



Trabajo Fin de Grado

REGULACIÓN HORMONAL DEL METABOLISMO DEL MAGNESIO

[HORMONAL REGULATION OF MAGNESIUM METABOLISM]

Autor

Javier González Peregrina

Director

Jesús Fernando Escanero Marcén

Facultad de Medicina de Zaragoza
Departamento de Farmacología y Fisiología
2016

REGULACIÓN HORMONAL DEL METABOLISMO DEL MAGNESIO

[RESUMEN]

El Magnesio (Mg) es un elemento perteneciente al grupo de los alcalinotérreos. Es el segundo catión intracelular más importante, por detrás del potasio. El Mg tiene una gran importancia en el organismo: participa en más de 300 reacciones enzimáticas. Durante los últimos años, se han realizado grandes avances en cuanto al conocimiento sobre el metabolismo del Mg, pero aún existen diversos interrogantes. El Mg no tiene una regulación hormonal como sí la tienen otros iones. Aquí se realiza una revisión acerca de los posibles mecanismos hormonales que regulan el metabolismo del Mg, algunos de los cuales no están consensuados por todos los investigadores. Además se investiga acerca de la posible interacción de los mecanismos hormonales durante la realización del ejercicio físico.

Palabras clave:

- Magnesio
- Vitamina D
- Regulación hormonal
- Absorción
- PTH

HORMONAL REGULATION OF MAGNESIUM METABOLISM

[ABSTRACT]

Magnesium (Mg) is an element belonging to the group of alkaline. It is the second most abundant intracellular cation after potassium. It is essential to the human body: it is involved in over 300 enzymatic reactions. Over the last years, there has been improvement in knowledge on the Mg metabolism, but there are still many questions. Mg doesn't have hormonal regulation as other ions have. This is a review about possible hormonal mechanisms that regulate Mg metabolism, some of which are not agreed by all researchers. In addition, it is investigated the possible interaction of hormonal mechanisms during the performance of physical exercise.

Key words:

- Magnesium
- Vitamin D
- Hormonal regulation
- Absorption
- PTH

ÍNDICE

1. Introducción.....	Página 1
2. Homeostasis.....	Página 1
a. Balance.....	Página 1
b. Distribución.....	Página 10
3. Regulación del metabolismo del Mg.....	Página 12
a. Adrenalina.....	Página 12
b. Parathormona.....	Página 13
c. Calcitonina.....	Página 13
d. Vitamina D.....	Página 14
e. Angiotensina II.....	Página 15
f. ADH.....	Página 16
g. Insulina.....	Página 16
h. Glucagón.....	Página 17
i. EGF.....	Página 17
j. CaSR.....	Página 17
k. Estrógenos.....	Página 18
4. Regulación hormonal del Mg durante el ejercicio físico.....	Página 19
5. Conclusiones.....	Página 21
6. Bibliografía.....	Página 22

1. INTRODUCCIÓN.

Los electrolitos constituyen un grupo de elementos inorgánicos que se encuentran en elevada concentración en el organismo. El grupo de electrolitos está integrado por sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl), calcio (Ca) y magnesio (Mg). Algunos autores también incluyen el fosfato y el sulfato. Al Mg, que es un alcalinotérreo, se le conoce también como “quinto electrolito” precisamente porque esa es la posición que ocupa respecto a su carga corporal o contenido en el organismo. Los 5 electrolitos representan menos de kilogramo y medio del peso del organismo. Es el segundo catión intracelular después del K. El adulto normal posee de 20 a 28 g de Mg en total (Soria y cols., 2013). La mayor parte se localiza en el interior de las células (99%), mientras que el 1% se encuentra en plasma. El Mg tiene una gran importancia en el organismo: está involucrado en cientos de procesos enzimáticos (se habla de más de 300) que regulan distintas reacciones bioquímicas del organismo, entre las que se encuentran, la síntesis proteica, del ADN y ARN, transducción de señales, estabilizador de membranas celulares y subcelulares, transporte iónico... Como consecuencia de todo esto, el Mg tiene un importante papel en numerosas funciones en el organismo, como la transmisión nerviosa, conducción neuromuscular, regulación de la presión arterial, de la glucemia plasmática...

2. HOMEOSTASIS.

a) Balance

Absorción

El ingreso por la dieta es la única fuente por la cual el organismo puede repleccionar sus depósitos de Mg. Este elemento es lo suficientemente abundante en muchos alimentos para que con una dieta “adecuada” (mixta y equilibrada) se proporcionen las cantidades requeridas de dicho alimento. El alimento con mayor contenido en Mg es el cacao. Los cereales son también una fuente importante de Mg en la dieta. La leche de pecho tiene una concentración en Mg muy variable (Soria y cols., 2013).

Normalmente suele absorberse 1/3 de la ingesta total de Mg. Los otros 2/3 se eliminan por las heces. El Mg se absorbe principalmente en el intestino delgado, aunque pequeñas cantidades se absorben también a nivel del intestino grueso. Las cifras de Mg necesarias al día son de 4.5 a 6 mg/Kg de peso y día (Soria y cols., 2013). Se han establecido diferentes cifras en función del sexo y la edad. Para adultos, se habla de 420 mg/día en hombres y de 320 mg/día en mujeres (De Baaij y cols., 2015; Rosanoff y cols., 2016). Estas cantidades son adecuadas

para individuos normales pero hay individuos para los cuales pueden ser insuficientes como personas con defectos intestinales o renales, deportistas...

Diferentes estudios muestran que los ingresos de Mg en una importante proporción de la población de los países desarrollados son inferiores a las Recomendaciones Dietéticas. En este sentido, encuestas dietéticas realizadas a personas de Europa y de Estados Unidos han revelado que los aportes de Mg pueden llegar a ser entre un 30 y un 50% por debajo de las Recomendaciones Dietéticas de Mg (Aranda y cols., 2000). Se ha sugerido que las ingestas dietéticas de Mg en Estados Unidos han disminuido en los últimos 100 años. Esto es probablemente resultado de la creciente utilización de fertilizantes y alimentos procesados (Gröber y cols., 2015). Se ha documentado que un bajo estatus de Mg en el organismo puede conducir a enfermedades crónicas (Rosanoff y cols., 2016).

A nivel intestinal, tal y como se ha mencionado anteriormente, la absorción de Mg supone 1/3 de la ingesta total de Mg. Esta absorción se produce de forma mayoritaria a nivel de intestino delgado (en yeyuno e íleon), mientras que el ajuste fino tiene lugar en el intestino grueso. La absorción de Mg se produce mediante dos procesos (Lameris y cols., 2015; Romani, 2011):

- I. Un simple proceso de difusión pasiva, **paracelular**, no saturable. Es responsable de la absorción del 80-90% de la absorción intestinal del Mg. Tiene lugar en yeyuno y en íleon. La fuerza impulsora detrás de este transporte de Mg es suministrada por la alta concentración de Mg a nivel luminal y por el consecuente voltaje transepitelial positivo en lumen de unos 15 mV. Esta alta concentración luminal de Mg impulsora del gradiente es conseguida mediante la previa absorción de NaCl y de agua, las cuales favorecen un medio en el que hay alta concentración de Mg. La absorción paracelular de Mg depende además de la permeabilidad de las uniones estrechas entre las células epiteliales (Soria y cols., 2000; De Baaij y cols., 2015). Generalmente, la absorción paracelular se considera predominante en circunstancias fisiológicas normales. Cuando la absorción paracelular no puede satisfacer las necesidades diarias del organismo, la absorción transcelular se vuelve esencial (Lameris y cols., 2015).
- II. Otro proceso, **transcelular**, representado por un proceso de difusión facilitada. La absorción de Mg por vía transcelular está restringida a las partes distales del tracto gastrointestinal. En este caso, la entrada al enterocito se realiza por difusión pasiva mientras que su salida hacia la sangre se lleva a cabo por un transporte dependiente

de consumo de energía metabólica. Los transportadores (melastatinas) TRPM6 (canal permeable de Mg) y TRPM7 (transient receptor potential channel melastatin member 6 and 7) median la absorción intestinal, fundamentalmente el primero. La expresión de ambas proteínas está restringida a la membrana luminal del enterocito. No se ha detectado la expresión del canal TRPM6 en intestino delgado, sí en ciego y colon. El canal TRPM6 está altamente expresado a lo largo de la membrana del colon, y a nivel renal en la membrana apical de las células del túbulo contorneado distal (TCD). Su expresión en el intestino está regulada por el Mg en la dieta. Esto sugiere su importante papel en la absorción de Mg. Se ha observado que mutaciones en TRPM6 producen hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria, por lo que se pone de manifiesto la importancia de este canal para el mantenimiento del balance de Mg (Soria y cols., 2013; De Baaij y cols., 2015). Para el transporte transcelular de Mg en el intestino, TRPM7 y ciclina M4 (CNNM4) parecen ser importantes además de TRPM6, ya que se cree que desempeñan un papel en el transporte apical y basolateral de Mg. TRPM7 es un canal con gran homología a TRPM6 y, en coordinación con él, puede jugar un papel en la absorción intestinal de Mg. Este segundo proceso de absorción es saturable, lo que le permite jugar un cierto papel frente a las variaciones del aporte magnésico en la dieta.

