

Métodos para la determinación del estado del magnesio en humanos

Methods of assessment of magnesium status in humans

Métodos para a determinação do estado do magnésio em humanos

► Lusliany Josefina Rondón^{1a}, Yves Rayssiguier^{2b}, Wojciech Nowacki^{3c}, Andrzej Mazur^{4b}

¹ Doctora, *Université d'Auvergne*, Francia.

² Doctor, *Université Paris VII*, Francia.

³ Doctor, *Wroclaw University of Environmental Life Sciences*, Polonia.

⁴ Doctor, *Université Clermont II*, Francia.

^a IVIC, Centro de Bioquímica y Biofísica, Laboratorio de Fisiología Molecular, y UCV, Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición y Dietética, Caracas, 1020-A, Venezuela.

^b INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, y Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, BP 10448, Clermont-Ferrand, 63000, France.

^c Department of Immunology, Pathophysiology and Veterinary Preventive Medicine, Wroclaw University of Environmental and Life Science, C.K. Norwida 31, 50-375 Wroclaw, Poland.

Resumen

En la actualidad, datos epidemiológicos sugieren que, en países occidentales, la ingesta de magnesio no satisface la ingesta recomendada, lo que apoya un riesgo de deficiencia de magnesio latente en estas poblaciones. La evaluación del estado de magnesio sigue siendo un desafío para el laboratorio clínico ya que el magnesio se encuentra distribuido mayoritariamente en el hueso y tejidos blandos. Existe la necesidad de conciliación entre una prueba de fácil acceso, rápida, sensible y representativa del magnesio intracelular. La utilidad de diferentes biomarcadores en sujetos sanos ha sido evaluada; se ha reportado que el magnesio en plasma, eritrocitos y orina parecen ser biomarcadores sensibles a la ingesta dietética y útiles como biomarcadores en la población general. Sin embargo, esto no es concluyente, ya que se resalta que aún se requieren estudios mejor diseñados, que impliquen factores como mayor población empleada, dosis y tiempo de suplementación. El progreso en la genética y la genómica abren perspectivas interesantes en la búsqueda de estos biomarcadores que permitan cuantificar los niveles de magnesio celular así como también las reservas de todo el cuerpo, para poder así establecer recomendaciones dietéticas mejor ajustadas a la población.

Palabras clave: magnesio * biomarcadores * métodos bioquímicos

Summary

Epidemiological studies suggest that dietary magnesium in the Western countries does not meet the recommended intake, supporting a risk of latent magnesium deficiency with Western diet behavior. Assessment of magnesium status remains a major challenge for the clinical laboratory, since, magnesium storage is mostly found in bone and soft tissues. The conciliation between an easy obtained sample, rapid and robust laboratory test, and the parameter representative for intracellular magnesium is extremely

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstracts Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (Impresa)

ISSN 1851-6114 (En línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

difficult to reach. In a current systematic review study, the usefulness of magnesium status biomarkers in healthy subjects has been evaluated. It is proposed that plasma and erythrocyte magnesium, and urinary magnesium excretion which respond to dietary manipulation appear to be useful biomarkers in the general population. However, it is emphasized that well-designed studies of sufficient size with varying doses and duration of magnesium supplementation are still required. The development of specific and sensible biomarkers, making it possible to obtain cell magnesium levels as well as body magnesium pool evaluation, relevant to study individuals, small and large populations, remains a major challenge for the assessment of magnesium status. A progress in genetics and genomics opens new interesting perspectives in the search of these biomarkers.

Key words: *magnesium * biomarkers * biochemical methods*

Resumo

Na atualidade, dados epidemiológicos sugerem que, nos países ocidentais, a ingestão de magnésio não supre a ingestão recomendada, o que apoia um risco de deficiência de magnésio latente nestas populações. A avaliação do estado do magnésio continua sendo um desafio para o laboratório clínico, visto que o magnésio se encontra distribuído principalmente no osso e nos tecidos moles. Há a necessidade de conciliar evidência facilmente acessível, rápida, sensível e representativa do magnésio intracelular. A utilidade de vários biomarcadores em indivíduos saudáveis foi avaliada, e foi relatado que o magnésio em plasma, eritrócitos e urina parecem ser biomarcadores sensíveis à ingestão dietética e úteis como biomarcadores na população geral. No entanto, esta não é conclusiva, uma vez que se destaca que são requeridos ainda estudos melhor desenhados, envolvendo fatores como utilização de maior população, dosagem e tempo de suplementação. Um avanço na genética e na genômica abre perspectivas interessantes na busca desses biomarcadores para poder quantificar os níveis de magnésio celular bem como as reservas do corpo inteiro, e assim poder estabelecer melhores recomendações na dieta adaptadas à população.

Palavras-chave: *magnésio * biomarcadores, * métodos bioquímicos*

Introducción

Actualmente, el consumo de alimentos refinados así como una baja ingesta de vegetales y frutas ha conllevado a una baja ingesta de magnesio. Algunos estudios en países occidentales han resaltado la necesidad de estudiar el consumo de magnesio en poblaciones sanas, las cuales generalmente no cumplen con los niveles recomendados. Una ingesta baja en magnesio así como también un bajo estado de magnesio han sido encontrados en sujetos afectados por enfermedades crónicas no transmisibles. De allí la necesidad del empleo de biomarcadores útiles, representativos en la determinación del estado de magnesio. En la presente revisión se detallan las necesidades en la determinación del estado de magnesio, y se discuten los diferentes biomarcadores existentes, el empleo de la genética como determinante del estado de magnesio y futuras investigaciones en el área de la genética, la nutrición y la enfermedad.

