

Magnesio en la insuficiencia renal crónica y diálisis

J. F. Navarro y C. Mora

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

INTRODUCCION

El magnesio (Mg) es el octavo elemento más cuantioso en la corteza terrestre, el cuarto catión más abundante del organismo y el segundo catión intracelular tras el potasio. Este ión juega un importante papel como elemento estructural y regulador de múltiples funciones orgánicas. Entre otras, es cofactor de numerosos sistemas enzimáticos, regula la función de canales, transportadores e intercambiadores iónicos, mantiene el normal funcionalismo de la membrana celular, interviene en los procesos de síntesis de proteínas y ADN y participa en la regulación de la función mitocondrial¹. Por tanto, el mantenimiento de una adecuada homeostasis de este ión es de vital importancia.

Homeostasis del magnesio

El contenido de Mg corporal en el adulto oscila entre 21 y 28 gramos^{2,3}, siendo un catión predominantemente intracelular (IC)⁴. Se localiza principalmente en dos grandes compartimentos, el hueso y los tejidos blandos. El hueso contiene un 60% del Mg del organismo, distribuyéndose tanto a nivel trabecular como cortical, siendo este último potencialmente susceptible de ser movilizado. De los tejidos blandos es fundamentalmente el músculo esquelético el que destaca por su alta contenido en Mg. La mayoría del Mg IC está unido a quelantes tales como ATP, citrato, proteínas, ácidos nucleicos, etc., mientras que sólo un 5-10% se encuentra en forma libre, esencial para la regulación del contenido de Mg IC y los procesos metabólicos y de intercambio iónico^{3,5,6}. Por el contrario, el compartimento extracelular (EC) solamente contiene un 1% del Mg del organismo⁴. Alrededor de un 5-10% del Mg sérico está presente en forma de

sales de bicarbonato, citrato, fosfato y sulfato, un 30% se encuentra ligado a proteínas y un 60% en forma de iones libres. En este último, el Mg iónico, la forma biológicamente activa^{7,8}.

La concentración normal de Mg en suero oscila entre 1,5 y 2,45 mg/dl. Dos sistemas, tracto digestivo y riñón, se encargan del mantenimiento de un normal balance de Mg mediante el equilibrio entre los procesos de ingestión y eliminación. El contenido habitual de Mg en la dieta occidental es de unos 300 mg/día. Su absorción en el tracto gastrointestinal es variable, entre un 30 y un 50%⁹, y se lleva a cabo predominantemente en las últimas porciones del intestino delgado^{10,11}. La cantidad de Mg ingerida parece constituir el factor más importante en el control de su absorción intestinal, existiendo una relación inversa entre ambas^{5,10}. Sin embargo, es el riñón el principal regulador de la concentración de Mg EC. El manejo renal de Mg es esencialmente un proceso de filtración-reabsorción¹². Aproximadamente el 70-80% del Mg sérico es susceptible de ser ultrafiltrado y así, casi 2 gramos de Mg son filtrados diariamente a nivel glomerular, de los cuales un 95% es reabsorbido y sólo un 5% excretado en la orina^{2,13}. Estudios de micropunción han demostrado que, a diferencia de otros iones, la mayor proporción de Mg filtrado (60-70%) es reabsorbido en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. Por el contrario, la reabsorción a nivel del túbulo proximal es sólo un 15-25% de la carga filtrada, mientras que menos de un 10% es reabsorbido en la nefrona distal^{14,15}. La concentración plasmática de Mg es el mayor determinante del manejo renal de este ión. La rama ascendente del asa de Henle posee una marcada capacidad intrínseca para incrementar la reabsorción de Mg cuando existe una deficiencia del mismo, llegando a reducirse su excreción urinaria a menos de un 0,5% de la carga filtrada. Por el contrario, en situaciones de hipermagnesemia la reabsorción se reduce de forma muy importante y el riñón es capaz de excretar hasta un 70% del Mg filtrado^{12,16,17}.

