

## تأثیر مکمل باری منیزیم بر بی خوابی اولیه در سالمدان

بهنود عباسی<sup>۱</sup>، مسعود کیمیاگر<sup>۲</sup>، خسرو صادق نیت<sup>۳</sup>، مینو محمد شیرازی<sup>۴</sup>، مهدی هدایتی<sup>۵</sup>، بهرام رشیدخانی<sup>۶</sup>، شهریار شهیدی<sup>۷</sup>، مولود پیاب<sup>۸</sup>، نسترن کریمی<sup>۹</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: حدود ۵۰٪ سالمدان، مبتلا به بی خوابی همراه با علائم اختلال در به خواب رفتن، در خواب باقی ماندن یا احساس خستگی به هنگام بیداری هستند. تغییرات متعددی همراه با افزایش سن، می توانند خطر ابتلای سالمدان به اختلالات خواب را افزایش دهند. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر مکمل باری منیزیم در بهبود بی خوابی در سالمدان بود.

روش تحقیق: این پژوهش، به شیوه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شده است. ۴۶ سالماند مبتلا به بی خوابی، به دو گروه مکمل منیزیم و دارونما تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته، تحت مداخله روزانه با mg ۵۰۰ منیزیم یا دارونما قرار گرفتند. در ابتدا و انتهای مطالعه، پرسشنامه های ISI، فعالیت بدنی و Sleep-log تکمیل شد. عوامل مخدوشگر آنتروپومتریک و رژیم غذایی، با پرسشنامه یادآمد سه روزه خوارک به دست آمد؛ همچنین میزان منیزیم، رنین، ملاتونین و کورتیزول سرم اندازه گیری شد. آنالیزهای غذایی با نرم افزار N<sub>4</sub> و آنالیزهای آماری با نرم افزار SPSS (ویرایش ۱۹) انجام شد.

یافه ها: بر اساس نتایج این مطالعه، مکمل باری منیزیم، به میزان معنی داری باعث افزایش مدت زمان ( $P=0.002$ ) و بازده خواب ( $P=0.03$ )، سطح ملاتونین ( $P=0.007$ ) و رنین سرم ( $P<0.001$ ) شد؛ همچنین باعث کاهش شاخص شدت بی خوابی ( $P=0.06$ )، زمان به خواب رفتن ( $P=0.02$ ) و سطح کورتیزول سرم ( $P=0.008$ )، در گروه مکمل منیزیم نسبت به دارونما شد؛ در حالی که زمان در بستر بودن ( $P=0.07$ )، زمان برخاستن از خواب ( $P=0.08$ ) و سطح منیزیم سرم ( $P=0.06$ )، تفاوت معنی داری را نشان ندادند. نتیجه گیری: مکمل باری منیزیم احتمالاً می تواند باعث بهبود شاخص های پرسشنامه ای و بیوشیمیابی خواب در سالمدان شود.

واژه های کلیدی: بی خوابی، منیزیم، مکمل باری، سالماند

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی پیر جند. ۱۳۹۱: ۱۹: ۲۲۳-۲۳۴.

دربافت: ۱۳۹۱/۶/۸ پذیرش: ۱۳۹۱/۹/۲۰

\*کد ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT201109057479N1

<sup>۱</sup> دانش آموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.  
<sup>۲</sup> نویسنده مسؤول، استاد، گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.  
نشانی: تهران- شهرک قدس (غرب)- بلوار شهید فرج‌زاده- خیابان ارغوان غربی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی  
تلفن: ۰۲۱۸۷۷۵۷۷۷- نامبر: ۰۲۱۲۲۱۲۴۳۳۳- پست الکترونیک: smkimiagar@yahoo.com

<sup>۳</sup> دانشیار، گروه طب کار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۵</sup> استادیار، پژوهشکده غدد درون ریز و متابویسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۶</sup> استادیار، گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۷</sup> دانشیار، گروه روانشناسی بالینی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۸</sup> دانش آموخته کارشناسی ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۹</sup> کارشناس علوم تغذیه، استیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی ایران.

## مقدمه

کاهش کیفیت زندگی، سلامت عمومی و افزایش هزینه‌های بهداشتی، علائم اضطراب و افسردگی مرتبطاند.

در حال حاضر، درمان بی خوابی شامل درمان‌های دارویی و غیر دارویی است. در مورد تأثیر روش‌های غیر دارویی در درمان افراد دارای بی خوابی، شواهدی با کیفیت پایین یا متوسط وجود دارد و یا نتایج بالینی مهمی وجود ندارد. به طور کلی می‌توان گفت که در مورد تأثیر این روش‌ها بر درمان بی خوابی، در برابر گروه کنترل اطلاعات دقیقی وجود ندارد (۶). درمان دارویی بی خوابی نیز به وسیله طیف وسیعی از داروها انجام می‌شود؛ با این حال کنفرانس اختلالات خواب انسیتیو ملی سلامت آمریکا اعلام کرده است که داروهایی که به طور معمول برای درمان اختلالات خواب مورد استفاده قرار می‌گیرند، نسبت به فواید آنها دارای خطرات بیشتری هستند و این روش درمانی برای سالمدان توصیه نمی‌شود؛ به خصوص که در مورد سالمدان این نگرانی وجود دارد که ۸۱٪ داروهای خواب‌آور، توسط این افراد و اغلب به صورت روزانه و طولانی مدت مصرف می‌شود (۷).

منیزیم از نظر فراوانی، چهارمین کاتیون در بدن و دومین کاتیون درون سلولی می‌باشد و در بیش از ۳۰۰ واکنش حیاتی در بدن شرکت می‌کند. منیزیم یک کوفاکتور اساسی برای بسیاری از واکنش‌های آنزیمی به خصوص واکنش‌هایی است که در متابولیسم انرژی و سنتز نوروترانسمیترها شرکت دارند (۸). سالمدانی یک عامل خطر عمده برای کمبود منیزیم است. در سالمدانی، وضعیت منیزیم بدن تغییرات متعددی می‌کند و همراه با افزایش سن، مقدار کل منیزیم بدن به علت کاهش توده استخوانی که مهمترین مخزن منیزیم بدن به شمار می‌رود، کاهش می‌یابد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که با وجود نقش فیزیولوژیک مهم منیزیم، دریافت رژیمی منیزیم در جوامع مختلف ناکافی است و برخی گروه‌های جمعیتی به ویژه سالمدان، دریافت پایین منیزیم دارند (۹) که می‌تواند به علت عدم توانایی مصرف منابع منیزیم یا تمایل سالمدان به مصرف بیشتر غذایی فرآیند شده

