**MEMORIA QUE PRESENTA PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTORA EN FARMACIA Dª ELENA MARIA PLANELLS DEL POZO.**

ESTA TESIS HA SIDO REALIZADA BAJO LA DIRECCION DE:

Prof. Dr.

D. Juan Llopis González

Prof. Dra.

Dª Pilar Aranda Ramírez

Lda. Dª

Elena María Planells del Pozo

Granada, Octubre-1991

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

# "EFECTO DE LA DEFICIENCIA DE MAGNESIO SOBRE EL METABOLISMO DEL CALCIO Y DEL FOSFORO EN LA RATA".

ELENA MARIA PLANELLS DEL POZO

Octubre, 1991

Dª PILAR ARANDA RAMIREZ Y D. JUAN LLOPIS GONZALEZ,

Directores de la Memoria de Tesis Doctoral de título **"Efecto de la Deficiencia de Magnesio sobre el Metabolismo del Calcio y del Fósforo en la rata"**, realizada por la Licenciada Elena María Planells del Pozo, autorizan su presentación ante el tribunal correspondiente y para que conste, firman la presente a 4 de Octubre de 1991.

Fdo. Pilar Aranda Ramírez

Fdo. Juan Llopis González

A Carlos

A mi padre

A mi madre

Agradezco sinceramente el apoyo que he recibido de todos mis compañeros de Departamento, animándome constantemente a seguir adelante, haciendome sentir en familia. Y, muy especialmente, deseo manifestar mi más sincero y pleno agradecimiento:

Al Dr. D. Juan Llopis González, Director de éste trabajo, por su paciente y continua ayuda, por la confianza que ha mostrado en mí haciendome formar parte e integrándome en sus proyectos de investigación, y por la acertada y sincera orientación que siempre he recibido de él.

A la Dra. Dª Pilar Aranda Ramírez, Directora del presente trabajo, por la ayuda que he recibido de ella desde el primer día, por el apoyo personal y el optimismo que me ha inspirado en el momento justo, y por permitirme hacer realidad mis aspiraciones en el campo de la investigación.

A la Dra. Dª Margarita Sánchez Campos, por aceptarme en el Departamento de Fisiología, como Directora que era durante mi incorporación al mismo, y al Dr. D. Miguel Prieto Moreno, como Director actual, por aceptar y permitir mi continuación en este Centro.

A los Drs. Perán y García del Río, por la colaboración prestada en la fase analítica del presente trabajo.

A Carlos, mi marido, por la paciencia, interés y apoyo que ha mostrado desde el principio.

A mi padre, mi madre y mis hermanos, por sus ánimos, consejos y apoyo incondicionales.

A Jesús, a Miguel y a Chiqui, por la imprescindible colaboración que he recibido de ellos.

A Rosi, Ana, Carmenchu, Inma, Isabel, Mª Fe, Mª José,... compañeras todas inigualables.

INDICE

1. OBJETO DEL TRABAJO . . . . . 2

2.INFORMACION BIBLIOGRAFICA . . . . . 5
2.1. PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE Mg . . . . . 7
2.1.1. Deficiencia de Mg provocada por bajas ingestas . . . . . 7
2.1.2. Deficiencia de Mg provocada por distintas alteraciones patológicas . . . . . 9
2.1.2.1. Alcoholismo: . . . . . 10
2.1.2.2. Diabetes: . . . . . 11
2.1.2.3. Malabsorción: . . . . . 11
2.1.2.4. Enfermedad renal: . . . . . 11
2.2. ALTERACIONES FUNCIONALES PROVOCADAS POR LA DEFICIENCIA DE Mg. . . . . 12
2.2.1. Alteraciones Neuromusculares . . . . . 14
2.2.2. Alteraciones Oseas . . . . . 16
2.2.3. Alteraciones Endocrinas . . . . . 18
2.2.4. Alteraciones Renales . . . . . 26
2.2.5. Alteraciones Cardiovasculares . . . . . 29
2.2.5.1. Lípidos plasmáticos. . . . . 29
2.2.5.2. Agregación plaquetaria . . . . . 31
2.2.5.3. Presión arterial . . . . . 32
2.2.5.4. Corazón . . . . . 34
2.2.6. Alteraciones a nivel del Sistema Nervioso . . . . . 35
2.3. MODIFICACIONES EN EL METABOLISMO FOSFOCALCICO PROVOCADAS POR LA DEFICIENCIA DE MAGNESIO . . . . . 37
2.3.1. Modificaciones en el metabolismo cálcico . . . . . 38
2.3.1.1. Absorción . . . . . 39
2.3.1.2. Distribución . . . . . 40
2.3.1.3. Excreción. . . . . 41
2.3.2. Modificaciones en el metabolismo del Fósforo . . . . . 42
2.3.2.1. Absorción. . . . . 42
2.3.2.2. Distribución. . . . . 43
2.3.2.3. Excreción. . . . . 43

3. MATERIAL Y METODOS . . . . . 45
3.1. DISEÑO EXPERIMENTAL . . . . . 45
3.2. DIETAS . . . . . 48
3.3. INDICES BIOLOGICOS . . . . . 50
3.4. TECNICAS ANALITICAS . . . . . 50
3.5. TRATAMIENTO ESTADISTICO . . . . . 52

4. RESULTADOS . . . . . 54
4.1. Resultados Analíticos: . . . . . 54
4.2. Resultados Experimentales: . . . . . 55
4.2.1. Cambios Ponderales e Ingesta de Alimento. . . . . 55
4.2.2. Utilización Digestiva y Metabólica del Ca. . . . . 56

**4.2.3. Utilización Digestiva y Metabólica del P.** . . . . . 57
**4.2.4. Niveles Sanguíneos y Plasmáticos de Ca y P.** . . . . . 58
**4.2.5. Proteínas Totales en Plasma.** . . . . . 58
**4.2.6. Parathormona y Calcitonina Plasmáticas.** . . . . . 58
**4.2.7. Músculo *Longissimus dorsi*** . . . . . 59
**4.2.9. Contenido en Ca y P del Riñón** . . . . . 61
**4.2.10. Contenido en Ca y P del Fémur.** . . . . . 62
**4.2.11. Contenido en Ca y P del Cerebro.** . . . . . 63

**5. DISCUSION** . . . . . 64

**6. CONCLUSIONES** . . . . . 81

**7. BIBLIOGRAFIA.** . . . . . 84

# 1. OBJETO DEL TRABAJO

## 1. OBJETO DEL TRABAJO

El Mg tiene un papel estructural y regulador en el organismo. Entre sus funciones podemos destacar la de ser un ión activador de casi todos los sistemas enzimáticos y ser esencial para el metabolismo de diversos minerales.

Actualmente se conoce que su deficiencia se encuentra relacionada con un gran número de alteraciones cardiovasculares, disfunciones renales, gastrointestinales, neurológicas, musculares, etc. (Seelig, 1986). Igualmente, está descrito que los signos y síntomas de la deficiencia de Mg se deben a complejas alteraciones electrolíticas secundarias al déficit del catión, y que estas modificaciones de varios electrolitos en la sangre y tejidos, así como de sus ingestas relativas, influyen sobre el desarrollo y manifestación de los cambios clínicos y bioquímicos.

Por otro lado, la mayor parte de estudios epidemiológicos realizados en nuestro País (Jiménez i Cruz, 1988; Depto. Sanidad y Consumo País Vasco, 1990; Moreiras et al., 1990) ponen de manifiesto que un alto número de individuos ingieren unos niveles de Mg inferiores a los recomendados, siendo los valores obtenidos en gran número de individuos, inferiores al 80% de las Recomendaciones Dietéticas establecidas para dicha población.

Esta situación mantenida durante largos plazos de tiempo podría facilitar o ser la responsable de la aparición de determinados síntomas que actualmente atribuimos a otras causas o desconocemos. Un ejemplo de lo anteriormente comentado es la relación que recientemente se ha establecido (Cox et al., 1991) entre los bajos niveles de Mg intraeritrocitario y el síndrome de fatiga crónica. Estos mismos autores también han puesto de manifiesto que esta sintomatología revierte con el tratamiento con Mg.

Estas consideraciones nos condujeron a desarrollar un amplio estudio de la deficiencia de Mg y sus interrelaciones con diversos minerales. Así, en anteriores trabajos observamos que la carencia del catión daba lugar a un incremento en el porcentaje de absorción del cinc a la vez que disminuía su contenido intraeritrocitario y excreción urinaria (Planells, 1989).

Continuando en esta línea de trabajo, en esta memoria abordamos el estudio de los cambios digestivos y metabólicos del calcio y fósforo ocasionados por la ingesta prolongada de una dieta deficiente en Mg.

Es conocido que la carencia del ión da lugar a variaciones en la liberación y comportamiento de la PTH y de la vitamina D (Shils y Young, 1988); estas alteraciones pueden conducir a distorsiones del metabolismo fosfocálcico que podrían agravar la problemática generada por la deficiencia del catión. En éste sentido, la bibliografía existente muestra diversas lagunas y contradicciones dependiendo los resultados, de la edad, sexo y especie estudiada.

Por otro lado, hemos pretendido acercarnos más a la realidad utilizando una dieta moderadamente baja durante un largo periodo, ya que la mayor parte de estudios han sido realizados a corto plazo empleando dietas con un contenido muy bajo del catión. Para lo cual hemos suministrado una dieta que cubría el 50% de los requerimientos en Mg de la rata, durante un periodo de 70 días, a lo largo de el cual estudiamos la evolución de los cambios en la biodisponibilidad del calcio y fósforo provocados por la deficiencia de Mg.

# 2. INFORMACION BIBLIOGRAFICA

## 2. INFORMACION BIBLIOGRAFICA

El Mg es el cuarto catión más abundante en el organismo y el segundo en concentración intracelular. Igual que ocurre con el calcio, el magnesio sufre una absorción intestinal limitada y se almacena principalmente en hueso, con sólo una pequeña proporción presente en el fluido extracelular. Es similar al potasio y fosfato como constituyente intracelular importante, y es parecido al sodio en su eficiente retención en riñón normal.

La homeostasis del Mg en el hombre (como ocurre con todos los minerales), depende de la ingesta, absorción y excreción.

Respecto a la ingesta, el Mg está extensamente distribuido en los alimentos. Es el ión mineral de la clorofila, por tanto los vegetales verdes son una fuente importante. También el consumo de productos animales, legumbres y cereales ayudan a asegurar una buena ingesta del mineral. La ingesta diaria en individuos sanos en USA y Oeste de Europa se ha estimado entre 15 y 40 meq (180-480 mg). En España, la ingesta media de Mg se encuentra alrededor de los 280 mg/día (Moreiras et al., 1990; Depto. Sanidad y Consumo País Vasco, 1990), siendo los cereales y derivados los que contribuyen en un mayor porcentaje a la ingesta de Mg (22.2%), seguidos de las verduras y hortalizas (20%), leche y derivados (17.2%), frutas (11%) y leguminosas (10.4%) (Moreiras et al., 1990).

Es bastante notable la variabilidad existente en los artículos sobre las necesidades de Mg, basadas en los estudios clásicos de balance. El hecho de que la hipomagnesemia clínicamente significativa sea poco común y la ausencia de publicaciones confirmadas sobre la deficiencia de Mg sintomática en una población sana, aumenta la duda sobre la fiabilidad de las ingestas dietarias actuales recomendadas (RDA) para el Mg.

Aceptando que el equilibrio o el balance positivo se mantiene con aproximadamente 200 mg de Mg/día (Spencer et al., 1979; Spencer et al., 1980; Spencer, 1980 y Spencer et al.,1985) y asumiendo que la medida de peso del individuo adulto y su gasto son de 65 Kg y 2000 kcal respectivamente, la necesidad de Mg ronda los 3.1 mg/Kg ó 10 mg/100 Kcal. Cada dato sugiere un amplio margen de seguridad de la RDA para un

adulto equilibrado.

Las ingestas dadas para la población de los Estados Unidos son de 40 a 60 mg/día para niños recién nacidos, aumentando hasta 170 mg/día en niños menores a 10 años. En adolescentes y hombre adulto, asi como en mujeres que no estén en periodo de gestación ni de lactancia, se recomiendan de 270 a 400 mg (5-6 mg/Kg y 14-15 mg/100 Kcal de las ingestas energéticas recomendadas), y 320 mg durante el embarazo y 350 mg durante la lactancia (Comittee on Dietary Allowances, 1989).

Recientemente el Grupo de Nutrición del International Life Sciences Institute (I.L.S.I.) Europe, ha recomendado para los adultos sanos de 20-59 años de edad, una ingesta de Mg de 420 mg/día (17.5 mmol/día). Esta recomendación parece excesiva para algunos miembros del grupo (Nutrition Abstacts and Reviews, 1990).

Es obvia la necesidad de más datos cuantitativos empleando varios grupos de edad con técnicas analíticas de balance más adecuadas, precisas y prolongadas, bajo condiciones estrictamente controladas y junto con análisis de biopsia del hueso.

Los resultados obtenidos en nuestro País indican que actualmente la ingesta media de Mg oscila del 83-87% (Moreiras et al., 1990; Departamento de Sanidad y Consumo del País Vasco, 1990) de las RDA dadas para la población española.

La RDA puede ser inadecuada para aquellos que padecen defectos serios de absorción intestinal y renal, y para pacientes equilibrados nutricionalmente después de haber sufrido una enfermedad hipercatabólica severa; cada paciente necesita una serie de análisis controlados del Mg sérico, de heces y orina para permitir una reposición adecuada.

## 2.1. PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE Mg

Puede ser clínicamente útil distinguir tres tipos de deplección de Mg: causada por una ingesta de Mg disminuida, asociada a otras deficiencias (incluyendo una deficiencia de energía) que induzcan a un catabolismo celular sérico, a una deplección de potasio,

y/o a una acidosis asociada a pérdidas de Mg en tejido (incluido el hueso), en un individuo en el cual el Mg derivado de tejido, unido a algo de ingesta oral, mantiene un nivel sérico normal o cercano al normal, dependiendo el nivel sérico de la ingesta oral, y dando lugar a pérdidas tisulares ; otra, la causada por un fallo en la ingesta, en la absorción o en la retención suficiente de Mg en individuos con la función glomerular normal, asociado a la típica hipomagnesemia y a las secuelas observadas en la deficiencia experimental; la tercera causa incluye cualquiera de las mencionadas pero de menor severidad y está asociado con una disfunción glomerular que dá niveles de Mg sérico resultantes normales o altos (Shils, 1988).

### 2.1.1. Deficiencia de Mg provocada por bajas ingestas

La absorción del magnesio se realiza principalmente en intestino delgado. Mediante la perfusión en sujetos normales del yeyuno e íleon, se observó que ambos segmentos absorben éste ión de forma equitativa y eficaz hasta llegar a concentraciones de 10 mmol; sin embargo, el proceso de absorción ileal llega a estar saturado por encima de esa concentración, mientras que en el yeyuno aumenta (Brannan et al., 1976).

El transporte intestinal de magnesio se ha comparado entre niños normales y uno con hipomagnesemia, desequilibrio genéticamente determinado denominado primario o idiopático (Milla et al., 1979). Los datos sugieren la existencia de dos sistemas de transporte que participan separadamente en la absorción de éste ión desde el intestino delgado proximal. Uno parece ser un sistema de transporte mediado por transportador que se satura a bajas concentraciones intraluminales (2 y 4 meq/l); este sistema parece ser defectivo en hipomagnesemia primaria. El otro sistema es el de difusión simple y ocurre a altas concentraciones (por ejemplo a 20 meq/l).

Aún así, el magnesio no se absorbe de forma eficiente. Los datos resultantes obtenidos de varios estudios indican que la absorción del magnesio vá del 50 al 70% (Graham et al, 1960; Seelig, 1964; Walser, 1967; Aranda et al., 1988 a).

Personas adultas evaluadas periódicamente a lo largo de un año, muestran una

absorción del 21% para hombre y del 27% para mujer (Lakshmanan et al., 1984). En otros estudios metabólicos, la medida de absorción es apreciablemente superior; en muchos de estos estudios la dieta no era auto-seleccionada (Shils, 1988).

Cuando el Mg se usa como trazador, la absorción varía desde un 75% en una ingesta muy baja (23 mg/día) hasta un 44.3% en una ingesta más normal (240 mg/día) y hasta sólo el 23.7% en una ingesta diaria muy alta (1764 mg/día) (Graham et al.,1960). En estudios en los que los sujetos se alimentan de verduras de hoja con Mg incorporado, la absorción varía de 39 a 50% en hombre adulto con dietas de 331 a 447 mg Mg/día (Schwartz et al., 1984). Con las verduras, la absorción varía entre 57.5 y 62%.

El ayuno causa catabolismo proteico, acidosis y pérdidas de constituyentes celulares incluyendo el magnesio, aún cuando el Mg sérico volviera a niveles normales o cercanos a los normales. En un período de dos meses de ayuno total, el Mg tisular se pierde mediante dos procesos; primero, por deplección a nivel de la masa corporal; en 4 de 6 sujetos obesos se obtiene como resultado que una pérdida de 400 g de nitrógeno viene asociada a una pérdida de aproximadamente 700 meq de Mg; en segundo lugar, el Mg se pierde por vía renal, lo que parece relacionarse, al menos en gran parte, con el grado de acidosis. Cuando se administra de 50 a 150 g de glucosa, el Mg urinario disminuye el 55% (Drenick, 1969).

En niños, la deplección de Mg ocurre a partir de una ingesta inadecuada por varias razones, en combinación con una malabsorción, vómitos persistentes y/o diarrea e infección. Se ha asociado a menudo a una malnutrición proteico- energética.

En varios estudios realizados en Africa, el Mg sérico o plasmático se presenta bajo en 19 de 28 niños (Caddell y Goddard, 1967), 39 de 100 (Rosen et al., 1970) y 10 de 13, teniendo valores séricos por debajo de los límites menores del normal y presentando todos el Mg urinario muy bajo. En un estudio realizado en América Central, el 50% de los casos presentan unos valores de Mg sérico menores a 1.3 meq/l en la admisión al hospital en niños no suplementados, y un porcentaje igual tienen el Mg muscular bajo.

### 2.1.2. Deficiencia de Mg provocada por distintas alteraciones patológicas

La reabsorción de Mg en la nefrona está influida por un número importante de factores fisiológicos y metabólicos, así como por medicamentos y estados patológicos. De gran significación clínica, debido a las pérdidas renales son los diuréticos como la furosemida y ac. etacrínico, y las drogas nefrotóxicas. El uso a corto plazo de los diuréticos de la tiazida, no causa casi ningún efecto sobre el estatus del Mg (Dirks, 1983); las publicaciones referentes al efecto de la ingestión a largo plazo son conflictivas (Duarte, 1968; Sheenan y White, 1982). La hipomagnesemia es fácil que ocurra en situaciones de bajas ingestas dietarias y en hipokalemia asociada al uso frecuente de diuréticos y otros medicamentos en pacientes con insuficiencia coronaria, cirrosis, hipertensión y otros estados de retención de fluidos. Los diuréticos del triamtereno y amiloride tienen un bajo efecto sobre el Mg, igual que sobre el potasio (Ryan y Brady, 1985).