Las acciones de un gran número de hormonas han sido relacionadas con el metabolismo del Mg, in-

Correspondencia: Dr. J. F. Navarro
Servicio de Nefrología
Hospital Ntra. Sra. de Candelaria
38010 Santa Cruz de Tenerife

cluyendo vitamina D, parathormona (PTH), calcitonina, glucagón, insulina, vasopresina y hormonas esteroideas¹². Los efectos de la PTH y la vitamina D reflejan la interrelación de las respuestas del hueso, intestino y riñón¹. Ambas hormonas estimulan la reabsorción de magnesio en el riñón —principalmente a nivel de la rama ascendente del asa de Henle¹⁸—, hueso¹⁹ e intestino delgado^{20,21}. Sin embargo, el resultado final no parece jugar un papel significativo en la homeostasis del Mg.

MAGNESIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL Y DIALISIS

En los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) la ingestión de Mg es el mayor determinante de su concentración plasmática. Debido al fallo renal se produce una reducción de la filtración neta de este ión, no existiendo vías alternativas para su eliminación. Por otra parte, existen controversias en relación a la absorción intestinal de Mg en pacientes urémicos. Diversos estudios no muestran diferencias significativas entre individuos sanos y sujetos con IRC²², mientras que otros autores han observado que la tasa media de absorción intestinal puede reducirse a un 20-40% en estos últimos^{9,23,24}. A pesar de estas discrepancias, en situaciones donde la capacidad de eliminación de Mg por el riñón está reducida de forma significativa, la absorción intestinal siempre excederá a la excreción renal. Este hecho explica la concentración ligeramente elevada de Mg sérico que presentan algunos pacientes con IRC, así como la aparición de hipermagnesemia severa tras la administración de laxantes o antiácidos que contienen Mg^{25,26}.

En la población en diálisis no es infrecuente el hallazgo de hipermagnesemia²⁷⁻³¹, existiendo muy buena correlación entre los niveles séricos de Mg total y Mg iónico²⁹. En un reciente análisis en nuestra unidad realizado en 110 enfermos en hemodiálisis (HD) y 22 en diálisis peritoneal (DP) hemos observado que la concentración media de Mg sérico era respectivamente de 2,8 mg/dl y 2,7 mg/dl, con una frecuencia de hipermagnesemia del 73% en HD y del 45% en DP. En estos pacientes es la técnica dialítica la que asume el papel principal en la eliminación de Mg del organismo, siendo la concentración de este ión en el líquido de diálisis el factor crítico en el mantenimiento de su homeostasis³². Así, estudios en HD y DP han demostrado que la concentración de Mg sérico en estos pacientes varía en función del nivel de este ión en la solución de diálisis. Una reducción o un aumento del nivel de Mg en el líquido de diálisis produce respectivamente

un descenso o una elevación de su concentración plasmática^{28,33-36}.

Consecuencias de la hipermagnesemia en diálisis

En pacientes urémicos el exceso de Mg ha sido relacionado con diversos efectos tales como incremento del prurito³⁷, alteración en la conducción nerviosa³⁸ o retraso en el desarrollo de calcificaciones vasculares³⁹. Sin embargo, quizá los aspectos más interesantes en los que ha sido implicada la hipermagnesemia, y a los que vamos a dedicar la parte final de esta breve revisión, son los relacionados con el metabolismo óseo y el funcionalismo de la glándula paratiroidea.

La estructura ósea está formada por una fase mineral sólida íntimamente asociada a una matriz orgánica compuesta fundamentalmente por colágeno. La fase mineral está integrada principalmente por calcio (Ca) y fósforo (P), aunque también existen otros iones, entre ellos el Mg, sobre todo en las capas superficiales. Durante el proceso de formación ósea se produce la precipitación del Ca y el P en la matriz colágena dando lugar a cristales de hidroxiapatita. Los iones de Mg se localizan en la fase que rodea a estos cristales, pero no son incorporados directamente a su estructura^{40,41}.