بی خوابی، به صورت عدم رضایت از مقدار و یا کیفیت خواب تعریف می‌شود که برای مدت طولانی پایدار باشد. علائم بی خوابی شامل: به سختی به خواب رفتن، به سختی در خواب باقی‌ماندن و بیدارشدن زودهنگام است. بی خوابی، جزء اجتناب‌ناپذیر افزایش سن نیست؛ با این حال به علل مختلف، شیوع آن همراه با افزایش سن افزایش می‌یابد (۱) و اکثر سالمدانی که شرایط سالمدانی مناسبی ندارند، به دلایل مختلف، از اختلالات عمدۀ خواب رنج می‌برند؛ به عبارت دیگر افزایش سن، به طور خود به خودی منجر به اختلالات خواب نمی‌شود و این مسئله اغلب در اثر دیگر عوامل مرتبط با افزایش سن اتفاق می‌افتد (۲). مهمترین تغییرات خواب خواب (درصد زمان خوابیدن پس از به بستر رفتن) و خواب عمیق است که تحت عنوان بی خوابی دسته‌بندی می‌شوند (۳). شیوع علائم بی خوابی در تمام گروه‌های جمعیتی، بین ۱۰ تا ۴۸٪ است (۱)؛ همچنین بررسی میزان شیوع بی خوابی در سالمدان، نشان می‌دهد که ۴۲٪ آنها در به خواب رفتن یا در خواب‌ماندن، دچار مشکل هستند. پیگیری نتایج مطالعه ذکر شده به مدت ۳ سال، نشان می‌دهد که ۱۵٪ از شرکت‌کنندگان که در ابتدا بی خوابی را گزارش نکرده بودند نیز مبتلا به بی خوابی شدند که بیانگر نرخ بروز متوسط سالیانه ۵٪ است (۴). از جمله دیگر آمار ارائه شده از بی خوابی، برآورد بیش از ۴۰ تا ۵۰ درصد ابتلا در میان بزرگسالان بالای ۶۰ سال است.

در تمامی سنین، افرادی که از بی خوابی رنج می‌برند، دچار ضعف حافظه، افزایش زمان پاسخ‌دهی، مشکلات حافظه کوتاه‌مدت و کاهش سطح کارآیی هستند؛ با این حال بی خوابی به خصوص در سالمدان، مشکل‌آفرین است؛ به این علت که آنها را در معرض خطر بیشتری برای سقوط، اختلالات شناختی، عملکرد فیزیکی ضعیف و مرگ و میر (از ۱/۳ تا ۳ برابر) قرار می‌دهد (۵). اختلالات خواب، همچنین با

عمر در سالمدان شود، می‌تواند به عنوان درمان جایگزین داروهای معمول و یا همراه با آنها، به منظور کاهش اثرات جانبی متعدد آنها از جمله: اثرات آرامبخش بلندمدت، ایجاد اختلالات حافظه، سقوط به علت خواب آلودگی طی روز (زمین‌خوردن)، بازگشت بی‌خوابی، سرکوب تنفس، مقاومشدن و نیاز به افزایش دوز، ایجاد وابستگی و مشکل به هنگام قطع دارو، سوء مصرف دارو و افزایش احتمالی خطر مرگ و میر، مورد استفاده قرار گیرد. به همین منظور، مطالعه حاضر جهت بررسی تأثیر مکمل‌یاری منیزیم بر بی‌خوابی در سالمدان طراحی شده است.

### روش تحقیق

مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی (Double-Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial) انجام شده است. افراد شرکت‌کننده در این مطالعه شامل ۴۶ داوطلب (۲۳ زن و ۲۳ مرد با سن  $65 \pm 4$ ) بودند که پس از عبور از معاینات روانشناسی، وارد مطالعه شدند؛ سپس افراد، به روش نمونه‌گیری تصادفی ساده به دو گروه مکمل یاری‌منیزیم یا دارونما تخصیص داده شدند و به ترتیب به مدت ۸ هفته، روزانه  $500\text{ mg}$  منیزیم عنصری یا دارونما دریافت کردند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: تمایل به شرکت در مطالعه، سن  $60$  تا  $75$  سال، ابتلا به بی‌خوابی در سطح کلینیکی با توجه به پرسشنامه ISI، دریافت رژیمی منیزیم کمتر از  $75$  درصد RDA، سطح منیزیم سرم کمتر از  $1/\text{mmol}^0.95$ ، نمایه توده بدن کمتر از  $35\text{ kg}/\text{m}^2$ ، نداشتن سابقه اختلالات روانی، مصرف نکردن لوپ دیورتیک‌ها، سیکلوسپورین، دیگوکسین، آمفوتربیسین، داروهای مؤثر بر چرخه خواب و بیداری و درمان‌های هورمونی، مبتلابودن به بیماری‌های کلیوی و نارسایی حاد قلبی، سندروم پای بی‌قرار و آپنه شدید. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به افسردگی شدید، اضطراب و

و مصرف کمتر غلات کامل و سبزیجات سبزبرگ باشد؛ با این حال نشان داده شده است که نیاز به منیزیم با افزایش سن تغییر نمی‌کند (۹). دیگر تغییرات متابولیسم منیزیم که با افزایش سن مرتبط است، شامل: کاهش دریافت منیزیم، کاهش جذب روده‌ای و افزایش دفع ادراری و مدفوعی و در اثر داروها می‌باشد. در این میان، به نظر می‌رسد که کاهش دریافت منیزیم، نقش اساسی در کمبود منیزیم وابسته به سن داشته باشد (۱۰). کمبود رژیمی منیزیم در سالمدان، از حد قابل انتظار بسیار بیشتر است و دریافت رژیمی آن به طور پیوسته و تصاعدی، با افزایش سن مستقل از جنس و نژاد کاهش می‌یابد (۱۱). آنالیز NHANCES III نشان می‌دهد که دریافت منیزیم در سالمدان، در آمریکا بسیار کمتر از RDA و به میزان  $225$  و  $166\text{ mg/day}$ ، در مقایسه با مقدار  $420$  و  $320\text{ mg/day}$  توصیه شده به ترتیب برای مردان و زنان است.

با وجود اینکه تأثیر منیزیم بر عملکرد عصبی و رفتارهای خواب کاملاً شناخته شده نیست، منیزیم در تنظیم هدایت‌پذیری بسیاری از کانال‌های یونی، برای مثال رسپتور N-متیل‌دی‌آسپارتیک اسید (NMDA) و ورود یک‌طرفه کانال‌های پتاسیم، نقش اساسی دارد؛ علاوه بر این منیزیم برای اتصال اکثر مناآمین‌ها به رسپتورهای آنها ضروری است؛ بنابراین این کاتیون در انتقال عصبی در سطح سلولی، هم در غشای پیش‌سیناپسی و هم در غشای پس‌سیناپسی نقش کلیدی دارد. مطالعات متعددی نیز نقش منیزیم در تنظیم تحریک‌پذیری دستگاه عصبی مرکزی را تأیید کرده‌اند (۱۲)؛ بنابراین منیزیم به عنوان آنتاگونیست طبیعی N-متیل دی‌آسپارتیک اسید و آگونیست GABA ممکن است بتواند نقش کلیدی در تنظیم خواب داشته باشد.