1. Necesidad en la determinación del estado de magnesio

El magnesio (Mg^{2+}) es el segundo catión intracelular más abundante del organismo. Juega un papel esencial en una amplia gama de reacciones bioquímicas y funciones celulares, incluyendo el ciclo celular, la regu-

lación de canales, la estabilidad de membranas, ácidos nucleicos, y es cofactor de cientos de enzimas (1). Por su amplia participación en diferentes procesos biológicos, es de esperar que la deficiencia de magnesio resulte en un gran número de desórdenes clínicos (2) (3).

Frecuentemente la deficiencia de magnesio y la subsiguiente hipomagnesemia, han sido consideradas como un desorden adquirido. La deficiencia puede ser el resultado de condiciones fisiopatológicas que conllevan a un balance negativo. Este balance negativo puede ser debido a una baja ingesta crónica de magnesio y a un incremento de las pérdidas gastrointestinales y/o renales.

Una deficiencia de magnesio es observada en la malnutrición crónica, diarrea, diabetes, alcoholismo, acidosis, enfermedad renal y en pacientes con diuréticos. Sólo en casos excepcionales, la deficiencia de magnesio tiene etiología hereditaria (4-7). Diferentes enfermedades genéticas han sido descritas, y un gran número de genes relacionados con la homeostasis del magnesio han sido descubiertos (6-11).

La depleción severa de magnesio conlleva a alteraciones bioquímicas y síntomas clínicos específicos. Como síntoma principal se encuentra hiperexcitabilidad neuromuscular, que puede ser fácilmente detectada (2). Aun cuando la deficiencia crónica de magnesio parece ser altamente prevalente, en especial en

países industrializados, los síntomas de deficiencia de magnesio son raramente registrados en la población general.

En países occidentales, el contenido de magnesio de los alimentos está decreciendo en forma consistente; actualmente, la ingesta dietética de magnesio en adultos no satisface la recomendada (12-17), por ejemplo, las recomendaciones de ingesta de magnesio provistas en la referencia de ingesta dietética de (IDR) (18) y los aportes nutricionales recomendados para la población francesa (ANR) (19). Numerosas publicaciones apuntan hacia la relación entre la ingesta baja de magnesio y el síndrome metabólico, obesidad y diabetes tipo 2 (14) (20-28), apoyando un riesgo de deficiencia de magnesio latente en aquellos con comportamiento de dieta occidental. Bajo estas condiciones, varios estudios han reportado un estado deficitario de magnesio (29-37). Esta relación está actualmente en debate.

Además del interés clínico en evaluar el estado de magnesio, el riesgo creciente de deficiencia de magnesio latente, plantea la necesidad de una prueba simple, rápida y precisa que indique el estado de magnesio del organismo (38)(39). Sin embargo, es generalmente aceptado que las pruebas empleadas para la evaluación del estado de magnesio en el diagnóstico de deficiencia latente siguen siendo complicadas (38)(39). La dificultad de esta evaluación radica principalmente en que los biomarcadores empleados (Ej. magnesemia), muestran resultados cercanos a los valores consideradores normales. Por lo tanto, existe la necesidad imperiosa de progresar en la validación, evaluación y búsqueda de nuevos biomarcadores que diagnostiquen la deficiencia subclínica de magnesio. Una evaluación del estado de magnesio más precisa podría contribuir al desarrollo de recomendaciones dietéticas basadas en la evidencia que sean más ajustadas a poblaciones específicas.

2. Consideraciones metabólicas en el estado de magnesio

La evaluación del estado de magnesio resulta difícilmente de la distribución del magnesio en el cuerpo (38)(39). Más de la mitad del magnesio total en el cuerpo se encuentra localizado en el hueso, y la otra mitad está localizada en el tejido blando. El magnesio extracelular es tan solo el 1% del contenido de magnesio total. Por lo cual se considera que la valoración del magnesio en plasma/suero no refleja exactamente el nivel intracelular.

En sujetos sanos, existe un balance entre la absorción intestinal y la excreción urinaria de magnesio, siendo este último el más relevante. La excreción urinaria de magnesio se incrementa cuando su ingesta dietética se encuentra en exceso, mientras que un incremento de la reabsorción en el riñón conserva el magnesio en estado de privación. De ahí que la excreción urinaria de

magnesio es señalada por reflejar la ingesta del mismo y puede proporcionar información sobre su estado en el individuo. Factores que afecten la filtración renal, tales como diabetes, diuréticos, y diálisis, son considerados de influenciar fuertemente en el magnesio urinario, limitando su valor en algunas condiciones fisiopatológicas. La homeostasis del magnesio es principalmente mantenida por las reservas óseas. Aproximadamente un tercio del magnesio contenido en el hueso es libremente intercambiable y actúa como una reserva para el mantenimiento de las concentraciones extracelulares de este catión.

Se ha estimado que la vida media del magnesio se encuentra entre 41 y 181 días (40)(41). Esto indica que, en casos de deficiencia crónica de magnesio, existe un retardo necesario para equilibrar las reservas de magnesio.

3. Biomarcadores del estado de magnesio.

Pruebas clínicas de laboratorio /
Pruebas de investigación

Tal como se ha discutido extensivamente en la literatura, la evaluación del estado de magnesio sigue siendo un desafío para el laboratorio clínico (38)(39). Basado en el conocimiento de la distribución del magnesio en el organismo, el cual indica que cerca de un 99% se encuentra localizado en hueso y tejido blando, y en las peculiaridades del metabolismo del magnesio, es de esperar que las pruebas para determinar su estado sean complicadas (39). Además, se hace difícil alcanzar la conciliación entre una muestra de fácil obtención, una prueba de laboratorio rápida y concisa, y que sea representativa del magnesio intracelular.

