Suppl. S1), 15s–24s.
51. Sparrow, R.L. Time to revisit red blood cell additive solutions and storage conditions: A role for “omics” analyses. *Blood Transfus.* **2012**, *10* (Suppl. S2), s7–s11.
52. Dopsaj, V.; Martinovic, J.; Dopsaj, M.; Stevuljevic, J.K.; Bogavac-Stanojevic, N. Gender-Specific Oxidative Stress Parameters. *Int. J. Sports Med.* **2010**, *32*, 14–19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Maturu, P.; Varadacharyulu, N. Adaptive changes in fatty acid profile of erythrocyte membrane in relation to plasma and red cell metabolic changes in chronic alcoholic men. *Hum. Exp. Toxicol.* **2012**, *31*, 652–661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Padmavathi, P.; Reddy, V.D.; Kavitha, G.; Paramahamsa, M.; Varadacharyulu, N. Chronic cigarette smoking alters erythrocyte membrane lipid composition and properties in male human volunteers. *Nitric Oxide* **2010**, *23*, 181–186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Raval, J.S.; Waters, J.H.; Seltsam, A.; Scharberg, E.A.; Richter, E.; Kameneva, M.V.; Yazer, M.H. Menopausal status affects the susceptibility of stored RBCs to mechanical stress. *Vox Sang.* **2011**, *100*, 418–421. [[CrossRef](#)]
56. Hess, J.R. Measures of stored red blood cell quality. *Vox Sang.* **2014**, *107*, 1–9. [[CrossRef](#)]
57. Fiorentini, D.; Cappadone, C.; Farruggia, G.; Prata, C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients* **2021**, *13*, 1136. [[CrossRef](#)]
58. De Baaij, J.H.F.; Hoenderop, J.G.J.; Bindels, R.J. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol. Rev.* **2015**, *95*, 1–46. [[CrossRef](#)]
59. Pickering, G.; Mazur, A.; Trousselard, M.; Bienkowski, P.; Yaltsewa, N.; Amessou, M.; Noah, L.; Pouteau, E. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients* **2020**, *12*, 3672. [[CrossRef](#)]
60. Galland, L. Magnesium, stress and neuropsychiatric disorders. *Magnes. Trace Elem.* **1991**, *10*, 287–301.

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

- 4) **Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Szymura W, Ciepela O. Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome.** Clin Chem Lab Med 2024. <https://doi.org/10.1515/cclm-2024-0212>
IF: 6,8 100 pkt MNiSW

Załączono wersję manuskryptu, która została zaakceptowana do publikacji przez czasopismo Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) z powodu 6-miesięcznego embarga na udostępnianie ostatecznej wersji artykułu opublikowanego przez wydawnictwo w formacie pdf obowiązującego w czasopismach De Gruyter w przypadku publikacji w modelu tradycyjnym.

Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome

Running head: Calcium, magnesium, and phosphate disturbances

Justyna Malinowska^{1,2*}, Milena Malecka-Gieldowska^{1,3}, Wincenty Szymura⁴, Olga Ciepiela^{1,3}

¹ Department of Laboratory Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

² Doctoral School at Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³ Central Laboratory, Central Teaching Hospital of University Clinical Center of Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

⁴ PwC, Warsaw, Poland

* Correspondence: Justyna Malinowska, Msc; justyna.malinowska@wum.edu.pl; Tel.: +48-22-599-24-05, Banacha 1a, 02-097 Warsaw, Poland

To the Editor,

Calcium, magnesium, and phosphorus are the most important minerals in the human organism. Although their functions differ, they have joint regulation, and the clinical complications resulting from their abnormal concentrations are similarly dangerous [1]. Disturbances in mineral homeostasis lead to serious disorders of the nervous, cardiovascular, and respiratory systems. Uncontrolled dyscalcemia, dysmagnesemia, and dysphosphatemia are common in the hospital population and are associated with an increased risk of death [2-4]. However, scientific data concerning the incidence of these disorders in the hospital population are considered underestimated; moreover, reports concerning the influence of mineral disturbances on mortality in the course of primary diseases not originally connected

with calcium-magnesium-phosphate homeostasis are inconclusive. Additionally, new data on the causes of calcium-magnesium-phosphate metabolism disorders are emerging.

Hypermagnesemia is believed to be a rare disorder that is most often caused by advanced renal failure. However, new observations provide other facts, e.g., that hypermagnesemia is common in other groups of patients, including those hospitalized with COVID-19 or after massive transfusions [5, 6]. The new data and the lack of consistency in previous observations prompted us to analyze calcium-magnesium-phosphate metabolism disorders in the hospitalized patient population in Warsaw.