با توجه به موارد ذکر شده، در صورتی که مکمل‌یاری با منیزیم بتواند باعث بهبود بی‌خوابی و پیش‌گیری از عوارض ناشی از این اختلالات از جمله: کاهش کارایی در طول روز، هزینه‌های بهداشتی، استرس مزمن، افسردگی و کاهش طول

کلسیم، پتاسیم، کاففین، کل انرژی دریافتی و انرژی دریافتی از کربوهیدرات به وسیله پرسشنامه یادآمد ۳ روزه خوراک به دست آمد. مکمل یاری منیزیم، به وسیله مصرف دو بار در روز قرص‌های اکسید منیزیم (هر قرص حاوی ۴۱۴ میلی‌گرم اکسید منیزیم یا ۲۵۰ میلی‌گرم منیزیم عنصری) و به مدت ۸ هفته انجام شد و پرسشنامه‌های شاخص شدت بی‌خوابی (ISI)، فعالیت بدنی و Sleep-log در ابتدا و انتهای مطالعه تکمیل شدند. به منظور عدم اطلاع داوطلبان شرکت‌کننده در مطالعه، قرص‌های مکمل منیزیم و دارونما دارای تشابه ظاهری بوده و در نگاه یک فرد غیر متخصص، کاملاً همسان بودند. جهت دوسوکورنمودن این مطالعه، در زمان شروع مطالعه، مجموعه قوطی‌های حاوی قرص‌های B مربوطه، توسط فردی غیر از پژوهشگر به صورت A و کدگذاری شدند تا عدم اطلاع محقق از نوع قرص‌های دریافتی در هر گروه رعایت شود؛ همچنین به منظور عدم اطلاع افراد شرکت‌کننده، قوطی‌ها به صورت کدگذاری شده به آنها داده شد. به منظور بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی نیز از شرکت‌کنندگان خواسته شده بود که در روز مقرر نمونه‌گیری، ۱۲ ساعت ناشتا باشند. نمونه‌های خون، ظرف ۲ الی ۳ ساعت با سرعت ۳۵۰۰g به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ می‌شدند و نمونه‌های سرم، به فریزر با دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد منتقل می‌شدند. سطح سرمی منیزیم، به روش اسپکترومتری جذب اتمی اندازه‌گیری شد. سطح کورتیزول، رنین و ملاتونین سرم نیز با استفاده از روش ELISA تعیین شد. پس از جمع‌آوری نمونه‌های بیوشیمیایی، اندازه‌گیری‌های تن‌سنگی توسط همکاران آموزش‌دیده انجام می‌شد؛ به این صورت که طبق استانداردهای WHO، وزن هر بیمار با لباس سبک و قد بیمار، بدون کفش به وسیله متر دیواری با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری می‌شد. این اندازه‌گیری‌ها مجدداً در پایان هفته هشتم مطالعه تکرار شد. BMI، با استفاده از فرمول وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر محدود قدر بر حسب متر محاسبه شد و اطلاعات به دست آمده، در پرسشنامه اطلاعات

استرس شدید (برای مثال، طلاق یا مرگ یکی از نزدیکان)، مسافرت‌های طولانی مدت هوایی، سوء مصرف الکل یا موادمخدّر، تمایل شخصی به خروج از مطالعه و مصرف کمتر از ۹۰ قرص از ۱۱۲ قرص مکمل منیزیم یا دارونما.

با توجه به مطالعات مرتبط (۱۶-۱۳) و با در نظر گرفتن خطای نوع اول ( $\alpha=0/0.5$ ) و خطای نوع دوم ( $\beta=0.20$ )، تعداد نمونه برابر با ۲۱ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد و با در نظر گرفتن ریزش نمونه (معادل ۱۰٪)، حجم نمونه ۲۳ نفر تخمین زده شد (۱۵). در این مطالعه، از سالمندان مراجعه‌کننده به فرهنگسراه‌های مناطق ۱، ۱۰ و ۱۴ تهران که از بی‌خوابی شکایت داشتند (به صورت خوداظهاری)، تست شاخص شدت بی‌خوابی (ISI) گرفته شد و در صورت تأیید بی‌خوابی (متوسط یا شدید از نظر بالینی) و دارا بودن دیگر معیارهای ورود ذکرشده، افراد وارد مطالعه می‌شدند. ISI یک ابزار اندازگیری خوداظهاری ساده برای بی‌خوابی است که از ۷ بعد تشکیل شده است و شدت مشکل در شروع خواب، در خواب‌ماندن، از خواب بیدارشدن، رضایت از الگوی فعلی خواب، تداخل بی‌خوابی با عملکرد روزانه، اهمیت مشکلات مرتبط با بی‌خوابی، سطح نارضایتی از اختلال خواب را در بازه زمانی دو هفته مشخص می‌کند. مطالعاتی که روایی و پایابی پرسشنامه ISI را مورد بررسی قرار داده‌اند، نشان داده‌اند که ISI، دارای اعتبار همزمان کافی، در مقایسه با ثبت ساعات خواب و بیداری است ( $t=0/65$ )؛ همچنین سازگاری درونی ISI ۷۴٪ بوده و همبستگی سؤال با آزمون در این پرسشنامه از ۰/۳۶ تا ۰/۶۷ با میانگین ۰/۵۴ متفاوت بود. این نتایج نشان می‌دهند که ISI یک ابزار معتبر برای بررسی شدت بی‌خوابی است که هم سازگاری درونی و هم همبستگی سؤال با آزمون آن مناسب است (۱۷). یافته‌های این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که ISI یک ابزار پایا و روا برای اندازگیری شدت بی‌خوابی در افراد جوان و سالمند است که می‌تواند اطلاعات مناسب برای تشخیص و درمان بی‌خوابی را فراهم کند (۱۷). همچنین عوامل مخدوشگر انتروپومتریک، مقادیر منیزیم،

بدن افراد شرکت‌کننده در مطالعه به ترتیب:  $65 \pm 4/6$  سال،  $72/1 \pm 9/7$  kg و  $157 \pm 8/1$  cm بود.

دريافت‌های رژيمی افراد شرکت‌کننده در اين مطالعه، در ابتداي مطالعه و پايان هفته هشتم مطالعه در جدول يك نشان داده شده است.