Se ha documentado que TRPM6 es expresado en las regiones distales del tracto gastrointestinal en humanos y ratones. El canal TRPM6 en ratones está fuertemente expresado en el ciego. El canal TRPM7 está expresado igualmente por el tracto gastrointestinal. Por su parte, la expresión del transportador de Mg basolateral CNNM4 es más prominente en los segmentos gastrointestinales distales, de forma parecida al perfil de expresión de TRPM6. Sin embargo, a diferencia de TRPM6, la expresión de CNNM4 no es completamente ausente en el tracto gastrointestinal proximal (los patrones de expresión de TRPM7 y CNNM4 son similares en humanos y ratones) (Lameris y cols., 2015).

Los tipos de transporte a nivel intestinal quedan reflejados en la Figura 1.

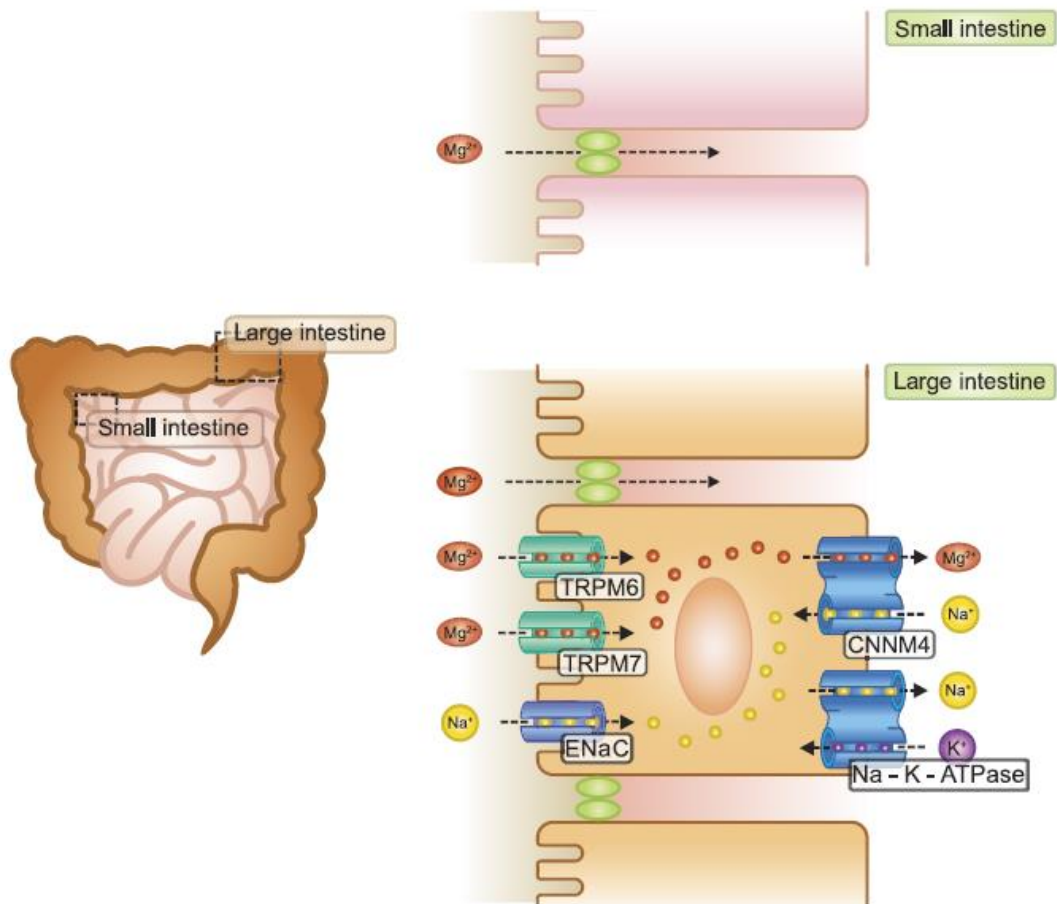


Figura 1. Absorción de Mg en el intestino. La mayoría del Mg es absorbido de forma paracelular por las porciones finales del intestino delgado. La absorción fina del Mg tiene lugar de forma transcelular en el colon, donde los canales de Mg TRPM6 y TRPM7 facilitan la captación de Mg luminal al enterocito. CNNM4 provides the basolateral Mg²⁺ extrusión mechanism. TRPM6, transient receptor potential melastatin type 6; TRPM7, transient receptor potential melastatin type 7; ENaC, epithelial sodium channel; CNNM4, cyclin M4. (Fuente: De Baaij y cols., 2015).

Para investigar si la absorción de Mg está regulada por el contenido de Mg en la dieta, se realizó un experimento con ratones, a lo cuales se les dividió y alimentó con dieta con un contenido bajo, normal y elevado en Mg (Lameris y cols., 2015).

- Los ratones con dieta **baja** en Mg tuvieron unos niveles séricos de Mg bajos en comparación con el grupo de dieta normal. Además, en ellos la excreción urinaria y fecal de Mg disminuyó.
- En los ratones con dieta **alta** en Mg, los niveles séricos de Mg no fueron significativamente diferentes con respecto al grupo de ratones con dieta normal de Mg. Sin embargo, en este grupo la excreción de Mg urinaria y fecal aumentó significativamente.

- Los hallazgos de estos dos últimos puntos sugieren que la tasa de absorción de Mg sigue las necesidades dietéticas del organismo y no está sujeta a las ingestas de Mg. Las alteraciones de la absorción del Mg se acompañaron de un leve, pero significativo, efecto en la expresión de TRPM6 en los ratones con dieta pobre en Mg.

Eliminación

El riñón es considerado como el órgano fundamental en la homeostasis del Mg. La concentración sérica de Mg está controlada principalmente por excreción del mismo en la orina. En condiciones fisiológicas, la mayor parte del Mg filtrado (95-99%) se reabsorbe (Soria y cols., 2013; De Baaij y cols., 2015). Como característica, a diferencia de otros iones, la mayoría del Mg filtrado es reabsorbido a nivel del Asa de Henle.

En el túbulo proximal se suele reabsorber únicamente el 25% del Mg filtrado. Se ha demostrado que es necesaria una ratio de 1.9 entre las concentraciones de Mg a nivel tubular y a nivel intersticial para que tenga lugar la reabsorción de Mg, por lo que ésta sólo puede tener lugar en las últimas partes del túbulo proximal, cuando el gradiente electroquímico transepitelial lo permite, tras haberse producido reabsorción de agua mediante unos canales (aquoporinas). Una disminución de la reabsorción de Mg a este nivel no tiene gran relevancia puesto que los posteriores segmentos de la nefrona son capaces de compensarla (Soria y cols., 2013; De Baaij y cols., 2015).

En el asa de Henle se reabsorbe aproximadamente el 65% de la carga filtrada, concretamente en la porción gruesa ascendente. Del mismo modo que en el túbulo proximal, es requerido un voltaje transepitelial positivo a nivel luminal para que pueda llevarse a cabo la reabsorción del Mg. En el asa ascendente gruesa, el movimiento del sodio a través de la membrana luminal está mediado sobre todo por un co-transportador de 1-Na, 2-Cl, 1-K. Esta proteína co-transportadora de la membrana luminal usa la energía potencial liberada por la difusión a favor de corriente del Na hacia el interior de la célula para dirigir la reabsorción del K al interior de la célula frente al gradiente de concentración. Aunque el citado co-transportador mueve la misma cantidad de cationes y aniones al interior de la célula, hay una ligera retrodifusión de iones K a la luz, lo que crea una carga positiva de unos +8 milivoltios en la luz tubular. Esta carga positiva fuerza a cationes como el Mg a difundir desde la luz tubular y a través del espacio paracelular hacia el líquido intersticial. Las proteínas claudinas (las principales son la 16 y la 19) a nivel de las uniones estrechas entre los enterocitos son esenciales para llevar a cabo el transporte paracelular del Mg, puesto que se ha comprobado

que cuando sufren mutaciones, se produce una pérdida renal de Mg (Soria y cols., 2013; De Baaij y cols., 2015).