El Mg parece estar involucrado en importantes aspectos estructurales del hueso. Diversos estudios han sugerido que el exceso de Mg puede inhibir el proceso de maduración ósea. Cuando la relación Mg/Ca en la fase mineral es mayor de 0,2 se inhibe la formación de cristales de hidroxiapatita debido a la reducción de la concentración de Ca en el medio^{41,42}, lo cual estabiliza los complejos Ca-P impidiendo su precipitación en la fase orgánica⁴³. Por otra parte, la reducción de la tasa de formación de hidroxiapatita se ha relacionado con un bloqueo de las zonas de crecimiento óseo activo debido a la inclusión de iones de Mg en la superficie de los cristales⁴⁴. El Mg puede también modular el proceso de calcificación mediante la inhibición de la formación de complejos Ca-fosfolípidos-P al competir con el Ca por las zonas de unión en la molécula fosfolípídica^{45,46}. Finalmente, el Mg puede combinarse con pirofosfatos dando como resultado sales resistentes a la hidrólisis por pirofosfatasas, las cuales tienen la capacidad de frenar la formación de hidroxiapatita⁴⁷. La consecuencia final de esta serie de alteraciones derivadas del exceso de Mg a nivel óseo sería el desarrollo de osteomalacia⁴⁸.

Diversos estudios han demostrado la existencia de un exceso de Mg en el tejido óseo de pacientes con IRC y enfermos en diálisis⁴⁹⁻⁵³. El Mg óseo se co-

relaciona significativamente con la concentración sérica de este ión, tanto en pacientes hipo- como hipermagnesémicos⁵⁴. En base a ello se ha sugerido que el alto contenido óseo de Mg en pacientes urémicos deriva de su elevada concentración sérica, y que este exceso de Mg puede jugar un importante papel en la aparición de defectos de mineralización y en la patogenia de la osteodistrofia renal³⁴. Esta hipótesis es apoyada por estudios en los que se observa que después de reducir la concentración de Mg en el líquido de diálisis se produce un descenso del contenido de Mg en el hueso⁵⁵, una significativa mejoría de la mineralización en biopsias óseas⁵⁶, e incluso la resolución de dolores óseos y antiguas fracturas por osteomalacia⁵⁷.

La PTH tiene una importancia crítica en la fisiología ósea, especialmente en enfermos con insuficiencia renal. Junto a los efectos directos del exceso de Mg sobre el hueso, otro aspecto de especial interés es la influencia de la hipermagnesemia sobre la función de la glándula paratiroidea en estos pacientes.

Estudios iniciales *in vitro* y en modelos animales demostraron que la infusión de Mg con producción de hipermagnesemia de forma aguda inducía una reducción de los niveles séricos de PTH^{58,59}. En humanos con función renal normal también se ha observado que la administración de Mg se acompaña de un marcado descenso en el nivel de PTH⁶⁰⁻⁶³. Estos datos sugieren que el aumento de Mg produce unos efectos similares a los derivados de un incremento en la concentración extracelular de Ca⁶⁴, aunque en términos de concentración molar el Mg es de 2 a 3 veces menos potente que el Ca en regular la secreción de PTH^{58,61}. De esta forma, el efecto de la hipermagnesemia sería completamente anulado por el estímulo derivado de un descenso en los niveles de Ca. Sin embargo, cuando las concentraciones de estos iones está dentro del rango fisiológico y el nivel de Ca se mantiene estable, los efectos sobre la glándula paratiroidea derivados de las modificaciones en la concentración de Mg son relativamente equipotentes a los producidos por el Ca⁶⁵.