En la actualidad se discierne con:

- (a) Pruebas de rutina, las cuales pueden ser aplicadas en una amplia gama de laboratorios clínicos;
- (b) Pruebas utilizadas en investigación clínica;
- (c) Evaluación exploratoria con nuevos enfoques, por el momento limitados a algunos estudios en humanos.

PRUEBAS CLÍNICAS DE LABORATORIO DE RUTINA

Están limitados a la determinación de la concentración total de magnesio en suero/plasma, suero/plasma ionizado y a la excreción urinaria de magnesio en 24 horas (39).

Concentración total de magnesio en suero/plasma

Este es el parámetro mayormente empleado para la evaluación del estado de magnesio. Aun siendo considerado imperfecta, pero debido a la facilidad para su obtención (Ej. muestreo y análisis), esta medida es utilizada como un método estándar para su determinación (39).

Basado en el estudio NHANES I el valor del intervalo de referencia para la población adulta de los Estados Unidos es de 0,75 mmol/L a 0,955 mmol/L (percentil central 95) con una concentración media de 0,85 mmol/L (42).

De manera importante, basado en un rango de referencia propuesto para el magnesio plasmático/sérico cuyo límite inferior es de 0,76 mmol de magnesio/L, la frecuencia de hipomagnesemia en una población alemana no seleccionada fue de 16.000 individuos, es decir, 14,5% de esta población (43). Niveles subóptimos de magnesio fueron detectados en un 33,7% de la población en estudio. Muchos de ellos sugieren una frecuencia alta de hipomagnesemia, por ejemplo, valores por debajo de los valores de referencia, en poblaciones propensas a presentar deficiencia de magnesio latente, especialmente aquellas con síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (29-31) (33).

Un trabajo realizado por Shils 1969 (44) evalúa las concentraciones de magnesio en suero/plasma como biomarcadores. En un número limitado de sujetos sometidos a una depleción dietética de magnesio, se ha observado claramente que cuando se consideran los individuos, todos ellos presentan durante la depleción, una reducción significativa y progresiva del magnesio plasmático. Sin embargo, los sujetos presentan gran variabilidad en las concentraciones de magnesio al inicio y al final del estudio. De este estudio, se ha concluido que, aun cuando la concentración de magnesio refleja adecuadamente el estado de magnesio en sujetos en situación de deficiencia, mediante comparación de valores de antes y después, la evaluación de magnesio en laboratorio es difícil, debido a la heterogeneidad de los valores plasmáticos. De estos datos, el magnesio plasmático/sérico es considerado un marcador apropiado para identificar una deficiencia de magnesio importante, pero no es lo suficientemente discriminatorio para identificar la deficiencia de magnesio latente.

En cuanto a otros biomarcadores potenciales, se ha prestado especial atención al magnesio extracelular en forma libre, ionizada. Solo una parte del magnesio en el plasma se encuentra libre y no está ligado a proteínas o formando complejos minerales. Este magnesio libre es considerado biológicamente activo. Esta fracción del magnesio ha sido considerada como un marcador específico del estado de magnesio, aún mayor que el magnesio total en suero/plasma (38).

El magnesio libre no es comúnmente evaluado en laboratorios clínicos. Según Elin (39), menos del 2% de los laboratorios clínicos en los Estados Unidos ofrecen estudios de magnesio ionizado. En cuanto a este parámetro, se esperan esfuerzos para el mejoramiento de electrodos específicos y su validación.

La excreción urinaria de magnesio en 24 horas puede ser considerada como una medida simple para determinar el estado de magnesio. De hecho, refleja el

magnesio no retenido por el organismo y por ende el excretado en orina. Shils (44) muestra que la excreción de magnesio cae rápidamente en respuesta a su deficiencia, lo cual refleja la conservación de magnesio en el organismo. Para mayor precisión sobre el estado de magnesio, es de gran utilidad incluir datos de la ingesta de este catión. La disfunción renal es la limitante mayor para el empleo de esta medida.

En la actualidad, en clínica, el magnesio urinario es utilizado para evaluar la pérdida de magnesio por vía renal (39).

PRUEBAS UTILIZADAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Muchos estudios de investigación clínica han evaluado el estado de magnesio, centrándose en lograr una aproximación de las reservas de magnesio en el cuerpo e intracelular. Para ello, un grupo de estudios han evaluado el contenido de magnesio, principalmente en eritrocitos y en menor extensión en leucocitos y plaquetas.

Los eritrocitos son ricos en magnesio debido a su necesidad de ATP y porque se utiliza en la realización de diversas reacciones en estas células. El magnesio eritrocitario ha sido extensivamente evaluado en una gran variedad de patologías. Algunos estudios han demostrado menor concentración de magnesio en pacientes propensos a presentar deficiencia de magnesio (Ej. sujetos diabéticos, hipertensos y con síndrome de fatiga crónica) comparados con controles (38). En condiciones clínicas, el magnesio eritrocitario, más que el magnesio sérico, parece ser un marcador discriminatorio en la determinación del estado de magnesio. Por esta razón, este parámetro es generalmente considerado como un mejor biomarcador del estado de magnesio que el magnesio en plasma/suero. Sin embargo, una limitante importante de este biomarcador está relacionada con el control genético. De hecho, el antecedente genético es una fuente de variabilidad del contenido de magnesio en los eritrocitos (4). Esto último reduce su valor como biomarcador, especialmente en condiciones de deficiencia marginal de magnesio. La utilidad de este biomarcador en sujetos sanos será discutida más adelante.