Por último, una pequeña cantidad es reabsorbida en los túbulos distal y colector. La reabsorción del Mg a nivel del túbulo distal se produce por acción del canal TRPM6, el cual está expresado de forma específica en el túbulo contorneado distal y es regulado por la cantidad de Mg intracelular. Esta proteína está regulada por numerosos factores a nivel transcripcional, de disponibilidad en la membrana plasmática y en cuanto a su actividad (Soria y cols., 2013; De Baaij y cols., 2015).

La excreción renal de Mg puede aumentar mucho durante el exceso de Mg o reducirse hasta un valor casi nulo durante la pérdida de Mg. La reabsorción y excreción de Mg está influenciada por varios mecanismos aún no clasificados.

En la Figura 2 se ilustran los mecanismos de absorción de Mg a nivel renal.

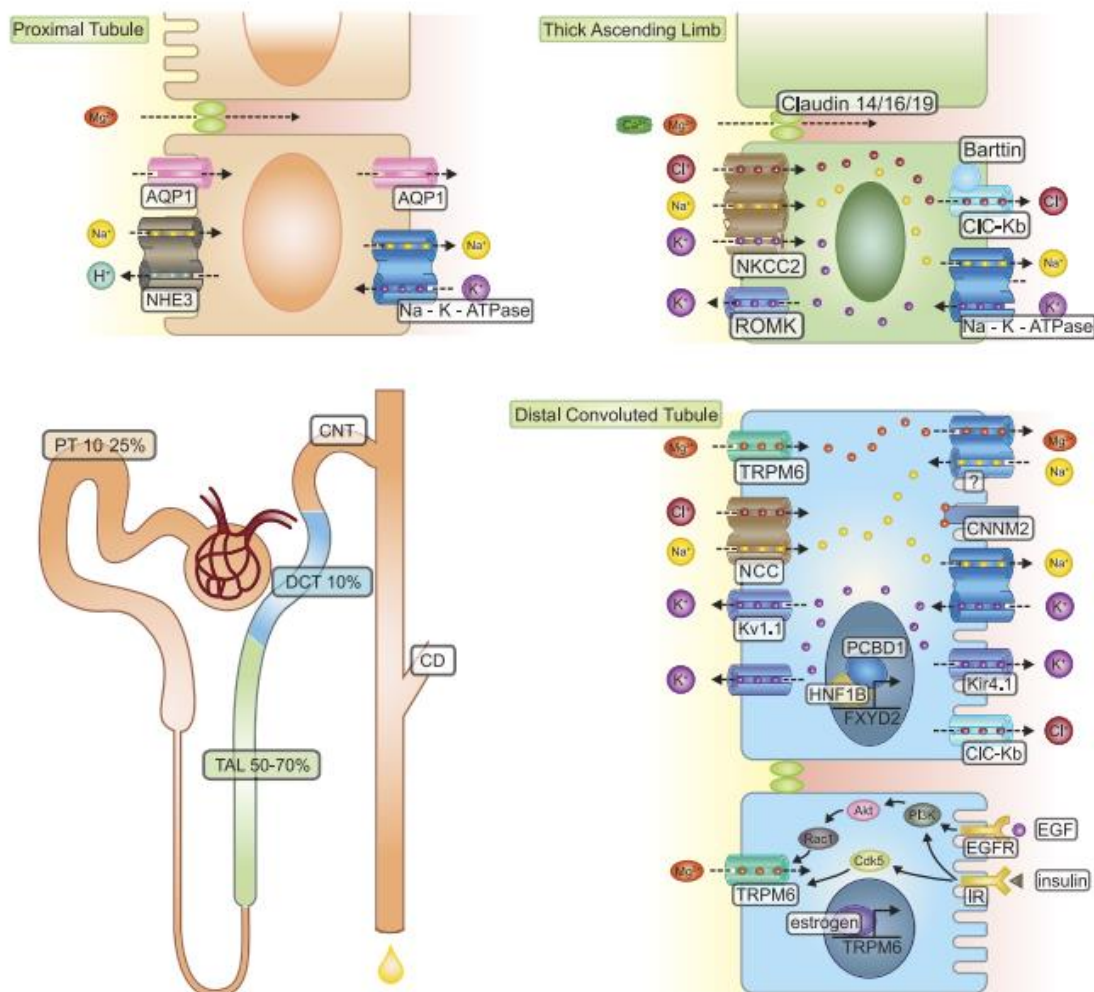


Figura 2. Reabsorción de Mg en el riñón. El glomérulo filtra la sangre, y a lo largo de la nefrona el 95% es reabsorbido. Al final del túbulo proximal (PT), la reabsorción de Na y H₂O vía NHE3 y AQP1 son requisitos para el transporte paracelular de Mg. Aproximadamente el 10-25% del Mg es reabsorbido en el PT. La mayoría de la reabsorción del Mg (50-70%) tiene lugar en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (TAL). En TAL

la reabsorción de Mg tiene lugar mediante vía paracelular y depende de la captación de Na y K vía NKCC2. El transporte fino del Mg (10%) tiene lugar de forma transcelular en el túbulo contorneado distal (DCT). En DCT, TRPM6 facilita la captación de Mg desde la preorina, la cual depende del gradiente de voltaje establecido por las fugas de K vía ROMK y canales de potasio 1.1. En la membrana basolateral, el Mg es extruido mediante un mecanismo desconocido, el cual puede ser regulado por CNNM2 que actúa como un sensor de Mg. La extrusión de Mg depende del gradiente de Na, establecido por la ATPasa Na-K. La actividad de esta ATPasa es a su vez dependiente del reciclaje de K a través de Kir4.1. La transcripción de FXD2 codificando la subunidad y de la ATPasa Na-K está regulada por HNF1 β y PCBD1. La regulación del transporte de Mg en el DCT depende de EGF y de insulina. Tras la activación de los receptores de EGF y de insulina, tiene lugar una cascada de señalización intracelular que implica a PI3K, Akt y Rac1 y resulta en un aumento de la expresión de TRPM6 en la membrana y un aumento de su actividad. Adicionalmente, se ha demostrado que los estrógenos incrementan la expresión de TRPM6. PT, proximal tubule; TAL, thick ascending limb of Henle's loop; DCT, distal convoluted tubule; CNT, connecting tubule; CD, collecting duct; NHE3, Na_{-H} exchanger type 3; AQP1, aquaporin 1; NKCC2, Na_{-K}-2Cl₋ cotransporter; ROMK, renal outer medulla K₋ channel; ClC-Kb, chloride channel Kb; Kv1.1, voltage-gated K₋ channel 1.1; TRPM6, transient receptor potential melastatin type 6; NCC, Na_{-Cl} cotransporter; CNNM2, cyclin M2; FXD2, FXD-domain containing 2; HNF1₋, hepatocyte nuclear factor 1₋; PCBD1, pterin-4 alpha-carbinolamine dehydratase 1; EGF, epidermal growth factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; IR, insulin receptor; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; Rac1, Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; Cdk5, cyclin-dependent kinase 5. (Fuente: De Baaij y cols., 2015).

Entrada de magnesio a las células

- Melastatinas TRPM6 y TRPM7: fueron los primeros canales de Mg identificados en células de mamíferos. TRPM7 posee una distribución ubicua y por tanto está implicado en el control de la homeostasis del Mg en las células individuales; por otra parte, TRPM6 está localizado específicamente en el colon y en el túbulo contorneado distal de la nefrona, por lo que se deduce que tiene un importante papel en la absorción intestinal y en la reabsorción a nivel renal (Romani, 2011).

