Investigating the relationship between serum magnesium levels and the degree of tumor in breast cancer patients

Dr. Mohamad Ayman Awama*
Reem Hammodey**

(Received 21 / 5 / 2024. Accepted 15 / 7 / 2024)

□ ABSTRACT □

Background: Breast cancer in women has advanced over lung cancer and is today the most diagnosed type of cancer, and the chance of a woman being diagnosed with breast cancer increased from 1/11 to 1/8 in 2020, more risk factors that may contribute to the pathogenesis of this tumor must be identified, currently metabolism, biochemistry and all variables are being studied in breast cancer patients, and electrolytes have been the subject of many studies, including magnesium, which plays an important role in controlling the cellular cycle.

Aim: To determine serum levels of magnesium in newly diagnosed female breast cancer patients and to assess their association with some prognostic factors in breast cancer patients.

Design and methods: This study is done on 79 newly diagnosed female breast cancer patients and 29 age matched apparently healthy female volunteers as controls. Serum samples from all patients and controls were subjected to magnesium measurement

Results: In the breast cancer group, the median serum levels of magnesium were1.99 mg/dl , while it was 2.48 mg/dl in the control group. Deficient Mg levels were detected in 26/79 (33%) of the breast cancer patients and 0/29 (0%) of the control group. the tumor characteristics of the breast cancer patients (histology, grade, stage, and receptor status) did not show any significant associations with serum levels of magnesium

Conclusion: magnesium plays an important role in genome stability .therefore, its deficiency can be considered one of the predisposing factors for the occurrence of mutation, and the accumulation of this causes tumors. There is a need for more studies with a larger number of patients.

Keywords: magnesium, breast cancer, magnesium deficiency, tumor

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

***Instructor - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Lattakia - Syria**
****Master's Student - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Lattakia - Syria**

دراسة العلاقة بين مستويات المغنزيوم المصلية ودرجة الورم لدى مريضات سرطان الثدي

د. محمد أيمن عوامة*

ريم حمودي**

(تاريخ الإيداع 21 / 5 / 2024. قبل للنشر في 15 / 7 / 2024)

□ ملخّص □

المقدمة تفوق سرطان الثدي لدى النساء على سرطان الرئة وهو اليوم أكثر أنواع السرطانات تشخيصا ، وزادت فرصة تشخيص المرأة بسرطان الثدي من 11/1 إلى 8/1 وذلك عام 2020، ، لابد من تحديد المزيد من عوامل الخطورة التي قد تساهم بإمراضية هذا الورم، حاليا يتم دراسة الإستقلاب الغذائي والكيمياء الحيوية وكل المتغييرات الموجودة لدى مريضات سرطان الثدي ، وكانت الشوارد موضوع العديد من الدراسات ومن بينها المغنزيوم الذي يلعب دور هام في ضبط الدورة الخلوية والإصلاح الجينومي

هدف البحث تحديد المستويات المصلية للمغنزيوم لدى مريضات سرطان ثدي مشخصات حديثا، ودراسة علاقتها مع العوامل الإنذارية لدى المريضات

عينة المرضى وطرق الدراسة أجريت هذه الدراسة على 79 مريضة سرطان ثدي مشخصة حديثا و29 متطوعة من الشواهد السليمات ظاهرياً، وتم قياس التراكيز المصلية للمغنزيوم لدى المريضات والشاهد

النتائج كان المتوسط الحسابي لتركيز المغنزيوم المصلي لدى المريضات 1.99 ملغ/دل، أما لدى الشاهد كان 2.48 ملغ/دل، وكانت نسبة انتشار عوز المغنزيوم لدى المريضات 33%، في حين كانت نسبة انتشار العوز لدى الشاهد 0% ، لم نجد أي علاقة إحصائية هامة بين خواص الورم الإنذارية بما في ذلك الدرجة ومستويات المغنزيوم المصلية

خاتمة يلعب المغنزيوم دورا مهما في استقرار الجينوم، لذلك يمكن اعتبار نقصه أحد العوامل المؤهبة لحدوث الطفرات التي يسبب تراكمها حدوث الاورام ، هناك حاجة لمزيد من الدراسات التي تشمل عدد أكبر من المريضات