La numerosas causas de la deplección de Mg enfatizan que esta condición no es rara verla en hospitales, tanto en pacientes con enfermedad crónica como aguda. En un estudio realizado con 2300 pacientes de un hospital, el 6.9% son hipomagnesémicos. Otro estudio realizado encuentra que al 11% de los pacientes a los que se les realizó una determinación de Mg de rutina, tienen hipomagnesemia (Shils, 1988).

Una discusión reciente referida a los efectos metabólicos de la deplección de Mg, pone de relieve las múltiples alteraciones electrolíticas asociadas. Debido a que las determinaciones séricas de Mg no se realizan de forma rutinaria, como se hace con el sodio, potasio, fosfato y calcio séricos, Whang et al. (1983) investigaron la incidencia de la hipomagnesemia cuando los otros electrolitos estan por debajo de lo normal. La hipomagnesemia ocurre (< 1.25 meq/l) en el 42% de los pacientes con hipokalemia (<3.5 meq/l), el 29% de los que tienen hipofosfatemia (<2 mg/dl), el 27% de los que tienen hiponatremia (<130 meq/l) y el 22% de los que tienen hipocalcemia (<8.0 mg/dl). La distribución de los valores disminuidos en la población no se facilitó. En un estudio retrospectivo de 421 pacientes hospitalizados en los cuales el Mg y potasio plasmáticos se miden constantemente, Boyd et al. (1983) encontraron la incidencia de la hipokalemia (<3.5 meq/l) en un 12%, mientras que la hipomagnesemia (<1.4 meq/l) es del 26%. La hipomagnesemia está presente en el 25% de las muestras normokalémicas. Los datos sobre

la ingestión de drogas o la enfermedad no se facilitaron. La frecuente asociación sugirió que las determinaciones de Mg deberían de ser realizadas de forma rutinaria.

**2.1.2.1. Alcoholismo:**

El 30% de todos los alcohólicos y el 86% de los que padecen delirium tremens presentan hipomagnesemia durante las primeras 24-48 horas después de su admisión (Shils, 1988).

Según Flink (1986), durante el alcoholismo crónico se produce una deficiencia de Mg significativa. La ingesta de alcohol influye sobre la excreción y retención de Mg, y sobre los contenidos de Mg, potasio y fósforo del músculo.

**2.1.2.2. Diabetes:**

Las pérdidas de Mg en personas que padecen cetosis diabética se han apreciado durante muchos años (Butler, 1950). En 27 pacientes admitidos con cetoacidosis diabética severa, el 7% presenta inicialmente hipomagnesemia. El 37% de los niños nacidos de madres diabéticas, demostraron ser hipomagnesémicos durante los tres primeros días de vida; el grado de carencia se relaciona con la severidad de la diabetes maternal y la prematuridad (Tsang et al., 1976). Niños de edades comprendidas entre 5 y 18 años con diabetes tipo 1 bien controlada tienden a mostrar valores más bajos en el Mg sérico que en los controles; el hierro, cobre y cinc presentan valores similares a los controles (Ewald et al., 1983).

**2.1.2.3. Malabsorción:**

El Mg sérico está frecuentemente por debajo de su valor normal en pacientes con síndrome de malabsorción (Linder, 1963; Main et al., 1981). En un estudio realizado, 15 de 42 pacientes con varios tipos de malabsorción presentan valores bajos (Rosen et al.,

1970); 9 de 63 pacientes con enfermedad de Crohn's son hipomagnesémicos (Linder, 1963), como lo son 10 de 24 pacientes con esteatorrea idiopática (Booth et al., 1963). En otro estudio realizado con 17 pacientes con enfermedad de Crohn's lo suficientemente severa como para requerir hospitalización, 6 tienen el Mg sérico bajo y 15 tienen el Mg urinario bajo (Main et al., 1981). Cantidades incrementadas de acidos grasos en el lumen intestinal, forman jabones insolubles con el magnesio y el calcio llevando a las pérdidas de éstos iones desde las fuentes dietaria y endógenas; además, sus pérdidas tendrán alguna relación directa con la ingesta de grasa.

#### 2.1.2.4. Enfermedad renal:

Existen numerosos factores que pueden modificar de forma adversa el papel crítico del riñón en la homeostasis del magnesio. Además de con las drogas nefrotóxicas, el incremento en la excreción está asociado a varios cambios metabólicos tales como la acidosis, la deplección de fosfato y con enfermedades como la nefropatía postobstructiva, glomerulonefritis crónica, transplante postrenal, y síndromes urinarios del Mg comunes (Gitelman et al., 1968; Milazzo et al., 1981).

La formación de cálculos y nefrocalcinosis en ratas depleccionadas en Mg está bien estudiado. Supuestamente, una deplección crónica de Mg irreconocida a largo plazo en humanos con una buena ingesta de calcio, podría llevar consigo la calcificación del tejido blando. Un hecho más común se asocia con la hipocitraturia que ocurre en cuestión de días en pacientes depleccionados en Mg. Mientras que tanto el citrato como el Mg tienden a conservar el calcio para que no precipite en orina, es obvia la importancia de mantener concentraciones urinarias adecuadas de ambos (Rudman et al., 1980).

## 2.2. ALTERACIONES FUNCIONALES PROVOCADAS POR LA DEFICIENCIA DE Mg.

El Mg juega una función clave como grupo prostético esencial en, al menos, 300 reacciones enzimáticas del metabolismo intermediario.

La cristaluria, calcificación y cambios degenerativos en diversos órganos, especialmente el riñón, son prominentes en las ratas deficientes y en otras especies mantenidas con dietas bajas en Mg (Bunce et al., 1980; Rushton y Spector, 1982) particularmente con las dietas que contienen calcio en un porcentaje de concentración relativamente alto comparado con dietas humanas (Shils, 1980). Los cambios renales pueden ocurrir rápidamente con 12 horas de iniciar la dieta baja en Mg con la rata, el borde en cepillo de los túbulos proximales contienen material denso de electrones (Bunce et al., 1980). Estos cambios coinciden con la desaparición virtual del Mg en orina; sin embargo, en este momento el magnesio celular renal se mantiene dentro de valores normales. En las 36 horas se hicieron presentes concreciones en el lumen de los túbulos proximales; alrededor del día 50 se presentan masas cristalinas más extensas, observándose una disrupción del epitelio en algunas áreas. Se han estudiado en detalle los cambios patológicos que se producen en riñón, corazón y músculo (Shils, 1988).

En pacientes enfermos que mostraron ser deficientes en Mg, los informes sobre los niveles de Mg en suero, músculo y hueso son conflictivos. El número de pacientes estudiados en la mayoría de los trabajos es pequeño. Los resultados incluyen una disminución en el Mg sérico y del músculo, manteniéndose un nivel normal en hueso (McIntyre et al., 1963); una disminución en los niveles séricos de Mg en suero, valores variables en el Mg muscular y bajos en el óseo (Booth et al., 1963); niveles de Mg normales en suero y eritrocitos con disminución en el magnesio y potasio musculares; disminución en el nivel sérico con un contenido normal en músculo (Muldowney et al., 1970); nivel muscular reducido asociado a un Mg en suero, eritrocito y hueso normal y el potasio muscular variable (Lim y Jacob, 1972); concentraciones séricas reducidas con niveles variables en músculo (Stending-Lindberg, 1977); y un nivel sérico reducido con concentración variable de Mg en músculo pero con una correlación altamente significativa entre los niveles de Mg en suero y hueso (Alfrey et al.,1974 a).

Aranda et al. (1990) al estudiar la recuperación de ratas deficientes en Mg con diversas fuentes del catión, orgánicas e inorgánicas, observaron que a los 30 días de ingerir una dieta deficiente, el Mg en sangre total era significativamente menor al de los control, mientras que no se encontraron diferencias significativas en el contenido de Mg plasmático. Tras una semana de tratamiento, el Mg en sangre total alcanza los valores control en los animales

alimentados con las dietas suplementadas en Mg. El contenido de Mg en el músculo **Longissimus dorsi** (expresado como mg de Mg/g de sustancia seca o mg de Mg/g de cenizas), es significativamente menor en las ratas deficientes que en las controles, requiriéndose tres semanas de tratamiento para igualarse a los valores controles, mientras que los niveles de Mg en hueso (mg Mg/g de cenizas) vuelven a ser normales en la primera semana (Aranda et al., 1990).

En otros trabajos realizados en nuestro Departamento, se ha puesto de manifiesto que la deficiencia de Mg da lugar a cambios en la composición lipídica de las membranas eritrocitarias (Aranda et al., 1988 b); produce una deplección intraeritrocitaria de Zn (Planells, 1989); modifica la disponibilidad del Zn muscular (Planells et al., 1990 a), e incrementa el contenido de este ión en riñón (Planells et al., 1990 b).

También, Aranda et al. (1987) observaron, en experiencias de 30 días de duración, que el contenido de Ca del fémur no se alteraba conforme disminuía el contenido de Mg, y Lerma et al. (1991), con experiencias de 70 días, aprecian movilizaciones de Mg durante todo el periodo experimental sin cambios en el contenido de minerales totales.

### 2.2.1. Alteraciones Neuromusculares

La concentración de iones libres de calcio en mioplasma regula la actividad contráctil del músculo esquelético y cardíaco en vertebrados mediante la unión a lugares específicos del $Ca^{2+}$ sobre la troponina, así como a paraalbúminas, miosina y calmodulina. Algunos de éstos lugares tienen una alta afinidad por el $Ca^{2+}$ y se unen al $Mg^{2+}$ de forma competitiva (lugares $Ca^{2+}$-$Mg^{2+}$); los otros sitios tienen una afinidad menor por el $Ca^{2+}$ y son esencialmente específicos para el $Mg^{2+}$. Los sitios de unión $Ca^{2+}$-$Mg^{2+}$ no parecen estar directamente involucrados en los mecanismos rápidos de estimulación (Potter et al., 1981).

El retículo sarcoplásmico de las células musculares tiene una bomba de $Ca^{2+}$ guiada por ATP y el sistema de transporte del $Ca^{2+}$ depende del $Mg^{2+}$ tanto como del $Ca^{2+}$. A una concentración dada de $Ca^{2+}$, el incremento de $Mg^{2+}$ aumenta tanto el transporte de

$Ca^{2+}$ como la separación del $Ca^{2+}$-ATP estimulado. El $Mg^{2+}$ entra en la reacción en cadena quelando con el ATP cuando el sistema opera como una bomba de ATP-$Ca^{2+}$ conducido; es un componente de las especies fosfoproteicas ADP-sensitivas involucradas en la reacción de cambio ATP-ADP. De modo contrario, cuando el sistema opera como una sintetasa de eflujo de $Ca^{2+}$-ATP conducido, el $Mg^{2+}$, junto con fosfato inorgánico, forma rápidamente el intermediario fosforilado inicial (Hasselbach et al., 1981).

Los filamentos de actina y miosina del músculo cardíaco se sujetan mediante puentes conteniendo actividad ATPásica miofibrilar. La hidrólisis del Magnesio-ATP por este enzima produce energía para el proceso contráctil.Las relaciones del $Mg^{2+}$,$Ca^{2+}$, $K^{+}$, $Na^{+}$ y las proteínas contráctiles se han revisado, como lo ha sido la acción del magnesio en las funciones cardíacas entre especies diversas (Shine, 1979).

Las interacciones $Mg^{2+}$-$Ca^{2+}$ del músculo esquelético se producen también en el músculo liso (ej: uterino y vascular). Las concentraciones de $Mg^{2+}$ y $Ca^{2+}$ libres en el fluido extracelular tienen efectos pronunciados sobre la actividad del músculo liso vascular. En general, el aumento en la concentración de $Mg^{2+}$ o la disminución en la de $Ca^{2+}$ causan relajación, mientras que la concentración aumentada en $Ca^{2+}$ o disminuida en $Mg^{2+}$ causan vasoconstricción (Altura y Altura, 1981; Seelig et al., 1983; Altura y Altura, 1984). Aumentando los niveles de $Mg^{2+}$ extracelular (ej, $>1.2$ mmol) se observa un depresión en la reactividad de los vasos sanguíneos aislados y perfundidos frente a agonistas contráctiles (ej: $K^{+}$, ouabaína, y ciertos agentes neurohumorales); contrariamente, la eliminación del $Mg^{2+}$ aumenta la reactividad de arterias, arteriolas y vasos venosos hacia diversos agentes hormonales (catecolaminas, angiotensina, acetilcolina y serotonina). Ningún otro catión divalente actúa como sustituto del $Mg^{2+}$ en sus efectos sobre estos músculos lisos en las reacciones de reactividad y en la toma y distribución del $Ca^{2+}$ celular (Altura y Altura, 1984).

Seelig et al. (1983) estudiaron los efectos del Mg sobre la relajación del musculo liso arteriolar cerebral en el gato, observando que un incremento de ocho veces en la concentración de Mg en el fluido cerebrospinal, sólo ejercía un efecto dilatador moderado.Estos autores también afirmaron que la barrera sangre-cerebro es relativamente

impermeable al $Mg^{2+}$ y el $Mg^{2+}$ FCS (fluido cerebro espinal) está altamente regulado.

El magnesio celular está unido a ligandos, especialmente al ATP. Partiendo de que sólo una pequeña cantidad de magnesio está libre, sólo una cantidad relativamente pequeña es intercambiable libremente (probablemente menos del 15%). En ratas adultas con una dieta deficiente en magnesio con una ingesta mayor a la normal en calcio y fosfato, no existen cambios significativos en el magnesio, calcio, sodio o potasio del músculo esquelético después de dos semanas de deplección (Robeson, 1979). Se observa un descenso significativo en la actividad de la Mg-ATPasa pero no en la de la Na-K-ATPasa o de la Ca-ATPasa. Los potenciales musculares únicos finales son menores, pero no significativamente respecto a los de los controles.

En el perro adulto deficiente en Mg alimentado con una dieta muy alta en calcio, el Mg muscular está transitoriamente disminuido a las siete semanas, pero igual a los valores basales a ias 11 semanas; el Na está elevado, y el cloruro y el calcio también estan significativamente incrementados; el potasio esta inalterado y el fosfato disminuido. El potencial de membrana final está significativamente elevado a las 10 semanas y en algunos perros es mayor de 100 mv (hiperpolarización). En algunos animales sucede un rabdomiolisis y necrosis focal, mientras otros presentan una histología normal. A pesar de existir una hipomagnesemia el calcio, fosfato y potasio plasmáticos no se ven alterados (Shils y Young, 1988).

Durante la deficiencia de Mg, el Mg muscular varía directamente con el $K^+$ muscular en hombre (Flink et al., 1954; Flink, 1985). Es tambien notable que el desarrollo de la deplección de $K^+$ con la reducción en el $K^+$ muscular, está asociado con la disminución del Mg muscular en hombre (Jones et al., 1969; Alfrey et al., 1974 a; Alleyne, 1970).

### 2.2.2. Alteraciones Oseas

La mayor proporción del Mg óseo está acomplejada al cristal de apatita. Alfrey et al. (1974 b) demostraron que el pool de Mg óseo de la superficie es rápidamente utilizado para reemplazar otros déficits del tejido durante la deficiencia.

En contraste al Mg muscular, el Mg presente en hueso se correlaciona bien con el Mg sérico en los animales normales de laboratorio, depleccionados y sobrecargados, y los humanos (Alfrey et al., 1974 b). La disponibilidad del Mg a los depósitos óseos durante el periodo de ingesta deficiente depende de la edad del animal. Un amplio porcentaje se pierde, comparado al valor inicial control en ratas jóvenes depleccionadas (variando del 30 a 40% en un estudio realizado -Breibart et al, 1960- y del 60-67% en otros -Jones et al., 1980; Mirra et al., 1982-).

Los estudios realizados sobre modelos de mineralización e histología óseas en animales deficientes han resultado ser diferentes, quizás debido a las diferencias en el contenido de calcio de las dietas, la edad de los sujetos y la duración de las experiencias. En un estudio de 21 días, el Mg del fémur de ratas jóvenes control aumenta de 1.935 mg/cm$^3$ a 2.349 mg/cm$^3$, mientras que el Mg óseo de ratas deficientes cae desde valores iniciales controles hasta 0.647 mg/cm$^3$, una diferencia del 72% (Jones et al., 1980). En este estudio, utilizando una cantidad de calcio dietario moderadamente alta (0.6 g %), los animales llegan a ser hipomagnesémicos e hipercalcémicos. El fémur de los animales deficientes tiene más calcio y cenizas totales que el control, revelando las radiografías mayor densidad, y observándose muchas anomalías como la presencia de alta cantidad de tejido osteoide desmineralizado. Cuando se observan ratas algo mayores de edad y por periodos mas largos subsistiendo, bien con una dieta control o bien con una deficiente en Mg, con un contenido en calcio similar en porcentaje a la dieta humana (0.140 g %), Mirra et al. (1982) obtienen resultados muy diferentes. Los animales marcadamente deficientes se muestran hipercalcémicos, comparados a los controles; el Mg del fémur es sólo el 40% de los controles y el calcio óseo es 3% menor a los 40 días y i1% menor a los 80 días, presentandose una disminución en el crecimiento del hueso; histológicamente el hueso cortical que presenta el grupo deficiente es normal aunque disminuye en densidad. La trabécula ósea está notablemente disminuida y no se presenta osteoide. La actividad de la fosfatasa alcalina plasmática en las ratas deficientes está marcadamente disminuida (Robeson, 1979; Mirra et al., 1982). La adición de Mg al medio, no restaura la actividad a valores control, sugiriendo una disminución de la concentración de apoenzima (Mirra et al., 1982).

En el fémur de pollos deficientes en Mg con una dieta de 1.2% de calcio, se

observa que el espesor del córtex es marcado y el osteoide se presenta incrementado (Reddy et al., 1973).

Perros adultos con deplección crónica de Mg durante 4-6 meses a partir de una dieta muy alta en calcio, presentan un Mg sérico disminuido en un 27%, un fósforo sérico disminuido en un 23% y un calcio sérico disminuido también en un 8% -todos son cambios significativos respecto a los controles (Freitag et al., 1979). El contenido de Mg del hueso de la costilla al final del estudio esta disminuido en un 31%, mientras las concentraciones de calcio y fósforo son similares a los controles. Histológicamente hay una disminución marcada del osteoide, expresado como volumen de osteoide relativo por ciento y superficie osteoide total por ciento.