TRPM7 constituye un canal tetramérico, donde cada subunidad se compone de seis regiones transmembrana con un poro entre los dominios transmembrana quinto y sexto. Este canal presenta una localización ubicua. El extremo C-terminal contiene un dominio quinasa que regula la autofosforilación del canal; sin embargo, este mecanismo es poco conocido, a la par que se ha visto que la función del canal no depende de su actividad quinasa (De Baaij y cols., 2015).

TRPM6 constituye un canal con seis dominios transmembrana con un poro entre los dominios quinto y sexto y un largo dominio quinasa fusionado al canal en el extremo C-terminal. TRPM6 puede funcionar como tetrámero homomérico o heteromérico junto con TRPM7, aunque existe controversia acerca de la necesidad de TRPM7 para que tenga lugar la función de TRPM6 (De Baaij y cols., 2015).

- Transportador de Mg 1 (MagT1): se trata de un canal con alta selectividad para el transporte de Mg. Este canal permite el flujo rápido de Mg hacia el interior de las células mediante la activación de un receptor (De Baaij y cols., 2015). Tiene importancia en la regulación de la homeostasis celular del Mg puesto que se ha

observado que su bloqueo conduce a un descenso del Mg celular; además se ha visto que la exposición de células a un medio con bajo contenido de Mg produce el incremento del ARNm de MagT1.

- CNNM3: a diferencia de otros miembros de la familia de las ciclinas M (CNNM), CNNM3 tiene una localización ubicua y se piensa que puede actuar en el mantenimiento de la homeostasis celular del Mg favoreciendo el flujo de Mg hacia el interior de la célula. Su actividad está regulada por el oncogén PRL2 (De Baaij y cols., 2015).
- MRS2: este canal es responsable del flujo de Mg a nivel de la membrana mitocondrial, es decir, es responsable de la concentración de Mg dentro de la mitocondria. En un experimento con levaduras (Romani, 2011), el bloqueo de MRS2 condujo a un descenso de la cantidad de Mg a nivel mitocondrial, por lo que se pensó que esta proteína tenía importancia a ese nivel de la homeostasis del Mg. MRS2 actúa como un canal y es modulado por el $\Delta\Psi$ mitocondrial y por inhibidores de la ATPasa F0-F1 o ANT, los cuales disminuyen la amplitud de los flujos de Mg. En otro experimento, se pudo apreciar que el bloqueo de MRS2 condujo a una disminución de la captación de Mg por parte de la mitocondria y a la muerte celular (De Baaij y cols., 2015).
- Las Claudinas son miembros de una familia de proteínas situadas en las uniones estrechas que actúan simultáneamente como barreras y poros paracelulares y tienen como función determinar la selectividad de pequeños iones y solutos neutros en los diferentes segmentos de la nefrona a lo largo del túbulo renal. En la porción gruesa ascendente del asa de Henle, las claudinas son importantes para la reabsorción de Ca y Mg, y están estrechamente reguladas por el receptor sensible al calcio (Yu, 2015). La Paracelina-1 fue la primera proteína transportadora de Mg identificada en células de mamífero. PCLN-1 (o CLDN16) codifica la paracelina-1, actualmente llamada Claudina-16 (Romani, 2011). La Claudina-16 media flujos paracelulares de Ca y Mg. La Claudina 19 (codificada por CLDN19) forma un complejo junto con la Claudina 16 a nivel de las uniones estrechas. Mientras que el funcionamiento de la proteína Claudina 16 como canal no parece depender de su asociación con la Claudina 19, para ésta es indispensable reclutar a la Claudina-16 para formar un polímero a nivel de las uniones

estrechas y cambiar la selectividad de canal de aniones a cationes (Romani, 2011). Mutaciones genéticas en Claudina-16 y Claudina-19 causan hipercalciuria hipomagnésica familiar con nefrocalcinosis (Yu, 2015; Kladnitsky y cols., 2016). Ni la Claudina-16 ni la 19 están expresadas en el intestino (De Baaij y cols., 2015).

Salida de magnesio de las células

- Mecanismos dependientes del Na: en los últimos años se han encontrado varios genes candidatos a codificar canales transportadores de Mg. En este sentido, un estudio demostró que el gen humano SLC41A1 codifica un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$, de forma que provoca la extrusión del ión Mg y la entrada de Na a la célula (Kolisek y cols., 2012). Este gen se detectó en la mayoría de tejidos humanos, por lo que parece tener un rol importante en la fisiología celular, tisular y del órgano. Se ha demostrado que el canal que codifica este gen actúa de forma directa y específica en el transporte de Mg. La extrusión de Mg producida por este canal es dependiente de una concentración fisiológica de Na en el medio extracelular. También se descubrió que está regulado por la fosforilación de una proteína quinasa, la cual es dependiente de AMPc. Además, se vio que el intercambiador se inhibía por acción de imipramina y quinidina.

En relación al canal SLC41A1, posteriormente a su identificación como canal extrusor de Mg dependiente de Na, otros investigadores realizaron un estudio (Yu y cols., 2014) para investigar si dicho canal participaba en el proceso de fibrogénesis causante de numerosas enfermedades cardiovasculares, por parte de los fibroblastos cardíacos cuando se les estimulaba con Angiotensina II: los estudios iniciales habían realizado el hallazgo previo de que la estimulación con Angiotensina II permitía la liberación de Mg por parte de los fibroblastos. Se evidenciaron altos niveles de expresión de SLC41A1 a nivel cardíaco, de ahí su papel importante a nivel del mantenimiento de la homeostasis del Mg en los cardiomiocitos. Tanto la extrusión de Mg como el aumento de los niveles de calcio intracelulares, producidos ambos por la acción de SLC41A1, favorecen el proceso de fibrosis. En este sentido, se evidenció que el bloqueo de este canal por parte de quinidina, suprimía el proceso de fibrosis, disminuyendo la expresión de marcadores de fibrosis, tales como el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), la fibronectina (FN) y la alfa actina de músculo liso.

- Mecanismo independiente del Na: en ausencia de Na extracelular que permita la extrusión de Mg mediante el funcionamiento del intercambiador Na/Mg, o cuando éste se encuentra bloqueado, se ha evidenciado un proceso de extrusión de Mg aunque el mecanismo del mismo no está muy clarificado aún. Se ha observado la participación de diferentes cationes en el mismo, por lo que no se sabe si se trata de diferentes mecanismos de transporte o si se trata de un mismo transportador que puede operar como antiportador para cationes o como simportador para cationes e iones (Romani, 2011).

En la tabla 1 se resumen los transportadores de Mg conocidos actualmente:

Name	Membrane	Expression	Permeability	Mechanism	Disease
<i>General Mg²⁺ transporters</i>					
TRPM7	Plasma membrane	Ubiquitous	Ba>Ni>Mg>Ca	Channel	
MagT1	Plasma membrane	Ubiquitous	Mg>Ba>Fe=Cu	Channel	X-MEN syndrome
SLC41A1	Plasma membrane	Ubiquitous	Mg>Sr>Fe>Ba>Cu	Exchanger	Nephronophthisis-like
SLC41A2	Golgi membrane	Ubiquitous	Mg>Ba>Ni>Ca	Exchanger	
CNNM3	Plasma membrane	Ubiquitous	Mg>Fe>Cu>Co	Transporter?	
MRS2	Mitochondrial membrane	Ubiquitous	Mg>Ni	Channel	
<i>Tissue-specific Mg²⁺ transporters</i>					
TRPM6	Apical plasma membrane	Kidney, intestine	Ba>Ni>Mg>Ca	Channel	Hypomagnesemia secondary hypocalcemia
CNNM1	?	Brain	Cu>Mg?	?	
CNNM2	Basolateral plasma membrane	Kidney	Mg>Sr>Zn>Cd	Transporter? Sensor?	Hypomagnesemia with seizures and mental retardation
CNNM4	Basolateral plasma membrane	Intestine	Mg	Exchanger?	Jalili syndrome

Tabla 1: Transportadores de Mg.

b) Distribución

El Mg representa el 0.05% del peso corporal total. Del 53 al 60% está depositado en el hueso, alrededor del 20 al 27% en el músculo, 18 al 20% en otras células y aproximadamente el 1% restante en el líquido intersticial. En el compartimento intracelular el Mg puede estar en solución o formando parte de componentes orgánicos (Soria y cols., 2013). El contenido de Mg del hueso disminuye con la edad, y el Mg que se almacena en el mismo no está completamente disponible durante la privación de dicho elemento. La distribución del Mg en el organismo queda reflejada en la Figura 3.