Muchos estudios clínicos han evaluado el contenido de magnesio en leucocitos y plaquetas (38). Generalmente se considera que las células mononucleares, principalmente linfocitos, reflejan un buen estado de magnesio en tejidos. Algunos estudios en enfermedades variadas, han demostrado interés en el empleo de estos biomarcadores (leucocitos y plaquetas) para la detección de deficiencia latente en pacientes. Sin embargo, no existe suficiente consenso para validar este biomarcador. El empleo de estas células sanguíneas necesita de procedimientos delicados y estandarizados para su aislamiento.

Por razones éticas, un número limitado de estudios evalúan el contenido de magnesio en tejidos, específica-

mente en hueso y músculo. Estudios que analizan biopsias en músculo indican que el contenido de magnesio en este tejido refleja de manera fidedigna el estado de magnesio (38). Aunque de manera incuestionable, el contenido de magnesio en músculo refleja el estado del organismo, su evaluación está reservada a estudios específicos en investigación. La resonancia magnética espectroscópica ^{31}P sería el método para la determinación no invasiva de magnesio en el músculo.

Algunos estudios han evaluado otros tipos celulares y tejidos (células de la boca, dientes, pelo, uñas) pero hay datos insuficientes para concluir en la validez de estos como biomarcadores del estado de magnesio.

Otro desafío en la valoración del estado de magnesio ha sido evaluar las reservas de magnesio del cuerpo. Actualmente esto puede ser realizado por medio de las pruebas de retención de magnesio. De manera resumida, este método consiste en evaluar la excreción urinaria de magnesio, considerando que el magnesio no retenido por el cuerpo después de una carga intravenosa o por vía oral de este catión, se encuentra en exceso. Actualmente esta prueba es considerada como la de oro para la evaluación del magnesio. Se ha observado que la prueba de carga proporciona una buena correlación con el contenido de magnesio en el hueso (45). Sin embargo, algunos trabajos no reportan buena correlación entre la prueba de carga y la concentración de magnesio en suero/plasma y eritrocitos, probablemente debido a que estos estudios son realizados en voluntarios sanos y con valores de magnesio en sangre normales (46). Aun cuando se ha reportado que estas pruebas aportan datos confiables sobre el estado de magnesio, se ha demostrado que presentan algunas limitaciones, especialmente en pacientes con función renal alterada.

Al fijar los Requerimientos Promedio Estimados (RPE) actuales para adultos, el balance de magnesio ha sido considerado como el único indicador fidedigno del estado de magnesio (47). Hunt y Johnson, basados en datos previos y con modelos estadísticos, predicen un balance neutro de magnesio a niveles de ingesta de 165 mg/d en personas sanas, sin importar edad o sexo. Posteriormente, los autores han concluido que el RPE existente está sobreestimado. Sin embargo, es importante recalcar que un estudio de depleción prolongada de magnesio, con un aporte de 101 mg/día, muestra que después de 78 días de depleción, existen cambios adversos en el ritmo cardíaco (48), lo que permite concluir que existe un pequeño margen entre el balance y la deficiencia de magnesio que conduce a síntomas clínicos.

Estudios de balance con isótopos

Al inicio, los estudios del metabolismo del magnesio fueron desarrollados con isótopos radiactivos (^{28}Mg). Sin embargo, se ha reportado que existen li-

mitaciones para su uso, principalmente debido a la exposición de individuos a la radioactividad y a su corto tiempo de vida (aproximadamente 21 días), impidiendo el estudio de compartimientos intercambiables lentos. No obstante, estos estudios han proporcionado los primeros datos sobre las reservas de magnesio en el organismo (40) (49). La llegada de los isótopos estables ha permitido la extensión de los estudios del metabolismo del magnesio en humanos, y evaluar con más precisión su absorción, recambio y el tamaño de sus reservas.

Algunos estudios han evaluado el tamaño de la reserva intercambiable de magnesio, algunos de ellos realizados en comparación con otros biomarcadores del estado de magnesio (50-55). Como lo ha discutido Feillet-Coudray *C et al.* (53), de acuerdo con el modelo de compartimientos múltiples propuesto por Avioli y Berman (40), existen pocas reservas de magnesio en el organismo. Las reservas 1 y 2 presentan un recambio rápido y representan aproximadamente el magnesio en el fluido extracelular. La reserva 3, representa una reserva intracelular que contiene más del 70% del magnesio intercambiable, sin embargo, este magnesio es lentamente intercambiable. La reserva 4, representa las pérdidas renales y fecales; y la 5, la deposición en los tejidos. Se podría pensar que sólo una parte del magnesio total del cuerpo pueda ser evaluada por este enfoque, ya que éste evalúa intercambios rápidos entre los compartimientos del plasma y dos reservas extras del plasma. Por esta razón, se ha concluido que este método no permite evaluar con suficiente precisión las reservas de almacenamiento a largo plazo (principalmente hueso). Esto es sustentado por un estudio, el cual muestra que mujeres suplementadas con magnesio en un período de tiempo corto, no responden a la suplementación con incremento en la masa del magnesio intercambiable o con incremento en la tasa de recambio de magnesio (53). El empleo de isótopos estables ha sido también empleado en pruebas de retención de magnesio modificada (56). Este estudio muestra que después de una administración intravenosa de ^{26}Mg , la excreción urinaria del trazador no se afecta y no está relacionada con la concentración del magnesio en el músculo. En la actualidad, no ha sido completamente demostrada la utilidad de los isótopos estables en la evaluación del estado de magnesio. Futuros estudios deben ser diseñados, en particular en sujetos deficientes en magnesio, para evaluar la sensibilidad del tamaño de las reservas del mismo en función de las variaciones del estado de magnesio. Cabe destacar que podrían existir limitaciones en algunos estudios con empleo isótopos estables, ^{25}Mg y ^{26}Mg , ya que ellos son relativamente abundantes (más del 10%), y puede conllevar a la administración de una dosis significativa de magnesio, con influencia en los parámetros del metabolismo del mismo.