Según Rayssiguier et al. (1979), en caso de deficiencia de Mg, la rata puede desarrollar una respuesta hipocalcémica que puede estar relacionada con un descenso en la movilización del calcio óseo, posiblemente debido al efecto de la deficiencia de Mg sobre la matriz proteica ósea.

### 2.2.3. Alteraciones Endocrinas

Existe un número determinado de hormonas que afectan a la reabsorción de Mg por el riñón; los efectos de muchas son normalmente mínimos y pueden ser indirectos. La calcitonina puede reducir la excreción de Mg mediante el incremento de la reabsorción en el asa, teniendo en cuenta que habrá una caída en el calcio plasmático absoluto (Quamme y Dirks, 1980). Los mineralocorticoides causan una excreción urinaria de Mg elevada, através del volumen de expansión extracelular. El exceso de paratohormona (PTH) puede llevar a un incremento en la excreción urinaria, como se sabe ocurre en casos de hiperparatiroidismo primario (Hulter y Peterson, 1984). La hipercalcemia resultante en el organismo intacto puede inhibir por sí misma la reabsorción tubular de Mg (Shils, 1988). El control de los niveles de Calcio por una TPTX aguda en ratas indicó que el AMPcíclico no tenía efecto (Sharego y Agus, 1982; Bailly et al., 1984). De manera similar, en estudios de perfusión del asa de Henle en ratas TPTX deficientes en Mg, la PTH no superó el daño en la reabsorción asociado con la deficiencia (Quamme y Dirks, 1980). La infusión

i.v. crónica (12 días) de b(1-34)PTH a adultos humanos normales, desemboca esperadamente en hipercalcemia, hipercalciuria y balance negativo de calcio. El Mg plasmatico, sin embargo, no varía. La hipermagnesuria (30% por encima de los controles) se produce, pero el balance negativo de Mg es transitorio debido a un incremento en la absorción intestinal de Mg (Hulter y Peterson, 1984). En ratas "Brattleboro" TPTX perfundidas con somatostatina, tanto la PTH como el glucagon incrementan la reabsorción de Mg, principalmente en el asa de Henle, al igual que la ADH y la calcitonina. También se observa un incremento en el túbulo distal (Sharego y Agus, 1982; Bailly et al., 1984).

Las ratas tiroidodeficientes conservan el Mg mucho más eficientemente de lo que lo hacen las eutiroideas o hipertiroideas; sin embargo, las tiroidodeficientes presentan pérdidas de sodio y calcio. La administración preferente de hormona tiroidea a ratas tiroidodeficientes o eutiroideas carece de efecto (Shils, 1988).

Mientras es la concentración de calcio extracelular el regulador fisiológico principal de la secreción de PTH, se lleva reconociendo durante dos décadas que, cuando el Mg esta presente en concentraciones incrementadas éste suprime uniformemente la liberación de PTH tanto in vitro como in vivo (Buckle et al., 1968) Sin embargo, hay estudios que difieren tanto de la falta de efectividad relativa del calcio y magnesio extracelulares como de los inhibidores de la secreción de PTH. Estudios in vivo utilizando cultivos de la glándula paratiroidea bovina indicaron una potencia equimolar mientras se variaba la concentracion de cada uno en direcciones opuestas y mientras se mantenía la concentración iónica equivalente total. Existía una excepción; a una concentración de Mg muy baja, la secreción de PTH cae . De otro lado, estudios realizados in vitro han indicado que el calcio es aproximadamente 2.5 a 3 veces más potente que el Mg en una base molar (Buckle et al., 1968).

La influencia de las variaciones en las concentraciones extracelulares de $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$ sobre la concentración citosólisa de $Ca^{2+}$ en células paratiroideas bovinas dispersadas, se ha determinado en relación a la secreción de PTH; el $Ca^{2+}$ citosólico se determina usando un colorante fluorescente sensible al $Ca^{2+}$ absorbido intracelularmente. Como se esperaba, aumentando tanto el $Ca^{2+}$ como el $Mg^{2+}$ extracelular se suprime la producción de hormona. Por tanto, un incremento de ambos iones está asociado a un incremento en

el $Ca^{2+}$ citosólico. Este $Ca^{2+}$ libre intracelular aumenta de forma correlativa e inversamente a la producción de PTH. Estos estudios, junto a los estudios previos, implican al $Ca^{2+}$ citosólico como mediador intracelular de secreción hormonal en las células paratiroideas; por tanto el $Ca^{2+}$ citosólico puede actuar como un segundo mensajero, mediando el efecto del $Ca^{2+}$ , $Mg^{2+}$ y otros cationes divalentes extracelulares. De aquí que estos iones no actúen independientemente (Shils, 1988).

El AMPcíclico media la respuesta de la glándula paratiroidea a diversos agonistas (ej: dopamina, catecolaminas, prostaglandinas y hormonas polipeptídicas), así como a cationes divalentes. La secreción de PTH y la producción de AMPcíclico están influenciadas por las concentraciones de $Mg^{2+}$ y $Ca^{2+}$. La acción de la adenilatociclasa (derivada de las membranas paratiroideas de rata) se inhibe directamente por el calcio y se estimula por el Mg con el enzima sensible al calcio, siendo dependiente de la concentración de magnesio (Mahaffee et al., 1982). Oldham et al. (1984) anotaron dos lugares de inhibición del calcio en la adenilatociclasa paratiroidea porcina y encontraron que la concentración de magnesio influye en la contribución relativa de éstos lugares a la inhibición del calcio. Estos autores apuntaron que la concentración de calcio intracelular en las células paratiroideas se puede decir que está a un nivel que podría inhibir la actividad de la adenilato ciclasa; consecuentemente, la actividad inhibidora del calcio compite con el magnesio pudiendo ser particularmente significativa a concentraciones intracelulares de magnesio.

La interdependencia entre los efectos del calcio y magnesio sobre los niveles de PTH es aún más evidente en estudios en los que el magnesio esta presente a niveles por encima de los fisiológicos in vitro, en animales experimentales y en humanos. En uno de estos estudios, a mujeres gestantes se les inyectó dosis continuas i.v. de sulfato magnésico durante 3 horas para suprimir un parto prematuro (Cholst et al., 1984). El magnesio sérico se mantuvo elevado mientras el calcio total y el ionizado cayeron gradualmente dentro de un margen hipocalcémico a la 3 horas. La PTH disminuyó previamente a la disminución del calcio, y se mantuvo bajo los niveles basales trás de 2 horas de hipocalcemia. En contraste a este estudio, en mujeres gestantes pre-eclámpticas la hipocalcemia asociada con la hipermagnesemia inducida se asoció con niveles inalterados o levemente elevados de PTH (Cruikshank et al., 1979; Donovan y Tsang, 1980).

La hipermagnesemia puede también suprimir la acción de la PTH periférica (Slatopolsky et al., 1976).

Se puede deducir por lo dicho, que existen múltiples interacciones del magnesio. La interacción del magnesio con el calcio es variable de célula a célula y quizás entre especies. En algunas células, por ejemplo con las proteínas contráctiles del músculo, el calcio es estimulatorio y el magnesio es competitivamente inhibitorio, mientras que con la adenilato ciclasa paratiroidea, el calcio es inhibitorio y el magnesio es competitivamente estimulatorio. El $Mg^{2+}$ extracelular puede incrementar el $Ca^{2+}$ citosólico através de una despolarización celular, tanto afectando a los canales del calcio como al metabolismo fosfolipídico resultando un incremento en la permeabilidad de la membrana plasmática para el calcio (Brown et al., 1984).

El magnesio neuronal presináptico puede competir con el calcio por lugares a los cuales la unión del calcio es preferente a la liberación de acetilcolina (Ach). La unión competitiva del magnesio sin embargo, no causa una liberación de Ach con la relajación consecuente del músculo liso (Anast y Gardner, 1979).

Estas y otras interacciones $Mg^{2+}$-$Ca^{2+}$ han llevado a denominar al magnesio "el mímico/antagonista del calcio" (Levine y Coburn, 1984).

Los estudios han mostrado que las ratas deficientes en magnesio a menudo desarrollan hipercalcemia, hipofosfatemia, hipocalciuria e hiperfosfaturia, que nos sugieren un estado de hiperparatiroidismo (McIntyre et al., 1963; Gitelman et al., 1968; McManus et al., 1971). La paratiroidectomía elimina la hipercalcemia relativa, además de fortalecer la interrelación entre la deficiencia de Mg y la actividad incrementada de la glándula paratiroides en estas especies (McManus et al., 1971; Hahn et al., 1972). Sin embargo, además de la hipercalcemia, estudios histológicos en ratas intactas deficientes en Mg han indicado que las glándulas paratiroideas son menores a las de los controles (Caddell y Goddard, 1967; Jones et al., 1980). La hipocalcemia encontrada en otras especies deficientes (incluyendo aquellas mantenidas con una dieta idéntica a la de las ratas) (Shils, 1980) sugiere un estado secundario de hipoparatiroidismo.

El segundo paso es el mantenimiento de la hipocalcemia; conforme avanza la deplección, la secreción de PTH disminuye a niveles muy bajos a pesar de las adecuadas reservas hormonales de la glándula paratiroides. Los signos de la deplección severa de Mg estan presentes en esta etapa, tales como la PTH circulante muy baja, insensibilidad ósea, hipocalcemia, hipokalemia, retención de sodio y otros síntomas neuromusculares y clínicos.

La tercera etapa es la regresión de la hipocalcemia; con la administración adecuada de Mg, el magnesio sérico aumenta rápidamente; le sigue un incremento marcado de la PTH sérica, que puede también ser rápido. Después de un periodo de retraso de algunos días, el calcio y potasio séricos comienzan a aumentar. En este intervalo, los iones Mg entran en la capa de hidratación del hueso permitiendo el intercambio del calcio heteroiónico. Este temprano intercambio puede explicar la rápida mejoría de los individuos con alguna disminución de los signos neuromusculares con un bajo nivel en el calcio circulante. El aumento retrasado en el calcio sérico refleja el fallo en la liberación del calcio resortivo asociado con la continua insensibilidad del órgano diana osteoclástico. Durante este intervalo, sin embargo, los receptores de la PTH sobre los osteoclastos están renovando su sensibilidad. Como la resistencia del ógano diana retrocede y los niveles elevados de PTH continúan, el calcio sérico aumenta. Con la normalización del calcio sérico el nivel hormonal declina y las anormalidades electrolíticas y signos y síntomas clínicos desaparecen.

Rayssiguier et al. (1982) y Anast y Forte (1983) han medido la iPTH de forma secuencial conforme la deplección de Mg progresa en ratas jóvenes. Los cambios observados en la iPTH son diferentes en los dos estudios, aunque las condiciones experimentales se presentan similares. En el informe presentado por Rayssiguier et al. (1982), los niveles plasmáticos de iPTH están significativamente por encima de los de los controles alrededor del día 7 e incrementan más aún alrededor del día 14. Entonces caen a niveles control en el día 20 en el que el calcio plasmático continúa incrementando a niveles cercanos a los controles mientras el magnesio plasmático se mantiene reducido. En el estudio de Anast y Forte (1983), el Mg sérico cae durante los primeros 4 días de deplección, asociado a un leve incremento en el calcio sérico; en el cuarto día la iPTH sérica está a niveles dos veces los control. El incremento de la iPTH es transitorio; por consiguiente, conforme el Mg sérico total continúa disminuyendo y el calcio sérico

La hipermagnesemia puede también suprimir la acción de la PTH periférica (Slatopolsky et al., 1976).

Se puede deducir por lo dicho, que existen múltiples interacciones del magnesio. La interacción del magnesio con el calcio es variable de célula a célula y quizás entre especies. En algunas células, por ejemplo con las proteínas contráctiles del músculo, el calcio es estimulatorio y el magnesio es competitivamente inhibitorio, mientras que con la adenilato ciclasa paratiroidea, el calcio es inhibitorio y el magnesio es competitivamente estimulatorio. El $Mg^{2+}$ extracelular puede incrementar el $Ca^{2+}$ citosólico através de una despolarización celular, tanto afectando a los canales del calcio como al metabolismo fosfolipídico resultando un incremento en la permeabilidad de la membrana plasmática para el calcio (Brown et al., 1984).

El magnesio neuronal presináptico puede competir con el calcio por lugares a los cuales la unión del calcio es preferente a la liberación de acetilcolina (Ach). La unión competitiva del magnesio sin embargo, no causa una liberación de Ach con la relajación consecuente del músculo liso (Anast y Gardner, 1979).

Estas y otras interacciones $Mg^{2+}$-$Ca^{2+}$ han llevado a denominar al magnesio "el mímico/antagonista del calcio" (Levine y Coburn, 1984).

Los estudios han mostrado que las ratas deficientes en magnesio a menudo desarrollan hipercalcemia, hipofosfatemia, hipocalciuria e hiperfosfaturia, que nos sugieren un estado de hiperparatiroidismo (McIntyre et al., 1963; Gitelman et al., 1968; McManus et al., 1971). La paratiroidectomía elimina la hipercalcemia relativa, además de fortalecer la interrelación entre la deficiencia de Mg y la actividad incrementada de la glándula paratiroides en estas especies (McManus et al., 1971; Hahn et al., 1972). Sin embargo, además de la hipercalcemia, estudios histológicos en ratas intactas deficientes en Mg han indicado que las glándulas paratiroideas son menores a las de los controles (Caddell y Goddard, 1967; Jones et al., 1980). La hipocalcemia encontrada en otras especies deficientes (incluyendo aquellas mantenidas con una dieta idéntica a la de las ratas) (Shils, 1980) sugiere un estado secundario de hipoparatiroidismo.

El avance en ensayos inmunológicos de la PTH circulante ha contribuido de forma importante en la comprensión del efecto de la deplección de magnesio sobre el metabolismo del calcio.

Muchos pacientes hipomagnesémicos con concentraciones muy bajas o normales de iPTH desarrollan incrementos significativos en los niveles de hormona seguidos de la administración de Mg, con el incremento de iPTH que ocurre apreciablemente antes que el incremento en calcio sérico. Cuando las medidas de iPTH se hacen de forma seriada antes y a muy cortos intervalos después de una inyección i.v. rápida de Mg, la iPTH sérica aumenta en un minuto a niveles muy altos asociado a elevaciones muy rápidas del Mg sérico sobre los próximos 30 a 360 minutos (Anast et al., 1976; Rude et al., 1978). Es aparente que la glándula paratiroides depleccionada en Mg es capaz de producir PTH y que el magnesio induce una secreción rápida. Las diferencias en la iPTH basales parecen reflejar la severidad de la deplección de Mg (Rude et al., 1978). Los sujetos magnesémicos normales a los que se les ha suministrado Mg tienen el esperado aumento en el Mg con una caída en la iPTH.

La resistencia ósea a la PTH se sospechó a partir de la obtención de niveles elevados o normales de iPTH en pacientes hipomagnesémicos/hipocalcémicos. La resistencia se ha confirmado a partir de la observación realizada a perros con deplección crónica de Mg (Freitag et al., 1979).

Durante la deficiencia y replección en humanos se producen una secuencia de efectos que comienzan con una iniciación en la hipocalcemia; cuando la administración de calcio es adecuada, el balance de calcio es positivo, por lo que la deplección de calcio puede ser excluida como factor en el desarrollo de la hipocalcemia. El factor iniciante parece ser un fallo en el intercambio normal heteroiónico del calcio óseo por magnesio a nivel de la superficie lábil mineral ósea (Johannesson y Raisz, 1983). Conforme la deplección de Mg progresa, una influencia más importante es el desacoplamiento del receptor osteoclástico sensible a la PTH con reducción de la resorción ósea activa. A este nivel, la hipocalcemia se vá haciendo cada vez mayor mediante progresivos incrementos en el nivel de PTH circulante.

El segundo paso es el mantenimiento de la hipocalcemia; conforme avanza la deplección, la secreción de PTH disminuye a niveles muy bajos a pesar de las adecuadas reservas hormonales de la glándula paratiroides. Los signos de la deplección severa de Mg estan presentes en esta etapa, tales como la PTH circulante muy baja, insensibilidad ósea, hipocalcemia, hipokalemia, retención de sodio y otros síntomas neuromusculares y clínicos.

La tercera etapa es la regresión de la hipocalcemia; con la administración adecuada de Mg, el magnesio sérico aumenta rápidamente; le sigue un incremento marcado de la PTH sérica, que puede también ser rápido. Después de un periodo de retraso de algunos días, el calcio y potasio séricos comienzan a aumentar. En este intervalo, los iones Mg entran en la capa de hidratación del hueso permitiendo el intercambio del calcio heteroiónico. Este temprano intercambio puede explicar la rápida mejoría de los individuos con alguna disminución de los signos neuromusculares con un bajo nivel en el calcio circulante. El aumento retrasado en el calcio sérico refleja el fallo en la liberación del calcio resortivo asociado con la continua insensibilidad del órgano diana osteoclástico. Durante este intervalo, sin embargo, los receptores de la PTH sobre los osteoclastos están renovando su sensibilidad. Como la resistencia del ógano diana retrocede y los niveles elevados de PTH continúan, el calcio sérico aumenta. Con la normalización del calcio sérico el nivel hormonal declina y las anormalidades electrolíticas y signos y síntomas clínicos desaparecen.

Rayssiguier et al. (1982) y Anast y Forte (1983) han medido la iPTH de forma secuencial conforme la deplección de Mg progresa en ratas jóvenes. Los cambios observados en la iPTH son diferentes en los dos estudios, aunque las condiciones experimentales se presentan similares. En el informe presentado por Rayssiguier et al. (1982), los niveles plasmáticos de iPTH están significativamente por encima de los de los controles alrededor del día 7 e incrementan más aún alrededor del día 14. Entonces caen a niveles control en el día 20 en el que el calcio plasmático continúa incrementando a niveles cercanos a los controles mientras el magnesio plasmático se mantiene reducido. En el estudio de Anast y Forte (1983), el Mg sérico cae durante los primeros 4 días de deplección, asociado a un leve incremento en el calcio sérico; en el cuarto día la iPTH sérica está a niveles dos veces los control. El incremento de la iPTH es transitorio; por consiguiente, conforme el Mg sérico total continúa disminuyendo y el calcio sérico

total e ionizado aumentan progresivamente, la iPTH cae a valores por debajo de los controles. Posteriores experimentos indican que las glándulas paratiroideas de las ratas depleccionadas en Mg de forma severa son capaces de secretar grandes cantidades de iPTH cuando se les produce hipocalcemia por la deplección tanto de calcio como de vitamina D. Concluyéndose que la causa de la reducción en la iPTH en ratas hipomagnesémicas es la hipercalcemia.