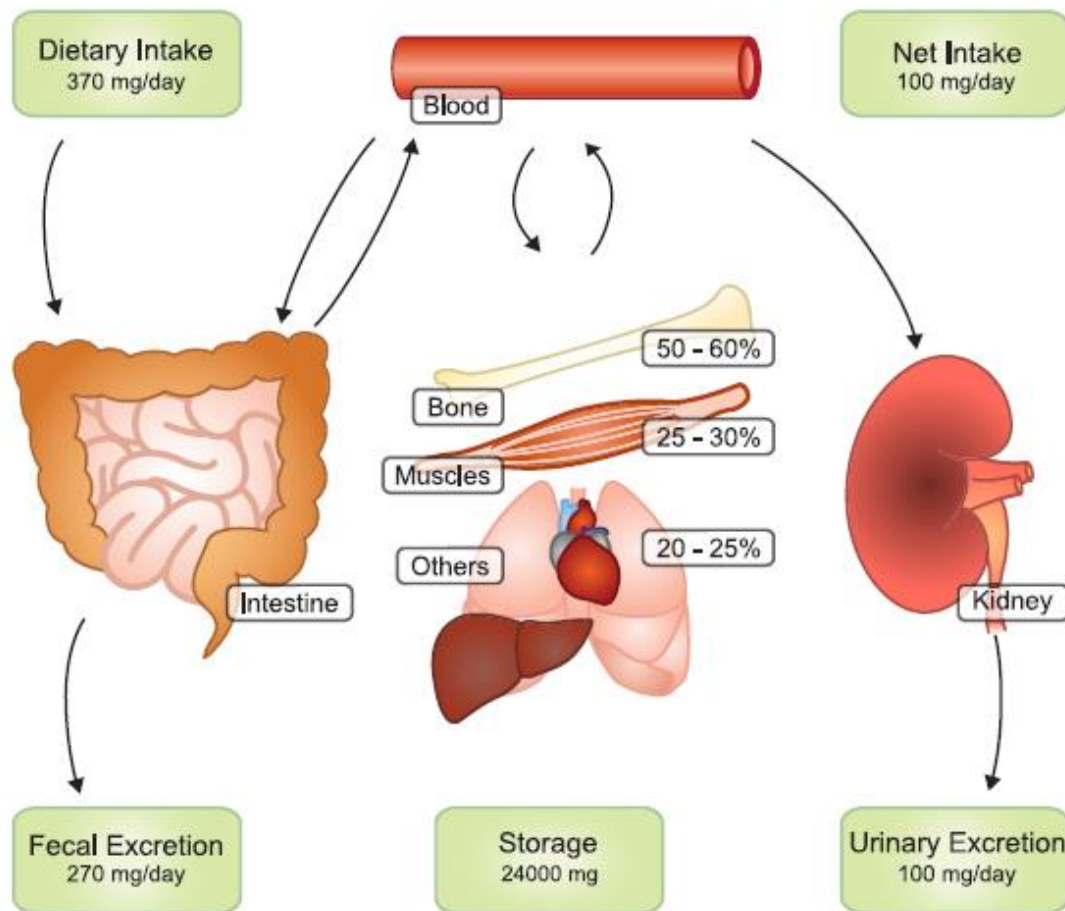


Figura 3. Homeostasis del Mg. Se representa la cantidad diaria de ingesta y excreción de Mg. Cada día el intestino absorbe aproximadamente 120 mg y secreta 20 mg de Mg, resultando en una absorción neta de 100 mg. En el riñón cada día son filtrados 2400 mg de Mg por los glomérulos, de los cuales 2300 mg se reabsorben a lo largo de los túbulos. Esto resulta en una excreción neta de 100 mg, lo cual coincide con la absorción intestinal. Hueso y músculo constituyen los principales compartimentos de almacenamiento de Mg. (Fuente: De Baaij y cols., 2015).

La mayoría de las células de mamíferos tienen una concentración de Mg entre 17 y 20 mM, con niveles equivalentes dentro de la mitocondria, núcleo y retículo endoplasmático. La mayoría del contenido de Mg en los orgánulos está unido a fosfolípidos, proteínas, ácidos nucleicos, cromatina y nucleótidos, en función de cada orgánulo en particular. Únicamente una pequeña fracción del Mg en los orgánulos está libre en el lumen. El Mg citoplasmático representa la principal agrupación de Mg dentro de la célula. La mayoría de este Mg citoplasmático se encuentra también formando un complejo con ATP, fosfonucleótidos en general y fosfometabolitos. Debido a su abundancia y a su capacidad de unión al Mg, ATP constituye la reserva metabólica más grande con capacidad de unión al Mg dentro del citoplasma y dentro de la matriz mitocondrial. Existe la presencia de gradiente químico de Mg muy limitado a través de la membrana plasmática, y a través de la membrana de los orgánulos.

En células carentes de orgánulos, como los hematíes, la carga de Mg depende principalmente del ATP, fosfonucleótidos, proteínas y pools metabólicos.

En cuanto a unión a proteínas celulares, se ha reportado la unión de Mg a varias de ellas, como calmodulina, troponina C, paraalbúmina y proteína S100 (Romani, 2011). Respecto a la concentración en plasma y en medio extracelular, es de 1.2-1.4 mM y un tercio se encuentra unido a proteínas extracelulares u otros compuestos bioquímicos.

Durante mucho tiempo, se ha tenido la idea errónea de que el contenido celular de Mg no cambiaba, o cambiaba a un ritmo tan lento que carecía de relevancia fisiológica. No obstante, en los últimos años se ha demostrado la existencia de grandes flujos de Mg a través de la membrana plasmática de las células eucarióticas en cuestión de minutos, a partir de la aplicación de estímulos metabólicos u hormonales.

3. REGULACIÓN HORMONAL DEL METABOLISMO DEL Mg.

A pesar de las tempranas propuestas sobre la existencia de un control hormonal de la homeostasis del Mg, el conocimiento actual de los factores endocrinos que regulan la estabilidad del Mg circulante es incompleto. En este sentido, al Mg se le ha definido como el electrolito “huérfano” del organismo, debido precisamente a la falta de un sistema específico de regulación endocrina similar al que presentan el Ca, Na o K.

Varias hormonas y otros factores son capaces de modificar el transporte renal de Mg en la porción gruesa ascendente del asa de Henle (Soria y cols., 2013).

La reabsorción de Ca y Mg tiene lugar esencialmente a través del camino paracelular. Sin embargo, importantes intercambios entre el medio intracelular y el extracelular deben existir a través de las porciones de la membrana apical y basolateral.

El mecanismo implicado pasa por la génesis de un potencial positivo en la luz tubular que fuerza el paso paracelular de diferentes iones. Las hormonas actúan generando este voltaje luminal.

1. Adrenalina

En un experimento realizado con conejos, se observó que la inyección de adrenalina producía un aumento del Mg en los granulocitos a la par que provocaba su descenso a nivel

sérico (Grigorova, 2015). En humanos es diferente: mientras que la insulina facilita la entrada de Mg a la célula, la adrenalina incrementa la salida celular del Mg. De esta forma, las variaciones paralelas de insulina y adrenalina, reguladoras sinérgicas de la magnesemia, no tienen efectos reguladores del magnesio celular, asegurando la estabilidad de su control. El gradiente de concentración de Mg entre el interior y el exterior de la célula es glucosa-dependiente. En la actualidad no se conoce el papel que en esta regulación puedan jugar la vitamina D, la B6 y la taurina, tres factores “magnesio-fijadores”, estrechamente ligados al metabolismo glucídico (Soria y cols., 2013).

2. Parathormona (PTH)

Esta hormona estimula la reabsorción de Mg tanto en el asa de Henle como en el túbulo distal, además de favorecer la absorción a nivel intestinal y estimular su liberación desde el hueso (Gröber y cols., 2015). Esta modulación del Mg está mediada por la activación de la adenilato ciclasa y la producción de AMPc. El Ca puede modular la acción de la PTH, como en el hiperparatiroidismo primario cuando la reabsorción de Mg está desajustada debido a la gran carga renal de Ca, lo que genera hipermagnesiuria (Rodríguez-Ortiz y cols., 2015).