EVALUACIÓN EXPLORATORIA CON NUEVOS ENFOQUES

La resonancia magnética espectroscópica ^{31}P ofrece una oportunidad excepcional para medir el magnesio citosólico libre en diferentes tejidos así como también en *ex vivo* e *in vivo*. Una de las mayores ventajas de esta técnica es que es un método no-invasivo, no-destructivo, por lo tanto puede ser realizado en organismos vivos. Además de la evaluación en sangre y en tejido, esta técnica ha sido empleada en la evaluación del magnesio en tejidos humanos, aportando nuevas evidencias en la homeostasis del magnesio y de su contribución a la bioenergética celular (57). En relación con variaciones del estado de magnesio y patologías, pocos estudios han sido conducidos en humanos; estos han evaluado principalmente el contenido de magnesio en cerebro y músculo esquelético (57-59). Futuros desarrollos técnicos y muchos otros estudios en humanos bien diseñados deben ser realizados para validar estas medidas como biomarcadores del estado de magnesio. No obstante, en el futuro cercano, con la extensión del empleo de este material costoso, se podría esperar en corto tiempo numerosos datos disponibles sobre los niveles de magnesio y su bio-distribución en estudios clínicos.

Empleando isótopos estables, el laboratorio ha propuesto extrapolar la prueba de carga de magnesio a condiciones *in vitro* en sangre total o en células sanguíneas (eritrocitos, linfocitos y plaquetas) (52). Esta prueba está basada en la hipótesis de que el consumo del magnesio celular está incrementado en la deficiencia de magnesio. Esta propuesta es interesante ya que podría permitir evaluar el estado de magnesio en condiciones *ex vivo*. Estudios en ratas deficientes en magnesio han mostrado mayor enriquecimiento de ^{25}Mg en eritrocitos, linfocitos y plaquetas en comparación con el grupo control. Sin embargo, parece que el enriquecimiento con ^{25}Mg es bajo en los eritrocitos humanos (3%) comparado con los eritrocitos de ratas (38%), lo que indica la escasa especificidad de esta prueba en humanos. Para determinar el estado de magnesio en humanos con esta prueba, los linfocitos y plaquetas podrían ser células más apropiadas que los eritrocitos ya que éstos presentan mayor enriquecimiento. Más estudios son necesarios para validar la utilización de esta técnica como biomarcador del estado de magnesio en humanos.

Las sondas fluorescentes son actualmente utilizadas para medir magnesio intracelular libre en experimentos *in vitro* e *in vivo*. Estas sondas han proporcionado una herramienta sensible para la evaluación del contenido de magnesio y su dinámica en la célula. Muchas sondas disponibles han sido usadas en humanos para explorar el magnesio libre en eritrocitos, plaquetas y linfocitos. Sin embargo, existen pocos estudios disponibles que evalúen el estado de magnesio en humanos (38).

Para mejorar la evaluación del magnesio celular es necesario el desarrollo de indicadores fluorescentes apropiados y métodos relacionados. Los aspectos metodológicos relacionados y el desarrollo de nuevos sensores fluorescentes son discutidos extensivamente en una revisión realizada por Trappani *et al.* (60).

Ha sido importante resaltar que en comparación con muchos otros minerales, tales como selenio, iodo, zinc y cobre (61-64), para los cuales existen varios biomarcadores indirectos (principalmente proteínas transportadoras o metalo-enzimas) para el magnesio, los biomarcadores utilizados para su evaluación están limitados a fluidos biológicos, células y tejidos. En la actualidad, no ha sido reportado un candidato válido que sirva como biomarcador indirecto del estado de magnesio. Proteínas relacionadas con el metabolismo del magnesio tales como el TRPM7, deberían ser exploradas como posibles marcadores del estado de magnesio en las células (65) (66).

4. Estudios de meta-análisis sobre la efectividad de diferentes biomarcadores del estado de magnesio en el hombre sano

Según revisiones, solo existe un meta-análisis publicado sobre la eficiencia de biomarcadores del estado de magnesio en humanos (67). Este estudio ha sido de particular interés no solo debido a que proporciona datos sobre biomarcadores del estado de magnesio, sino que también proporciona un panorama actualizado de estudios de suplementación y depleción de este catión en sujetos sanos.

El propósito de esa revisión ha sido evaluar la utilidad de los biomarcadores del estado de magnesio en sujetos sanos para determinar así los biomarcadores que apropiadamente reflejan los cambios en el estado de magnesio en respuesta a la suplementación o a la depleción (67). La metodología de esa revisión se basó en procedimientos estándar con búsqueda estructurada en bases de datos de Medline, Embase y Cochrane, seguido del empleo de criterios formales de inclusión/exclusión, extracción de datos, evaluación de la validez, y meta-análisis. De las 1298 publicaciones resultantes de la búsqueda bibliográfica, 66 parecieron relevantes para ser evaluadas e incluidas dentro del estudio. Exclusiones posteriores fueron debidas a la presencia de datos imprecisos en la metodología empleada para la evaluación del estado de magnesio, a la no especificación del tipo de suplemento de magnesio empleado, a la suplementación de múltiples nutrientes en el estudio experimental, a la ausencia de valores basales y/o estado de magnesio posterior, el no proporcionar la dosis mínima empleada, a la ausencia de grupo control, a la realización de un solo estudio a corto tiempo (Ej. solo 24 horas de suplementación), o a la inclusión de diferentes grupos poblacionales usados como suplementados y control. Finalmente, 21 artículos fueron incluidos con 27 ensayos aleatorios controlados,

ensayos clínicos controlados, o estudios de antes-y-después. La mayoría de los estudios incluidos fueron estudios de suplementación en magnesio, identificando pocos estudios de depleción. Estos últimos con un número total de participantes más bajo que los observados en los estudios de suplementación.