الكلمات المفتاحية: المغنزيوم، سرطان الثدي ، عوز المغنزيوم ، الورم

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* **مدرس – كلية الصيدلة –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية**

** **طالبة ماجستير – كلية الصيدلة –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية**

مقدمة

يشكل سرطان الثدي مشكلة صحية عالمية، حيث تتضمن عوامل الخطورة للإصابة بهذا المرض عوامل غير قابلة للتعديل مثل التقدم في السن، الجنس الأنثوي، الطفرات الجينيّة، التاريخ الإنجابي، وعوامل قد يمكن التحكم بها تتضمن المعالجة الهرمونية المعاوضة، السمنة، تناول الكحول، التدخين، عوز الفيتامينات، قلة النشاط الفيزيائي (1).

وما يزال السبب الدقيق لهذا المرض غير واضح، وربما ينتج من تداخل عوامل وراثية وبيئية وهرمونية، وهناك حاجة متزايدة لدراسة المزيد من العوامل التي قد تساهم في إمراضية وتطور المرض. (2).

يصنف المغنزيوم على أنه فلز قلوي ترابي ينتمي إلى المجموعة الثانية من الجدول الدوري للعناصر، ويملك مثل الكالسيوم رقم أكسدة +2، ويعد الشرجبة الثانية الأكثر وفرة داخل الخلايا بعد البوتاسيوم(10)، في حين يشكل العنصر الرابع الأكثر وفرة في الجسم بعد الكالسيوم والبوتاسيوم والصوديوم.(3).

تلعب شوارد المغنزيوم دوراً هاماً في أكثر من 300 تفاعل أنزيمي كمساعدات في العديد من التفاعلات الخلويّة والوظائف الفيزيولوجيّة والإستقلابيّة، وجميع تفاعلات البناء والهدم تقريباً، ويعد المغنزيوم داخل الخلوي أساسي لوظيفة أنزيمات الكيناز التي تعتبر منظمات رئيسيّة لتفاعلات نقل الطاقة التي تحتاجها الخليّة.

وتحتاج الخلايا المناعية التائية – التي تلعب دوراً هاماً في محاربة الخلايا السرطانية وإزالة العوامل الممرضة – تراكيز لا بأس بها من المغنزيوم لتتمكن من كشف وتفعيل استجابة مناسبة لإزالة العوامل المؤذية

ويلعب المغنزيوم دور في تقليل كثافة الشحنة السالبة للحمض النووي وتثبيت بنيته وشكله الطبيعي وأيضا تثبيت البنية الثانويّة والثالثيّة للحمض النووي وذلك بالتراكيز الفيزيولوجيّة الطبيعيّة، فيكون له دور باستقرار الحمض النووي وحمايته (4).

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث

بالنظر إلى سرطان الثدي كمشكلة صحية عامة، وإلى دور المغنزيوم الهام في الاستقلاب الخلوي والثباتية الجينومية يأتي هذا البحث محاولة لفهم أفضل لدور المغنزيوم في تطور المرض. فكما أظهرت الدراسات أن عوز المغنزيوم قد يساهم بحدوث الورم نتيجة عدم الثباتية الحينومية وارتفاع مستويات الجذور الحرة، وأن استتباب المعنزيوم يتأثر بعملية تشكل الورم حيث يحصل انتقال للمغنزيوم من الدم والخلايا غير الورمية إلى الخلايا الورمية التي تزيد من التعبير عن قنوات المغنزيوم بهدف استخدامه في تفاعلات استهلاك الطاقة التي ستحصل في الخلية الورمية وهذا ما دفعنا إلى دراسة مستويات المغنزيوم لدى مريضات سرطان ثدي بمراحل ودرجات مختلفة (5).

هدف البحث

- مقارنة التراكيز المصلية للمغنزيوم بين مجموعتي المريضات قبل تلقي أي علاج والشاهد
- دراسة العلاقة بين مستويات المغنزيوم المصلية وبعض العوامل المؤهبة لحدوث سرطان الثدي (مثل : العمر، انقطاع الطمث ومشعر كتلة الجسم)
- دراسة العلاقة بين مستويات المغنزيوم المصلية ودرجة الورم

عينة البحث

أجريت الدراسة في مركز المعالجة الكيميائيّة والإشعاعية في مستشفى تشرين الجامعي بمدينة اللاذقية خلال الفترة من كانون الثاني 2022 إلى تشرين الثاني 2023.