La concentración plasmática del ión Mg regula de manera inversa la secreción de PTH, que asciende en la hipomagnesemia y disminuye en la hipermagnesemia. Sin embargo, se necesita un nivel mínimo de Mg para el funcionamiento de las paratiroides, ya que cuando la magnesemia es muy baja, la PTH circulante disminuye o desaparece (Soria y cols., 2013). Las glándulas paratiroides son sensibles a un efecto inhibitorio producido por el Mg únicamente en presencia de una baja concentración de Ca. El Mg también modula la función de las glándulas paratiroides a través de la regulación positiva de los receptores celulares clave CaR, VDR y el sistema FGF23/Klotho (Rodríguez-Ortiz y cols., 2015).

3. Calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica secretada por la glándula tiroides que tiende a reducir las concentraciones plasmáticas de calcio y, en general, sus efectos se oponen a los de la PTH. En ratas esta hormona estimula la reabsorción renal de magnesio a través de la activación de la adenilato ciclasa, como la PTH (Soria y cols., 2013). El estímulo fisiológico más importante para la secreción de calcitonina es la hipercalcemia.

4. Vitamina D

El Mg juega un importante papel en la síntesis y metabolismo de la vitamina D. Una ingesta baja de Mg se asocia con niveles bajos de vitamina D. Desafortunadamente, no existe un marcador fiable que mida el estatus del Mg en el organismo. El Mg es un cofactor requerido para la síntesis de la vitamina D y su unión a su proteína transportadora (vitamin D binding protein, VDBP). Además, la conversión de la vitamina D por las hidroxilaciones a nivel hepático y renal en su forma activa es un proceso Mg-dependiente (Gröber y cols., 2015; Rosanoff y cols., 2016).

En este sentido, un estudio reciente (Deng y cols., 2013) encontró una relación inversa entre una alta ingesta de Mg (diaria o con suplementos) y la aparición de deficiencia de vitamina D. Además, dicho estudio encontró una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y mortalidad, la cual se modificaba con la ingesta de Mg (Rosanoff y cols., 2016). En otro estudio realizado tiempo después (Mursu J y cols., 2015), se obtuvieron resultados similares.

En cuanto a si la vitamina D interviene en el metabolismo del Mg, actualmente no hay consenso, existen discrepancias entre diferentes estudios:

Por un lado, algunos investigadores (De Baaij y cols., 2015) sostienen que el transporte de Mg en el colon se realiza de forma independiente a la señalización por parte de la vitamina D, y que la expresión intestinal del canal TRPM6 es independiente de la vitamina D. Además, Lameris y cols realizaron un experimento para averiguar si la vitamina D influye sobre la homeostasis del Mg, más concretamente en su absorción: durante siete días, un grupo de ratones fue tratado con 1,25-dihidroxitamina D3 y posteriormente se les midió la absorción intestinal de Mg. El tratamiento con vitamina D incrementó los niveles séricos de Mg y Ca y su excreción urinaria en 24 horas. Destaca que la absorción intestinal de Mg no fue significativamente diferente entre los ratones control y los tratados con vitamina D. A nivel molecular, la expresión de TRPM6 en el colon y a nivel renal se mantuvo sin cambios a pesar del tratamiento con vitamina D, lo cual indica que la vitamina D no afecta la absorción intestinal de Mg vía transcelular a nivel transcripcional de TRPM6. No obstante, podría tener efecto en relación al transporte paracelular de Mg. Sin embargo, la expresión de las proteínas de las uniones estrechas CLDN2 y CLDN12 se mantuvo sin cambios a pesar del tratamiento con vitamina D. Por tanto, es poco probable que la vitamina D en el intervalo fisiológico normal

contribuya a la absorción intestinal de Mg. Se piensa que una movilización de Mg desde el hueso podría explicar los niveles incrementados de Mg sérico y la excreción urinaria.

Por otro lado, algunos investigadores realizaron un estudio con ratones (Kladnitsky y cols., 2015) para estudiar a nivel molecular el efecto de la vitamina D sobre el transporte paracelular de Mg realizado a través de la Claudina-16. Como resultado, obtuvieron que dicho transporte paracelular de Mg es reprimido a nivel transcripcional por la vitamina D a través de un mecanismo dependiente del receptor sensible al calcio. La expresión de la Claudina-19 también se vio afectada por la acción de la vitamina D de una manera similar, pero no la de Claudina-2. A diferencia del grupo de De Baaij, que pensaba que el aumento de Mg sérico era debido a una movilización desde el hueso, el grupo de Kladnitsky sostiene que la vitamina D sí induce un aumento de la absorción de Mg a nivel intestinal y que esta inhibición de la Claudina-16 supondría una respuesta adaptativa a dicha acción para mantener la homeostasis del Mg. Por último, no se demostró que el transporte transcelular de Mg dependiente de TRPM6 en el DCT esté sujeto a regulación por la vitamina D.

Teniendo en cuenta esta información, los futuros estudios deben investigar varias cuestiones pendientes a día de hoy: si la relación entre la ingesta de Mg y la vitamina D está influenciada por el estatus del Mg en el organismo, por la ratio Ca/Mg, así como averiguar si los efectos producidos por una baja concentración de vitamina D sérica están asociados a un bajo estatus del Mg o a un alta ratio Ca/Mg, si el estatus del Mg se ve afectado por suplementación de vitamina D...

5. Angiotensina II

Actúa sobre receptores específicos de las células de la zona glomerular estimulando la síntesis y secreción de la aldosterona, mineralocorticoide que estimula la reabsorción tubular de Na (las hormonas que estimulan el transporte de sodio en la porción gruesa del asa ascendente también estimulan el transporte del Mg). El mecanismo de acción de la angiotensina es a través de la activación de una fosfolipasa C que a través del inositrifosfátido provoca incrementos del calcio citosólico que, de alguna manera todavía no conocida, actúan inhibiendo el AMPc (Soria y cols., 2013). En un estudio (Yu y cols., 2014), se demostró la existencia de TRPM7 en miocardiocitos, y su participación en la fibrosis cardíaca cuando estos canales eran estimulados por Angiotensina II, y se producía el aumento de la concentración intracelular de Mg.

6. Hormona antidiurética (ADH)

La ADH presenta un efecto hipermagnesemiente a través de AMPc (Soria y cols., 2013). De acuerdo con este hallazgo, en un estudio en el que se estudió la acción de las hormonas de la neurohipófisis en relación con la excreción de Mg en ratas (Kutina y cols., 2014), se observó que el estímulo con vasopresina redujo la excreción urinaria de Mg.

7. Insulina

Existe un nexo funcional entre la homeostasis de la glucosa y la del Mg. En pacientes con diabetes mellitus se ha observado que la frecuencia de la hipomagnesemia es más alta que la esperada y se correlaciona bien con el grado de severidad de la hiperglucemia. Sin embargo, en humanos sanos la carga de glucosa no afecta al magnesio plasmático total o ionizado aunque se produjeron cambios en la glucosa, insulina, K o Ca ionizado (Soria y cols., 2013). La disminución de la concentración de Mg extracelular reduce directamente la cantidad de glucosa acumulada dentro de las células. Varias enzimas glucolíticas se activan a bajas concentraciones de Mg, y se inhiben a altas concentraciones de Mg. “In vivo”, la hormona, actuando sobre el asa de Henle, puede disminuir la excreción de Mg (efecto antimagnesiúrico). El mecanismo de acción en este nivel podría ser a través de un descenso del AMPc (tirosín quinasa) que dispararía el potencial apical generado con otras hormonas. Estudios in vivo e in vitro han demostrado que la insulina puede modular el cambio de Mg desde el espacio extracelular al intracelular en personas obesas, induciendo una gran acumulación de Mg en varios tipos de células. En un estudio realizado (Nair y cols., 2012), se demostró que la insulina estimulaba la actividad de TRPM6, potenciando los receptores de insulina mediante un proceso en el que intervienen la quinasa fosfoinositida 3 y Rac1, de modo que aumenta la expresión del canal en la superficie celular; sin embargo, se puso de manifiesto la existencia de unos polimorfismos de dicho canal a los cuales no estimulaba (V1393I y K1584E). Se ha propuesto a estos polimorfismos como factores de riesgo para contraer DM tipo 2 en mujeres de edad avanzada con baja ingesta de Mg, e incluso, se ha demostrado que las mujeres embarazadas que los poseen tienen mayores niveles de hemoglobina glicosilada, indicando un empeoramiento de la resistencia a la insulina comparándolas con aquellas que tienen TRPM6 normal. Se ha sugerido que las hormonas que producen extrusión de Mg en las células hepáticas, también permiten la salida de glucosa del hepatocito. En relación a esto, se ha

sugerido que hay una asociación entre el transporte de glucosa y el flujo de Mg hacia dentro y hacia fuera de las células.