در طول مطالعه، دريافت رژيمی افراد در هيچ‌کدام از ريزمغذی‌های بررسی‌شده و کافئین دريافتی، تفاوت آماری معنی‌داری را نشان ندادند. در اين مطالعه تغييرات مربوط به وزن ( $P=0.07$ ) و نمايه توده بدن ( $P=0.07$ )، بين دو گروه معنی‌دار نبودند. سطح فعالیت بدنی ( $P=0.02$ ) در گروه مكمل منيزيم نسبت به دارونما افزایش معنی‌داری را نشان داد.

طبق داده‌های مطالعه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، مدت زمان خواب ( $P=0.002$ )(مدخله:  $7/0 \pm 0/7$ )، كنترل:  $0/0 \pm 0/3$  و بازده خواب ( $P=0.03$ )(مدخله:  $1/0 \pm 0/05$ )، كنترل:  $0/0 \pm 0/05$ ، افزایش معنی‌داری نشان دادند و زمان به خواب رفتن ( $P=0.02$ )(مدخله:  $1/1 \pm 0/4$ )، كنترل:  $0/0 \pm 0/1$ ) کاهش معنی‌داری را نشان داد؛ در حالی که زمان در بستر بودن ( $P=0.037$ )(مدخله:  $7/0 \pm 0/07$ )، كنترل:  $0/0 \pm 0/3$  و زمان برخاستن از خواب ( $P=0.08$ )(مدخله:  $0/0 \pm 0/03$ )، كنترل:  $0/0 \pm 0/01$  تفاوت معنی‌داری را نشان ندادند؛ همچنین شاخص شدت بی‌خوابی ( $P=0.006$ )(مدخله:  $2/38 \pm 2/24$ )، كنترل:  $0/5 \pm 0/71$  به دست‌آمده از پرسشنامه ISI، کاهش معنی‌داری را از نظر آماری نشان داد.

جدول ۱- ميانگين و انحراف معيار عوامل مخدوش‌کننده رژيمی دو گروه مكمل منيزيم و دارونما قبل و بعد از مداخله

متغير	قبل از مداخله			بعد از مداخله		
	مكمل منيزيم (n=۲۱)	دارونما (n=۲۲)	مكمل منيزيم (n=۲۲)	دارونما (n=۲۲)	مكمل منيزيم (n=۲۱)	دارونما (n=۲۲)
دريافت رژيمی منيزيم(mg/day)	۱۹۶±۶۲	۱۹۱±۶۳	۱۹۸±۵۴	۰/۹۷۰	۱۹۰±۵۵	۰/۸۵۱
دريافت رژيمی کليسيم(mg/day)	۷۸۰±۳۲۸	۸۳۸±۳۷۲	۷۹۵±۳۶۵	۰/۷۴۳	۸۲۹±۳۱۷	۰/۵۹۰
دريافت رژيمی پتابسيم(mg/day)	۲۸۲۳±۸۹۶	۲۸۲۴±۸۹۶	۳۹۹۶±۷۷۲	۰/۹۷۰	۳۰۰۶±۸۹۷	۰/۸۵۱
دريافت رژيمی کافئين(mg/day)	۶۰±۳۲	۷۵±۳۵	۶۹±۲۹	۰/۴۷۵	۷۷±۴۳	۰/۱۵۵

مقادير P مربوط به مقایسه ميانگين‌ها بين دو گروه در ابتداي مطالعه با استفاده از آزمون تی-مستقل بدست آمده است.

عمومي بيماران ثبت شد.

متغيرهای کمی به صورت ميانگين ± انحراف معيار بيان شده‌اند و جهت مقایسه متغيرهای کيفی مخدوش‌کننده بين دو گروه، از آزمون کایدو استفاده شد. ابتدا نرمال‌بودن توزيع داده‌ها، با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف ارزیابی شد و سپس، به منظور مقایسه متغيرهای کمی، در طول مطالعه در صورتی که توزيع آنها در جامعه نرمال باشد، جهت مقایسه ميانگين آنها، در هر گروه از آزمون تی‌جفتی و جهت مقایسه ميانگين آنها بين دو گروه از آزمون تی مستقل استفاده شد و در صورتی که توزيع آنها نرمال نباشد، جهت مقایسه آنها در هر گروه از آزمون Wilcoxon و برای مقایسه آنها بين دو گروه، از آزمون Mann-Whitney استفاده شده است. اجرای اين پژوهش از طرف کميته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ۴۱۴۰۰ مورد تأييد قرار گرفته است؛ همچنین در مرکز ثبت کارآزمایی‌های باليني ايران به شماره IRCT201109057479N1 ثبت شده است.

## يافته‌ها

از ۴۶ نفر شرکت‌کننده در اين پژوهش، ۲ نفر به علت عدم مصرف منظم مكمل يا دارونما و یک نفر به علت عدم تمايل به شرکت در نوبت دوم خونگیری، از مطالعه خارج شدند. در پايان، ۴۳ نفر (۲۱ مرد و ۲۲ زن) مطالعه را به اتمام رساندند. ميانگين و انحراف معيار سن، وزن، قد و نمايه توده

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار شاخص‌های خواب دو گروه مکمل مینیزیم و دارونما پیش و پس از مداخله

دارونما (n=۲۲)					مکمل مینیزیم (n=۲۱)					متغیر
P3‡	P2†	تفاوت (فاصله اطمینان) ٪۹۵	پس از مداخله	پیش از مداخله	P1	تفاوت (فاصله اطمینان) ٪۹۵	پس از مداخله	پیش از مداخله	پیش از مداخله	
-/-۰۳±۰/۰۳	-/-۰۲±۰/۰۳	۷/۶±۰/۸	۷/۶±۰/۹	-/-۰۴	-/-۰۱±۰/۰۷	۷/۹±۰/۶	۷/۸±۰/۱	زمان درست بودن (ساعت)		
-/-۰۰۲	-/-۰/۷	۵/۰±۰/۶	۵/۰±۰/۵	-/-۰۰۲	-/-۰/۶±۰/۰۷	۵/۷±۰/۹	۵/۱±۰/۸	کل زمان خواب (ساعت)		
-/-۰۲	-/-۰/۱	-/-۰۳±۰/۰۱	۷/۷±۰/۲	۷/۷±۰/۲	-/-۰۰۴	-/-۰/۱±۰/۰۴	۷/۱±۰/۴	۷/۷±۰/۲	زمان به خواب رقت (ساعت)	
-/-۰۹	-/-۰/۹	-/-۰۱±۰/۰۱	۷/۰۴±۰/۰۲	۷/۰۳±۰/۰۲	-/-۰۰۵	-/-۰۳±۰/۰۵	۷/۰۱±۰/۰۵	۷/۰۴±۰/۰۲	زمان از خواب برخشن (ساعت)	
-/-۰۳	-/-۰/۹	-/-۰۰±۰/۰۵	۷/۶۶±۰/۰۷	۷/۶۶±۰/۰۴	-/-۰۰۲	-/-۰۵±۰/۰۱	۷/۶۷±۰/۱	۷/۶۷±۰/۰۷	کلیت خواب (ساعت)	
-/-۰۰۶	-/-۰/۲	-/-۰۵±۰/۱۷۱	۷/۷۷±۰/۰۹۲	۷/۷۷±۰/۰۹۹	-/-۰۰۱	-/-۰۳۸±۰/۰۲۴	۷/۷۱۴±۰/۰۶۸	۷/۷۵۳±۰/۰۱	تلخی تشدت بی خوابی	