En ese meta-análisis 20 biomarcadores potenciales del estado de magnesio fueron evaluados. De particular interés, han sido los estudios de depleción, algunos datos están disponibles en sujetos depletados. Un estudio de depleción en magnesio prolongada (78 días), con una dosis de 101 mg de magnesio/día, muestra cambios adversos en el ritmo cardíaco (48). En consecuencia, desde el punto de vista ético, el desarrollo de estudios de depleción ha sido considerado cuidadosamente.

Aunque los datos experimentales disponibles son limitados, la concentración de magnesio en suero/plasma, glóbulos rojos y orina, los cuales responden a la manipulación dietética, parecen ser biomarcadores útiles para determinar el estado de magnesio en la población general. Por otra parte, según los investigadores, no fue posible arrojar alguna conclusión de la utilidad de otros biomarcadores como indicadores del estado de magnesio.

En ese estudio, una proporción significativa de los análisis conducidos para biomarcadores individuales no alcanzaron el criterio mínimo para determinar su utilidad de acuerdo a la metodología empleada. Desafortunadamente, esto concierne algunos biomarcadores de interés potencial, Ej. magnesio iónico en plasma, reservas intercambiables de magnesio, magnesio en músculo, hueso, plaquetas y células blancas.

Ese artículo destacó que la calidad de los datos publicados es deficiente para cumplir con el propósito de una revisión sistemática del estado de magnesio. Algunas publicaciones no previeron información clara y precisa de la ingesta dietética de magnesio, del protocolo clínico y de la metodología empleada. Por esta razón, no les fue posible llegar a una conclusión acerca de las relaciones potenciales entre los biomarcadores sensibles por rango o por grupos de población ni sobre las relaciones potenciales entre los biomarcadores sensibles y el tipo, dosis o longitud de la suplementación. Esa revisión, en conclusión, plantea que si existe incluso una suplementación de magnesio por largo tiempo, son escasas las intervenciones bien diseñadas en los EAC con respecto a sus condiciones fisiológicas y nutricionales en sujetos sanos. Por consiguiente, se considera que futuros estudios deben ser conducidos bajo la mejor manera, enfocándose en la evaluación del estado de magnesio en grupos poblacionales susceptibles a una deficiencia en magnesio.

5. Genética y biomarcadores del estado de magnesio

Los factores genéticos que controlan los niveles intra y extracelulares de magnesio deben ser considera-

dos en futuras investigaciones de biomarcadores; sin embargo, estos factores genéticos son poco conocidos. Las concentraciones de magnesio sérico han mostrado tener un componente hereditario, con herencia estimada del 30% (68). El estudio pionero desarrollado por Henrotte (4) señala la importancia de los factores genéticos en los niveles de magnesio de los glóbulos rojos y plasma. Este hallazgo fue confirmado en un modelo animal de ratones, seleccionados por presentar niveles bajos y altos de magnesio en glóbulos rojos (69). Avances recientes en el campo de la genética y genómica han permitido un importante progreso en esta área, identificando nuevos integrantes en la regulación de la homeostasis del magnesio (70-72). Un meta-análisis del genoma completo, publicado recientemente, ha identificado seis regiones genómicas que contienen variantes comunes asociadas a los niveles de magnesio en suero (73). Todas las variantes fueron nominalmente asociadas con una hipomagnesemia clínicamente definida.

6. Futuras Investigaciones

- i) Estudios mejor diseñados son necesarios para evaluar la efectividad de los biomarcadores existentes y los recientemente desarrollados, así como también evaluarlos en pacientes y en poblaciones vulnerables a una deficiencia de magnesio. Especialmente, se necesitan EAC adecuadamente diseñados con suficiente tamaño de muestra, con variación de dosis y tiempo de suplementación, y con evaluación de ingesta de magnesio, empleando un perfil completo de la dieta (Ej. relación magnesio/calorías).
- ii) Sigue siendo un desafío para la determinación del estado de magnesio, la identificación de biomarcadores que permitan obtener los niveles de magnesio celular así como también la evaluación de las reservas de magnesio en el cuerpo, apropiados para estudiar poblaciones numerosas.
- iii) Actualmente, así como para otros minerales, biomarcadores directos del estado de magnesio no han sido identificados. Un progreso extenso de la genética y la genómica abre unas perspectivas interesantes para la búsqueda de estos biomarcadores.
- iv) Con conocimiento emergente de los factores genéticos que determinan el estado de magnesio, es de importancia en los estudios futuros, tomar en cuenta los antecedentes genéticos de los sujetos estudiados. Los datos provenientes de genética humana podrían iniciar una nueva era en la comprensión de la relación entre la genética, la nutrición y la enfermedad en la determinación del estado de magnesio.