Además, las glándulas paratiroides de la rata depleccionada en Mg, en contraste a las de otras especies, responden apropiadamente al nivel de calcio inducido por la deficiencia. Aunque estos estudios tienen distintos resultados, sus datos cuestionan de forma prioritaria que la hipercalcemia de la deficiencia de Mg en la rata es el resultado del aumento de la secreción de PTH (MacIntyre et al., 1963; Alleyne et al., 1970). El nivel de iPTH disminuido por el marcado incremento en el calcio, es consistente con la evidencia histológica de una actividad reducida en la glándula paratiroidea (Caddell y Goddard 1967; Jones et al., 1980).

En diversos estudios con ratas vitamina D-depleccionadas, el colecalciferol y el 1, 25-DHCC incrementan la absorción de Mg (Hanna, 1961; Krejs et al., 1983). Un efecto similar se observa cuando se suministran dosis menores de 1, 25-DHCC en colon de ratas repleccionadas con vitamina D (Karbach, 1989). Además, determinados estudios han indicado que el colecalciferol incrementa la absorción de Mg en animales depleccionados en vitamina D. Levine et al. (1980), observaron un aumento en la absorción de Mg en ratas deficientes en vitamina D, habiéndoseles suministrado a niveles fisiológicos distintos esteroles de la vitamina D. En particular, la absorción de Mg es muy sensible al 1, 25-DHCC, con un efecto máximo observado con sólo 20 pmol/d después de 9 días. También observaron, que incrementando el Mg dietario de 0.03 a 0.2%, se deprime el % de absorción neta de Mg en ratas deficientes en vitamina D después de 3 días (Levine et al., 1980). No está claro por qué la absorción de Mg se deprime mediante incrementos en el Mg dietario en éstas ratas deficientes en vitamina D. Sin embargo, éstos estudios sugieren la existencia de, al menos, dos sistemas de transporte intestinal para el Mg: uno dependiente de vitamina D y otro que es independiente de la vitamina D y que demuestra una adaptación al Mg dietario.

En animales repleccionados en vitamina D y Mg, las dosis farmacológicas de vitamina D influyen marcadamente sobre la absorción de Mg. Karbach y Ewe (1987), usando una técnica de perfusión intestinal in vitro, demostraron que, 100 ng/d de 1, 25-DHCC suministrado subcutáneamente durante 4 días, estimula marcadamente la absorción neta de Mg en el colon de ratas. Sin embargo, a dosis menores de 1, 25-DHCC se observa una falta de efecto sobre el transporte de Mg (Karbach, 1989).

En humanos, los resultados experimentales sobre los efectos de la vitamina D sobre la absorción de Mg son conflictivos. Krejs et al. (1983) anotaron que la absorción de Mg en yeyuno y no en íleon, aumenta después de suministrar dosis farmacológicas orales de 1, 25- DHCC. Anast et al. (1964) observaron un incremento en la absorción de Mg cuando se dán altas dosis de calciferol a un paciente con raquitismo resistente a la vitamina D. Wilz et al. (1979), en contraste, no anotó correlación alguna entre la absorción de Mg y las concentraciones plasmáticas de 1, 25- DHCC en humanos. Además, cantidades significativas de Mg se absorben en ausencia de 1, 25- DHCC plasmático detectable.

Hodgkinson et al. (1979) administraron oralmente cantidades farmacológicas de ergocalciferol, 25-OHergocalciferol o 1, 25-DHCC durante 1-6 meses a pacientes con diversos desequilibrios en el metabolismo de Ca o hueso. Todos estos tratamientos incrementan la absorción de Mg pero también aumentan el Mg urinario, por lo que el balance de Mg no se vé afectado. Asímismo, Brickman et al. (1975), observaron un descenso similar en el Mg fecal y una subida en el Mg urinario cuando se dan altas dosis de colecalciferol, no variando el balance de Mg. Otros investigadores, sin embargo, han demostrado que altas cantidades de vitamina D aumentan significativamente el Mg urinario y realmente desemboca en un descenso substancial en la retención de Mg tanto en animales como en humanos (Hanna, 1961; Lifshitz et al., 1967). Richardson y Welt (1962), sin embargo, afirmaron que la hipomagnesemia asociada con la administración de ergocalciferol, transcurre sin cambios en las excreciones urinaria y fecal de Mg en ratas deficientes en Mg.

Los datos disponibles (Hardwick et al., 1991), sugieren que una parte significativa de la absorción de Mg es independiente de la vitamina D, porque persiste bajo condiciones de deficiencia de vitamina D. La replección de vitamina D está, sin embargo,

asociada a incrementos en la absorción de Mg. En animales y humanos repleccionados en vitamina D, las dosis farmacológicas de dicha vitamina parecen incrementar la absorción de Mg, mientras que las fluctuaciones espontáneas en los niveles circulantes de 1, 25-DHCC tienen poco efecto sobre el transporte de Mg.

Determinados trabajos (Petersen, 1963; Graber y Shulman, 1986) sugieren que el efecto calcémico de la vitamina D (a menudo en altas dosis) se realizaba en presencia de deplección de Mg.

La PTH es necesaria para la formación de calcitriol, y el calcitriol es indispensable para que la PTH ejerza su efecto sobre la movilización del Ca óseo (Shils, 1988). Un paciente bajo condiciones de tiroparatiroidectomía y depleccionado en Mg, se observa que presenta una resistencia al calcitriol hasta que, una vez repleccionado, presenta una buena respuesta calcémica (Graber y Schulman, 1986). Existen datos conflictivos sobre los niveles de calcitriol plasmático en casos de deficiencia de Mg humana. En unos casos el nivel se presenta alto previo al tratamiento, y en otros se mantiene en un rango normal, pero se dobla al seguir el tratamiento con Mg. Este incremento está asociado con una caída bastante abrupta en el fosfato plasmático mientras el Mg sérico aumenta, situación que puede estimular la formación de calcitriol (Graber y Schulman, 1986).

### 2.2.4. Alteraciones Renales

El Mg absorbido es retenido tanto para el crecimiento del tejido (incluyendo el crecimiento óseo) como para el turnover de intercambio; el remanente se excreta en la orina. Siguiendo la filtración glomerular, los procesos reabsortivos tubulares son la clave de la homeostasis del Mg. La micropuntura y la microperfusión in vitro de estudios realizados en la rata, conejo y perro, han revelado información sobre la reabsorción de Mg a lo largo de la nefrona (Dirks, 1983). Además, se han realizado estudios durante el proceso secretorio (Heaton, 1964), y parece que la secreción, si realmente ocurre, debe ser un factor de poca importancia (Dirks, 1983; Quamme y Dirks, 1980).

Del Mg sérico, el 80% es ultrafiltrable. En el túbulo proximal la concentración de Mg del fluido tubular está incrementada en cerca de 1.5 veces la del ultrafiltrado plasmático (TF/UF = 1.5) ya que la permeabilidad del Mg en este segmento es relativamente baja (LeGrimellec et al., 1973). Este incremento está en contraste marcado con 'a del sodio y calcio. La hipermagnesemia disminuye la reabsorción fraccional en un modesto grado como resultado de su efecto osmótico inhibitorio sobre la reabsorción neta del sodio y del agua (Quamme y Dirks, 1980). Con hipomagnesemia, la cantidad flitrada y la concentración luminal disminuye, con una reducción más importante en la absorción neta, pero el remanente de reabsorción fraccional normal (Carney et al., 1980).

Conforme el Mg avanza dentro de la rama descendente del asa de Henle, su concentración vá haciéndose mayor que para otros iones (TF/UF = 3 ó 4). El grueso ascendente del asa de Henle es el lugar más importante en la reabsorción de Mg y el sitio de mayor control de excreción. Del Mg filtrado el 50-60% es reabsorbido entre la rama delgada descendente y el túbulo distal (LeGrimellec et al., 1970; Dirks, 1983).

Cuando la concentración intraluminal de Mg se eleva progresivamente, este segmento absorbe más, manteniendo un valor de rebsorción fraccional del 80% de la cantidad repartida (Quamme y Dirks, 1980). Por otro lado, cuando el Mg plasmático se aumenta mediante infusión i.v. de sales de Mg, la capacidad de reabsorción de este segmento se confirma de forma progresiva, posiblemente porque las concentraciones de Mg de los capilares peritubulares son mayores; además, como el Mg plasmático aumenta, las cantidades crecientes de este ión ingresan en orina. Como los niveles plasmáticos de Mg aumentan, la reabsorción de Ca declina, pero la de sodio es normal hasta que la concentración de Mg es muy elevada.

En ratas depleccionadas de Mg la reabsorción en el asa de Henle es mas completa que en animales alimentados normalmente; al tiempo que la orina alcanza el túbulo distal, las concentraciones se hacen más bajas (TF/UF = 0.4) (Carney et al.,1980; Dirks, 1983). La cantidad reabsorbida en este momento es más del 95% de la cantidad flitrada y la fracción excretada es aproximadamente del 3%, comparada con el 15% normal. Con una repleción rápida i.v. de Mg, parece haber alguna demora en la habilidad del asa de Henle para reabsorber el Mg de la forma eficiente como se esperaba; se sugiere

que esta inhabilidad podría reflejar una leve disfunción celular secundaria a la deplección precedente. No se sabe si esta observación se mantiene en deplecciones menos severas. En humanos deficientes repleccionados con cantidades moderadas de Mg intramuscular y oral, el riñón retiene de forma tenaz el Mg hasta cantidades similares a las suministradas y el nivel sérico aumenta hacia un nivel de umbral aparente (Shils, 1964 y 1969).

El túbulo distal contorneado presenta una capacidad reabsortiva limitada (<5% de la carga filtrada) mientras que los túbulos colectores normalmente absorben poco (Carney et al., 1980).

Los estudios de reabsorción renal del Mg en perros, sugiere que existe un nivel máximo de transporte para este ión. Las observaciones realizadas de la reabsorción segmental mediante la técnica de micropuntura en perros tiroparatiroidectomizados, indica un incremento en la reabsorción del Mg filtrado por encima de 3.5 meq/l de Mg plasmático (Wong et al., 1983). Mientras estos datos confirman las características modelo de un nivel máximo de transporte, los estudios segmentales también revelaron que el modelo de excreción urinaria es una suma de distintas propiedades de transporte del túbulo proximal y del asa de Henle, por ello el nivel de transporte máximo real no es operativo. Sin embargo, los resultados totales en un nivel máximo de transporte máximo aparente de 1.25 a 1.30 meq/l de suero sí lo es (Wong et al., 1983).

La formación de cristales de hidroxiapatito o de oxalato cálcico se inhibe normalmente en la orina se sujetos sanos. Los inhibidores principales del desarrollo de oxalato cálcico y fosfato cálcico son el citrato, el pirofosfato y el Mg, aunque que los glucosaminoglicanos, el citrato y el pirofosfato juegan el principal papel en la inhibición de la agregación de los cristales ya formados en la orina (Fleish, 1978).

Hammarsten (1929), mostró ya que el Mg puede aumentar la solubilidad del oxalato cálcico in vitro. Desmars y Tawashi (1973) presentaron otro sistema de test donde se encontró que el oxalato de Mg tiene mayor solubilidad que el oxalato cálcico. Otros estudios han demostrado también que el Mg disminuye la incidencia en la formación experimental de piedras de oxalato cálcico (Borden y Lyon, 1969; Li et al., 1985).

Wunderlich (1981) dedujo que los iones de Mg podrían inducir a un incremento en la solubilidad del oxalato cálcico, incluso favorecer la formación de cristales grandes. Hallson et al. (1982) encontraron, a partir de muestras de orinas con niveles altos y bajos de Mg in vitro, una correlación inversa clara entre la concentración de magnesio y la formación de cristales de oxalato cálcico. Achilles y Ulshofer (1985) vieron que la proporción en el desarrollo de cristales de oxalato cálcico disminuye significativamente al incrementar la concentración de Mg, debido posiblemente a una alteración del producto de actividad del oxalato cálcico.

Determinados estudios sobre la deficiencia de Mg inducida de forma experimental, han demostrado que los depósitos tubulares renales de fosfato cálcico se pueden producir en animales (Bunce y King, 1978) donde el calcio se presenta como cristales de apatita en las células del túbulo proximal (Battifora et al., 1966) o como cristales de oxalato cálcico monohidrato (Rushton y Spector, 1982).

Algunos estudios han mostrado una baja excreción urinaria de Mg en pacientes formadores de piedras, en comparación con los controles (Leskovar et al., 1980; Tiselius et al., 1981). El calcio urinario se presenta incrementado en formadores de piedras (Ljunghall et al., 1977). El papel del Mg en la inhibición del desarrollo de cristales de calcio en la orina depende más del balance entre el Mg y el Ca que de las cantidades absolutas de los dos iones en la orina. Esto parece justificar el cálculo de la relación magnesio/calcio en orina cuando se trata de medir la propensión del paciente a formar piedras. Un valor bajo está asociado con un incremento en la formación de piedras (Jorgensen, 1975; Johansson et al., 1980; Lux et al., 1981).

Si el Mg ejerce su influencia sobre la formación del oxalato cálcico por unión competitiva del oxalato, un nivel bajo en el Mg urinario podría tener el efecto de aumentar el oxalato disponible para la unión del calcio y por tanto incrementar la incidencia en la formación de piedras. También se ha considerado el posible papel de la deficiencia de Mg de formar parte en el proceso de formación de cálculos en humanos (Johansson, 1986). Sin embargo, no podría ser observada, en pacientes formadores de piedras renales, ninguna evidencia de una deficiencia de Mg intracelular (Johansson et al., 1980). Consecuentemente, parece que la mayoría de los pacientes formadores de piedras renales no

muestran una deficiencia de Mg que podría ser de importancia en el proceso de formación de piedras (Johansson, 1986).

### 2.2.5. Alteraciones Cardiovasculares

Se ha sugerido la existencia de una relación inversa entre la ingesta de Mg y la enfermedad arterial coronaria y sus secuelas (Seelig y Heggtviett, 1974; Altura y Altura, 1984). La prevalencia, morbilidad y mortalidad de esta enfermedad son tales, que merece un exámen exhaustivo.

#### 2.2.5.1. Lípidos plasmáticos.

Rayssiguier et al. (1986) observaron que la deficiencia de Mg producía una alteración en los triglicéridos plasmáticos, mientras los niveles de colesterol permanecían inalterados. Los acidos grasos de los lípidos totales del plasma de ratas deficientes en Mg presentan niveles muy diferentes a los de los control, encontrándose incrementados los niveles de acido oleico y linoleico, y bajos los niveles de acido esteárico y araquidónico. Los lípidos plasmáticos se fraccionaron en fosfolípidos, triglicéridos y ésteres del colesterol, y sus acidos grasos se compararon. En las ratas deficientes en Mg se observaron mayores los niveles de acido linolenico entre los triglicéridos y fosfolípidos del plasma, y más bajos los niveles de acido araquidónico entre los triglicéridos del plasma, no considerando variaciones significativas en el contenido de acido araquidónico entre los fosfolípidos. También se produce en el plasma una reducción de la actividad de la lecitín colesterol acil transferasa (LCAT), que podría explicar la disminución observada en la esterificación del colesterol (Rayssiguier et al., 1986).

Otros estudios (Rayssiguier y Gueux, 1979; Rayssiguier et al., 1986) mostraron la existencia de una elevación de las lipoproteínas plasmáticas durante una restricción de Mg en la dieta de ratas, indicándose que éstas modificaciones están provocadas por la deficiencia de Mg.

Rayssiguier y Gueux (1983) observaron que la hiperlipidemia en animales

deficientes no es debida a una excesiva producción de lípidos por el hígado, sino consecuencia de un descenso en la renovación de los triglicéridos circulantes, y, ésto (Rayssiguier et al., 1986) acompañado por cambios en la composición de ácidos grasos en la composición del plasma. Los triglicéridos aumentan significativamente en las fracciones VLDL y LDL, pero son significativamente más bajos en la fracción HDL. La hidrólisis de los triglicéridos por la lipoproteínlipasa es el paso clave en la renovación de los triglicéridos circulantes y, por lo tanto, una reducida actividad de la lipoproteínlipasa será un mayor factor de patogenicidad de la hiperlipidemia, como ocurre en diabéticos. Se ha encontrado que ratas deficientes en Mg tiene la respuesta de la insulina reducida después de la administración i.v. de glucosa (Gueux et al., 1984).

Se estudió también el efecto de la modificación del contenido en carbohidratos de la dieta, sobre el efecto hiperlipidémico de la deficiencia de Mg en ratas. El colesterol total se alteró poco por la deficiencia, pero el libre incrementó, disminuyendo los ésteres del colesterol (Rayssiguier et al., 1981).

Se ha comparado el efecto de la deficiencia de Mg en el metabolismo lipídico de ratas alimentadas con una dieta que contiene almidón o sacarosa. Se observa una hipertrigliceridemia en ratas destetadas deficientes en Mg, pero las alimentadas con sacarosa tienen los triglicéridos plasmáticos más altos que las alimentadas con almidón (Rayssiguier et al., 1981).

En ratas alimentadas con una dieta rica en grasa (35% de aceite de semillas o manteca de cerdo), la deficiencia de magnesio induce a una hipertrigliceridemia, a un incremento en el colesterol libre, y a un descenso significativo en el colesterol esterificado y en la HDL. Cuando se compararon las ratas alimentadas con dietas que contenían manteca de cerdo, frente a otras que tomaban aceite de semillas. Las primeras mostraron niveles más altos de colesterol en sangre, y éste efecto es mayor en ratas deficientes en Mg (Rayssiguier, 1982).

En los estudios epidemiológicos internacionales, se comentan los factores alimenticios asociados con un incremento del riesgo de padecer enfermedades coronarias, tales como las grandes cantidades de grasa saturada, colesterol y sacarosa. Bajo las mismas

condiciones alimenticias, se conoce el efecto agravante de la deficiencia de Mg sobre los lípidos del plasma (Durlach et al., 1980; Seelig, 1980).

### 2.2.5.2. Agregación plaquetaria

La agregación plaquetaria in vitro viene influida por la concentración relativa de Mg y Ca en el medio (Herrmann et al., 1970).

El Mg es importante en la agregación plaquetaria mediada por ADP y colágeno. Determinados estudios muestran que el exceso de Mg inhibe la agregación plaquetaria in vivo (Renaud et al., 1983).