\* P-value تغییرات درون گروه مکمل مینیزیم محاسبه شده بوسیله آزمون تی-جفتی. † P-value تغییرات درون گروه دارونما محاسبه شده بوسیله آزمون تی-جفتی. ‡ P-value تغییرات بین دو گروه مکمل مینیزیم و دارونما محاسبه شده بوسیله آزمون تی-مستقل

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار سطح تغییرات سرم و شاخص‌های سرمی مرتب با چرخه خواب و بیداری دو گروه مکمل مینیزیم و دارونما پیش و پس از مداخله

دارونما (n=۲۲)					مکمل مینیزیم (n=۲۱)					متغیر
P3‡	P2†	تفاوت (فاصله اطمینان) ٪۹۵	پس از مداخله	پیش از مداخله	P1	تفاوت (فاصله اطمینان) ٪۹۵	پس از مداخله	پیش از مداخله	پیش از مداخله	
-/-۰/۰۶	-/-۰/۳۸	-/-۰/۰۱±۰/۰۷	۰/۸۱±۰/۰۷	۰/۸۲±۰/۰۷	-/-۰/۰۸	-/-۰/۰۳±۰/۰۷	۰/۸۵±۰/۰۵	۰/۸۳±۰/۰۶	مینیزیم سرم (mmol/l)	
-/-۰/۰۱	-/-۰/۸۰	-/-۰/۰۰±۲/۵۷	۱/۵۴±۰/۳	۱/۵۵±۰/۲	-/-۰/۰۰۲	-/-۰/۹۱±۰/۴۹	۱/۴۰±۱/۱۲	۱/۴۹±۰/۰۲	رنین سرم (mIU/ml)	
-/-۰/۰۷	-/-۰/۱	-/-۰/۳۳±۰/۹۰	۰/۱۲±۰/۱۷	۰/۰۵±۰/۰۴	-/-۰/۰۲	-/-۰/۸۸±۰/۰۷	۱/۰۹±۰/۸۵	۰/۳۱±۰/۲۶	ملاتونین سرم (pg/ml)	
-/-۰/۰۸	-/-۰/۱	-/-۰/۸۳±۰/۱۸۹	۲/۷۲±۰/۰۷	۲/۷۶±۰/۰۴	-/-۰/۰۳	-/-۰/۵۹±۰/۰۵	۲/۰۴۸±۰/۰۲۴	۲/۳۰±۰/۰۴۱	کورتیزول سرم (µg/dl)	

\* P-value تغییرات درون گروه مکمل مینیزیم محاسبه شده بوسیله آزمون تی-جفتی. † P-value تغییرات درون گروه دارونما محاسبه شده به وسیله آزمون تی-جفتی. ‡ P-value تغییرات بین دو گروه مکمل مینیزیم و دارونما محاسبه شده به وسیله آزمون تی-مستقل

در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری در غلظت‌های سرمی شاخص‌های مورد بررسی، بین دو گروه مشاهده نشد. مقایسه میانگین تغییرات مقادیر ناشایی مینیزیم، رنین، کورتیزول و ملاتونین سرم بین ابتدا و انتهای مطالعه، در دو گروه دریافت‌کننده مکمل مینیزیم و دارونما با آزمون تی-مستقل کاهش معنی‌داری را نشان داد (جدول ۳).

### بحث

بنا بر اطلاعات نویسنده‌گان، کارآزمایی بالینی دوسوکور حاضر، اولین مطالعه‌ای است که به بررسی اثر مکمل‌باری

در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری در غلظت‌های سرمی شاخص‌های مورد بررسی، بین دو گروه مشاهده نشد. مقایسه میانگین تغییرات مقادیر ناشایی مینیزیم، رنین، کورتیزول و ملاتونین سرم به ترتیب ۳/۹mIU/ml، ۰/۴µg/ml، ۰/۴۵pg/ml، ۰/۰۷ بود. در این مطالعه تغییرات مربوط به سطح مینیزیم (P=۰/۰۶) (مداخله: ۰/۰۳±۰/۰۷، کنترل: ۰/۰۱±۰/۰۷) با وجود مشاهده روند افزایشی مطلوب سرم،

نتایج به دست آمده در مطالعه Rondanelli و همکارانش به منظور بررسی اثرات مکمل یاری توأم ملاتونین، منیزیم و روی است که نشان داد مکمل یاری، باعث بهبود امتیاز کل در پرسشنامه پیتزبورگ نسبت به گروه دارونما شد و پیشنهاد می‌کند که روند درمانی، دارای اثرات مفید بر توانایی بازسازی فعالیت‌های بدن به وسیله خواب است (۱۶).

در مطالعه حاضر با توجه به افزایش کفايت خواب به عنوان بهترین مقیاس کلی بررسی بی‌خوابی (۱۷) - از ۰/۶۳ به ۰/۷۳ در گروه مکمل یاری، می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که با وجود عدم تغییر ساعت در بستر بودن هر فرد، در صورت افزایش ساعت و کفايت خواب و کاهش زمان به خواب رفتن، در همین بازه، نیازی به افزایش کل ساعت در بستر بودن به منظور رفع خستگی ناشی از فعالیت روزانه و بازسازی توانایی بدن به وسیله خواب نیست.