We performed a retrospective analysis of dyscalcemia, dysmagnesemia, and dysphosphatemia, their incidence, factors influencing their occurrence, and their association with reasons for hospitalization and outcome. The study group consisted of 4111 patients hospitalized at the Central Clinical Hospital of the Warsaw Medical University between January 2018 and December 2021. Inclusion criteria were: (i) tested total calcium, magnesium, phosphate and albumin concentrations at admission, (ii) available information on the reason and result of hospitalization in the hospital database. When possible, information on chronic diseases and chronically used medications was also collected from the hospital database and included in the analysis. The exclusion criteria were data gaps that made it impossible to determine the patient's age, reason, and outcome of the hospitalization.

Most of the patients included in the study had normal concentrations of the tested parameters, with hypercalcemia (40.4%) and hypomagnesemia (22.1%) being the most common disturbances (Table 1). The incidence of abnormal calcium concentrations was very different from the results obtained by Catalano et al. (4.8% vs. 27.72% for hypocalcemia and 40.3% vs. 4.74% for hypercalcemia) [7]. Regarding dysmagnesemia, its incidence was very similar to that observed by Cheungpasitporn et al. (22.1% vs. 20.2% for hypomagnesemia and 10.2% vs. 12% for hypermagnesemia) [8]. Whereas hypophosphatemia was fairly common

compared to the incidence described among another group of hospitalized patients (9.0% vs. 2.2-3.1%) [9]. Finally, the incidence of hyperphosphatemia was similar to that reported by Thongprayoon et al. (8.8% vs. 12%) [10].

Table 1. The mean concentrations of calcium, magnesium and phosphorus and the percentage of results below, in and above the range of reference values.

	Calcium	Magnesium	Phosphorus
Mean concentration \pm SD	2.59 \pm 0.43	0.82 \pm 0.12	1.15 \pm 0.33
Concentration below the reference value range (% of the group)	4.8	22.1	9.0
Concentration in the reference value range (% of the group)	54.9	73.8	82.2
Concentration above the reference value range (% of the group)	40.3	4.1	8.8

In our study, significant associations were found between serum calcium, magnesium, and phosphate concentrations and reason for hospitalization, comorbidities, and chronically used medications, and these observations were mostly consistent with data from the literature. Especially parathyroid and liver diseases as a reason for hospitalization (Table S1), and comorbidities (Table S2) were associated with changes in serum concentrations of the parameters studied. Among medications, spironolactone, ursodeoxycholic acid, and loop diuretics had the greatest influence (Table S3). Furthermore, polypharmacy was associated with significant differences in serum concentration of the analyzed parameters. Patients who used more than one medication had significantly higher concentrations of calcium and phosphate and a lower concentration of magnesium. Furthermore, among these patients, there were significantly more occurrences of hypercalcemia ($p < 0.001$), hyperphosphatemia ($p < 0.0001$), and hypomagnesemia ($p < 0.00001$). Based on acquired data it cannot be determined if polypharmacy resulted with or from disturbances in electrolytes imbalance.

Interestingly, magnesium supplements were not associated with serum magnesium concentration (Table S4).

However, in linear regression models, only a few variables were found to be significantly correlated with serum calcium, magnesium, and phosphate concentrations. In the case of serum calcium concentration, there were positive correlations with outcome, and liver diseases and negative correlations with planned admission and calcium supplementation (Table S5).

Serum magnesium concentration was positively correlated with outcome and chronic kidney disease, and negatively correlated with diabetes mellitus, liver and bile duct diseases, immunosuppressives, and potassium supplementation (Table S6).

Finally, there were positive correlations between serum phosphate concentration and chronic kidney disease (as a comorbidity), kidney disease (as a reason for hospitalization), magnesium supplementation, calcium supplementation, outcome and ursodeoxycholic acid, and a negative correlation with age (Table S7).

Linear regression analysis narrowed the list of factors that significantly influence calcium, magnesium, and phosphate concentrations. Interestingly, for the calcium only outcome, planned admission, calcium supplementation, and liver diseases remained significant, which is only partially consistent with scientific data but surprising in the context of the lack of correlation with hyperparathyroidism [2]. In the case of serum magnesium concentration, the correlations with outcome, diabetes mellitus, liver and bile duct diseases, chronic kidney disease, and also with immunosuppressives, are in line with the observations of other researchers [1, 3]. As for potassium supplementation, it was unusual. It may be related to the fact that many patients with hypertension use potassium supplements; however, there was no correlation between serum magnesium concentration and hypertension in the linear

regression analysis, which was also surprising, since hypertension is one of the most common reasons reported as a cause of dysmagnesemia. The serum phosphate concentration was correlated with kidney diseases, including chronic kidney disease, and the outcome, which was consistent with the data from the literature [9]. However, there were also significant correlations with age, calcium and magnesium supplementation, and ursodeoxycholic acid, and there were no other scientific reports describing such correlations. Perhaps these new observations should be further investigated.