8. Glucagón

En humanos no se han reportado cambios en el Mg total e iónico circulantes tras una inyección de glucagón. En ratas, en cambio, la hormona incrementa la reabsorción renal tanto en el asa de Henle como en el túbulo distal superficial. El mecanismo de acción del glucagón parece estar mediado por la adenilciclase y el AMPc (Soria y cols., 2013).

9. EGF

Se ha demostrado en un estudio (Trapani y cols., 2014) que en células de mamíferos el factor de crecimiento epidérmico (EGF, en inglés, "epidermal growth factor") también estimula el flujo de Mg desde el medio extracelular al medio intracelular. La estimulación de EGF induce un rápido y sustancial incremento en el Mg intracelular, de forma simultánea a un aumento del calcio intracelular. El incremento en el Mg intracelular deriva de un flujo procedente del compartimento extracelular, y no depende de calcio. Por otra parte, el incremento de Ca intracelular deriva de los compartimentos intracelulares y es afectado por la ausencia de Mg extracelular. El flujo de Mg hacia el interior de las células es previo a la liberación de Ca en la vía de transducción de la señal de EGF, y por tanto el Mg puede ser considerado un segundo mensajero de señales mediadas por receptores. La inhibición de la tirosina quinasa del receptor de EGF por la tirfostina AG1478 (se trata de un inhibidor específico) inhibe notablemente las señales de Mg y Ca inducidas por EGF. EGF activa el canal TRPM6 en el dominio apical de la célula e induce la acumulación celular de Mg (Romani, 2011).

10. CaSR

Se ha demostrado que la vitamina D estimula la absorción intestinal de Mg en unos estudios, pero no en otros, de modo que puede participar para garantizar la disponibilidad de Mg suficiente para proveer las necesidades del cuerpo. Además, PTH estimula la reabsorción tubular renal de Mg en algunas especies. Incluso sin PTH, Mg peritubular así como Ca inhiben la reabsorción de ambos en la porción gruesa ascendente del asa de Henle en el riñón.

La PTH y CaSR, sobre todo el último, facilitan la coordinación de la homeostasis del Mg y del Ca cuando hay tensiones en estos sistemas: son importantes en la defensa contra la carga oral de Mg y los cambios asociados en el metabolismo del Ca resultan, al menos en parte, a partir del agotamiento de fosfato (Pi), presumiblemente debido a la quelación de Pi por el Mg del intestino y consiguiente aumento de la vitamina D (Quinn y cols., 2013).

El CaSR y en cierta medida PTH facilitan la coordinación de la homeostasis del Ca y Mg durante el estrés de estos sistemas (en este caso, la carga de Mg). Por último, el agotamiento de Pi resultante de la quelación de Pi en el intestino por Mg no está ampliamente reconocido y debe tenerse en cuenta cuando los pacientes reciben suplemento de Mg y se espera que sean especialmente notables en las personas que toman ambos suplementos de Mg y Ca.

11. Estrógenos

Se conoce que los estrógenos estimulan la expresión de TRPM6 (Gröber y cols., 2015). En un estudio realizado con especímenes de trucha arcoíris (Al-Jandal y cols., 2011) se apreció que tras un tratamiento con 17β -estradiol (E2) se incrementaron de una manera dosis-dependiente las concentraciones plasmáticas de los cationes divalentes Ca^{2+} y Mg^{2+} . En otro estudio (Groenestege y cols., 2006), se puso de manifiesto un importante papel de los estrógenos en la homeostasis del Mg observando un incremento de la expresión renal de TRPM6 en presencia de 17β -estradiol. Se observó que en ratas ovariectomizadas los niveles de TRPM6 en riñón estaban disminuidos y que se normalizaban tras una inyección de 17β -estradiol. Un tiempo después, en otro estudio (Cao y cols., 2009), se vio que unida a TRPM6, existe una proteína llamada Represora de la Actividad del Receptor de Estrógenos (REA, en inglés), la cual inhibe la actividad de TRPM6, pero no de TRPM7. Esta proteína se une a TRPM6 mediante la unión a su dominio α -quinasa, y se expresa junto a este canal a nivel del túbulo contorneado distal. Se vio que esta inhibición era mediante fosforilación y que la administración de 17β -estradiol, disociaba su unión al canal, estimulando la actividad de TRPM6. De esta forma, se puso de manifiesto que 17β -estradiol estimula la actividad del canal mediante una vía rápida no transcripcional, aparte de la vía rápida transcripcional. Por tanto, la terapia estrogénica sustitutiva puede normalizar la hipermagnesiuria, que ocurre frecuentemente en mujeres postmenopáusicas.

4. REGULACIÓN HORMONAL DEL Mg DURANTE EL EJERCICIO FÍSICO.

Magnesio plasmático y ejercicio físico

La relación existente entre los niveles plasmáticos de Mg y la realización de actividad física está siendo objeto de estudio desde que en los años ochenta se evidenciaron niveles plasmáticos de Mg por debajo de lo normal en una tenista que padecía calambres musculares producidos durante la actividad física prolongada.

El hallazgo reciente encontrado de una concentración plasmática de Mg mantenida con el ejercicio (Soria y cols., 2014), difiere de lo sostenido anteriormente: se había sugerido que el ejercicio de corta duración y alta intensidad producía hipermagnesemia, mientras que la hipomagnesemia se había reportado en función de la intensidad y la duración del ejercicio. La hipermagnesemia se explicaba por la disminución del volumen plasmático producida durante la realización de la actividad física, junto con un cambio en la distribución del Mg celular secundario a la acidosis y a la inflamación muscular; por otro lado, en la génesis de la hipomagnesemia producida por el ejercicio submáximo intervenían varios mecanismos, como la redistribución de Mg a eritrocitos, adipocitos y miocitos, incremento de las pérdidas urinarias por acción de estímulos que reducen la reabsorción tubular de Mg, y por el estrés inducido por el ejercicio que aumenta los niveles de catecolaminas favoreciendo la lipólisis.

En este sentido, se realizó un experimento con individuos realizando como actividad física la natación (Döker y cols., 2014). Se distribuyó a los individuos en 3 grupos (nadadores de élite, nadadores amateurs y personas sedentarias). En todos los tipos se determinaron las concentraciones de una serie de iones (entre los que estaba incluido el Mg) antes de hacer natación, inmediatamente después y 1 hora después de la realización de la actividad física. Se comprobó que las concentraciones de Mg plasmático tras la realización del ejercicio eran superiores a las concentraciones antes del mismo.

Variaciones hormonales en el ejercicio físico

Soria y cols. (2014) realizaron un estudio en el que se estudió la relación entre los niveles plasmáticos de magnesio y las variaciones hormonales durante la realización de ejercicio físico de intensidad progresiva. Para ello, fueron estudiados 27 atletas, a los que se les hizo numerosos exámenes, tales como análisis de sangre, electrocardiograma, espirometría y un cuestionario de salud en el que se les preguntaba por síntomas derivados de una deficiencia de Mg. Se les controló la realización de ejercicio físico, la ingesta de Mg y se les hizo realizar

una serie de ejercicios concretos, controlándole los niveles de Mg y de determinadas hormonas antes, durante y después de los mismos. En cuanto a la concentración plasmática de magnesio, no hubo variaciones durante la realización del ejercicio físico ni en el periodo posterior en relación con los niveles previos que presentaba cada uno de los atletas (a pesar de que durante el ejercicio físico los mecanismos de concentración del riñón se ven alterados). Por otro lado, las concentraciones plasmáticas de hormonas experimentaron cambios:

Iones y metabolitos

- Iones y osmolaridad: el sodio plasmático únicamente mostró diferencias con VO₂ máximo, y luego volvió a valores basales durante el periodo de recuperación. El cloro aumentó durante el ejercicio.
- Lactato y glucosa: aumento significativo, máximas concentraciones con VO₂ máximo.