En pacientes urémicos los principales factores que controlan la función paratiroidea son el Ca, la vitamina D y el P⁶⁶⁻⁷¹. Sin embargo, estudios realizados en enfermos en diálisis apuntan hacia una posible acción supresora de la hipermagnesemia sobre la secreción de PTH, sugiriendo que el Mg puede tener algún efecto regulador sobre la función paratiroidea en estos pacientes^{72,73}. Recientemente hemos analizado la concentración sérica de Mg en pacientes en HD y DP, y hemos encontrado que en ambos grupos existe una relación inversa entre los niveles de

PTH y Mg ($r = -0,60$ y $r = -0,63$ respectivamente, $p < 0,001$)^{30,31}, siendo esta asociación independiente de otros factores como Ca, P o calcitriol⁷⁴. Por otra parte, modificaciones en el contenido de Mg del líquido de diálisis se relacionan con cambios en los niveles de PTH. Así, una reducción del Mg en la solución de diálisis produce un marcado aumento de PTH⁷⁵⁻⁷⁷, mientras que un incremento en el contenido de este ión conlleva un descenso en la concentración sérica de esta hormona^{73,78}. Finalmente, el uso de sales de Mg ha resultado eficaz en el control del hiperparatiroidismo en estos pacientes. Diversos autores han observado una significativa reducción en los niveles séricos de PTH en pacientes tratados con hidróxido o carbonato de Mg^{79,80}, mientras que en otros casos ha sido posible reducir las dosis de carbonato cálcico sin evidenciarse un incremento en la concentración de PTH⁸¹.

En conclusión, la homeostasis del Mg está regulada principalmente por el riñón, de forma que en situaciones de fracaso renal existe un alto contenido corporal de este ión, evidenciado en prácticamente todos los tejidos, pero especialmente a nivel del hueso. Se ha sugerido que el exceso de Mg óseo pudiera ser responsable directo de la aparición de defectos de mineralización y del desarrollo de osteomalacia. Por otra parte, la hipermagnesemia es frecuente en la población en diálisis y, tanto en HD como en DP, existe una relación inversa entre la concentración sérica de Mg y los niveles de PTH. Estos datos, junto a los cambios de PTH en relación con modificaciones del contenido de Mg en las soluciones de diálisis y el eficaz empleo de sales de Mg en el control del hiperparatiroidismo, sugieren que la hipermagnesemia puede tener un efecto supresor sobre la síntesis y/o secreción de PTH.

BIBLIOGRAFIA

1. Zofkova I, Kancheva RL: The relationship between magnesium and calciotropic hormones. *Magnes Res* 8: 77-84, 1995.
2. Slatopolsky E, Klahr F: Disorders of calcium, magnesium and phosphorus metabolism. Eb: Schrier RW, Gottschalk CW (eds.). *Diseases of the kidney*. Little Brown & Co, pp. 2902-2920. Boston 1988.
3. Sutton R, Dashaee K: Magnesium balance and metabolism. En: Jacobson HR, Stirker GE, Klahr S (eds.). *The principles and practice of nephrology*. B. C. Decker Inc., pp. 136-139. Philadelphia 1991.
4. Lowenthal DT: Clinical pharmacology of magnesium chloride. En: Giles TD and Seeling MS (eds.). *The role of magnesium chloride therapy in clinical practice*. Oxford Health Care Inc. Clifton pp. 9-10, 1988.
5. Alfrey AC, Miller NL: Bone magnesium pools in uremia. *J Clin Invest* 52: 3019-3027, 1973.