Renaud et al. (1970) investigaron el efecto de la deficiencia de Mg sobre la función plaquetaria, estudiándose la agregación inducida por trombina, ya que el metabolismo de la trombina está modificado significativamente en ratas hiperlipidémicas bajo distintas condiciones nutricionales. Las ratas alimentadas con una dieta deficiente en Mg desarrollan una hipomagnesemia e hipertrigliceridemia. El contenido de Mg de la dieta no tuvo un efecto significativo sobre la agregación plaquetaria. La trombina a una concentración final de 0.25 NIH unidades/ml de plasma rico en plaquetas no produjo una respuesta en ratas control, mientras que hubo agregación en ratas deficientes en Mg (Renaud et al., 1970).

Se sabe que la deplección de Mg induce a un incremento en la concentración intracelular de calcio, y el calcio juega una función clave en la regulación de la función plaquetaria, observándose una subida en la concentración intracelular de Ca en la agregación plaquetaria. Por tanto, se intuye que la deplección de Mg podría producir su efecto de forma específica en plaquetas (Massini et al., 1978).

### 2.2.5.3. Presión arterial

Se ha demostrado en estudios recientes, que existe una relación causal entre el descenso en la concentración del ión Mg en sangre o tejidos, e hipertensión (Shils, 1988).

La incidencia de la hipertensión es alta en áreas geográficas con agua de abastecimiento blanda o con suelos pobres en Mg (Altura y Altura, 1981; Shils, 1988).

Existe una relación causal entre la dureza del agua y las enfermedades cardiovasculares. Se observa una correlación negativa entre las enfermedades cardiovasculares y el agua dura, en 11 ciudades italianas durante el periodo 1968-1978. (Shils, 1988).

La hipomagnesemia aguda inhibe el tono espontáneo de arterias y venas, tanto in vitro como en animales intactos, disminuyendo la resistencia arterial al flujo sanguíneo (Haddy y Seelig, 1977; Altura y Altura, 1981).

Se ha sugerido que algunas formas de hipertensión podrían ser debidas a los efectos directos de un estado hipomagnesémico en el tono arteriolar y venular (Altura y Altura, 1981). La hipomagnesemia puede producir vasoconstricción progresiva en arteriolas, esfínteres precapilares y vénulas, en la microcirculación, pudiendo incrementarse eventualmente la resistencia sistémica vascular, cortando el flujo capilar sanguíneo y desarrollándose de este modo una enfermedad hipertensiva.

Altura et al. (1984) investigaron los posibles efectos constrictores en vénulas, arteriolas y esfínteres precapilares, en animales hipomagnesémicos intactos, determinando la influencia de la disminución del Mg suministrado en la dieta, en el tono microvascular, la presión sanguínea y las concentraciones de Mg en suero. La medida de la presión arterial revela que las ratas moderadas o más severamente deficientes en Mg, tienen valores más altos que los animales normotensos control. La concentración de Mg sérico de ratas tanto moderada como severamente deficientes en Mg, fué entre el 67 y el 28% respecto a los controles normotensos. El exámen de la microcirculación mesentérica dió un valor real en los vasos capilares, y una presión sanguínea reducida en vénulas capilares y postcapilares, comparadas a microvasos mesentéricos control (Altura et al., 1984).

Karppanen (1984), indicaron que la administración oral de sales de Mg tienen efectos antihipertensivos en sujetos hospitalizados.

Otros investigadores (Dyckner y Wester, 198?), suministraron clorhidrato aspartato de Mg a pacientes que padecían hipertensión arterial, demostrándose después de 6 meses que, tanto la presión sistólica como la diastólica disminuyeron significativamente.

En 1985, Ryan y Brady presentaron datos experimentales, epidemiológicos y clínicos indicativos de que el Mg juega una función importante en el desarrollo y control de la hipertensión, que puede ser un regulador fisiológico en la relajación del tono vascular, y que algunas anomalías fisiopatológicas están asociadas a irregularidades en el metabolismo del Mg.

### 2.2.5.4. Corazón

La concentración de Mg en tejidos blandos, incluyendo corazón, parecen estar a expensas del Mg óseo (Fisher et al., 1981). Por tanto, si la deficiencia de Mg además, juega un papel importante en la etiología de las enfermedades cardiovasculares, puede ejercer sus efectos alterando las concentraciones de sodio y calcio en el corazón. La elevada concentración de Ca puede elevar la tensión miocárdica y el incremento en la relación Ca:Mg en corazón puede llevar a un incremento en la respuesta contráctil en las arterias coronarias y el músculo liso venoso (Shine, 1979; Altura, 1979). Esto puede desembocar en un espasmo en las arterias coronarias, dando lugar a una isquemia y a una arritmia.

Existen datos analíticos de informes epidemiológicos que afirman que disminuye la prevalencia de muertes por enfermedad arterial coronaria en áreas donde el agua es "dura" (es decir, con mayor cantidad de calcio y magnesio que el agua "blanda") (Marier, 1982; Anderson et al., 1975; Luoma et al., 1983).

En éstos y otros informes la prevalencia de la enfermedad coronaria (evidenciado por las muertes o supervivencia por infarto de miocardio agudo) se evalúa en personas que viven en áres con aguas potables con diferentes cantidades de magnesio, calcio y flúor. Marier (1982) sumariza los datos sobre los contenidos de magnesio y calcio de aguas diferentes y las relaciones de estos iones divalentes; él observa las variaciones presentes en aguas de diferente "dureza".

En un estudio realizado por Luoma et al. (1983) con un número relativamente bajo de hombres, el valor relativo para asociar el bajo Mg presente en el agua (<1.2 ppm) y el infarto de miocardio es 2.0 en un grupo de pacientes seleccionados por edades y comunidades, y el 4.7 en un grupo seleccionado de forma similar pero obtenido a partir de un registro de población. Sin embargo, no existe una diferencia significativa entre el contenido real de Mg o calcio en las aguas potables de los dos grupos. Los autores afirman que la medida de ingesta dietaria diaria de Mg es de alrededor de 440 mg; la ingesta de este ión a partir de 2 l de agua que contenga 3 ppm podría aportar 6 mg; además, el Mg derivado del agua resulta una contribución relativamente corta. Otros han encontrado muchas mayores contribuciones a la ingesta total de magnesio a partir del agua (Marier, 1982).

Elwood et al. (1980) en estudios realizados en Inglaterra y Gales, no encontraron asociación entre el contenido en Magnesio o calcio en el miocardio y los niveles en el agua doméstica. Más recientemente, Leoni et al. (1985) observaron correlaciones negativas entre las enfermedades cardiovasculares y la dureza del agua en 12 barrios italianos durante el periodo de 1968-1978. En general, existe una falta de consenso atendiendo al papel que juega el agua dura.

La observación de que tanto la ingesta de Mg de la gente americana como la muerte por isquemia de corazón en los Estados Unidos ha disminuido desde finales de siglo, (U.S. Dept. Health and Human Svcs., 1986) sugiere que el nivel de ingesta de Mg no parece ser un factor etiológico significante en esta enfermedad. Esta revisión está avalada mediante estudios de datos séricos.

En estudios realizados con pacientes que presentan infarto de miocardio agudo, los valores séricos de Mg en los pacientes con infarto de miocardio agudo en el día 1 son significativamente menores que los control, pero sólo cuando hay complicaciones (Rector et al., 1981) o cuando la enfermedad coronaria arterial severa se detecta mediante angiografía (Manthey et al., 1981). Los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con o sin infarto, presentan valores de Mg similares (Dyckner, 1980). En pacientes con cirujía arteriocoronaria, el Mg sérico disminuye significativamente en el postoperatorio, tanto en los que sufrieron infarto agudo como en los que no. No existen diferencias

significativas entre los dos grupos (Forster et al., 1981).

### 2.2.6. Alteraciones a nivel del Sistema Nervioso

Centrándonos en las alteraciones del S.N.C., se ha observado que la deficiencia de Mg disminuye la utilización de la glucosa cerebral (Scholz y Meyer, 1976) y la relación AMPc/GMPc, lo que podría dar lugar a alteraciones en la distribución celular de calcio o disturbios en los neurotransmisores y neuromoduladores (Rapin et al., 1983). También produce hiperexcitabilidad (Chutkow y Grabow, 1972) y dá lugar a la muerte de los animales trás convulsiones generalizadas (Hunt, 1973).

Poenaru et al. (1984) encontraron que el déficit del catión causaba un incremento de los niveles de dopamina acompañados de un aumento en el período de vigilia. La acetilcolina en el cuerpo estriado, diencéfalo y cerebelo también se encontró incrementada en los animales deficientes (Modak et al., 1979).

Goto et al. (1986) observaron que la falta de Mg agravaba las encelopatías inducidas por deficiencia de tiamina, sugiriéndose que el Mg juega un papel importante en el mantenimiento de la tiamina en los tejidos y de la actividad transcetolasa (Itokawa et al., 1972).

Kantak (1988) muestra que la deficiencia influye sobre la conducta del ratón, viéndose la conducta defensiva afectada de modo opuesto a la ofensiva y que también altera la potencia de las drogas estimuladoras de las catecolaminas.

En distintos estudios realizados "in vitro" se ha puesto de manifiesto que la eliminación de Mg del líquido de perfusión de cortes procedentes de distintas zonas del cerebro, incrementan la excitabilidad neuronal, dando lugar a la aparición de descargas espontáneas, (Mody et al., 1987; Stanton et al., 1987; Shneiderman y McDonald, 1987), sugiriéndose que en la aparición de dicha actividad neuronal se encuentran implicados los receptores NMDA, ya que el empleo del acido DL-2-amino-5-fosfovalérico (antagonista de los receptores NMDA) es capaz de bloquear dichas descargas (Staton et al., 1987;

Schneiderman y McDonald, 1987; Nakanishi et al., 1989). Sin embargo, recientemente, Stone et al. (1990) han puesto de manifiesto que la falta de Mg también conduce a la aparición de potenciales NMDA independientes que podrían ser atribuidos a la dependencia de Mg de inhibición presináptica por adenosina, ya que la 8-fenilteofilina (antagonista de la adenosina) dá lugar a efectos similares.

Por otro lado, McIntosh et al. (1989) han observado, en estudios realizados "in vitro", que el descenso en el contenido de $Mg^{2+}$ libre intracelular que sigue a un trauma cerebral, se encuentra altamente correlacionado con el desarrollo de una lesión irreversible y que el tratamiento con $Cl_2Mg$ previene el descenso del contenido intracelular de $Mg^{2+}$ post-traumático, limitando el alcance del daño neuroiógico. La administración de $Cl_2Mg$ o aspartato de Mg también se ha manifestado de gran utilidad para evitar los espasmos microvasculares cerebrales y otros daños vasculares (hemorragias focales) ocasionados por la fenciclidina y consumo crónico de etanol y cocaína (Huang et al., 1990).

## 2.3. MODIFICACIONES EN EL METABOLISMO FOSFOCALCICO PROVOCADAS POR LA DEFICIENCIA DE MAGNESIO

En un estudio (Norman et al., 1981) se parte de una experiencia en la que a los individuos se les mantiene de 4-8 semanas ingiriendo una dieta hipercálcica (1900 mg/día) y mediante una perfusión a lo largo de un segmento intestinal de 30 cm con una solución que contiene una cantidad estándar de Mg, se les compara con los mismos sujetos previamente mantenidos con una ingesta baja en calcio (200 mg/día), observándose una absorción de calcio significativamente menor en el íleon (Norman et al., 1981); aún así, se deduce que las variaciones observadas entre los sujetos son más elevadas.

Existen muchos estudios que tratan sobre balances metabólicos, que sugieren que el calcio en un rango equitativo de ingesta tiene relativamente poca influencia sobre la absorción de Mg, aunque hay algunas dudas conflictivas acerca, tanto de la influencia del calcio como la del fosfato sobre la absorción de dicho ión ( O'Dell et al., 1960; Shils, 1980; Spencer, 1980).

La bibliografía acumulada a lo largo de 4 décadas o más muestran los efectos de las interacciones de varios nutrientes con el magnesio en la absorción del mismo, en sus requerimientos y en el balance en general. Los resultados han sido contradictorios respecto al efecto del calcio dietario y el fosfato sobre la absorción del Mg en varias especies (Shils, 1980; O'Dell et al., 1960). Varios autores, han revisado algunos datos en humanos, que también son conflictivos (Spencer et al., 1980; Spencer et al., 1985). Muchos de éstos estudios se realizaron sin disponer de los métodos precisos de determinación de Mg. Hasta 1960 no se utilizó la espectrofotometría de absorción atómica. Otro problema es la duración de los experimentos nutricionales humanos. Spencer et al. (1980) han mostrado que el periodo de transición requerido para establecer los cambios que conllevan las variaciones en las ingestas de calcio o magnesio son de 6 a 18 días, dependiendo del individuo. Los estudios de absorción también requieren un periodo de adaptación significativo antes de que se reúnan datos válidos.

Spencer et al. (1980) realizaron varios estudios en hombre adulto sano, mostrando la adaptación a largo plazo a dietas específicas con varias composiciones. Por regla general, con ingestas normales de Mg, la absorción es del 50%. Los porcentajes de absorción no cambian cuando la ingesta diaria de calcio incrementa de 200 a 800 g, a 2000 mg. Sin tener en cuenta la ingesta de calcio, un incremento en el Mg de la dieta basal (251 a 342 mg Mg/día), disminuye la absorción del 50% al 35% (Spencer et al., 1980 b).

Aumentando el contenido diario de fosfato de la dieta basal desde 800 mg a 2000 mg, no afecta la absorción de Mg de una dieta de 250 mg/día, sin tener en cuenta la ingesta de calcio; sin embargo, sobre una ingesta de Mg de 850 mg/día la ingesta mayor de fosfato se asocia a una caída en la absorción de Mg de un 55% a un 40% (Spencer et al., 1979).

En un estudio en el que observa el efecto del calcio dietario y la edad, sobre la utilización del Ca y el Mg en ratas, se demuestra que se produce un disminución en la absorción del Ca, Mg y el fósforo y, en menor grado, en la digestibilidad total de la dieta cuando las ratas tienen 8 meses que cuando tienen 2 (Kaup et al., 1990). La ingestión de 10 mg Ca/g de dieta, frente a los 2.5 mg de Ca/g de dieta, reduce la eficiencia de la

absorción aparente del calcio, magnesio y fósforo tanto de las ratas jóvenes como de las adultas, y se observa un incremento significativo en la retención del calcio en el hueso después de 27 semanas. Las cantidades totales de calcio retenido en las tibias se correlaciona con el calcio absorbido por las ratas después de 4, pero no de 27 semanas de tratamiento dietario (Kaup et al., 1990).

### 2.3.1. Modificaciones en el metabolismo cálcico

Reddy y Sivakumar (1974), mostraron en dos niños hipomagnesémicos con raquitismo público, una falta de respuesta a la administración de vitamina D hasta que el Mg plasmático se hubiera normalizado (Reddy y Sivakumar, 1974). Existen otras evidencias sobre las alteraciones del metabolismo de la vitamina D en humanos (Rosler y Rabinovitz, 1973) y en animales (Traba et al., 1985; Miravet et al., 1980) con deficiencia de Mg que indican que las alteraciones del metabolismo del Ca durante la deficiencia de Mg puede traer consigo alteraciones complejas entre la PTH y la vitamina D.

#### 2.3.1.1. Absorción

Estudios sobre la absorción del calcio en ratas deficientes en Mg han traído por lo general resultados conflictivos, con informes que presentan incrementos (Kessner y Epstein, 1966), una disminución (Chou et al., 1978) o ningún cambio (Krawitt, 1972; Rayssiguier et al., 1975) respecto a los control.

Determinados estudios en animales, usando una variedad de técnicas in vivo e in vitro, han indicado que existe una competitividad entre el Ca y el Mg a nivel de transporte intestinal (Alcock y McIntyre, 1962). Behar (1975), empleando una técnica in vitro, informó que incrementando la concentración de Ca de 2 a 4 mmol/l en el medio de incubación, disminuye significativamente el transporte de Mg en el íleon de rata a todas las concentraciones de Mg estudiadas.

Hendrix et al. (1963) encontraron que las interacciones entre el Ca y el Mg varían a lo largo del intestino. Especificamente, el Ca inhibe el transporte de Mg en el

íleon, pero no en el duodeno, mientras que el Mg inhibe al Ca en su transporte a nivel del duodeno. Aldor y Moore (1970) concluyeron que el transporte de Mg disminuía por incrementos en el Ca luminal de 0 a 1 ó 5 mmol/l en el colon, pero no en el intestino delgado. O´Donell y Smith (1973) investigaron la interacción del Ca y Mg estudiando la captación a corto-plazo de la mucosa duodenal de rata. El Mg inhibe significativamente la toma dependiente de tiempo del Ca, pero el Ca no reduce significativamente la captación de Mg. Petith y Schedl (1977), sin embargo, encontraron que la absorción de Ca desde el ciego y el colon decrecía en las ratas deficientes en Mg comparado a las control, pero la deficiencia de Ca carecía de efecto sobre la absorción de Mg.

Muchas de las evidencias sobre las interacciones intestinales entre el Ca y el Mg vienen de estudios en los que el transporte de un nutriente se estudia en ausencia de ingestas dietarias de otros nutrientes (Alcock y McIntyre, 1962; Behar, 1975). Esto no representa la situación del consumo de una dieta normal. Los animales deficientes están a menudo delgados, y pueden ocurrir cambios que alteren la permeabilidad celular. Krawitt (1972) encontró que los animales deficientes en Mg absorben más Ca que ratas alimentadas "*ad libitum*", y absorben la misma cantidad de Ca que los control "*pair-fed*".

En un estudio realizado en nuestro Departamento, donde se trata la evolución de la deficiencia de Mg sobre la utilización nutritiva del Ca y del Mg, se observan incrementos significativos en la absorción neta y en el balance del calcio en las ratas deficientes, respecto a las control (Aranda et al., 1987).

### 2.3.1.2. Distribución

En la rata, que es la especie más empleada, la mayoría de los grupos de investigación observan una hipercalcemia consistente cuando se emplean dietas usuales deficientes en Mg. Sólo existe un informe que presente hipocalcemia (Shils, 1988).

Los factores que afectan a los niveles de calcio en las ratas deficientes en Mg son la edad y el contenido de calcio de la dieta. Los animales jóvenes son más afines a desarrollar hipercalcemia que los más viejos cuando a ambos se les suministra la misma

dieta. El contenido de calcio normal de la dieta varía entre los investigadores de 400 a 1500 mg/100 g (normalmente 600-700 mg/100 g). En cualquier dieta es normal la hipercalcemia. Cuando las ratas se alimentan con una dieta que refleja más marcadamente la ingesta diaria humana de calcio (140 mg/100 g en una dieta purificada), el calcio sérico aparece tanto normal como elevado (Alcock y Shils, 1974; Shils, 1976). La reducción del calcio a 70 mg/100 g desemboca en normocalcemia en todos los casos. Cuando el calcio dietario se reduce más, las ratas depleccionadas en Mg presentan hipocalcemia, pero no las controles (McManus y Heaton, 1969; Suh et al., 1971).