Abnormal concentrations of the parameters studied were also associated with an increased risk of death. It was higher for values above the reference range, for example, more than five times for hypercalcemia, almost five times for hypermagnesemia, and 3.5-fold for hyperphosphatemia (Table 2). Our observations are consistent with the results of other researchers [2-4].

Table 2. The odds ratio of death due to changes in the parameters studied.

	OR	95% CI
Hypocalcemia	0.6650	0.3582-1.2347
Hypercalcemia	5.4319	4.1778-7.0623
Hypomagnesemia	1.2986	1.0044-1.6790
Hypermagnesemia	4.8760	3.4136-6.9649
Hypophosphatemia	1.8293	1.3195-2.5360
Hyperphosphatemia	3.5339	2.6565-4.7012

In conclusion, many factors, especially liver, kidney and parathyroid diseases, gastrointestinal conditions, and the use of spironolactone were significantly associated with calcium, magnesium, and phosphate concentrations in the population of hospitalized patients in Warsaw. However, in linear regression analysis, many of them have lost their relevance, including those considered important risk factors for calcium, magnesium, and phosphate homeostasis disturbances. Perhaps it is time for a reappraisal and more individualized

assessment of the risk of developing life-threatening disturbances of calcium, magnesium and phosphate balance.

References

1. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257-72.
2. Akirov A, Gorshtein A, Shraga-Slutzky I, Shimon I. Calcium levels on admission and before discharge are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Endocrine.* 2017;57(2):344-51.
3. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chewcharat A, Petnak T, Mao MA, Davis PW, et al. Hospital-Acquired Dysmagnesemia and In-Hospital Mortality. *Med Sci (Basel).* 2020;8(3).
4. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Chewcharat A, Petnak T, Mao MA, Srivali N, et al. Hospital-acquired serum phosphate derangements and their associated in-hospital mortality. *Postgrad Med J.* 2022;98(1155):43-7.
5. Sharma R, Heidari A, Johnson RH, Advani S, Petersen G. Serum magnesium levels in hospitalized patients with SARS-CoV-2. *J Investig Med.* 2021.
6. Malinowska J, Małeczka-Giełdowska M, Pietrucha K, Górska G, Kogut D, Ciepiela O. Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. *J Clin Med.* 2023;12(15).
7. Catalano A, Chilà D, Bellone F, Nicocia G, Martino G, Loddo I, et al. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;13:9-13.
8. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Qian Q. Dysmagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(8):1001-10.
9. Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *J Clin Pathol.* 2019;72(11):741-7.
10. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, Sakhuja A, Erickson SB. Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Nephrol.* 2018;31(2):241-7.

Table S1. Associations between serum calcium, magnesium, and phosphate concentrations and the reason for hospitalization.

Reason for hospitalization	Serum calcium concentration	Serum magnesium concentration	Serum phosphate concentration
Cancer	p=0.098	p=0.37	▲ p<0.001
Bile duct diseases	p=0.41	▼ p=0.03	p=0.59
Pancreatic diseases	p=0.41	p=0.69	p=0.24
Kidney diseases	▼ p<0.001	p=0.25	▲ p<0.0000001
Cardiovascular diseases	p=0.58	p=0.82	p=0.83
Diabetes mellitus	p=0.66	▼ p<0.001	p=0.18
Neurological disorders	p=0.83	p=0.33	p=0.49
Liver diseases	▲ p<0.0000001	▼ p<0.0001	▲ p<0.0001
Obesity	▼ p<0.000001	p=0.19	p=0.71
Bariatric surgery	▼ p<0.001	p=0.19	p=0.93
Parathyroid diseases	▲ p<0.00001	▲ p<0.0001	▼ p<0.0000001
Injury	p=0.91	p=0.24	p=0.31
Cardiovascular event	p=0.27	p=0.61	p=0.35
Gastrointestinal conditions	▲ p=0.027	p=0.3	▼ p<0.001
Infection	▲ p<0.001	p=0.46	p=0.53
AKI	p=0.13	p=0.53	p=0.29

Table S2. Associations between serum calcium, magnesium, and phosphate concentrations and comorbidities.