شملت الدراسة 79 مريضة مشخصة حديثا بسرطان الثدي و29 متطوعة من السليمات ظاهريا غير مصابة بورم، حيث جمعت العينات الدمويّة عند التشخيص وقبل بدء المعالجة

معايير الاستبعاد

مريضات سرطان الثدي المعالجات سابقاً

مريضات الداء السكري من النمطين الأول والثاني

مريضات التهاب البنكرياس

مريضات القصور الكلوي

المريضات المعالجات بالمكملات الغذائية مثل مكملات المغنزيوم

المريضات المعالجات بأي أدوية قد تؤثر على مستويات المغنزيوم الدمويّة مثل الأنسولين ومحاكياته، الأمينوغليكوزيدات مثل الجنتامايسين والأميكاسين، الغليكوزيدات القلبية مثل الديجوكسين، مثبطات مضخة البروتون مثل الأوميبرازول، بالإضافة إلى مثبطات المناعة مثل السيكلوسبورينات ومدرات العروة والمدرات التيازيديّة

مجموعة الشاهد

شملت الدراسة 29 متطوعة غير مصابة بورم، وكانت هذه المجموعة مماثلة لمجموعة المريضات بتوزع العمر، وخاضعة لمعايير الاستبعاد نفسها.

الإعتيان

تم جمع عينة دم وريدي 5 مل من كل مريضة ومشاركة على أنبوب هيبارين لمعايرة المغنزيوم، تم فصل البلاسما بإجراء تثفيل لعينة الدم بسرعة 3000 دورة في الدقيقة لمدة 3 دقائق وفصل البلاسما وحفظها في المجمدة بدرجة حرارة −20 مئويّة لحين أجراء مقايسة المغنزيوم باستخدام طريقة تعتمد على المقايسة اللونية طريقة XYLIDYL BLUE METHOD

التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم حساب كل من المتوسِّط الحسابي (Mean) والانحراف المعياري (Standard Of Deviation : SD) للمتغيرات المستمرة لدى مجموعات الدراسة المختلفة إذ تم التعبير عن البيانات على شكل (متوسط حسابي ± انحراف معياري). تم استخدام اختبار Kolmogorov–Smirnov للتأكد من التوزع الطبيعي للبيانات قبل تطبيق الاختبارات اللامعلمية (Non Parametric Tests) (توزع غير طبيعي) عليها حيث تم البحث عن وجود فرق إحصائي هام بين مجموعات الدراسة بالنسبة للعامل المدروس عبر استخدام كل من الاختبارات التالية:

- اختبار Kruskal Wallis H : لمقارنة المتوسِّط الحسابي للعامل المدروس (المغنزيوم) بين ثلاثة مجموعات مستقلة وما فوق
- اختبار Mann–Whitney U test: لمقارنة المتوسِّط الحسابي للعامل المدروس (المغنزيوم) بين مجموعتين مستقلتين

- استخدام اختبار Chi-square لمقارنة المتغيرات الفئوية، التي تم التعبير عنها كنسب مئوية، من حيث العامل المدروس
- استخدام اختبار Receiver operating characteristic لتحديد القيمة الحدية للمغنزيوم للتنبؤ بحدوث السرطان أو درجة الورم

تم إجراء الاختبارات السابقة باستخدام برنامج IBMM SPSS Statistic 20 لمعالجة البيانات وتحليلها واعتبرت النتائج هامة إحصائيا من أجل P-value <5%

النتائج والمناقشة

الخصائص العامة لمجموعة الدراسة

شملت هذه الدراسة 108 مشاركة، من بينهن 79 مريضة مصابة بسرطان الثدي من المريضات المراجعات لمركز المعالجة الكيميائية والإشعاعية في مستشفى تشرين الجامعي، وذلك قبل تلقي أي علاج، و29 مشاركة من النساء السليمات ظاهريا (عينة الشاهد).