در مطالعه حاضر، سطح منیزیم سرم ( $P=0/06$ ) در گروه دریافت‌کننده مکمل، تمایل به افزایش داشت؛ با این حال در پایان مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد. روش مورد استفاده برای ارزیابی وضعیت منیزیم در مطالعه حاضر، اندازه‌گیری غلظت منیزیم سرم بود. از آنجایی که ۹۹٪ منیزیم بدن در استخوان و بافت نرم است، بررسی بالینی وضعیت منیزیم مشکل است و در حال حاضر به صورت چالشی برای آزمایشگاه‌های بالینی در آمده است. با توجه به اینکه هنوز تستی به عنوان استاندارد طلایی برای بررسی وضعیت منیزیم در افراد، پیشنهاد نشده و با وجود کاستی‌ها، غلظت منیزیم سرم به عنوان استاندارد بررسی وضعیت منیزیم، مورد توافق است (۱۹). نتایج به دست آمده از این مطالعه، سازگار با نتایج مطالعه Hoogerbrugge (۲۰) بود که به بررسی اثر مکمل یاری روزانه یک گرم منیزیم اکساید به مدت ۶ هفته بر روی سطح Lp(a) در بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی پرداخته و افزایش غیرمعنی‌دار منیزیم سرم را مشاهده کرده است (۲۰). HELD نیز در مطالعه‌ای که به مکمل یاری منیزیم در ۱۲ فرد سالم می‌پرداخت، با وجود تشخیص تمایل منیزیم سرم به

مستقل منیزیم بر بی‌خوابی می‌پردازد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل یاری منیزیم ممکن است بتواند منجر به بهبود شاخص‌های مبتنی بر فرد و عینی مرتبط با بی‌خوابی شود؛ همچنین به نظر می‌رسد با توجه به شیوع بالای بی‌خوابی در سالمدان، فواید مکمل یاری با منیزیم می‌تواند اهمیت بالینی قابل توجهی داشته باشد؛ به خصوص به این علت که عدم درمان بی‌خوابی در این افراد، همراه با اثرات بالینی، اقتصادی و فردی بسیار نامطلوبی برای بیمار و جامعه می‌باشد (۱۸).

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در گروه مکمل یاری با منیزیم نسبت به گروه دارونما، طول مدت خواب ( $P=0/002$ ) و کفايت خواب افزایش ( $P=0/03$ ) معنی‌داری نشان داد و شاخص شدت بی‌خوابی ( $P=0/006$ ) و زمان به خواب رفتن ( $P=0/02$ ) به صورت معنی‌داری کاهش یافت؛ در حالی که در زمان در بستر بودن ( $P=0/37$ ) و زمان برخاستن از خواب ( $P=0/08$ ) تغییر معنی‌داری مشاهده نشد. مشاهدات این مطالعه منطبق با نتایج مطالعه Dralle و Bodeker که نشان داد بین مکمل یاری منیزیم و REM، تون ماهیچه‌ای و حرکات خام بدن ارتباط وجود دارد؛ همچنین نتایج مطالعه بیان می‌کند که بین سطح سرمی منیزیم و خواب فعال و نیز بین سطح سرمی منیزیم و خواب آرام ارتباط وجود دارد و با مکمل یاری منیزیم، خواب آرام، افزایش یافته در حالی که خواب فعال کاهش می‌یابد (۱۳). همچنین نتایج این مطالعه همسو با مطالعه Steiger و Murck بود که در آن power مهمترین اثر مکمل یاری با  $Mg^{2+}$ ، افزایش فعالیت Delta power در چرخه سوم خواب بود. Held نیز در مطالعه‌ای که به بررسی اثرات مکمل یاری منیزیم بر روی EEG خواب، ACTH پلاسماء، کورتیزول، AVP، رنین، آثریوتانسین II و آلدوسترون در سالمدان سالم می‌پرداخت، نشان داد که مهمترین تأثیر مکمل یاری با  $Mg^{2+}$  در سالمدان سالم، افزایش SWS است؛ همچنین نتایج این مطالعه مطابق با

مقادیر رنین بر روی نمودار، دقیقاً نشان دهنده مراحل خواب است؛ در صورتی که چرخه‌های خواب، نرمال باشند، سطوح رنین، در دوره‌های منظم نوسان می‌کند و در چرخه‌های ناکامل خواب، نمودار رنین تمامی اختلالات ساختاری خواب را مشخص می‌کند (۲۳). نتایج مطالعه ما منطبق با نتایج به دست آمده از مطالعه Held و همکاران است که در آن مکمل یاری منیزیم، باعث افزایش معنی‌دار غلظت رنین سرم در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما شد. مکانیزم پیشنهادی برای این افزایش رنین سرم، شامل تغییرات ایجادشده در چرخه خواب و غدد درون‌ریز، از طریق تغییر غلظت الکتروولیتها از جمله منیزیم است که می‌تواند بر فعالیت سیستم رنین- آثریوتانسین- آلدسترون و خواب، تأثیرگذار باشد (۱۴). در اثر کمبود خواب، در مسیرهای تنظیمی خاص از جمله کاهش حساسیت به آثریوتانسین II، تغییراتی ایجاد می‌شود. افزایش ساعت خواب، در سطح کلیه، مکانیزم مهاری آزادسازی رنین را پایین تنظیم می‌کند؛ بنابراین سطح رنین افزایش می‌یابد؛ در سطح قشر فوق کلیه باعث کاهش آزادسازی آلدسترون می‌شود و در هیپو‌تالاموس آثریوتانسین II، محور HPA را مهار می‌کند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مکمل یاری منیزیم می‌تواند منجر به کاهش معنی‌دار غلظت کورتیزول سرم (P=۰/۰۰۸) شود. این نتایج مطابق با نتایج مطالعه Held است که نشان داد مکمل یاری با  $Mg^{2+}$ ، باعث کاهش معنی‌دار کورتیزول در نیمه اول خواب می‌شود (۱۵)؛ با این حال Cinar و همکاران گزارش دادند که مکمل یاری منیزیم به مدت یک ماه، به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، در صورتی که توأم با فعالیت بدنی باشد، می‌تواند باعث افزایش سطح کورتیزول سرم در افراد شود (۲۴). یک مکانیزم محتمل برای این اثر کاهشی، به صورتی است که خواص آنتاگونیست NMDA منیزیم، با تنظیم پایین فاکتور آزادسازی کورتیکوتروپین از هیپو‌تالاموس و انتقال آن از طریق شبکه مویرگی اصلی پورت هیپوفیزی به هیپوفیز