Chronic diseases	Serum calcium concentration	Serum magnesium concentration	Serum phosphate concentration
Cancer	p=0.27	p=0.25	p=0.19
Hashimoto	p=0.43	▲ p<0.001	p=0.68
Pancreatic diseases	p=0.09	p=0.37	p=0.07
Chronic kidney disease	p=0.54	p=0.15	▲ p<0.0000001
Cardiovascular diseases	p=0.06	▼ p<0.001	p=0.49
Hypertension	p=0.37	▼ p=0.01	p=0.60
Diabetes mellitus	p=0.83	▼ p<0.0000001	p=0.23
Neurological disorders	p=0.11	p=0.25	▼ p=0.01
Epilepsy	p=0.85	p=0.47	▼ p=0.035
Liver and bile duct diseases	p=0.20	▼ p<0.0000001	p=0.14
Hepatocellular carcinoma (HCC)	p=0.08	▼ p<0.0001	p=0.12
Liver cirrhosis without hepatocellular carcinoma	▲ p<0.000001	▼ p<0.0000001	p=0.48
Obesity	▼ p<0.00001	p=0.70	p=0.16
Parathyroid diseases	▲ p<0.00001	▲ p<0.00001	▼ p<0.0000001
Hyperparathyroidism	▲ p<0.0000001	▲ p<0.0000001	▼ p<0.0000001
Hypoparathyroidism	▼ p<0.0001	p=0.13	p<0.001
Kidney stones	p=0.94	p=0.71	p=0.27
Gallstones	p=0.65	p=0.70	p=0.24
Anemia	p=0.43	p<0.001	▲ p<0.001
Gastrointestinal diseases	p=0.12	p=0.42	p=0.26
Depression	p=0.85	p=0.91	p=0.55

Table S3. Associations between serum calcium, magnesium, and phosphate concentrations and chronically used medicines.

Medications	Serum calcium concentration	Serum magnesium concentration	Serum phosphate concentration
Proton pump inhibitors	↑ p<0.001	p=0.24	p=0.13
Statins	p=0.77	p=0.56	p=0.94
Glucocorticoids	p=0.13	p=0.18	↑ p=0.02
Anticoagulants	p=0.48	p=0.3	p=0.48
Heparin	p=0.05	p=0.37	p=0.81
Rivaroxaban	p=0.88	p=0.75	p=0.88
Vitamin K inhibitors	p=0.97	p=0.09	p=0.22
Salicylic acid	p=0.06	p=0.98	p=0.75
Ursodeoxycholic acid	p=0.056	↓ p=0.035	↑ p<0.0001
Hypoglycemic drugs	p=0.73	↓ p<0.001	p=0.44
Metformin	p=0.34	↓ p=0.02	p=0.75
Sulfonylurea derivative	p=0.22	↓ p=0.02	p=0.98
Insulin	p=0.58	↓ p<0.0001	p=0.13
Levothyroxine	p=0.91	p=0.77	p=0.06
Milurit	p=0.88	p=0.63	p=0.59
Hypotensive drugs	p=0.28	p=0.37	p=0.15
Spirolactone	↑ p<0.0001	↓ p=0.02	↑ p=0.01
Loop diuretics	↑ p<0.001	p=0.32	↑ p<0.001
Beta-blockers	p=0.36	p=0.82	↑ p=0.008
Angiotensin II receptor antagonists	p=0.55	p=0.87	p=0.08
Calcium antagonists	p=0.06	p=0.71	p=0.08
Thiazides	p=0.64	p=0.08	p=0.59
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	p=0.14	p=0.11	p=0.68
Antidepressants	p=0.09	p=0.71	p=0.39
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	p=0.08	p=0.22	p=0.89
Glycosides	p=0.49	p=0.35	p=0.33
Antihistamines	p=0.74	p=0.43	p=0.7
Immunosuppressive drugs	p=0.88	↓ p<0.001	p=0.85
Chemotherapy	p=0.86	p=0.29	p=0.94
Antibiotics	↑ p=0.036	p=0.12	p=0.11

Table S4. Associations between mineral or vitamin preparations intake and serum calcium, magnesium, and phosphate concentrations.

	Magnesium intake	Calcium intake	Vitamin D intake	Iron intake	Potassium intake
Serum calcium concentration	2.6 ± 0.46 mmol/L vs 2.59 ± 0.42 mmol/L, p=0.63	2.45 ± 0.4 mmol/L vs 2.6 ± 0.43 mmol/L, p<0.00001	2.51 ± 0.38 mmol/L vs 2.6 ± 0.44 mmol/L, p<0.001	2.55 ± 0.4 mmol/L vs 2.59 ± 0.43 mmol/L, p=0.5	2.66 ± 0.44 mmol/L vs 2.58 ± 0.43 mmol/L, p=0.028
Serum magnesium concentration	0.82 ± 0.13 mmol/L vs 0.82 ± 0.13 mmol/L, p=0.67	0.81 ± 0.11 mmol/L vs 0.82 ± 0.13 mmol/L, p=0.43	0.82 ± 0.11 mmol/L vs 0.82 ± 0.13 mmol/L, p=0.78	0.81 ± 0.14 mmol/L vs 0.82 ± 0.13 mmol/L, p=0.58	0.79 ± 0.13 mmol/L vs 0.82 ± 0.13 mmol/L, p<0.0001
Serum phosphate concentration	1.2 ± 0.37 mmol/L vs 1.13 ± 0.3 mmol/L, p<0.0000001	1.27 ± 0.35 mmol/L vs 1.15 ± 0.33 mmol/L, p<0.00001	1.2 ± 0.35 mmol/L vs 1.15 ± 0.33 mmol/L, p=0.009	1.16 ± 0.37 mmol/L vs 1.16 ± 0.33 mmol/L, p=0.96	1.13 ± 0.3 mmol/L vs 1.16 ± 0.33 mmol/L, p=0.26