توزع عينة الدراسة حسب العمر وسن انقطاع الطمث

يوضح الجدول التالي توزع عينة الدراسة حسب العمر وحسب سن انقطاع الطمث

جدول 1توزع عينة الدراسة حسب العمر وحسب انقطاع الطمث

المشعر		العدد	
		N	%
العمر (سنة)	أقل من 45	10	12.65
	45 -55	24	30.37
	أكبر من 55	45	56.96
انقطاع الطمث	لا	23	29.11
	نعم	56	70.88

تراوحت أعمار مريضات عينة الدراسة بين 33 و 69 عاما، وبلغ وسطي العمر (median) 57 عاما، ونلاحظ من الجدول أن:

- النسبة المئوية للمريضات ازدادت مع تقدم الفئة العمرية .
- وجود 70.88 % من المريضات في الفترة ما بعد سن انقطاع الطمث Post –menopausal

حيث يعد العمر عامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي بسبب تراكم الطفرات، وازدياد التعرض للمسرطنات مع تقدم العمر، بالإضافة لخلل توازن الهرمونات الذي يحصل بعد انقطاع الطمث ويزيد من خطورة الإصابة بسرطان الثدي (6)

توزع عينة الدراسة حسب مشعر كتلة الجسم (Body Mass Index BMI)

يوضح الجدول التالي توزع عينة الدراسة حسب مشعر كتلة الجسم :

جدول 2توزع عينة الدراسة حسب مشعر كتلة الجسم

المشعر		العدد	
		N	%
BMI (Kg/m^2)	أقل من 18.5	2	2.5
	24.9 – 18	28	35.44
	29.9 –25	36	45.56
	30 وما فوق	14	17.72

نلاحظ من الجدول أن :

- 63.28 % من المريضات زائدات وزن وبدينات
- شكلت المريضات النحيلات نسبة 2.5%، وهذا يتوافق مع الدراسات التي تظهر ازدياد خطر الإصابة بسرطان الثدي مع ازدياد BMI

لتفسير ذلك فإنه وحسب الدراسات يترافق ازدياد النسيج الشحمي عند النساء بعد انقطاع الطمث مع ازياد الأروماتاز وبالتالي ازدياد مستويات هرمون الإستروجين المشتق من الأندروستينيديون، وكانت 70.88 % من مريضات دراستنا بعد سن انقطاع الطمث(7)

مقارنة قيم المغنزيوم المصلي بين مجموعة المريضات ومجموعة الشاهد :

تم مقارنة قيمتي المتوسط الحسابي لمغنزيوم المصل بين مجموعتي الدراسة (المريضات والشاهد) باستخدام اختبار (Mann–Whitney U test) للعينات المستقلة، وكان متوسط مغنزيوم المصل أعلى لدى مجموعة الشاهد (2.48 ± 0.231)، مقارنةً مع مجموعة المريضات (1.991 ± 0.343) وكان الفرق بين المجموعتين هاماً إحصائياً (p–value=0.000).

يمثل الجدول التالي مقارنة المتوسط الحسابي للملغنيزيوم بين مجموعتي المريضات والشاهد

جدول3 مقارنة قيمتي المتوسط الحسابي للمغنزيوم بين مجموعتي الدراسة

المجموعة	تركيز المغنزيوم مغ/د.ل		p–value
	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	
المريضات	1.991	0.343	0.000
الشاهد	2.482	0.231	

يمكن تفسير ذلك حسب الدراسة التي أجراها الباحث Sartori وزملائه عام 1992 بعنوان (تركيز مغنزيوم الكريات الحمر والمغنزيوم المصلي في الأورام الصلبة وعلاقته مع مرحلة الورم) حيث تم مقارنة التراكيز المصلية للمغنزيوم مع تراكيز المغنزيوم في الكريات الحمر لدى 25 مريضة سرطان ثدي، و50 مريض سرطان رئة، و18 مريضة سرطان مبيض، و40 متطوع ومتطوعة. وقد وتم التوصل إلى ارتفاع هام إحصائياً في مغنزيوم الكريات الحمر وانخفاض هام إحصائياً في مغنزيوم المصل لدى جميع المرضى مقارنة مع الشاهد.