La hipocalcemia ocurre de forma consistente en ratón, perro, mono y en humanos voluntarios con la misma dieta de 1200 mg/100 g de calcio. Suministrada a ratones produce normocalcemia (Goldman et al., 1971); cuando los ratones de la misma raza se alimentan con una dieta de 140 mg/dl de calcio, ocurre una hipocalcemia (Alcock y Shils, 1974).

La variabilidad de los informes realizados sobre perros también parecen reflejar la edad y el contenido de calcio de la dieta deficiente. Por ejemplo, se anota una hipocalcemia significativa en un estudio realizado con perros alimentados con una dieta deficiente en Mg con 340 mg de calcio/100 g de alimento (Levi et al., 1974) y en cachorros con 600 mg/dl de calcio dietario. Se observa una hipocalcemia leve a partir de una dieta de 950 mg/100 g (Freitag et al., 1979). Existe también una evidencia de que la severidad de la deficiencia de Mg incrementa conforme incrementa el calcio dietario. Las diferencias en el contenido de calcio dietario puede también reflejarse en las diferencias en el calcio óseo e histológico (Shils, 1988).

Según Welsh y Weaver (1988), la administración prolongada de una dieta deficiente en Mg y baja en Ca da como resultado unos niveles plasmáticos de Ca y de 1,25-DHCC significativamente menores que en los controles, no ocurriendo ésto con la PTH. El contenido total de Ca y cenizas en hueso, sin embargo, disminuyen comparativamente en las deficientes en Mg y en las control después de 15 días de ingerir la dieta, sugiriéndose que el desarrollo de una hipocalcemia relativa no se relaciona con la retención de Ca por parte del hueso. El corazón y el riñón presentan unas concentraciones de Ca sustancialmente incrementadas durante la deficiencia de Mg a pesar de la reducción

de la ingesta de Ca. La distribución alterada de Ca desde el plasma y tejidos blandos explica parcialmente la hipocalcemia relativa observada en las ratas deficientes en Mg después de 15 días de ingerir la dieta baja en calcio (500 mg Ca/Kg de dieta). Estos hechos demuestran que el contenido de Ca de la dieta y la duración de la deficiencia de Mg son determinantes importantes de una disponibilidad del animal de mantener la homeostasis del Ca durante la deplección de Mg.

#### 2.3.1.3. Excreción.

En riñón, la deficiencia de Mg produce, en la rata, una calcificación (Goulding y Malthus, 1969; Bunce et al., 1980). Las ratas deficientes en Mg excretan sólo el 4% del Mg excretado por orina en las ratas control. En humanos, se ha demostrado que durante la deficiencia de Mg los riñones son capaces de conservar todo, menos 4 mg del mineral por día (Barnes et al., 1958).

Según trabajos realizados en nuestro Departamento (Aranda et al., 1987), los niveles de calcio en orina de ratas sometidas a un estudio sobre la evolución de la deficiencia de Mg durante 30 días de carencia del mineral (0.015% Mg en dieta), son de 12.7 mg Ca/día, frente a los 14.2 mg Ca/día observados en el grupo control.

### 2.3.2. Modificaciones en el metabolismo del Fósforo

Estudios referentes a la interacción a nivel de absorción entre el Pi y el Mg se puede decir que conciernen a los estudios sobre la interacción del Ca y del Mg. Sin embargo, los datos sugieren que la interacción entre el Pi y el Mg en el intestino es compleja y dependiente de diversas variables como la edad, los contenidos luminales, así como de la ingesta dietaria de Pi y de Mg (Hardwick et al., 1991).

#### 2.3.2.1. Absorción.

El incremento en la dieta de Pi se ha observado que deprime la absorción de Mg,

presumiblemente mediante la formación de complejos con el Mg hasta una sal insoluble. O'Dell et al. (1960) mostraron que un Pi incrementado, aún más que el Ca, aumentaba el requerimiento de Mg para un máximo crecimiento tanto en cobaya como en rata. Otros estudios muestran una disminución significativa en la absorción de Mg cuando el Pi se incrementa del 0.39 al 79% en ratas de 10 semanas de edad. Este descenso se redujo más cuando tanto el Ca como el Pi se incrementaron en la dieta (Shils, 1988).

Otros investigadores, sin embargo, no observaron ningún efecto del Pi sobre la absorción del Mg (Clarkson et al., 1967; Clark y Rivera-Cordero, 1974). Clark y Rivera-Cordero (1974) encontraron en ratas más viejas que el incremento del Pi en la dieta no tenía efecto sobre la absorción de Mg y no existía correlación entre la absorción de Mg y la ingesta de Pi. Bunce et al. (1965) indicaron que el efecto del Pi sobre la absorción de Mg depende de la cantidad de Mg de la dieta de ratas adultas.

#### 2.3.2.2. Distribución.

En la deplección humana experimental de Mg, los niveles séricos de fosfato inorgánico al comienzo pueden variar desde un poco elevados a bajos (Shils, 1969); el tratamiento consiguiente con Mg en 6 pacientes conlleva a que 3 de esos 6 pacientes presenten una caída brusca del fosfato. En un estudio revisado de forma detallada, 2 de cada 3 pacientes tienen una caída "espontánea" del fosfato siguiendo a la replección (Stromme et al., 1981). En perros adultos alimentados con dietas experimentales, el fosfato inorgánico cae de forma modesta (Freitag et al., 1979); en cachorros puede estar elevado (Suh et al., 1973). La hipofosfatemia asociada con fosfaturia a hipercalcemia en la rata, se ha mostrado frecuentemente en esas especies (McIntyre et al., 1963). Sin embargo, el ratón llega a ser hiperfosfatémico e hipocalcémico a partir de la misma dieta deficiente en Mg que induce hipofosfatemia e hipercalcemia en ratas (Alcock y Shils, 1974).

#### 2.3.2.3. Excreción.

Clark (1968) también informó sobre el efecto del Mg sobre la absorción de Pi en

ratas, que depende de la ingesta de Pi. El Mg de la dieta no tiene efecto sobre el Pi fecal a una ingesta de Pi de 0.2%, disminuyendo significativamente a una ingesta de 0.4% y aumentando de forma significativa cuando la ingesta de Pi es del 0.8% y la ingesta de Ca es baja (0.2%). Los análisis de varianza indican que el Mg de la dieta por sí sólo no tiene efecto sobre el Pi fecal, pero la interacción entre el Ca y el Mg sí alteran significativamente la absorción del Pi.

En estudios en humanos, Heaton (1964) mostraron que incrementando el Pi de la dieta disminuía la absorción de Mg. Briscoe y Ragan (1966) observaron una disminución importante en la absorción de Pi cuando el Mg se incrementó en la dieta, aunque el balance del Pi no pareciera ser alterado de forma significativa. Greger et al. (1981) afirmaron que los sujetos perdían significativamente más Mg por heces cuando consumían una dieta alta en Pi (2443 mg/d) que cuando consumían una dieta moderada en Pi (843 mg/d). La absorción aparente de Mg cae del 43% al 34% con la dieta alta en Pi; el Mg urinario también disminuye con la dieta alta en Pi, por lo que la retención de Mg no se afecta por la ingesta de Pi. Tanto Spencer et al. (1980) como Leichsenring et al. (1951) no observaron ningún efecto del Pi de la dieta sobre el metabolismo del Mg en hombre o mujer manteniendo normal la ingesta de Ca o de Mg.

# 3. MATERIAL Y METODOS

# 3. MATERIAL Y METODOS

## 3.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

Estudiamos la evolución de la deficiencia de Mg en la rata, a partir de 110 animales de raza Wistar, con un peso de aproximadamente 180 g al comienzo del experimento, suministrándoseles una dieta semisintética deficiente en Mg (0.02%) y agua bidestilada "*ad libitum*" durante 10 semanas.

Desde el comienzo del periodo experimental, se fueron sacrificando cada 7 días, 10 ratas (5 machos y 5 hembras) deficientes mediante decapitación, obteniéndose de ellas muestras de sangre, vísceras y tejidos para su posterior análisis.

Los resultados se compararon con un grupo control "*pair fed*", constituido por 70 animales a los que se les suministra una dieta igual a la anterior, pero con la cantidad de Mg adecuada como para cubrir los requerimientos nutricionales de la especie (0.05%).

En la realización del presente trabajo se siguió el diseño experimental que de modo esquematizado se muestra en la Fig. 1.

En todas las experiencias se ha partido de grupos de 10 animales, excepto en la que las ratas ingieren la dieta deficiente durante 10 semanas, para lo cual se partió de 20 animales con el fín de compensar el incremento en la tasa de mortalidad que se produce en los últimos periodos de deficiencia de Mg severa.

Las ratas se alojan en jaulas individuales de metabolismo situadas en una habitación aireada y termorregulada (21±2°C), con un fotoperiodo controlado de 12 horas.

Durante los últimos 7 días de cada periodo experimental, se recogen las heces y la orina para su posterior análisis, controlándose la ingesta y el peso. Al 7° día se sacrifican los animales del grupo por decapitación, desangrándose en su totalidad. Una alícuota de la sangre obtenida se centrifuga y el plasma resultante se conserva congelado (-30°C), hasta analizarlo. La otra parte se emplea para la determinación de los iones en sangre total.

## CRONOLOGIA (FIG. 1)

### EXPERIENCIA CONTROL

```
Ad Aj
IE    FE
+-----+
IE                    IC    FE
+-----+-----+-----+-----+-----+
IE                          IC    FE
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
IE                                IC    FE
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
IE                                      IC    FE
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
IE                                            IC    FE
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
IE                                                  IC    FE
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
     7    14    21    28    35    42    49    56    63    70  DIAS

          AL                          PF
+-------------------------+-----------------------------------------+
```

### EXPERIENCIA DEFICIENTE

```
Aj
IE
IC
+-------+  Semana 1ª
IE    IC      FE
+-------+-------+ Semana2ª
IE            IC    FE
+-------+-------+-------+ Semana 3ª
IE                  IC     FE
+-------+-------+-------+-------+ Semana 4ª
IE                        IC     FE
+-------+-------+-------+-------+-------+ Semana 5ª
IE                              IC     FE
+-------+-------+-------+-------+-------+-------+ Semana 6ª
IE                                    IC     FE
+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+  Semana 7ª
IE                                          IC     FE
+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+  Semana 8ª
IE                                                IC    FE
+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+  Semana 9ª
IE                                                      IC    FE
+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+-------+  Semana 10ª
     7    14    21    28    35    42    49    56    63    70  DIAS
```

Ad= Adaptación a la dieta, Aj= Adaptación a la jaula, IE= Inicio periodo exp., FE= Final periodo exp.

IC-FE= Periodo en el que se controlan la ingesta y la excreción fecal y urinaria.

IC= Inicio periodo controlado, AL= Alimentación "ad libitum", PF= Alimentación "pair fed".

Por otro lado, se separa el riñón, fémur, músculo *Longissimus dorsi*, corazón y cerebro, que se congelan inmediatamente en nitrógeno líquido y bajo las condiciones adecuadas, para su posterior análisis.

En los días 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63 y 70 se analiza el contenido en Ca y fósforo de plasma, sangre total, *Longissimus dorsi*, riñón y fémur, y los niveles de proteínas plasmáticas, mientras que la determinación en corazón sólo se realiza los días 14, 28, 42, 56 y 70.

La PTH y Calcitonina circulantes se controlaron en los días 7, 21, 35, 49, 70 y 7, 21, 35, 70, respectivamente.

Con el fín de estudiar en qué grado la deficiencia de Mg podía modificar el contenido cerebral de ambos iones, se realizó una experiencia posterior, en la que grupos de 6 animales deficientes se sacrificaron por decapitación, los días 35, 49, 63 y 70, separándose el cerebro y conservándose bajo condiciones adecuadas, hasta su análisis posterior. Los resultados obtenidos se compararon con los de un grupo de ratas que ingieren la dieta control "*ad libitum*".

## 3.2. DIETAS

Los animales ingieren "*ad libitum*" agua bidestilada y una dieta semisintética que, dependiendo de si es lote control o experimental, la composición es la siguiente:

| | % | |
|---|---|---|
| Proteína | 14 | |
| Grasa | 4 | |
| C. Mineral | 4 | * |
| C. Vitamínico | 1 | ** |
| Fibra | 8 | |
| Azúcar | 33.7 | |
| Almidón | 33.7 | |
| Colina | 2 | g/Kg dieta |

*El Corrector Mineral utilizado tiene la siguiente composición:

| | Tabla 1<br>Dieta Control (g) | Tabla 2<br>Dieta Experimental (g) |
|---|---|---|
| IK | 0.021 | 0.021 |
| $SO_4Cu.5H_2O$ | 2.472 | 2.472 |
| FNa | 0.243 | 0.243 |
| $SO_4Fe.7H_2O$ | 19.904 | 19.904 |
| ClNa | 90.630 | 90.630 |
| $CO_3Mg$ | 76.978 | |
| $SO_4Mg.7H_2O$ | 225.000 | |
| $PO_4HCa$ | 680.000 | 680.000 |
| $PO_4H_2K$ | 820.000 | 820.000 |
| $CO_3Ca$ | 1000.000 | 1000.000 |
| $CO_3Zn$ | 7.800 | 7.800 |
| $CO_3HK$ | 610.343 | 610.343 |
| $CrO_4Na_2$ | 0.110 | 0.110 |
| $SeO_3Na_2.5H_2O$ | 0.044 | 0.044 |
| $PO_4H_2Na.2H_2O$ | 294.450 | 294.450 |
| $SO_4Mn$ | 4.477 | 4.477 |

** El Corrector Vitamínico utilizado tiene la composición siguiente:

| | Gramos | U.I. |
|---|---|---|
| ClH- de Tiamina | 0.600 | |
| Riboflavina | 0.600 | |
| ClH- de Piridoxina | 0.700 | |
| Pantotenato Cálcico | 1.600 | |
| Ac. Fólico | 0.200 | |
| Nicotinamida | 3.000 | |
| Biotina | 0.020 | |
| Cianocobalamina | 0.001 | |
| Vitamina K (Menadiona) | 0.005 | |
| Vitamina A (Acetato de Retinol) | | 4000 |
| Vitamina D3 (Calciferoles) | | 1000 |
| Vitamina E (Tocoferoles) | 0.100 | 50 |
| Sacarosa c.s.p. | 1000.000 | |

## 3.3. INDICES BIOLOGICOS

La metódica utilizada en el cálculo de los diferentes índices empleados, es la siguiente:

Coeficiente de Digestibilidad Aparente:

$$C.D.A. = \frac{I - F}{I} \cdot 100$$

Balance:

$$B = I - (F + U)$$

Las siglas utilizadas en éstas fórmulas son las indicadas por FAO/OMS (1966): I = Ingerido, F = Excreción Fecal, U = Excreción Urinaria.

## 3.4. TECNICAS ANALITICAS

Los métodos analíticos empleados son:

**4.1. Materia Seca:** determinada como la parte de una sustancia que no desaparece al someter la muestra a una temperatura de $105 \pm 2°C$, hasta que alcance un peso constante.

**4.2. Proteína Bruta:** calculada a partir de los dos datos obtenidos en la determinación de nitrógeno por el método Kjedahl y empleo del factor 6.25. Como agente catalizador se utiliza un comprimido de 5 g de la mezcla siguiente: 100 partes de sulfato potásico, 6 partes de sulfato de cobre, y 1 parte de selenio.

**4.3. Materias extractivas al éter:** se hace uso de una batería de extracción con

éter etílico y se analizan aproximadamente 3 g de muestra desecada a baja temperatura y finamente dividida.

**4.4. Minerales Totales:** se obtienen por calcinación de 1 ó 2 gramos de muestra en horno, a 450°C. Si la calcinación es incompleta, se humedece el resíduo con solución de nitrato amónico o agua oxigenada y, tras su desecación, se vuelve a calcinar a 450°C.

**4.5. Materias extractivas libres de nitrógeno:** se calculan por diferencia entre la suma de los contenidos porcentuales de agua, proteína bruta, materias extractivas al éter, fibra bruta y minerales, y 100. Esta fracción incluye carbohidratos solubles, tales como el almidón, azúcares, hemicelulosas y pentosanas, junto con otras sustancias de índole diversa, como acidos orgánicos, materias hidrosolubles, etc., presentes en muy pequeñas cantidades. También contiene cantidades variables de lignina, que, a diferencia de los otros componentes, carece de valor nutritivo.

**4.6. Calcio:** El calcio de la dieta, heces, orina, fémur, ***Longissimus dorsi***, riñón, corazón, cerebro y sangre total, se mide mediante espectrofotometría de absorción atómica, utilizando un espectrofotómetro Perkin- Elmer 1100 B, a partir de una muestra tratada de forma adecuada, y previamente mineralizada por vía seca (calcinación a 450 °C). El resíduo obtenido en la calcinación se extrae con solución de ac. clorhídrico 5N, llevándose a un volumen determinado, y adicionando, para evitar interferencias, cloruro de lantano (1.0- 0.1%), hasta fotometrarse comparativamente frente a una serie de patrones.

El calcio plasmático se determina igualmente por espectrofotometría de absorción atómica.

El calcio iónico se determinó mediante la utilización del normograma de Siggaard- Andersen et al. (1983). Dicho normograma permite el cálculo de la concentración de Ca iónico en plasma a partir de el Ca total, las proteínas plasmáticas y el pH sanguíneo.

La determinación del pH sanguíneo se realizó en sangre total, utilizando para ello un analizador Nova 7 de la casa Nova Biochemical, evitándose siempre el contacto de la muestra con el aire, y a 37°C. Se observó que dicho parámetro permanecía

constante en 7.4 a lo largo de todo el periodo experimental.

**4.7. Fósforo inorgánico:** se determina mediante el método colorimétrico directo de Fiske- Subbarow, de la casa comercial Química Analítica Aplicada a partir de las muestras ya calcinadas y disueltas en ClH 5N, excepto el plasma y la orina, que se miden sin previo tratamiento (Fiske y Subbarow, 1925).

**4.8. Proteínas Plasmáticas Totales:** Se midieron a partir de muestras de plasma, mediante una técnica colorimétrica "test-combinación"de la casa Boehringer-Mannheim, basada en el método Biuret.

**4.9. Parathormona:** Para su determinación hemos utilizado un Kit de radioinmunoensayo ($^{125}$I PTH-MM$^{TM}$), de la casa comercial Incstar Corporation, que detecta un fragmento (44-68) de media molécula de PTH.