Hormonas

- Aldosterona: aumento durante el ejercicio, no diferencias entre diferentes intensidades.
- PTH: aumento significativo.
- Calcitonina: su concentración plasmática se mantuvo constante.
- Catecolaminas: sus niveles plasmáticos aumentaron con la intensidad del ejercicio y disminuyeron en el periodo de recuperación.
- Insulina: su concentración plasmática disminuyó con el ejercicio, pero aumentó en la recuperación.
- Glucagón: sus niveles aumentaron con el ejercicio y se mantuvieron más altos que los valores basales durante el periodo de recuperación.
- Cortisol: aumentó con la intensidad del ejercicio y en el periodo de recuperación.

En resumen, las variaciones observadas en el estudio fueron:

- Aumento de acidosis y aldosterona: pueden inducir hipomagnesemia.
- Aumento progresivo en plasma de cortisol, catecolaminas, glucagón y PTH, que pueden inducir hipermagnesemia.

Es posible que estas diferencias en cuanto a resultados se deban a que en estudios previos no se realizaba una exhaustiva monitorización de los niveles séricos de Mg en los diferentes grupos de pacientes y que las diferentes características entre ellos producían sesgos en cuanto a la sistemática (al no equiparar niveles previos al ejercicio) y, por ende, al resultado también.

5. CONCLUSIONES.

- I. La absorción de Mg está influenciada por las necesidades dietéticas del organismo. No por el contenido de Mg de la ingesta.
- II. No existe un mecanismo de regulación hormonal del Mg plenamente establecido, al igual que sí existe para otros iones.
- III. El papel de la vitamina D respecto al metabolismo del Mg no está claro actualmente. Se requieren más estudios en el futuro para poder decantarnos por alguna de las hipótesis propuestas a día de hoy.
- IV. A diferencia de otros iones, a nivel renal la mayor absorción tiene lugar en la porción gruesa ascendente del asa de Henle.
- V. Durante la realización de ejercicio físico, existe un equilibrio entre factores hipo e hipermagnesemiantes, independientemente de que el ejercicio físico se acompaña de un deterioro transitorio de los mecanismos de concentración renal.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- 1. Al-Jandal NJ, Whittamore JM, Santos EM, Wilson RW. The influence of 17 β -estradiol on intestinal calcium carbonate precipitation and osmoregulation in seawater-acclimated rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Exp Biol*. 2011 Aug 15;214(Pt 16):2791-8.
Disponible en: <http://jeb.biologists.org/content/jexbio/214/16/2791.full.pdf>
- 2. Aranda P, Planells E, Llopis J. Magnesio. Scientific communication: Art o Technique. *Ars Pharmaceutica*. 2000. 41(1):91-100.
Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/184.pdf>
- 3. Cao G, van der Wijst J, van der Kemp A, van Zeeland F, Bindels RJ, Hoenderop JG. Regulation of the epithelial Mg²⁺ channel TRPM6 by estrogen and the associated repressor protein of estrogen receptor activity (REA). *J Biol Chem*. 2009 May 29;284(22):14788-95.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685660/>
- 4. De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015 Jan;95(1):1-46.
Disponible en: <http://physrev.physiology.org/content/physrev/95/1/1.full.pdf>
- 5. Deng X, Song Y, Manson JE, Signorello LB, Zhang SM, Shrubsole MJ et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med*. 2013 Aug 27;11:187.
- 6. Döker S, Hazar M, Uslu M, Okan İ, Kafkas E, Boşgelmez İİ. Influence of training frequency on serum concentrations of some essential trace elements and electrolytes in male swimmers. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Apr;158(1):15-21.
- 7. Grigorova NV. Allocation of zinc, magnesium and copper in granulocytes and serum of rabbits while introduction of substances that change the functional state of adrenal cortex and the autonomic nervous system. *Fiziol Fh*. 2015;61(2):34-9.

- 8. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015 Sept 23;7(9):8199-226.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586582/pdf/nutrients-07-05388.pdf>

- 9. Groenestege WM, Hoenderop JG, van den Heuvel L, Knoers N, Bindels RJ. The epithelial Mg²⁺ channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg²⁺ content and estrogens. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr;17(4):1035-43.
Disponibile en: <http://jasn.asnjournals.org/content/17/4/1035.full.pdf+html>

- 10. Kladnitsky O, Rozenfeld J, Azulay-Debby H, Efrati E, Zelikovic I. The claudin-16 channel gene is transcriptionally inhibited by 1,25-dihydroxyvitamin D. *Exp Physiol*. 2015 Jan;100(1):79-94.
Disponibile en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/expphysiol.2014.083394/full>

- 11. Kolisek M, Nestler A, Vormann J, Schweigel-Röntgen M. Human gene SLC41A1 encodes for the Na⁺/Mg²⁺ exchanger. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012 Jan 1;302(1):C318-26.
Disponibile en: <http://ajpcell.physiology.org/content/ajpcell/302/1/C318.full.pdf>

- 12. Kutina AV, Karavashkina TA, Holasava DV, Natochin YV. Effects of neurohypophysial nonapeptides and their analogues on magnesium excretion by rat kidney. *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 2014 Nov-Dec;50(6):435-9.

- 13. Lameris AL, Nevalainen PI, Reijnen D, Simons E, Eygensteyn J, Monnens L et al. Segmental transport of Ca²⁺ and Mg²⁺ along the gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Feb 1;308(3): G206-16.
Disponibile en: <http://ajpgi.physiology.org/content/ajpgi/308/3/G206.full.pdf>

- 14. Mursu J, Nurmi T, Voutilainen S, Tuomainen TP, Virtanen JK. The association between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration and risk of disease death in men: modification by magnesium intake. *Eur J Epidemiol*. 2015 Apr;30(4):343-7.

- 15. Nair AV, Hocher B, Verkaart S, van Zeeland F, Pfab T, Slowinski T, et al. Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels result in impaired glucose tolerance during pregnancy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jul 10;109(28):11324-9.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3396482/pdf/pnas.201113811.pdf>

- 16. Quinn SJ, Thomsen AR, Egbuna O, Pang J, Baxi K, Goltzman D et al. CaSR-mediated interactions between calcium and magnesium homeostasis in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013 Apr 1;304(7):E724-33.
Disponibile en: <http://ajpendo.physiology.org/content/304/7/E724.long>

- 17. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, Martínez-Moreno JM, Peralta-Ramírez A, Pérez-Martínez P et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. Nephrol Dial Transplant. 2015 Feb;29(2):282-9.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910342/>

- 18. Romani AM. Cellular magnesium homeostasis. Arch Biochem Biophys. 2011 Aug 1;512(1):1-23.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3133480/>

- 19. Rosanoff A, Dai Q, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does low or Supoptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? Adv Nutr. 2016 Jan 15; 7(1):25-43.
Disponibile en: <http://advances.nutrition.org/content/7/1/25.full.pdf+html>

- 20. Soria M, González-Haro C, Ansón MA, Iñigo C, Calvo ML, Escanero JF. Variations in serum magnesium and hormonal levels during incremental exercise. Magnes Res. 2014 Oct-Dec;27(4):155-64.

- 21. Soria M, Izquierdo A, Guerra M, Escanero JF. Magnesio, el electrolito olvidado. 1ª Edición. Zaragoza: Prensas de la Universidad de Zaragoza;2013.

- 22. Trapani V, Arduini D, Luongo F, Wolf FI. EGF stimulates Mg²⁺ influx in mammary epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Oct 30;454(4):572-575.

- 23. Yu AS. Claudins and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan;26(1):11-9.

- 24. Yu N, Jiang J, Yu Y, Li H, Huang X, Ma Y et al. SLC41A1 knockdown inhibits angiotensin II-induced cardiac fibrosis by preventing Mg²⁺ efflux and Ca²⁺ signaling in cardiac fibroblasts. *Arch Biochem Biophys*. 2014 Dec 15;564:74-82.

- 25. Yu Y, Chen S, Xiao C, Jia Y, Guo J, Jiang J et al. TRPM7 is involved in angiotensin II induced cardiac fibrosis development by mediating calcium and magnesium influx. *Cell Calcium*. 2014 May;55(5):252-60.

Disponibile en: http://ac.els-cdn.com/S0143416014000414/1-s2.0-S0143416014000414-main.pdf?_tid=57acd99e-299f-11e6-99ab-0000aacb361&acdnat=1464967682_e951529ec4bcb30ecc13819decaa5b51