ومنه يمكن القول بأن جميع الأورام سلكت نفس الطريقة حيث تزداد الحاجة للمغنزيوم ليس فقط في الأنسجة الورمية بل أيضا في الكريات الحمر، وهذه الزيادة في تركيز المغنزيوم داخل الكريات الحمراء تنشأ عن تغير نفاذية غشائها مسهلا مرور المغنزيوم إلى داخل الكرية الحمراء ليتم نقله إلى النسيج الورمي، وعليه ينخفض المغنزيوم في المصل بسبب ازدياد قبطه من قبل الكريات الحمراء (8).

دراسة العلاقة بين مستويات المغنزيوم المصلية ودرجة الورم لدى المريضات :

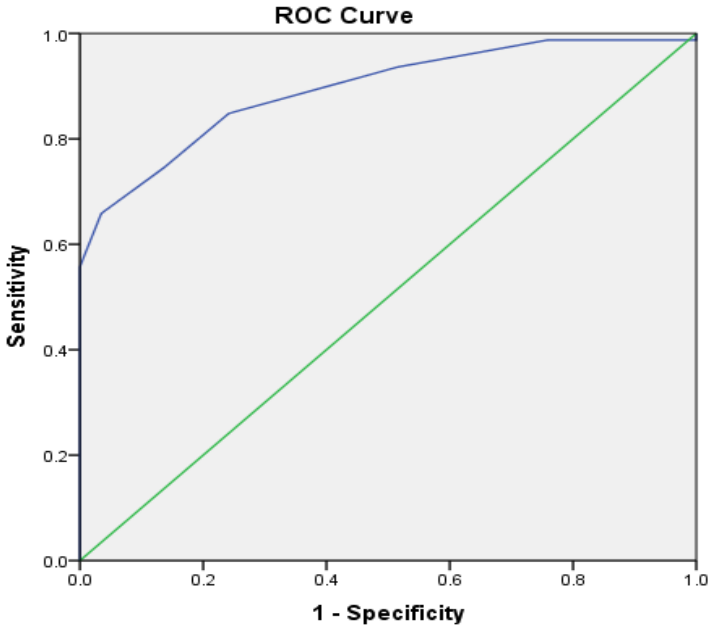
جدول4 العلاقة بين مستويات المغنزيوم المصلية ودرجة الورم

خصائص الورم		تركيز المغنزيوم المصلي				p-value
		أقل من 1.9 مغ/دل		أكثر من 1.9 مغ/دل		
		N	%	N	%	
الدرجة	Grade I	4	15.4	3	5.7	0.333
	Grade II	9	34.6	23	43.4	
	Grade III	13	50	27	67.5	

من الجدول نلاحظ أن نسبة انتشار عوز المغنزيوم كانت أعلى لدى المريضات من الدرجة الثالثة (50%)، ولكن دون وجود فرق إحصائي مهم بين الدرجات عند المقارنة حيث كانت P=0.33 ويمكن أن يعزى ذلك إلى أن عدد المريضات من الدرجة الأولى قليل (فقط 7) و32 درجة ثانية، و40 درجة ثالثة، وربما بزيادة عدد أفراد العينة تصبح النتائج أكثر دقة، توافقت دراستنا مع الدراسة التي أجرتها الباحثة Iman A Abdelgawad وزملاؤها، بعدم وجود علاقة بين تراكيز المغنزيوم المصلية ودرجة الورم (9)

القيمة الحدية Cut-off لمغنزيوم المصل للتنبؤ بسرطان الثدي

تم استخدام اختبار Receiver operating characteristic (ROC) لتحديد القيمة الحدية المثلى لمغنزيوم المصل للتنبؤ بسرطان الثدي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد السليمات، تم حساب المساحة تحت المنحني لتقييم دقة الاختبار في التشخيص، وتم حساب الحساسية والنوعية، تشير الحساسية SENSITIVITY إل نسبة الأشخاص الذين صنفهم الاختبار بشكل صحيح أنهم مرضى، أي احتمالية أن يكون الاختبار إيجابيا لدى وجود المرض، بينما تشير النوعية SPECIFICY إلى نسبة الأشخاص الذين صنفهم الاختبار بشكل صحيح أنهم غير مرضى، أي احتمالية أن يكون الاختبار سلبي لدى غياب المرض، ويعرف الاختبار المثالي أنه الاختبار الذي يمكنه التمييز بين المصاب والسليم بحساسية 100% ونوعية 100% ومساحة تحت المنحني تساوي 1