CORRESPONDENCIA

LUSLIANY JOSEFINA RONDÓN
 IVIC, Centro de Bioquímica y Biofísica
 Laboratorio de Fisiología Molecular
 ALTOS DE PIPE, 1020-A, Venezuela
 Teléfono: (+58) 212 504 16 96
 E-mail: ljrondon@ivic.gov.ve

Referencias bibliográficas

- Romani AM. Magnesium homeostasis in mammalian cells. *Front Biosci* 2007; 12: 308-31.
- Durlach J. Magnesium research: a brief historical account. *Magnes Res* 1988; 1(1-2): 91-5.
- Rayssiguier A, Mazur A, Durlach J. *Advances in magnesium research: nutrition and health*. London: John Libbey; 2001.
- Henrotte JG, Pla M, Dausset J. HLA- and H-2-associated variations of intra- and extracellular magnesium content. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(5): 1894-8.
- Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsun L, Vitzthum H, Klingel K, *et al.* Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet* 2002; 31(2): 166-70.
- Schlingmann KP, Konrad M, Seyberth HW. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(1): 13-25.
- Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(1): 249-60.
- Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(10): 1937-47.
- Konrad M, Schlingmann K, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286(4): F599-605.
- Schlingmann KP, Waldegger S, Konrad M, Chubanov V, Gudermann T. TRPM6 and TRPM7--Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772(8): 813-21.
- Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Garcia-Fuentes M. Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1(3): 465-72.
- Galan P, Preziosi P, Durlach V, Valeix P, Ribas L, Bouzid D, *et al.* Dietary magnesium intake in a French adult population. *Magnes Res* 1997; 10(4): 321-8.
- Pennington JAT, Bogden JD, Klevey LM. *Current dietary intakes of trace elements and minerals. Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals*. Totowa, NJ: Humana Press 2000: 49-67.
- King DE, Mainous AG, 3rd, Geesey ME, Woolson RF. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr* 2005; 24(3): 166-71.
- Moshfegh A, Goldman JD, Cleveland LE. What we eat in America, NHANES 2001-2002: usual nutrient intakes from food compared to dietary reference intakes. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2005.
- Rosanoff A. Rising Ca:Mg intake ratio from food in USA Adults: a concern? *Magnes Res* 2010; 23(4): S181-93.
- Cashman KD, Flynn A. Optimal nutrition: calcium, magnesium and phosphorus. *Proc Nutr Soc* 1999; 58(2): 477-87.
- Moore TJ. The role of dietary electrolytes in hypertension. *J Am Coll Nutr* 1989; 8 Suppl: 68S-80S.
- Martin AC. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3e ed. TEC et DOC, Lavoisier; 2001.
- Bo S, Durazzo M, Guidi S, Carello M, Sacerdote C, Silli B, *et al.* Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(5): 1062-9.
- Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1438-44.
- He K, Liu K, Daviglius ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, *et al.* Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006; 113(13): 1675-82.
- Ford ES, Li C, McGuire LC, Mokdad AH, Liu S. Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15(5): 1139-46.
- King DE, Mainous AG, 3rd, Geesey ME, Ellis T. Magnesium intake and serum C-reactive protein levels in children. *Magnes Res* 2007; 20(1): 32-6.
- Beydoun MA, Gary TL, Caballero BH, Lawrence RS, Cheskin LJ, Wang Y. Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(6): 1914-25.
- McKeown NM, Jacques PF, Zhang XL, Juan W, Sahyoun NR. Dietary magnesium intake is related to metabolic syndrome in older Americans. *Eur J Nutr* 2008; 47(4): 210-6.
- King DE. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes Res* 2009; 22(2): 57-9.
- Chacko SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, de Boer IH, Tyllavsky F, *et al.* Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 304-10.
- Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes *mellitus*: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999; 159(18): 2151-9.
- Corica F, Corsonello A, Ientile R, Cucinotta D, Di Benedetto A, Perticone F, *et al.* Serum ionized magnesium levels in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Nutr* 2006; 25(3): 210-5.

31. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes Res* 2007; 20(2): 107-29.
32. Rayssiguier Y, Gueux E, Nowacki W, Rock E, Mazur A. High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation. *Magnes Res* 2006; 19(4): 237-43.
33. Simmons D, Joshi S, Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(2): 261-6.
34. Lima M de L, Cruz T, Rodrigues LE, Bomfim O, Melo J, Correia R, *et al.* Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome-evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(2): 257-62.
35. Gunther T. Biochemical mechanisms of the metabolic syndrome and the role of magnesium. *Magnes Res* 2010; 23(3): 142-5.
36. Rayssiguier Y, Libako P, Nowacki W, Rock E. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnes Res* 2010; 23(2): 73-80.
37. Guerrero-Romero F, Bermudez-Pena C, Rodriguez-Moran M. Severe hypomagnesemia and low-grade inflammation in metabolic syndrome. *Magnes Res* 2011; 24(2): 45-53.
38. Arnaud MJ. Update on the assessment of magnesium status. *Br J Nutr* 2008; 99 Suppl 3: S24-36.
39. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010; 23(4): S194-8.
40. Avioli LV, Berman M. Mg28 kinetics in man. *J Appl Physiol* 1966; 21(6): 1688-94.
41. Watson WS, Hilditch TE, Horton PW, Davies DL, Lindsay R. Magnesium metabolism in blood and the whole body in man using 28magnesium. *Metabolism* 1979; 28(1): 90-5.
42. Lowenstein FW, Stanton MF. Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974. *J Am Coll Nutr* 1986; 5(4): 399-414.
43. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesaemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res* 2001; 14(4): 283-90.
44. Shils ME. Experimental production of magnesium deficiency in man. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 162(2): 847-55.
45. Rob PM, Dick K, Bley N, Seyfert T, Brinckmann C, Holtriegel V, *et al.* Can one really measure magnesium deficiency using the short-term magnesium loading test? *J Intern Med* 1999; 246(4): 373-8.
46. Mazur A, Felgines C, Feillet C, Boirie Y, Bellanger J, Beaufriere B, *et al.* Parenteral magnesium loading test in the assessment of magnesium status in healthy adult French subjects. *Magnes Res* 1997; 10(1): 59-64.
47. 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.
48. Nielsen FH, Milne DB, Klevay LM, Gallagher S, Johnson L. Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post menopausal women. *J Am Coll Nutr* 2007; 26(2): 121-32.
49. Silver L, Robertson JS, Dahl LK. Magnesium turnover in the human studied with Mg28. *J Clin Invest* 1960; 39: 420-5.
50. Sojka J, Wastney M, Abrams S, Lewis SF, Martin B, Weaver C, *et al.* Magnesium kinetics in adolescent girls determined using stable isotopes: effects of high and low calcium intake. *Am J Physiol* 1997; 273(2 Pt 2): R710-5.
51. Abrams SA, Ellis KJ. Multicompartmental analysis of magnesium and calcium kinetics during growth: relationships with body composition. *Magnes Res* 1998; 11(4): 307-13.
52. Feillet-Coudray C, Coudray C, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. A new in vitro blood load test using a magnesium stable isotope for assessment of magnesium status. *J Nutr* 2003; 133(4): 1220-3.
53. Feillet-Coudray C, Coudray C, Tressol JC, Pepin D, Mazur A, Abrams SA, *et al.* Exchangeable magnesium pool masses in healthy women: effects of magnesium supplementation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(1): 72-8.
54. Sabatier M, Pont F, Arnaud MJ, Turnlund JR. A compartmental model of magnesium metabolism in healthy men based on two stable isotope tracers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(3): R656-63.
55. Griffin IJ, Lynch MF, Hawthorne KM, Chen Z, Hamzo M, Abrams SA. Magnesium retention in 12 to 48 month-old children. *J Am Coll Nutr* 2008; 27(2): 349-55.
56. Walti MK, Walczyk T, Zimmermann MB, Fortunato G, Weber M, Spinass GA, *et al.* Urinary excretion of an intravenous 26Mg dose as an indicator of marginal magnesium deficiency in adults. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(2): 147-54.
57. Iotti S, Malucelli E. In vivo assessment of Mg2+ in human brain and skeletal muscle by 31P-MRS. *Magnes Res* 2008; 21(3): 157-62.
58. Wary C, Brillault-Salvat C, Bloch G, Leroy-Willig A, Roumenov D, Grognet JM, *et al.* Effect of chronic magnesium supplementation on magnesium distribution in healthy volunteers evaluated by 31P-NMRS and ion selective electrodes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(5): 655-62.
59. Wong GK, Yeung DK, Ahuja AT, King AD, Lam CW, Chan MT, *et al.* Intracellular free magnesium of brain and cerebral phosphorus-containing metabolites after subarachnoid hemorrhage and hypermagnesemic treatment: a (3) (1)P-magnetic resonance spectroscopy study. *Clinical article. J Neurosurg* 2010; 113(4): 763-9.
60. Trapani V, Schweigel-Rontgen M, Cittadini A, Wolf FI. Intracellular magnesium detection by fluorescent indicators. *Methods Enzymol* 2012; 505: 421-44.
61. Ristic-Medic D, Piskackova Z, Hooper L, Ruprich J, Casgrain A, Ashton K, *et al.* Methods of assessment of

- iodine status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 2052S-69S.
62. Ashton K, Hooper L, Harvey LJ, Hurst R, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 2025S-39S.
 63. Harvey LJ, Ashton K, Hooper L, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 2009S-24S.
 64. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 2040S-51S.
 65. Rondon LJ, Rayssiguier Y, Mazur A. Dietary inulin in mice stimulates Mg²⁺ absorption and modulates TRPM6 and TRPM7 expression in large intestine and kidney. *Magnes Res* 2008; 21(4): 224-31.
 66. Ryazanova LV, Rondon LJ, Zierler S, Hu Z, Galli J, Yamaguchi TP, *et al.* TRPM7 is essential for Mg(2+) homeostasis in mammals. *Nat Commun* 2010; 1: 109.
 67. Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnes Res* 2011; 24(4): 163-80.
 68. Hunter DJ, Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, *et al.* Genetic contribution to renal function and electrolyte balance: a twin study. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(3): 259-65.
 69. Feillet-Coudray C, Coudray C, Wolf FI, Henrotte JG, Rayssiguier Y, Mazur A. Magnesium metabolism in mice selected for high and low erythrocyte magnesium levels. *Metabolism* 2004; 53(5): 660-5.
 70. Schmitz C, Deason F, Perraud AL. Molecular components of vertebrate Mg²⁺-homeostasis regulation. *Magnes Res* 2007; 20(1): 6-18.
 71. Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(8): 1451-8.
 72. Quamme GA. Molecular identification of ancient and modern mammalian magnesium transporters. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298(3): C407-29.
 73. Meyer TE, Verwoert GC, Hwang SJ, Glazer NL, Smith AV, van Rooij FJ, *et al.* Genetic Factors for Osteoporosis Consortium; Meta Analysis of Glucose and Insulin Related Traits Consortium. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six loci influencing serum magnesium levels. *PLoS Genet* 2010; 6 e1001-45.

Recibido: 4 de octubre de 2013

Aprobado: 12 de junio de 2104