Table S5. Linear regression model for calcium.

	Coefficient	Standard error	t	p-Value	95% CI
Constant	2.5478	0.037	67.997	0.0001	2.474 to 2.621
Outcome	0.4258	0.035	12.315	0.0001	0.358 to 0.494
Planned admission	-0.1308	0.019	-6.897	0.0001	-0.168 to -0.094
Calcium supplementation	-0.1287	0.037	-3.509	0.0001	-0.201 to -0.057
Liver diseases	0.1683	0.042	4.020	0.0001	0.086 to 0.25

Table S6. Linear regression model for magnesium.

	Coefficient	Standard error	t	p-Value	95% CI
Constant	0.8294	0.004	232.040	0.0001	0.822 to 0.836
Diabetes mellitus	-0.0339	0.007	-5.152	0.0001	-0.047 to -0.021
Outcome	0.0421	0.01	4.045	0.0001	0.022 to 0.063
Liver and bile duct diseases	-0.0264	0.007	-3.876	0.0001	-0.04 to -0.013
Immunosuppressives	-0.1297	0.037	-3.551	0.0001	-0.201 to -0.058
Potassium supplementation	-0.0343	0.009	-3.722	0.0001	-0.052 to -0.016
Chronic kidney disease	0.0348	0.01	3.604	0.0001	0.016 to 0.054

Table S7. Linear regression model for phosphate

	Coefficient	Standard error	t	p-Value	95% CI
Constant	1.2553	0.026	47.531	0.0001	1.204 to 1.307
Chronic kidney disease	0.1694	0.026	6.622	0.0001	0.119 to 0.22
Kidney diseases	0.2624	0.049	5.35	0.0001	0.166 to 0.359
Magnesium supplementation	0.0482	0.015	3.191	0.001	0.019 to 0.078
Age	-0.0024	0.000	-6.011	0.0001	-0.003 to -0.002
Calcium supplementation	0.0597	0.029	2.033	0.042	0.002 to 0.117
Outcome	0.1131	0.027	4.199	0.0001	0.06 to 0.166
Ursodeoxycholic acid	0.1231	0.046	2.692	0.007	0.033 to 0.213