افزایش در گروه مکمل یاری، توانست تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه تشخیص دهد (۱۵)؛ در حالی که مطالعه Rodriguez که به مکمل یاری منیزیم در درمان افسردگی در سالمندان مبتلا به دیابت اختصاص داشت، تغییر معنی‌داری در سطح منیزیم سرم در گروه مکمل یاری نسبت به گروه دارونما را گزارش کرد (۲۱). مطالعه حداد و همکاران نیز افزایش معنی‌دار غلظت منیزیم سرم را در گروه دریافت کننده تزریق سیاهرگی منیزیم نسبت به گروه دارونما گزارش کرد (۲۲). Guerrero و Rodriguez نیز در مطالعه‌ای که به بررسی اثر مکمل یاری منیزیم بر کاهش فشار خون در بیماران دیابتی مبتلا به پر فشاری خون می‌پرداختند، گزارش کردند که در طول دوره مکمل یاری به مدت ۴ ماه و به میزان ۴۵۰ میلی‌گرم منیزیم المتنال روزانه، غلظت منیزیم سرم در گروه مداخله در مقایسه با گروه دارونما، به تدریج افزایش یافته و در ماه سوم به حد معنی‌داری رسید. با توجه به مطالعه اخیر و روند افزایشی منیزیم سرم در مطالعه ما، این مسئله نیز محتمل به نظر می‌رسد که مدت زمان مطالعه ما، برای مشاهده معنی‌داری تغییرات منیزیم سرم کافی نبوده است. این مقاومت غلظت منیزیم سرم به تغییر را نیز می‌توان با توجه به نقش مهم کوفاکتوری منیزیم و نیاز به تنظیم غلظت سرمی منیزیم، با دقت بسیار بالا توجیه کرد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مکمل یاری روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم منیزیم به مدت ۸ هفته می‌تواند باعث افزایش رنین سرم (P<۰/۰۰۱) در گروه مکمل یاری نسبت به گروه دارونما شود. در متون علمی، اطلاعات اندکی در زمینه ارتباط کمبود خواب و محور HPA موجود است (۱۴). اندازه‌گیری همزمان سطح رنین پلاسمای و تغییرات مراحل مختلف خواب، پیشنهاد کننده رابطه نزدیک بین سطح رنین و خواب REM و NREM است. خواب NREM همراه با افزایش سطح رنین پلاسمای اتفاق می‌افتد و کاهش سطح رنین همزمان با سبک‌ترشدن خواب است. بیداری خود به خود یا تحریک شده، باعث توقف افزایش رنین پلاسمای می‌شود؛ بنابراین

فعالیت NAT و کاهش تولید ملاتونین دلالت می‌کند. در نهایت نتایج این مطالعه، از احتمال تأثیر مثبت مکمل‌یاری منیزیم بر بهبود شاخص‌های objective و subjective مرتبط با بی‌خوابی، حمایت می‌کند. مکمل‌یاری منیزیم ممکن است بتواند به عنوان یک روش جایگزین، با عوارض جانبی پایین و یا یک روش مکمل برای کنترل بی‌خوابی در سالمندی استفاده شود؛ همچنین ممکن است بتوان نتایج این مطالعه را به گروه‌های دیگر جمعیتی تعمیم داد و از نتایج آن سود برد.

### نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف مکمل منیزیم به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۸ هفته می‌تواند باعث بهبود شاخص‌های بیوشیمیایی و پرسشنامه‌ای خواب از جمله: افزایش ساعت خواب، بازده خواب، سطح رنین و ملاتونین سرم شود؛ همچنین مکمل‌یاری منیزیم می‌تواند ضمن بهبود شاخص شدت بی‌خوابی، باعث کاهش سطح کورتیزول سرم و زمان به خواب‌رفتن، در سالمندان مبتلا به بی‌خوابی شود. تأثیرات ذکر شده برای مکمل‌یاری منیزیم بر بی‌خوابی، در دوز مورد استفاده فاقد هرگونه عوارض جانبی، از جمله علائم تحریک دستگاه گوارش و ایجاد روانروی - که بعضاً در مقادیر مورد استفاده بالاتر دیده می‌شود - است.

### تقدیر و تشکر

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب به شماره ۰۴۱۴۰۰ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. از تمامی افراد و سازمان‌هایی که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند، به ویژه انتستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور به جهت حمایت مالی و آقایان پروفسور احمد زند مقدم و دکتر مجید کاراندیش، به جهت حمایت علمی سپاسگزاری می‌شود.

پیشین، باعث کاهش فعالیت و ترشح آدنوکورتیکوتروپین از هیپوفیز پیشین می‌شود که به نوبه خود، باعث کاهش فعال‌سازی آدنیلیل‌سیکلاز در غشای سلول‌های قشری آدرنال، کاهش فعال‌سازی پروتئین کیناز A و کاهش تبدیل کلسترون به پرگانولون می‌شود که مرحله آغازین و محدود‌کننده سنتز کورتیزول است. مجموع اعمال ذکر شده، مطابق بر خواص آنتاگونیستی  $Mg^{2+}$  بر NMDA است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مکمل‌یاری منیزیم می‌تواند منجر به افزایش معنی‌دار غلظت ملاتونین سرم ( $P=0.007$ )، در گروه مکمل‌یاری نسبت به گروه دارونما شود. نتایج این مطالعه مطابق با نتایج مطالعه Zhao و همکارانش بود که بیان می‌کرد: تزریق منیزیم سولفات به رت‌های مورد آزمایش، باعث تحریک و افزایش معنی‌دار ترشح ملاتونین توسط غده پینئال می‌شود؛ همچنین نتایج این مطالعه سازگار با نتایج مطالعه Billard است که بیان می‌کند، کمبود منیزیم منجر به کاهش ملاتونین پلاسمای رت می‌شود. کمبود منیزیم ایجاد شده در این مطالعه متوسط بود که در نتیجه، قابلیت تعمیم نتایج این مطالعه به انسان را افزایش می‌دهد (به این علت که کمبود شدید منیزیم در انسان نادر است)؛ با این حال به این دلیل که در این مطالعه تنها ملاتونین پلاسمای مورد اندازه‌گیری قرار گرفته است، مشخص نیست که این کاهش ملاتونین در اثر کاهش سنتز صورت گرفته است یا در اثر افزایش تخریب ملاتونین؟ (۲۵) به طور کلی مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که کمبود منیزیم بر چرخه زیستی، کاهش ملاتونین و اختلالات خواب تأثیرگذار است. Morton و James اعلام کردند که فعالیت NAT در رت، به وسیله تزریق منیزیم افزایش می‌یابد؛ علاوه بر این منیزیم، فعالیت NAT در غده صنوبری را در محیط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد که پیشنهاد کننده این مسئله است که محل اثر منیزیم، غده صنوبری است نه محل دیگری در بدن. یافته‌های ذکر شده، بر احتمال نقش کمبود منیزیم بر کاهش