شكل 1منحني ROC لتحديد القيمة الحديد لمغنزيوم المصل للتنبؤ بسرطان الثدي

كانت المساحة تحت المنحى AUC=0.893مع أهمية إحصائية حيث كانت (p–value=0.000)، حيث كانت القيمة الحدية للتنبؤ بوجود الورم 1.95 ملغ/دل مع حساسية 51.9 % ونوعية 100 % كما هو موضح في الجدول التالي:

القيمة الحدية Cut–off لمغنزيوم المصل للتنبؤ بسرطان الثدي

جدول 5 القيمة الحدية لمغنزيوم المصل للتنبؤ بسرطان الثدي

القيمة الحدية	AUC	P–value	الحساسية %	النوعية %
1.95	0.893	0.000	51.9	100

وبناءً على النتائج التي حصلنا عليها من الجدول السابق يمكن أن ننصح النساء اللواتي لديهم مستويات مغنزيوم مصلية أقل من 1.95 ملغ/دل بإجراء المزيد من الاختبارات ، ولكن كون الحساسية منخفضة هذا سيؤدي لارتفاع السلبية الكاذبة الأمر الذي يمكن التغلب عليه بزيادة عدد أفراد العينة

خلاصة

لاحظنا ازدياد نسبة الإصابة بسرطان الثدي مع تقدم العمر وبعد انقطاع الطمث، ومع ازدياد BMI وأيضا ازدياد نسبة عوز المغنزيوم المصلي مع تقدم السن.

أيضا وجدنا انخفاض هام في التراكيز المصلية لدى مريضات سرطان الثدي مقارنة مع الشاهد ولم نجد أي علاقة هامة إحصائيا بين التراكيز المصلية للمغنزيوم ودرجة الورم

ومنه نوصي بإدخال معايرة المغنزيوم روتينيا كونه اختبار بسيط وسهل ومتوفر بهدف مراقبة الصحة العامة لدى النساء عموما وأيضا لابد من مراقبة أي انخفاض عن القيمة 1.95 ملغ /دل، والاهتمام بالتغذية عندها ومحاولة تعويضه عن طريق المصادر الغذائية أو عن طريق المكملات

ونقترح إجراء المزيد من الدراسات على مريضات سرطان الثدي وبأخذ عدد أكبر من المريضات بدرجات ومراحل مختلفة لتأكيد أو نفي العلاقة مع خواص الورم الإنذارية وللتأكد من القيمة الحدية وحساسيتها ونوعيتها

References

1-Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. Cancers. 2021;13(17):4287

2-Huang Y-L, Sheu J-Y, Lin T-H. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. Clinical biochemistry. 1999;32(2):131-6

3-StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Cascella M, Vaqar S. Hypermagnesemia

4 Anastassopoulou J, Theophanides T. Magnesium–DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. Critical reviews in oncology/hematology. 2002;42(1):79-91-

5-Mendes PMV, Bezerra DLC, Dos Santos LR, de Oliveira Santos R, de Sousa Melo SR, Morais JBS, et al. Magnesium in breast cancer: what is its influence on the progression of this disease? Biological trace element research. 2018;184:334-9

6-Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast CancerEpidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. Cancers (Basel). 2021;13(17

7-Liu K, Zhang W, Dai Z, Wang M, Tian T, Liu X, et al. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018;10:143-51

8-Sartori S, Nielsen I, Tassinari D, Mazzotta D, Vecchiatti G, Sero A, Abbasciano V. Serum and erythrocyte magnesium concentrations in solid tumours: relationship with stage of malignancy. Magnes Res. 1992;5(3):189-92

9-Abdelgawad IA, El-Mously RH, Saber MM, Mansour OA, Shouman SA. Significance of serum levels of vitamin D and some related minerals in breast cancer patients. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(4):407

10-LOWE HASAN .SERUM Calcium and serum magnesium in normal and precalmptic pregnancy .Tishreen university journal for research and scientific studies(41) no.(1) 2019