8. Bibliografia

1. Blaine, J., M. Chonchol, and M. Levi, *Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2015. **10**(7): p. 1257-72.
2. Kvarantan T, B.R., Oudemans-van Straaten HM, *Severe hypomagnesaemia in the intensive care unit*. Netherlands J Crit Care, 2014. **18**(5): p. 23-28.
3. Felsenfeld, A.J., B.S. Levine, and M. Rodriguez, *Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease*. Semin Dial, 2015. **28**(6): p. 564-77.
4. Allgrove, J., *Physiology of Calcium, Phosphate, Magnesium and Vitamin D*. Endocr Dev, 2015. **28**: p. 7-32.
5. Bove-Fenderson, E. and M. Mannstadt, *Hypocalcemic disorders*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018. **32**(5): p. 639-656.
6. Kunachowicz H, P.B., Nadolna I, Iwanow K, *Tabele składu i wartości odżywczej żywności*. 2017, Warszawa: PZWL.
7. Jarosz M, R.E., Stoś K, Charzewska J, *Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie*. 2020.
8. Grober, U., J. Schmidt, and K. Kisters, *Magnesium in Prevention and Therapy*. Nutrients, 2015. **7**(9): p. 8199-226.
9. Leung, J. and M. Crook, *Disorders of phosphate metabolism*. J Clin Pathol, 2019. **72**(11): p. 741-747.
10. Akirov, A., et al., *Calcium levels on admission and before discharge are associated with mortality risk in hospitalized patients*. Endocrine, 2017. **57**(2): p. 344-351.
11. Cheungpasitporn, W., et al., *Hospital-Acquired Dysmagnesemia and In-Hospital Mortality*. Med Sci (Basel), 2020. **8**(3).
12. Thongprayoon, C., et al., *Hospital-acquired serum phosphate derangements and their associated in-hospital mortality*. Postgrad Med J, 2022. **98**(1155): p. 43-47.
13. Catalano, A., et al., *Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing?* J Clin Transl Endocrinol, 2018. **13**: p. 9-13.
14. Wieliczko, M. and M. Dylewska, *[Hypocalcemia]*. Wiad Lek, 2013. **66**(4): p. 303-6.
15. Pepe, J., et al., *Diagnosis and management of hypocalcemia*. Endocrine, 2020. **69**(3): p. 485-495.
16. Sauter, T.C., et al., *Calcium Disorders in the Emergency Department: Independent Risk Factors for Mortality*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0132788.
17. Turner, J.J.O., *Hypercalcaemia - presentation and management* Clin Med (Lond), 2017. **17**(3): p. 270-273.
18. Cheungpasitporn, W., C. Thongprayoon, and Q. Qian, *Dysmagnesemia in Hospitalized Patients: Prevalence and Prognostic Importance*. Mayo Clin Proc, 2015. **90**(8): p. 1001-10.
19. Blanchard, A., et al., *Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*. Kidney Int, 2017. **91**(1): p. 24-33.
20. Van Laecke, S., *Hypomagnesemia and hypermagnesemia*. Acta Clin Belg, 2019. **74**(1): p. 41-47.
21. Huang, C.Y., et al., *Association between hypomagnesemia and mortality among dialysis patients: a systematic review and meta-analysis*. PeerJ, 2022. **10**: p. e14203.
22. Lowenstein, F.W. and M.F. Stanton, *Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974*. J Am Coll Nutr, 1986. **5**(4): p. 399-414.
23. Whang, R. and K.W. Ryder, *Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine*. Jama, 1990. **263**(22): p. 3063-4.
24. Huey, C.G., et al., *Los Angeles County-University of Southern California Medical Center clinical pathology case conference: extreme hypermagnesemia in a neonate*. Clin Chem, 1995. **41**(4): p. 615-8.

25. Oka, T., et al., *Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2019. **34**(7): p. 1154-1162.
26. Sharma, R., et al., *Serum magnesium levels in hospitalized patients with SARS-CoV-2*. *J Investig Med*, 2022. **70**(2): p. 409-414.
27. Naksuk, N., et al., *Association of Serum Magnesium on Mortality in Patients Admitted to the Intensive Cardiac Care Unit*. *Am J Med*, 2017. **130**(2): p. 229.e5-229.e13.
28. Tan, L., et al., *High-Normal Serum Magnesium and Hypermagnesemia Are Associated With Increased 30-Day In-Hospital Mortality: A Retrospective Cohort Study*. *Front Cardiovasc Med*, 2021. **8**: p. 625133.
29. Tiong, M.K., et al., *Serum phosphate and mortality in incident dialysis patients in Australia and New Zealand*. *Nephrology (Carlton)*, 2021. **26**(10): p. 814-823.
30. Thongprayoon, C., et al., *Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients*. *J Nephrol*, 2018. **31**(2): p. 241-247.
31. Rabbani, S., et al., *Hyperphosphatemia in End Stage Renal Disease: Prevalence and Patients Characteristics of Multiethnic Population of United Arab Emirates*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2017. **9**: p. 283.
32. Workinger, J.L., R.P. Doyle, and J. Bortz, *Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status*. *Nutrients*, 2018. **10**(9).
33. Arjona, F.J., et al., *SLC41A1 is essential for magnesium homeostasis in vivo*. *Pflugers Arch*, 2019. **471**(6): p. 845-860.
34. Zou, Z.G., et al., *TRPM7, Magnesium, and Signaling*. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(8).
35. Shafiq, A., et al., *Serum Magnesium Levels and In-Hospital Mortality in Acute Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69**(22): p. 2771-2772.
36. Reinhart, R.A., *Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients?* *Intensive Care Med*, 1996. **22**(8): p. 722-3.
37. Razzaque, M.S., *Magnesium: Are We Consuming Enough?* *Nutrients*, 2018. **10**(12).