**منابع:**

- 1- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002; 6(2):97–111.
- 2- Ancoli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006; 14(2):95-103.
- 3- Roepke SK, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res.* 2010; 131(6):302-10.
- 4- Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep.* 1995; 18(6):425–32.
- 5- Stone KL, Ewing SK, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, Redline S, Bauer DC, et al. Self-reported sleep and nap habits and risk of mortality in a large cohort of older women. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(4):604-11.
6. Saddichha S. Diagnosis and treatment of chronic insomnia. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010; 13(2):94-102.
- 7- Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42(3):225-32.
- 8- Morris ME. Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurological symptoms. *Magnes Res.* 1992; 5(4):303-13.
- 9- Hunt CD, Johnson LK. Magnesium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of metabolic magnesium balance data. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(4):843-52.
- 10- Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res.* 2009; 22(4):235-46.
- 11- Ford ES, Mokdad AH. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. *J Nutr.* 2003; 133(9):2879-82.
- 12- Chollet D, Franken P, Raffin Y, Malafosse A, Widmer J, Tafti M. Blood and brain magnesium in inbred mice and their correlation with sleep quality. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279(6):R2173–8.
- 13- Dralle D, Bodeker RH. Serum magnesium level and sleep behavior of newborn infants. *Eur J Pediatr.* 1980 Sep; 134(3):239–43.
- 14- Murck H, Uhr M, Ziegenbein M, Kunzel H, Held K, Antonijevic IA, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, HPA-axis and sleep-EEG changes in unmedicated patients with depression after total sleep deprivation. *Pharmacopsychiatry.* 2006; 39(1):23-9.
- 15- Held K, Antonijevic IA, Kunzel H, Uhr M, Wetter TC, Golly IC, et al. Oral Mg(2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. *Pharmacopsychiatry.* 2002; 35(4):135-43.
- 16- Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Antoniello N, Manni R, Klerys C. The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(1):82-90.
- 17- Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001; 2(4):297-307.
- 18- Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet.* 2004; 364(9449):1959-73.
- 19- Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther.* 2001;8(5):345-57.

- 20- Hoogerbrugge N, Cobbaert C, de Heide L, Birkenhager JC. Oral physiological magnesium supplementation for 6 weeks with 1 g/d magnesium oxide does not affect increased Lp(a) levels in hypercholesterolaemic subjects. *Magnes Res.* 1996 Jun;9(2):129-32.
- 21- Barragan-Rodriguez L, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res.* 2008;21(4):218-23..
- 22- Haddad S, Leitman SF, Wesley RA, Cecco S, Yau YY, Starling J, et al. Placebo-controlled study of intravenous magnesium supplementation during large-volume leukapheresis in healthy allogeneic donors. *Transfusion.* 2005;45(6):934-44.
- 23- Zhao ZY, Touitou Y. Response of rat pineal melatonin to calcium, magnesium, and lithium is circadian stage dependent. *J Pineal Res.* 1993;14(2):73-7.
- 24- Cinar V, Mogulkoc R, Baltaci AK, Polat Y. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in athletes and sedentary subjects at rest and exhaustion: effects of magnesium supplementation. *Biol Trace Elem Res.* 2008;121(3):215-20.
- 25- Billyard AJ, Eggett DL, Franz KB. Dietary magnesium deficiency decreases plasma melatonin in rats. *Magnes Res.* 2006;19(3):157-61.

## The Effect of Magnesium Supplementation on Primary Insomnia in the Elderly

Behnood Abbasi<sup>1</sup>, Masud Kimiagar<sup>2</sup>, Khosro Sadeghniyat<sup>3</sup>, Minoo Mohamad Shirazi<sup>4</sup>, Mehdi Hedayati<sup>5</sup>, Bahram Rashidkhani<sup>6</sup>, Shahriar Shahidi<sup>7</sup>, Moloud Payab<sup>8</sup>, Nastaran Karimi<sup>9</sup>

**Background and Aim:** Nearly 50% of the elderly have insomnia, with difficulty in going to sleep, oversleeping, or feeling unrefreshed on waking up. With aging, several changes can occur that place one at risk of insomnia. The objective of the present study was to determine the efficacy of magnesium supplementation -the natural NMDA antagonist and GABA agonist- to improve insomnia in the elderly.

**Materials and Methods:** A double blind randomized clinical trial was conducted on 46 elderly subjects, randomly allocated into the magnesium and the placebo group and received 500 mg magnesium and placebos daily for 8 weeks, respectively. Questionnaires of insomnia severity index, physical activity, and sleep-log were completed at baseline and after the intervention period. Anthropometric and dietary confounding factors were obtained using 24h recall for 3 days. Blood samples were taken at baseline and after the intervention period for analysis of serum magnesium, renin, melatonin, and cortisol. Statistical analyses were performed using SPSS (V. 19) and N4 software; P-value<0.05 was considered as statistically significant.

**Results:** No significant differences were observed in assessed variables between the two groups at the baseline. According to the present research magnesium supplementation significantly increased sleep time ( $P=0.002$ ), sleep efficiency ( $P=0.03$ ), concentration of serum renin ( $P<0.001$ ) and melatonin ( $P=0.007$ ); besides, it significantly decreased ISI score ( $P=0.006$ ), sleep onset latency ( $P=0.02$ ), and serum cortisol concentration increase ( $P=0.008$ ) in the magnesium group. Although total sleep time ( $P=0.37$ ), waking up length of time ( $P=0.08$ ), and serum magnesium concentration ( $P=0.06$ ) did not reveal any significant difference.

**Conclusion:** Supplementation of magnesium appears to improve different measures effective in insomnia in the elderly.

**Key Words:** Insomnia, Magnesium, Dietary supplementation, Elderly.

*Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2012; 19(3):223-234.*

**Received:** August 29, 2012      **Accepted:** December 10, 2012

<sup>1</sup> M.Sc. In Nutrition, National Nutrition And Food Technology Research Institute, Faculty Of Nutrition And Food Technology, Shahid Beheshti University Of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>2</sup> Corresponding Author, Professor, Department Of Clinical Nutrition & Dietetics, National Nutrition And Food Technology Research Institute, Faculty Of Nutrition And Food Technology, Shahid Beheshti University Of Medical Sciences, Tehran, Iran. Smkimiagar@yahoo.com

<sup>3</sup> Associate Professor, Department Of Occupational Medicine, Faculty Of Medicine, Tehran University Of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department Of Clinical Nutrition & Dietetics, National Nutrition And Food Technology Research Institute, Faculty Of Nutrition And Food Technology, Shahid Beheshti University Of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>5</sup> Assistant Professor, Prevention And Treatment Of Obesity Research Center, Research Institute For Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University Of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>6</sup> Assistant Professor, Department Of Community Nutrition, Faculty Of Nutrition And Food Technology, Shahid Beheshti University Of Medical Science, Tehran, Iran.

<sup>7</sup> Associate Professor, Department Of Psychology, Faculty Of Psychology And Educational Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

<sup>8</sup> M.Sc. In Nutrition, Faculty Of Nutrition And Biochemistry, Tehran University Of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>9</sup> B.Sc. In Nutrition, National Nutrition And Food Technology Research Institute, Faculty Of Nutrition And Food Technology, Shahid Beheshti University Of Medical Sciences, Tehran, Iran.