6. Gunther T: Mechanism of regulation of Mg^{2+} efflux and Mg^{2+} influx. *Miner Electrolyte Metab* 19: 259-265, 1993.
7. Speich M, Bousquet B, Nicolas G: Reference values for ionized, complexed and protein-bound plasma magnesium in men and women. *Clin Chem* 27: 246-248, 1981.
8. Elin RJ: Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Month* 34: 165-218, 1988.
9. Spencer H, Lesniak M, Gatzka CA, Osis D, Lender M: Magnesium absorption and metabolism in patients with chronic renal failure and in patients with normal renal function. *Gastroenterology* 79: 26-34, 1980.
10. Graham LA, Caesar JJ, Burgen ASV: Gastrointestinal absorption and excretion of Mg^{2+} in man. *Metabolism* 9: 646-659, 1960.
11. Brannan PG, Vergne-Marini P, Pak CC, Hull AR, Fordtran JS: Magnesium absorption in the human small intestine. *J Clin Invest* 57: 1412-1418, 1976.
12. Quamme GA: Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int* 52: 1180-1195, 1997.
13. Quamme GA, Dirks JH: Magnesium metabolism. En: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RD (eds.). *Disorders of fluid and electrolyte metabolism*. McGraw Hill, pp. 297-316. New York, 1987.
14. Quamme GA, de Rouffignac C: Transport of magnesium in renal epithelial cells. En: Birch NJ (ed.). *Magnesium and the cell*. Academic, pp. 235-262. London 1993.
15. Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA: Magnesium deficiency: Pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 24: 737-752, 1994.
16. Dirks JH: The kidney and magnesium regulation. *Kidney Int* 23: 771-777, 1983.
17. Lowenthal DT, Ruiz JF: Magnesium deficiency in the elderly. *Geriatric Urol Nephrol* 5: 105-111, 1995.
18. Carney SL: Comparison of parathyroid hormone and calcitonin on rat renal calcium and magnesium transport. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 19: 433-438, 1992.
19. Heaton FW: Magnesium relations with parathyroid hormone, calcitonin and bone. *Magn Bull* 1: 67-72, 1981.
20. Hulter HN, Peterson JC: Renal and systemic magnesium metabolism during chronic continuous PTH infusion in normal subjects. *Metabolism* 33: 662-666, 1984.
21. Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, Lee DB: Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. *J Nutr* 121: 12-23, 1991.
22. Koppie JD, Coburn JW: Metabolic studies of low protein diets in uremia. II Calcium, phosphorus and magnesium. *Medicine* 52: 597-607, 1973.
23. Mountokalakis TD, Viriakis CE, Singhellakis PN, Alevizaki CC, Ikos DC: Magnesium absorption in CRF. *Gastroenterology* 80: 632-635, 1981.
24. Spencer H, Osis D: Studies of magnesium metabolism in man. *Magnesium* 7: 271-280, 1988.
25. Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR: The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 124: 302-311, 1969.
26. Matsuo H, Nakamura K, Nishida A, Kubo K, Nakagawa R, Yukiharui S: A case of hypermagnesemia accompanied by a magnesium laxative in a hemodialysis patient. *Nephron* 71: 477-478, 1995.
27. Gonella M, Guzzigoli G, Bartolini V, Betti G: The determination of whole blood magnesium concentration in uremics on chronic dialysis. *Nephron* 28: 88-89, 1981.
28. Nilsson P, Johansson SG, Danielson EG: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephrol* 37: 25-29, 1984.