9. Spis tabel

Tabela 1. Zawartość wapnia, magnezu i fosforu w wybranych produktach spożywczych	16
Tabela 2. Przyczyny hipokalcemii zależne i niezależne od PTH	22
Tabela 3. Objawy hipokalcemii w zależności od jej przebiegu i źródła objawów	24
Tabela 4. Przyczyny hiperkalcemii	25
Tabela 5. Objawy hipomagnezemii	27
Tabela 6. Przyczyny hipofosfatemii	29
Tabela 7. Objawy hipofosfatemii	30
Tabela 8. Przyczyny hiperfosfatemii	31

10. Spis rycin

Rycina 1. Regulacja stężenia wapnia	18
Rycina 2. Regulacja stężenia magnezu	20
Rycina 3. Regulacja stężenia fosforanów	21

11. Kwestie etyczne

Badania stanowiące cykl prac w niniejszej rozprawie doktorskiej miały charakter retrospektywny i były przeprowadzone zgodnie wytycznymi Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Opisane badania nie stanowiły eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz. U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymagały uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust. 1 ww. ustawy.

12. Zaświadczenia współautorów publikacji o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

mgr Milena Małecka-Giełdowska
Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A
02-097 Warszawa

Warszawa, data 28.02.2024 r

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Ciepiela O. Dysmagnesemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium–Magnesium–Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw. *Nutrients* 2021; 13(10):3395" doi: 10.3390/nu13103395; 140 pkt MEiN, IF 5.9, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji:
Malinowska Justyna – 70%, Małecka-Giełdowska Milena – 15%, Ciepiela Olga – 15%.



Podpis

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepela

Warszawa, data 28.07.2019

Zakład Medycyny Laboratoryjnej

Wydział Farmaceutyczny

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A

02-097 Warszawa

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Ciepela O. Dysmagnesemia Is the Most Common Disturbance of the Calcium–Magnesium–Phosphorous Balance among Older Hospitalized People in Warsaw. Nutrients 2021; 13(10):3395" doi: 10.3390/nu13103395; 140 pkt MEiN, IF 5.9, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 70%, Małecka-Giełdowska Milena – 15%, Ciepela Olga – 15%.

KIEROWNIK
Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

..... prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepela

Podpis

mgr Milena Małecka-Giełdowska
Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A
02-097 Warszawa

Warszawa, data 28.02.2024r

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Bańkowska D, Borecka K, Ciepiela O. Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death. Int J Infect Dis 2022;122:543-549" doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.057; 100 pkt MEiN, IF 8.4, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji:
Malinowska Justyna – 65%, Małecka-Giełdowska Milena – 15%, Bańkowska Diana – 2.5%, Borecka Kinga – 2.5%, Ciepiela Olga – 15%.



Podpis

Bańkowska Diana

Warszawa, data 15.01.2024

Studenckie Koło Medycyny Laboratoryjnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A

02-097 Warszawa

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecko-Giełdowska M, Bańkowska D, Borecka K, Ciepela O. Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death. Int J Infect Dis 2022;122:543-549" doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.057; 100 pkt MEiN, IF 8.4, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 65%, Małecko-Giełdowska Milena – 15%, Bańkowska Diana – 2.5%, Borecka Kinga – 2.5%, Ciepela Olga – 15%.

Diana Bańkowska

Podpis

Borecka Kinga

Warszawa, data 24.01.2024

Studenckie Koło Medycyny Laboratoryjnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A

02-097 Warszawa

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Bańkowska D, Borecka K, Ciepiera O. Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death. Int J Infect Dis 2022;122:543-549" doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.057; 100 pkt MEiN, IF 8.4, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 65%, Małecka-Giełdowska Milena – 15%, Bańkowska Diana – 2.5%, Borecka Kinga – 2.5%, Ciepiera Olga – 15%.

.....
Kinga Borecka

Podpis

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepela

Warszawa, data 28.02.2024

Zakład Medycyny Laboratoryjnej

Wydział Farmaceutyczny

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A

02-097 Warszawa

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małeczka-Giełdowska M, Bańkowska D, Borecka K, Ciepela O. Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death. Int J Infect Dis 2022;122:543-549" doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.057; 100 pkt MEiN, IF 8.4, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 65%, Małeczka-Giełdowska Milena – 15%, Bańkowska Diana – 2.5%, Borecka Kinga – 2.5%, Ciepela Olga – 15%.

KIEROWNIK
Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
.....
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepela

Podpis

mgr Milena Małecka-Giełdowska
Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A
02-097 Warszawa

Warszawa, data 28.02.2024r

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Pietrucha K, Górską G, Kogut D, Ciepiera O. Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. J Clin Med 2023; 12(15):5157" doi: 10.3390/jcm12155157; 140 pkt MEiN, IF 3.9, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 66%, Małecka-Giełdowska Milena – 14%, Pietrucha Katarzyna – 2%, Górską Gabriela – 2%, Kogut Dagmara – 2%, Ciepiera Olga – 14%.