**4.10. Calcitonina:** Para su cuantificación hemos utilizado un Kit de radioinmunoensayo ($^{125}$I Calcitonin II), de la casa comercial Incstar Corporation.

## 3.5. TRATAMIENTO ESTADISTICO

Los resultados experimentales obtenidos se han tratado estadísticamente mediante el test de la "t" de Student.

# 4. RESULTADOS

# 4. RESULTADOS

## 4.1. Resultados Analíticos:

- Composición porcentual en sustancia seca de la dieta control.

| | |
|---|---|
| Nitrógeno | 2.26 |
| Proteína (Caseína + 5% DL- Metionina) | 14.12 |
| Grasa (aceite de oliva) | 3.95 |
| Humedad | 6.15 |
| Cenizas | 3.90 |
| Ca | 0.60 |
| P | 0.43 |
| Mg | 0.045 |
| Zn | 0.0054 |
| M.E.L.N.* | 63.88 |

- Composición porcentual en sustancia seca de la dieta deficiente en Mg:

| | |
|---|---|
| Nitrógeno | 2.30 |
| Proteína (Caseína + 5% DL-Metionina) | 14.12 |
| Grasa (aceite de oliva) | 3.93 |
| Humedad | 6.20 |
| Cenizas | 3.95 |
| Ca | 0.62 |
| P | 0.44 |
| Mg | 0.020 |
| Zn | 0.0053 |
| M.E.L.N.* | 63.54 |

* = Materia Extractiva Libre de Nitrógeno.

## 4.2. Resultados Experimentales:

Durante los 70 días de experiencia se han estudiado los cambios en la disponibilidad de calcio y fósforo en ratas deficientes en Mg, para lo cual los animales se controlaron y sacrificaron semanalmente.

Los resultados obtenidos durante las cuatro primeras semanas de deficiencia se han comparado con un grupo control alimentado "*ad libitum*", mientras que a partir de la quinta semana y como consecuencia de la reducción de la ingesta que en este momento se

produce en los animales deficientes, cada grupo experimental se compara con su correspondiente grupo control "*pair fed*".

### 4.2.1. Cambios Ponderales e Ingesta de Alimento (Tabla I).

**- Cambios Ponderales.**

La ingesta de la dieta deficiente de Mg da lugar a un descenso significativo del incremento de peso desde la primera semana. Estas diferencias se mantienen durante todo el periodo experimental.

**- Ingesta de Alimento.**

El suministro de la dieta deficiente en Mg dá lugar a una caída significativa de los gramos de sustancia seca ingeridos por los animales a partir de la quinta semana, la cual se mantiene durante todo el periodo controlado.

### 4.2.2. Utilización Digestiva y Metabólica del Ca (Tabla II).

Como era de esperar, el Ca ingerido por los animales sigue las mismas pautas y variaciones que los gramos de sustancia seca ingeridos.

Desde la primera semana en que los animales ingieren la dieta deficiente en Mg hasta la 4ª semana, se observa una disminución significativa en los miligramos de Ca excretados en heces. Desde este momento, a partir del cual se comparan los resultados de los grupos deficientes con sus correspondientes controles "*pair fed*", se aprecia, excepto en la 5ª y 6ª semana, que la excreción fecal de Ca también disminuye significativamente.

La excreción urinaria de Ca sigue, tanto para los animales control como para los deficientes, las mismas variaciones que la fecal.

TABLA I.- INGESTA Y CAMBIOS PONDERALES

| Dia | Incremento Peso/Dia (g/rata/dia) | | S.S. Ingerida (g) | |
|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D |
| 7 | 2.80±0.31 | 1.51±0.45[a] | 16.2±0.40 | 17.7±0.40[b] |
| 14 | | 1.08±0.35[b] | | 17.1±0.20 |
| 21 | | 1.45±0.40[b] | | 16.3±0.72 |
| 28 | | 0.62±0.19[d] | | 17.4±0.45 |
| 35 | 0.81±0.43 | -0.43±0.18[b] | 10.3±0.95 | 11.2±0.51 |
| 42 | 2.25±0.89 | -1.97±0.43[d] | 10.3±0.95 | 10.9±0.67 |
| 49 | -1.38±0.32 | -0.41±0.23[b] | 10.3±0.95 | 10.5±0.54 |
| 56 | 0.98±0.20 | 0.28±0.25[a] | 10.3±0.95 | 11.5±0.61 |
| 63 | 2.34±0.37 | -1.13±0.37[d] | 10.3±0.95 | 11.8±0.72 |
| 70 | -0.21±0.24 | -1.59±0.53[a] | 10.3±0.95 | 10.8±0.59 |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

S.S.= Sustancia Seca

TABLA II .- UTILIZACION DIGESTIVA Y METABOLICA DEL CALCIO

| Semana | CaIngerido mg/rata/dia | | Ca Heces mg/rata/dia | | Ca Orina mg/rata/dia | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 1 | 102.1±3.70 | 116.3±3.77 b | 77.1±0.32 | 54.2±3.46 d | 15.9±1.19 | 12.2±1.06 [illegible] |
| 2 | | 112.4±4.21 | | 55.6±3.99 d | | 11.2±0.82 [illegible] |
| 3 | | 106.4±4.54 | | 54.2±2.89 d | | 10.6±0.90 c |
| 4 | | 111.3±2.72 | | 49.2±2.19 d | | 10.1±0.94 c |
| 5 | 64.6±6.00 | 69.2±2.82 | 49.2±3.69 | 48.1±4.10 | 12.5±1.22 | 8.8±1.11 a |
| 6 | 64.6±6.00 | 68.5±4.17 | 50.0±3.36 | 44.5±4.21 | 11.9±1.19 | 8.5±0.80 a |
| 7 | 64.6±6.00 | 65.7±3.38 | 49.3±2.64 | 38.1±3.20 b | 11.1±1.00 | 8.4±0.45 a |
| 8 | 64.6±6.00 | 74.6±3.81 | 49.4±3.03 | 41.1±3.16 | 11.1±1.72 | 7.9±0.77 |
| 9 | 64.6±6.00 | 79.7±0.17 b | 51.6±2.01 | 38.7±1.90 d | 12.4±3.25 | 7.7±0.35 |
| 10 | 64.6±6.00 | 67.8±3.60 | 49.5±3.25 | 39.0±2.66 a | 11.3±1.67 | 6.8±0.58 |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

TABLA II (CONTINUACION).- UTILIZACION DIGESTIVA Y METABOLICA DEL CALCIO

| Semana | Ca absorbido mg/rata/dia | | CDA % | | Balance mg/rata/dia | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 1 | 22.25±2.98 | 62.1±5.37 d | 24.50±3.57 | 52.8±3.65 d | 9.10±3.65 | 49.9±5.07 d |
| 2 | | 56.8±3.11 d | | 50.5±3.22 d | | 45.6±3.32 d |
| 3 | | 52.3±5.76 d | | 48.0±3.77 d | | 41.7±5.72 d |
| 4 | | 62.2±2.69 d | | 55.8±1.81 d | | 52.0±2.55 d |
| 5 | 14.7±2.04 | 21.2±2.89 | 23.7±3.64 | 31.0±0.33 | 4.55±0.45 | 12.9±2.81 c |
| 6 | 14.6±2.00 | 24.1±2.19 d | 23.1±3.54 | 35.9±3.24 b | 5.65±1.51 | 15.6±2.28 d |
| 7 | 15.3±2.03 | 27.6±5.39 a | 23.8±3.16 | 40.0±3.39 d | 4.16±1.15 | 19.8±2.20 d |
| 8 | 15.3±2.73 | 35.4±3.73 d | 23.6±0.32 | 47.0±3.73 d | 3.13±1.33 | 27.5±3.95 d |
| 9 | 13.1±1.82 | 41.0±4.68 d | 20.0±2.66 | 50.2±3.98 d | 4.10±2.15 | 33.3±4.82 d |
| 10 | 16.6±2.47 | 27.6±2.14 c | 25.8±3.84 | 40.8±2.17 c | 3.80±1.07 | 20.8±1.93 d |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

La ingesta de la dieta deficiente en Mg origina un aumento significativo de la absorción de Ca en la mayor parte de los periodos estudiados.

A excepción de la 5ª semana, las ratas alimentadas con una dieta deficiente en Mg, muestran en todos los tramos de estudio, un porcentaje de absorción de Ca significativamente superior a los animales control. A partir de la 5ª semana, en la que no hay diferencia significativa con el correspondiente control hasta el final del periodo de estudio, el C.D.A. del Ca aumenta llegando incluso a doblar el valor de los controles.

En términos generales, el Balance de Ca experimenta las mismas modificaciones que el C.D.A. del ión, aunque hay que destacar que en este caso la retención del catión, en los últimos periodos estudiados, llega a alcanzar valores, aproximadamente, 7 veces superiores a su control.

**4.2.3. Utilización Digestiva y Metabólica del Fósforo (Tabla III).**

El P ingerido, al igual que ocurre con el Ca, sigue las mismas pautas que los gramos de alimento seco ingerido (Tabla I).

Cuando se comparan las pérdidas fecales de los animales deficientes con las de los controles sólo se observan diferencias significativas en la 5ª, 6ª y 7ª semanas.

La tendencia a incrementar la mencionada excreción, observada en los animales control, y a disminuir en los deficientes, hace que a partir de la 7ª semana se aproximen los resultados desapareciendo las diferencias significativas entre ellos.

Las ratas alimentadas con una dieta deficiente en Mg muestran una excreción urinaria de P significativamente superior, en la mayor parte de tramos estudiados, a sus controles.

La deficiencia de Mg dá lugar a descensos significativos del P absorbido en

La ingesta de la dieta deficiente en Mg origina un aumento significativo de la absorción de Ca en la mayor parte de los periodos estudiados.

A excepción de la 5ª semana, las ratas alimentadas con una dieta deficiente en Mg, muestran en todos los tramos de estudio, un porcentaje de absorción de Ca significativamente superior a los animales control. A partir de la 5ª semana, en la que no hay diferencia significativa con el correspondiente control hasta el final del periodo de estudio, el C.D.A. del Ca aumenta llegando incluso a doblar el valor de los controles.

En términos generales, el Balance de Ca experimenta las mismas modificaciones que el C.D.A. del ión, aunque hay que destacar que en este caso la retención del catión, en los últimos periodos estudiados, llega a alcanzar valores, aproximadamente, 7 veces superiores a su control.

### 4.2.3. Utilización Digestiva y Metabólica del Fósforo (Tabla III).

El P ingerido, al igual que ocurre con el Ca, sigue las mismas pautas que los gramos de alimento seco ingerido (Tabla I).

Cuando se comparan las pérdidas fecales de los animales deficientes con las de los controles sólo se observan diferencias significativas en la 5ª, 6ª y 7ª semanas.

La tendencia a incrementar la mencionada excreción, observada en los animales control, y a disminuir en los deficientes, hace que a partir de la 7ª semana se aproximen los resultados desapareciendo las diferencias significativas entre ellos.

Las ratas alimentadas con una dieta deficiente en Mg muestran una excreción urinaria de P significativamente superior, en la mayor parte de tramos estudiados, a sus controles.

La deficiencia de Mg dá lugar a descensos significativos del P absorbido en

TABLA III.- UTILIZACION DIGESTIVA Y METABOLICA DEL FOSFORO

| Semana | P ingerido (mg/rata/dia) | | P heces (mg/rata/dia) | | P orina (mg/rata/dia) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 1 | 68.0±1.55 | 77.6±2.66 a | 36.8±2.01 | 42.5±3.04 | 30.1±2.84 | 35.2±3.40 a |
| 2 | | 71.8±2.81 | | 35.7±3.27 | | 39.1±4.32 a |
| 3 | | 71.0±3.03 | | 39.4±3.14 | | 37.9±3.49 a |
| 4 | | 74.2±1.81 a | | 36.7±3.26 | | 44.3±4.20 a |
| 5 | 43.05±3.99 | 46.1±1.87 | 19.1±1.82 | 29.3±3.12 a | 16.2±2.02 | 26.3±3.36 a |
| 6 | 43.05±3.99 | 45.7±2.78 | 20.1±1.18 | 30.6±2.77 a | 16.9±0.96 | 27.7±3.99 a |
| 7 | 43.05±3.99 | 43.8±2.25 | 20.7±0.37 | 26.5±1.72 a | 17.3±1.11 | 27.6±4.82 |
| 8 | 43.05±3.99 | 49.7±2.54 | 23.8±1.37 | 25.9±2.86 | 16.5±0.61 | 35.3±4.69 a |
| 9 | 43.05±3.99 | 53.1±2.62 a | 25.2±2.04 | 25.1±2.45 | 16.2±1.30 | 40.5±3.67 a |
| 10 | 43.05±3.99 | 45.1±2.52 | 27.2±2.12 | 21.7±0.87 a | 15.2±1.43 | 35.0±3.41 a |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

TABLA III.- UTILIZACION DIGESTIVA Y METABOLICA DEL FOSFORO

| Semana | P ingerido (mg/rata/dia) | | P heces (mg/rata/dia) | | P orina (mg/rata/dia) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 1 | 68.0±1.55 | 77.6±2.66 a | 36.8±2.01 | 42.5±3.04 | 20.4±2.84 | 35.2±3.40 c |
| 2 | | 71.8±2.81 | | 35.7±3.27 | | 39.1±4.32 c |
| 3 | | 71.0±3.03 | | 39.4±3.14 | | 37.9±3.49 a |
| 4 | | 74.2±1.81 a | | 36.7±3.26 | | 44.3±4.20 a |
| 5 | 43.05±3.99 | 46.1±1.87 | 19.1±1.82 | 29.3±3.12 b | 16.2±2.02 | 26.3±3.26 a |
| 6 | 43.05±3.99 | 45.7±2.78 | 20.1±1.18 | 30.6±2.77 c | 16.3±0.96 | 27.7±3.99 a |
| 7 | 43.05±3.99 | 43.8±2.25 | 20.7±0.37 | 26.5±1.72 c | 17.3±1.11 | 27.6±4.82 |
| 8 | 43.05±3.99 | 49.7±2.54 | 23.8±1.37 | 25.9±2.86 | 16.5±0.61 | 35.3±4.69 a |
| 9 | 43.05±3.99 | 53.1±2.62 a | 25.2±2.04 | 25.1±2.45 | 16.2±1.38 | 40.5±3.67 a |
| 10 | 43.05±3.99 | 45.1±2.52 | 27.2±2.12 | 21.7±0.87 a | 15.2±1.43 | 35.0±3.41 a |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

TABLA III (CONTINUACION).- UTILIZACION DIGESTIVA Y METABOLICA DEL FOSFORO.

| Semana | P Absorbido (mg/rata/dia) | | C.D.A. (%) | | Balance (mg/rata/dia) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 1 | 31.2±2.86 | 35.1±2.63 | 45.9±3.76 | 45.4±3.27 | 10.60±2.37 | -0.06±1.88 |
| 2 | | 36.1±3.90 | | 50.3±6.48 | | -3.00±1.42 |
| 3 | | 31.6±3.02 | | 44.4±4.25 | | -4.75±2.36 |
| 4 | | 37.5±4.06 | | 50.1±4.68 | | -6.70±1.12 |
| 5 | 23.5±2.90 | 16.9±2.08 | 54.2±5.35 | 37.1±4.77 a | 7.41±1.38 | -5.96±3.61 |
| 6 | 23.9±2.12 | 15.7±3.13 a | 51.2±5.91 | 33.7±0.17 b | 7.22±1.77 | -11.91±2.33 |
| 7 | 22.4±0.99 | 17.2±2.92 | 51.9±1.33 | 37.5±5.58 a | 5.10±1.05 | -10.30±2.10 |
| 8 | 19.2±1.17 | 23.8±3.16 | 44.7±2.60 | 47.8±5.26 | 2.71±0.89 | -11.40±2.28 |
| 9 | 17.9±2.22 | 28.0±3.00 b | 41.1±5.01 | 52.4±4.27 | 1.62±0.98 | -12.57±2.36 |
| 10 | 15.5±2.08 | 22.4±2.10 a | 36.7±5.01 | 48.6±2.49 a | 0.72±0.74 | -12.63±1.64 |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control. D= Experiencia Deficiente

TABLA IV .- CONTENIDO EN CALCIO DE LA SANGRE Y PLASMA

| Día | Calcio en Sangre Total (mg/100 ml) | | Calcio en Plasma (mg/100 ml) | | Calcio Iónico (mg/100 ml) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 29.3±1.80 | 25.7±1.23 | 8.02±0.95 | 8.13±0.41 | 3.80±0.37 | 4.65±0.18[a] |
| 14 | | 31.9±1.53 | | 7.99±0.40 | | 4.74±0.22[a] |
| 21 | | 34.1±2.06 | | 7.69±0.32 | | 5.00±0.23[b] |
| 28 | | 41.9±1.07 [d] | | 8.85±0.24 | | 5.29±0.14[d] |
| 35 | 23.3±0.85 | 40.6±1.67 [d] | 7.28±0.49 | 9.82±0.46 [d] | 3.98±0.26 | 6.00±0.25[d] |
| 42 | 26.4±0.53 | 48.6±1.52 [d] | 7.97±0.40 | 10.87±0.30 [d] | 4.18±0.21 | 6.76±0.16[d] |
| 49 | 23.9±2.08 | 52.5±0.88 [d] | 8.00±0.82 | 11.19±0.45 [d] | 4.14±0.34 | 7.33±0.41[d] |
| 56 | 27.6±1.04 | 48.3±1.59 [d] | 6.67±0.53 | 10.87±0.27 [d] | 3.56±0.23 | 5.65±0.76[d] |
| 63 | 25.2±1.45 | 51.5±1.66 [d] | 7.25±0.62 | 11.27±0.53 [d] | 3.64±0.31 | 6.80±0.36[d] |
| 70 | 27.5±1.48 | 53.0±0.98 [d] | 7.95±0.65 | 11.80±0.42 [d] | 4.16±0.32 | 7.02±0.22[d] |

Valores medios de 10 animales ± SEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

la 6ª semana, mientras que en la 9ª y 10ª ocurre el fenómeno inverso.

El porcentaje de absorción del P no experimenta variaciones durante las 4 primeras semanas de ingerir la dieta deficiente. A partir de la 5ª y hasta la 7ª se observa una disminución significativa de dicho índice, que se recupera en los periodos posteriores llegando los animales deficientes, a presentar en la última semana, C.D.A. significativamente superiores a su control.

La ingesta de un dieta deficiente en Mg produce, desde los primeros dias, una disminución brusca y progresiva de los miligramos de P retenidos, siendo éste índice negativo desde la primera semana de tratamiento.