29. Saha H, Harmoinen A, Pietilä K, Mörsky P, Pasternak A: Measurement of serum ionized versus total levels on magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 46: 326-331, 1996.
30. Navarro JF, Macía ML, Gallego E, Méndez ML, Chahin J, García-Nieto V, García JJ: Serum magnesium concentration and PTH levels. Is long-term chronic hypermagnesemia a risk factor for adynamic bone disease? *Scan J Urol Nephrol* 31: 275-280, 1997.
31. Navarro JF, Mora C, García J, Macía M, Gallego E, Chahin J, Méndez ML, Rivero A: Hypermagnesemia in CAPD. Relationship with parathyroid hormone levels. *Perit Dial Int* 18: 77-80, 1998.
32. Vaporean ML, Van Stone JC: Dialysate magnesium. *Sem Dialysis* 6: 46-51, 1993.
33. Nair KS, Holdaway IM, Evans MC, Cameron AD: Influence of Mg on the secretion and action of parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 2: 267-270, 1979.
34. Gonella M: Plasma and tissue levels of magnesium in chronically hemodialyzed patients: effects of dialysate magnesium levels. *Nephron* 34: 141-145, 1983.
35. Ahsan Ejaz A, McShane AP, Ghandi VC, Leehey DJ, Ing TS: Hypomagnesemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 15: 61-64, 1995.
36. Hutchinson AJ, Were AJ, Boulton HF, Mawer EB, Laing I, Gokal R: Hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hyperphosphataemia and hyperaluminiaemia in CAPD: Improvement in serum biochemistry by reduction in dialysate calcium and magnesium concentrations. *Nephron* 75: 52-58, 1996.
37. Carmichael A, Dickinson F, McHugh MI, Martin AM, Farrow M: Magnesium free dialysis for uremic pruritus. *Br Med J* 297: 1584-1585, 1988.
38. Cisari C, Gasco P, Calabrese G, Pratesi G, Gonella M: Serum magnesium and nerve conduction velocity in uraemic patients on chronic haemodialysis. *Magnesium Res* 4: 267-269, 1989.
39. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A: Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 32: 388-394, 1987.
40. Posner AS: Crystal chemistry of bone mineral. *Physiol Rev* 49: 760-792, 1969.
41. Brautbar N, Gruber HE: Magnesium and bone disease. *Nephron* 44: 1-7, 1986.
42. Posner AS, Blumenthal NC, Boskey AL, Tannenbaum BJ: The formation of bone mineral. En: Kohlencordt, Kruse (eds.). *Calcium metabolism, bone and metabolic bone diseases*. Springer pp. 190-194. Berlin 1973.
43. Boskey AL, Posner AS: Magnesium stabilization of amorphous calcium-phosphate: a kinetic study. *Mat Res Bull* 9: 907-916, 1974.
44. Amjad Z, Koutsoukos PG, Nancollas GH: The crystallization of hydroxiapatite and fluoroapatite in the presence of magnesium ions. *J Cell Interface Sci* 101: 250-256, 1984.
45. Neuman WF, Mulryan BJ: Synthetic hydroxiapatite crystals. IV. Magnesium incorporation. *Calcif Tissue Res* 7: 133-138, 1971.
46. Boskey AL, Posner AS: Effect of magnesium on lipid-induced calcification: an in vitro model for bone mineralization. *Calcif Tissue Int* 32: 139-143, 1980.
47. Druke T: Does Mg excess play a role in renal osteodystrophy? *Contrib Nephrol* 38: 195-202, 1984.
48. Macmanus J, Heaton FW: The influence of magnesium on calcium release from bone in vitro. *Biochim Biophys Acta* 215: 360-367, 1970.
49. Contiguglia SR, Alfrey AC, Miller N, Butkus: Total-body magnesium excess in chronic renal failure. *Lancet* 1: 1300-1302, 1972.
50. Berlyne GM, Ben-Air J, Szwarcberg J, Kaneti J, Danovitch GM, Kaye M: Increase in bone magnesium content in renal failure in man. *Nephron* 9: 90-93, 1972.