Podpis

Pietrucha Katarzyna

Warszawa, data 28.01.2024r

Studenckie Koło Medycyny Laboratoryjnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A

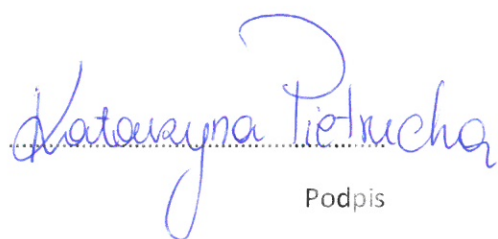
02-097 Warszawa

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Pietrucha K, Górską G, Kogut D, Ciepiera O. Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. J Clin Med 2023; 12(15):5157" doi: 10.3390/jcm12155157; 140 pkt MEiN, IF 3.9, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 66%, Małecka-Giełdowska Milena – 14%, Pietrucha Katarzyna – 2%, Górską Gabriela – 2%, Kogut Dagmara – 2%, Ciepiera Olga – 14%.


Podpis

Górska Gabriela

Warszawa, data 28.01.2024r.

Studenckie Koło Medycyny Laboratoryjnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A

02-097 Warszawa

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małeczka-Giełdowska M, Pietrucha K, Górska G, Kogut D, Ciepiela O. Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. J Clin Med 2023: 12(15):5157" doi: 10.3390/jcm12155157; 140 pkt MEiN, IF 3.9, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 66%, Małeczka-Giełdowska Milena – 14%, Pietrucha Katarzyna – 2%, Górska Gabriela – 2%, Kogut Dagmara – 2%, Ciepiela Olga – 14%.

..... Gabriela Górska

Podpis

mgr Kogut Dagmara

Warszawa, data 16.03.2024

Laboratorium Centralnego Szpitala Klinicznego

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne WUM

ul. Banacha 1A

02-097 Warszawa

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Pietrucha K, Górka G, Kogut D, Ciepela O. Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. J Clin Med 2023; 12(15):5157" doi: 10.3390/jcm12155157; 140 pkt MEiN, IF 3.9, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 66%, Małecka-Giełdowska Milena – 14%, Pietrucha Katarzyna – 2%, Górka Gabriela – 2%, Kogut Dagmara – 2%, Ciepela Olga – 14%.

16.03.2024 

Podpis

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepela

Warszawa, data 28.02.2024

Zakład Medycyny Laboratoryjnej

Wydział Farmaceutyczny

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A

02-097 Warszawa

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Pietrucha K, Górka G, Kogut D, Ciepela O. Massive Transfusion Increases Serum Magnesium Concentration. J Clin Med 2023; 12(15):5157" doi: 10.3390/jcm12155157; 140 pkt MEiN, IF 3.9, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 66%, Małecka-Giełdowska Milena – 14%, Pietrucha Katarzyna – 2%, Górka Gabriela – 2%, Kogut Dagmara – 2%, Ciepela Olga – 14%.

KIEROWNIK
Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepela

Podpis

mgr Milena Małecka-Giełdowska
Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A
02-097 Warszawa

Warszawa, data 22.03.2024r.

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Szymura W, Ciepiera O. Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2024" doi: 10.1515/cclm-2024-0212; 100 pkt MEiN, IF 6.8, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 65%, Małecka-Giełdowska Milena – 15%, Szymura Wincenty – 5%, Ciepiera Olga – 15%.



Podpis

mgr Wincenty Szymura

Warszawa, 21.03.2024

Technology Consulting

PwC Advisory sp. z o. o. sp. k.

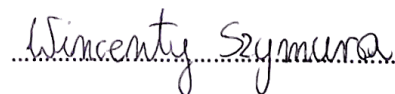
Polna 11, Warszawa, 00-633, Polska

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Szymura W, Ciepiera O. Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2024" doi: 10.1515/cclm-2024-0212; 100 pkt MEiN, IF 6.8, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 65%, Małecka-Giełdowska Milena – 15%, Szymura Wincenty – 5%, Ciepiera Olga – 15%.



Podpis

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Olga Ciepela

Warszawa, 20.03.2024

Zakład Medycyny Laboratoryjnej

Wydział Farmaceutyczny

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A

02-097 Warszawa

Zaświadczenie o udziale procentowym w przygotowaniu pracy naukowej

Jako współautor pracy "Malinowska J, Małecka-Giełdowska M, Szymura W, Ciepela O. Disturbances of calcium, magnesium, and phosphate homeostasis: incidence, probable causes, and outcome. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2024" doi: 10.1515/cclm-2024-0212; 100 pkt MEiN, IF 6.8, niniejszym zaświadczam, iż Justyna Malinowska była wiodącym współautorem pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Panią mgr Justynę Malinowską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Przedstawiam procentowy udział poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji: Malinowska Justyna – 65%, Małecka-Giełdowska Milena – 15%, Szymura Wincenty – 5%, Ciepela Olga – 15%.



.....

Podpis