51. Alfrey AC, Miller NL: Bone magnesium pools in uremia. *J Clin Invest* 52: 3019-3027, 1973.
52. Burnell JM, Teubner E, Wergedal JE, Sherrard KD: Bone crystal maturation in renal osteodystrophy in humans. *J Clin Invest* 53: 52-58, 1974.
53. Pellegrino ED, Biltz RM, Letteri JM: Inter-relationships of carbonate, phosphate, monohydrogen phosphate, calcium, magnesium and sodium in uraemic bone: comparison of dialysed and non-dialysed patients. *Clin Sci Mol Med* 53: 307-316, 1977.
54. Alfrey AC, Miller NL, Butkis D: Evaluation of body magnesium stores. *J Lab Clin Med* 84: 153-162, 1974.
55. Catto GRD, Reid IW, MacLeod M: The effect of low magnesium dialysate on plasma, ultrafiltrable, erythrocyte and bone magnesium concentrations from patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 13: 372-381, 1974.
56. Gonella M, Ballati P, Roca C, Calabrese G, Pratesi G, Bageilli G, Mazzota A, Bonucci E: Improved bone morphology by normalizing serum magnesium in chronically hemodialyzed patients. *Miner Electrolyte Metab* 14: 240-245, 1988.
57. Brunner FP, Thiel G: The use of magnesium containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. *Nephron* 32: 266, 1982.
58. Sherwood LM, Herman I, Basset CA: Parathyroid hormone secretion in vitro: Regulation by calcium and magnesium ions. *Nature* 225: 1056-1059, 1970.
59. Massry SG, Coburn JW, Kleeman CR: Evidence for suppression of parathyroid gland activity by hypermagnesemia. *J Clin Invest* 49: 1619-1629, 1970.
60. Cholt IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP: The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 310: 1221-1225, 1984.
61. Ferment O, Garnier PE, Touitou Y: Comparison of the feedback effect of magnesium and calcium on parathyroid hormone secretion in man. *J Endocr* 113: 117-122, 1987.
62. Gough IR, Balderson GA, Lloyd HM, Galligan J, Willgoss D, Fryar BG: The effect of intravenous magnesium sulphate on parathyroid function in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 12: 463-469, 1988.
63. Tofflaetti J, Cooper DL, Lobaugh B: The response of parathyroid hormone to specific changes in either ionized calcium, ionized magnesium, or protein-bound calcium in humans. *Metabolism* 40: 814-818, 1990.
64. Brown W: Extracellular calcium sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of calcium and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71: 371-411, 1981.
65. Brown E, Tatcher JG, Watson EJ, Leombruno R: Extracellular calcium potentiates the inhibitory effect of magnesium on parathyroid function in dispersed bovine parathyroid cells. *Metabolism* 33: 171-176, 1984.
66. Yamamoto M, Igarashi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T, Ogata E: Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J Clin Invest* 83: 1053-1056, 1989.
67. Naveh-Many T, Silver J: Regulation of parathormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia and vitamin D in the rat. *J Clin Invest* 86: 1313-1319, 1990.
68. Rodríguez M, Almadén Y, Hernández D, Torres A: Effect of phosphate on the parathyroid gland: Direct or indirect? *Current Op Nephrol Hypert* 5: 213-218, 1996.
69. Almadén Y, Canalejo Z, Hernández A, Ballesteros E, García-Navarro S, Torres A, Rodríguez M: Direct effect of phosphorus on parathyroid hormone secretion of rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Min Res* 11: 970-976, 1996.
70. Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A: High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 50: 1872-1878, 1996.
71. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PB, Brown AJ: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 97: 2534-2540, 1996.
72. Pletka P, Bernstein D, Hampers C, Merrill JP, Sherwood LM: Effects of magnesium on parathyroid hormone secretion during chronic haemodialysis. *Lancet* 2: 462-463, 1971.
73. Pletka P, Bernstein D, Hampers C, Merrill J, Sherwood L: Relationship between magnesium and secondary hyperparathyroidism during long-term hemodialysis. *Metabolism* 23: 619-624, 1974.
74. Navarro JF: Magnesium in dialysis patients: Serum levels and clinical implications. *Clin Nephrol*, en prensa.
75. Parsons V, Papapoulos E, Weston MJ, Tomlinson S, O'Riordan JH: The long-term effect of lowering dialysate magnesium on circulating parathyroid hormone in patients on regular hemodialysis therapy. *Acta Endocrinol* 93: 455-460, 1980.
76. Nilsson P, Johanson SG, Danielson BG: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 37: 25-29, 1984.
77. Takahashi S, Okada K, Yanai M: Magnesium and parathyroid hormone changes to magnesium-free dialysate in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 14: 75-78, 1994.
78. MacGonicle RJ, Fowler MB, Timmis AB, Weston MJ, Parsons V: Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron* 36: 94-100, 1984.
79. O'Donovan R, Baldwin D, Hammer M, Moniz C: Substitution of aluminum salts by magnesium salts in control of dialysis hyperphosphataemia. *Lancet* 1: 880-882, 1986.
80. Morinière P, Vinatier I, Westeel PF, Cohemsolal M, Delbriets S, Abdulmassih Z, Hocine CH, Marie A, Leflon P, Roche D, Fournier A: Magnesium hydroxide as a complementary aluminum-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uraemic patients on chronic haemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralization. *Nephrol Dial Transplant* 3: 651-656, 1988.
81. Delmez JA, Kelber J, Norword KY, Giles KS, Slatopolsky E: Magnesium carbonate as a phosphorus binder: A prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 49: 163-167, 1996.