**4.2.4. Niveles Sanguíneos y Plasmáticos de Ca y P (Tabla IV y V).**

El suministro de la dieta deficiente provoca un incremento de la concentración de Ca en sangre, que es significativo a partir del día 28. Dicho aumento es más acusado a medida que avanza el periodo experimental.

En el plasma de las ratas deficientes se aprecian unos cambios semejantes a los descritos para la sangre total, pero en este caso las diferencias se hacen significativas en el día 35 (Tabla IV).

Como era de esperar, el calcio iónico plasmático presenta la misma evolución que el Ca en sangre y plasma, pero se puede observar la mayor sensibilidad de éste parámetro a la carencia dietaria de Mg ya que muestra incrementos significativos desde el primer día controlado (Tabla IV).

La ingesta de la dieta carente del ión da lugar a un descenso progresivo en los niveles sanguíneos de fósforo, que es significativo desde el día 56 de experiencia.

El P plasmático varía de modo semejante a como lo hace la sangre total, pero en éste caso ya se observan caídas significativas en los días 21, 35 y del 49 hasta el

TABLA V.- CONTENIDO EN FOSFORO DE LA SANGRE Y PLASMA

| Día | Sangre Total (mg/100 ml) | | Plasma (mg/100 ml) | |
|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D |
| 7 | 44.7±4.59 | 46.1±4.09 | 5.5±0.70 | 5.2±0.42 |
| 14 | | 42.0±4.70 | | 4.7±0.53 |
| 21 | | 24.4±2.75 a | | 2.9±0.35 a |
| 28 | | 36.1±5.16 | | 4.2±0.68 |
| 35 | 45.2±2.70 | 32.7±6.13 | 5.9±0.32 | 3.5±0.71 a |
| 42 | 45.2±4.37 | 37.4±3.19 | 4.7±0.44 | 3.8±0.22 |
| 49 | 43.2±2.83 | 33.7±3.20 | 4.6±0.32 | 3.5±0.40 a |
| 56 | 46.5±3.73 | 29.9±4.09 a | 5.3±0.45 | 3.2±0.53 a |
| 63 | 41.0±5.22 | 25.9±3.03 b | 4.5±0.47 | 2.9±0.47 a |
| 70 | 39.9±4.85 | 25.4±2.14 b | 4.6±0.68 | 2.3±0.23 a |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

final del periodo de estudio (Tabla IV).

### 4.2.5. Proteínas Totales en Plasma (Tabla VI).

La ingesta de la dieta deficiente en Mg dá lugar a una caída en los niveles plasmáticos de Proteínas Totales, detectable a los 7 días de estudio y que es más acusada a medida que avanza el tiempo de ensayo.

### 4.2.6. Parathormona y Calcitonina Plasmáticas (Tablas VII y VIII).

La carencia de Mg origina un descenso significativo en los niveles plasmáticos de parathormona (PTH), detectable a los 7, 21 y 35 días. Posteriormente dichos niveles incrementan no encontrándose diferencias significativas con los respectivos controles en el día 49 y sucesivos.

En la mayor parte de dias controlados, la falta de Mg dietario no modifica significativamente los niveles de calcitonina (CT) circulante. Las diferencias significativas observadas en el día 21 se deben al mayor nivel de hormona circulante en los animales control.

### 4.2.7. Músculo *Longissimus dorsi* (Tabla IX, X y XI) .

La ingesta de una dieta deficiente en Mg provoca un descenso en el peso del Músculo que llega a ser significativo en la mayor parte de los periodos estudiados.

El contenido en agua del músculo (Tabla VI) sólo se vé modificado significativamente por el tratamiento en los días 28 y 56.

Los minerales totales expresados como gramos de cenizas, disminuyen significativamente desde la primera semana de deficiencia, manteniéndose ésta situación a

TABLA VI.- PROTEINAS PLASMATICAS TOTALES

| Dia | g Proteinas Plasmáticas/l | |
|---|---|---|
| | C | D |
| 7 | 70.40±3.14 | 54.39±1.21 [a] |
| 14 | | 52.20±1.43 [a] |
| 21 | | 47.00±1.49 [a] |
| 28 | | 51.37±1.27 [a] |
| 35 | 62.43±2.69 | 46.50±1.49 [a] |
| 42 | 64.94±1.29 | 44.05±1.14 [a] |
| 49 | 63.76±1.65 | 46.70±0.93 [a] |
| 56 | 62.70±1.96 | 46.40±1.15 [a] |
| 63 | 70.04±1.96 | 43.48±1.82 [a] |
| 70 | 63.22±2.14 | 45.60±0.89 [a] |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

TABLA VII.- NIVELES PLASMATICOS DE CALCITONINA

| Dia | Control (pg/ml) | Deficiente (pg/ml) |
|---|---|---|
| 7 | 66.25±4.19 | 57.92±2.28 |
| 21 | | 51.58±4.52* |
| 35 | 55.60±2.30 | 59.30±3.34 |
| 70 | 58.43±3.17 | 54.50±5.26 |

Valores medios de 10 animales ± EEM

TABLA VIII.- NIVELES PLASMATICOS DE PTH

| Dia | Control (ng/ml) | Deficiente (ng/ml) |
|---|---|---|
| 7 | 0.86±0.11 | 0.48±0.14 a |
| 21 | | 0.24±0.07 a |
| 35 | 1.17±0.19 | 0.60±0.15 a |
| 49 | 1.12±0.26 | 0.86±0.14 |
| 70 | 1.47±0.36 | 0.84±0.09 |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

D= Experiencia Deficiente, C= Experiencia Control

lo largo de todo el periodo estudiado.

Al expresar el contenido en minerales totales del músculo por gramo de tejido seco (Tabla IX) se observa en general una disminución de éste parámetro en los animales deficientes. Dicho descenso es significativo desde el día 49 de experiencia.

Aunque los resultados obtenidos muestran una tendencia a aumentar la concentración total de Ca en el músculo (Tabla X), éstas diferencias sólo son significativas en los días 35, 56 y 70.

Los mg Ca/g de tejido seco (Tabla X) incrementan significativamente desde el día 14 de deficiencia, manteniéndose ésta inclinación durante todo el periodo de estudio, de modo que en el día 70 el contenido de Ca en el músculo de los animales deficientes, viene a ser, aproximadamente el doble que el de los controles. Cuando expresamos la concentración muscular en mg de Ca/g de cenizas, los cambios que aparecen son muy similares a los descritos anteriormente para los mg de Ca/g de sustancia seca, sin embargo, hay que destacar que en este caso las diferencias significativas ya se observan en el día 7º de tratamiento.

Al comparar el contenido en fósforo del *Longissimus dorsi* (Tabla XI) de los animales carentes en Mg con sus respectivos controles, se aprecia que en la mayor parte de los casos no aparecen diferencias significativas tanto para el P total como cuando se expresa por gramos de sustancia seca o gramos de cenizas.

### 4.2.8. Contenido en Ca y P del Corazón (Tablas XII, XIII y XIV).

A nivel del corazón, la ingesta de la dieta deficiente en Mg da lugar a un incremento significativo del peso seco del órgano desde el día 28 de tratamiento (Tabla XII).

El porcentaje de agua no se ve modificado por la carencia.

TABLA IX.- PESO, HUMEDAD Y CENIZAS TOTALES DEL LONGISSIMUS DORSI

| Día | Peso Músculo seco (g) | | $\%H_2O$ | | Cenizas (g) | | mg Cenizas/g S.S. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 2.30±0.10 | 1.87±0.09 c | 72.9±0.41 | 73.1±0.19 | 0.1211±0.0086 | 0.0920±0.0051 c | 52.1±2.60 | 49.1±1.30 |
| 14 | | 1.86±0.06 c | | 72.6±0.39 | | 0.0840±0.0039 d | | 45.4±1.80 |
| 21 | | 1.70±0.08 d | | 73.7±0.31 | | 0.0812±0.0058 d | | 47.1±1.30 |
| 28 | | 1.70±0.08 d | | 75.1±0.27d | | 0.0768±0.0033 d | | 47.1±0.90 |
| 35 | 1.89±0.06 | 1.95±0.13 | 74.9±0.44 | 74.5±0.44 | 0.1058±0.0053 | 0.0899±0.0059 c | 56.18±1.96 | 46.6±1.93b |
| 42 | 2.00±0.05 | 1.90±0.08 | 73.4±0.62 | 74.6±0.34 | 0.1104±0.0083 | 0.0884±0.0062 c | 50.54±3.08 | 46.3±1.90 |
| 49 | 1.87±0.10 | 1.40±0.04 d | 74.4±0.66 | 74.3±0.37 | 0.1078±0.0175 | 0.0647±0.0049 d | 55.78±1.38 | 44.9±3.40 |
| 56 | 1.87±0.06 | 1.80±0.10 | 75.3±0.49 | 74.0±0.28b | 0.0964±0.0040 | 0.0873±0.0039 | 51.12±1.03 | 47.0±0.90 |
| 63 | 1.96±0.07 | 1.70±0.03 b | 73.0±0.25 | 73.8±0.50 | 0.1190±0.0032 | 0.0760±0.0040 d | 54.39±1.70 | 43.8±1.50 |
| 70 | 1.82±0.08 | 1.55±0.12 | 75.3±0.49 | 74.7±0.27 | 0.1057±0.0040 | 0.0756±0.0035 d | 56.07±1.75 | 49.7±1.01 |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

S.S.= Sustancia Seca

TABLA X.- CONTENIDO EN CALCIO DEL LONGISSIMUS DORSI

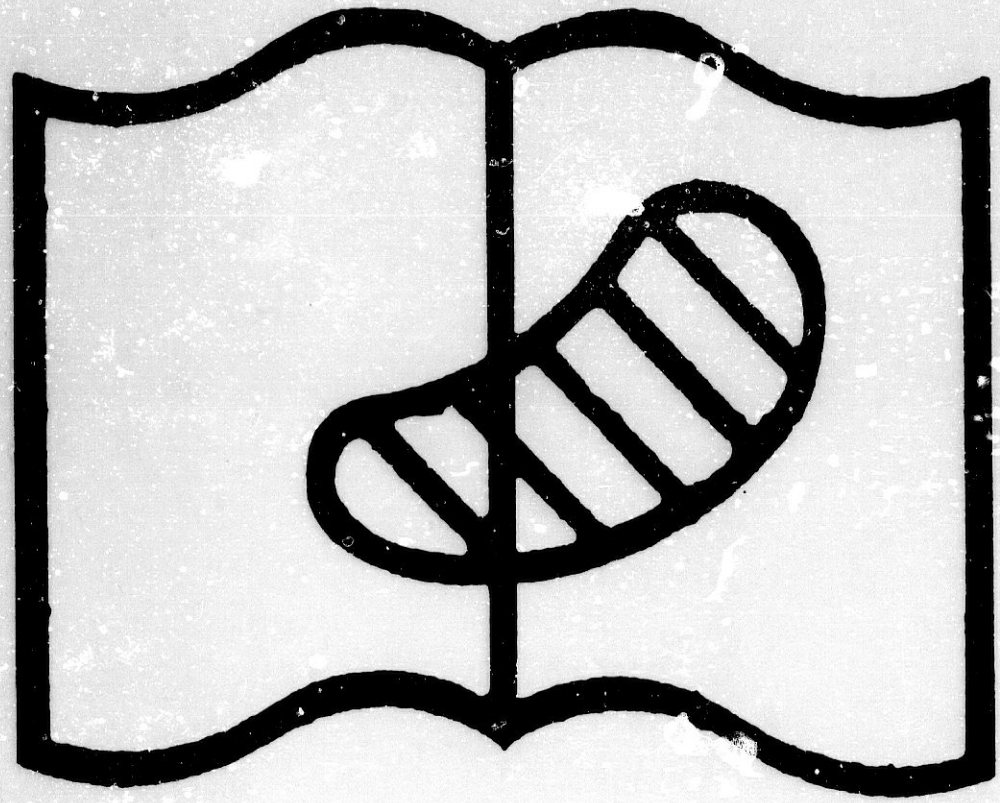
| Día | Ca Total (mg) | | mg Ca/g S.S. | | mg Ca/g Cenizas | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 33.4±3.55 | 31.2±3.19 | 14.39±1.43 | 16.78±1.69 | 276.3±24.68 | 340.20±29.41 d |
| 14 | | 37.0±2.76 | | 20.07±1.61 b | | 443.01±34.75 d |
| 21 | | 40.9±4.00 | | 24.10±2.29 d | | 509.60±47.13 d |
| 28 | | 37.9±2.58 | | 22.56±1.24 d | | 470.71±27.81 d |
| 35 | 31.7±2.13 | 42.4±3.93 a | 16.82±1.12 | 22.71±2.46 a | 295.24±20.64 | 465.51±44.59 d |
| 42 | 32.8±3.48 | 45.9±5.24 | 16.49±1.76 | 23.75±3.55 | 321.62±45.81 | 576.32±109.1 d |
| 49 | 33.5±2.30 | 35.7±2.80 | 17.84±1.02 | 25.38±1.94 d | 274.50±28.04 | 521.97±52.80 d |
| 56 | 31.5±2.70 | 50.4±5.88 b | 17.21±1.43 | 26.42±2.33 d | 333.77±28.16 | 568.79±51.00 d |
| 63 | 30.6±2.68 | 43.0±6.67 | 15.74±1.35 | 24.69±2.60 c | 282.81±25.51 | 539.90±64.65 d |
| 70 | 29.1±2.40 | 46.3±4.45 d | 16.21±0.32 | 30.52±3.06 d | 284.22±32.49 | 610.31±57.44 d |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a p<0.05, b p<0.02, c p<0.01, d p<0.001

C= Experiencia Control. D= Experiencia Deficiente

S.S.= Sustancia Seca



ORIGINAL ILEGIBLE

etd

ESTUDIOS Y TRATAMIENTO DE LA DOCUMENTACION, S.A.

TABLA XI.- CONTENIDO EN FOSFORO DEL LONGISSIMUS DORSI.

| Día | P Total (mg) | | mg P/g S.S. | | mg P/g Cenizas | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 26.05±2.59 | 23.32± 1.39 | 11.29±0.86 | 13.18±1.03 | 217.70±14.10 | 257.27± 19.50 |
| 14 | | 24.13± 1.81 | | 12.38±0.85 | | 271.76± 17.19 b |
| 21 | | 24.80± 2.36 | | 13.38±1.09 | | 276.74± 25.45 |
| 28 | | 21.32± 1.60 | | 13.62±1.44 | | 230.45± 27.39 |
| 35 | 21.51±1.50 | 23.90± 2.60 | 11.55±0.79 | 13.86±1.92 | 264.77±17.95 | 279.77± 43.89 |
| 42 | 27.01±2.40 | 21.20± 1.38 | 13.36±1.29 | 13.74±0.78 | 267.97±41.64 | 273.02± 13.22 |
| 49 | 25.42±1.64 | 16.99± 2.64 b | 13.64±0.57 | 11.84±1.78 | 214.27±24.85 | 256.10± 29.41 |
| 56 | 25.51±2.01 | 21.27± 2.92 | 13.85±1.19 | 11.27±1.24 | 270.75±24.85 | 277.10± 26.33 |
| 63 | 26.01±1.37 | 21.78± 2.32 | 13.29±0.94 | 12.88±1.38 | 237.28±15.45 | 278.09± 22.61 |
| 70 | 22.02±1.17 | 20.44± 2.07 | 12.25±0.89 | 13.43±1.31 | 211.22±13.75 | 273.81± 26.97 |

Valores medios de la variable ± ETM

D vs C: a p<0.01, b p<0.02, c p<0.01, d p<0.001

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

S.S.= Sustancia Seca

TABLA XII.- PESO, HUMEDAD Y CENIZAS DEL CORAZON

| Dia | Peso Corazón Seco (g) | | %$H_2O$ | | Cenizas (g) | | mg Cenizas/g S.S. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D | C | D |
| 14 | 0.1675±0.0036 | 0.1745±0.0062 | 74.69±0.380 | 74.63±0.266 | 0.0092±0.0011 | 0.0081±0.00033 | 46.61±1.49 | 46.29±0.62 |
| 28 | | 0.2031±0.0038[d] | | 74.85±0.344 | | 0.0086±0.00024 | | 42.34±0.67[a] |
| 42 | 0.1313±0.0065 | 0.1777±0.0060[d] | 75.74±1.062 | 73.51±0.222 | 0.0065±0.0007 | 0.0083±0.00057[d] | 49.50±4.40 | 46.71±4.20 |
| 63 | 0.1543±0.0069 | 0.2241±0.0172[a] | 76.98±0.553 | 74.42±0.3101 | 0.0072±0.0003 | 0.0105±0.000617 | 46.78±1.69 | 46.87±0.73 |

D vs C: a p<0.05, b p<0.02, c p<0.01, d p<0.001

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

S.S.= Sustancia Seca

TABLA XIII.- CONTENIDO DE CALCIO EN CORAZON

| Dia | Ca Total (mg) | | mg Ca/g S.S. | | mg Ca/g Cenizas | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 14 | 0.051±0.002 | 0.055±0.002 | 0.316±0.01 | 0.318±0.01 | 6.35±0.76 | 6.86±0.15 |
| 28 | | 0.047±0.005 | | 0.233±0.02 c | | 5.15±0.41 |
| 42 | 0.037±0.002 | 0.052±0.002 a | 0.243±0.02 | 0.293±0.01 a | 4.86±0.65 | 6.27±0.76 |
| 63 | 0.037±0.002 | 0.072±0.006 a | 0.252±0.01 | 0.328±0.03 a | 5.27±0.21 | 7.00±0.63 a |

D vs C: a p<0.05, b p<0.02, c p<0.01, d p<0.001

D = Experiencia Deficiente, C = Experiencia Control

S.S. = Sustancia Seca

TABLA XIV.- CONTENIDO DE FOSFORO DEL CORAZON

| Dia | P Total (mg) | | mg P/g S.S. | | mg P/g Cenizas | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 14 | 0.023±0.002 | 0.022±0.001 | 0.144±0.012 | 0.128±0.004 | 2.57±0.26 | 2.77±0.09 |
| 28 | | 0.021±0.002 | | 0.104±0.005 * | | 2.75±0.16 |
| 42 | 0.028±0.001 | 0.022±0.002 | 0.152±0.010 | 0.122±0.010 * | 3.35±0.21 | 2.72±0.29 |
| 63 | 0.022±0.001 | 0.023±0.002 | 0.141±0.007 | 0.104±0.013 * | 3.04±0.14 | 2.24±0.28 * |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

D= Experiencia Deficiente, C= Experiencia Control

S.S.= Sustancia Seca

Las cenizas totales presentan cambios similares al peso seco apreciándose, en el corazón de los animales deficientes, un contenido en minerales totales significativamente superior desde los 42 días de experiencia (Tabla XII).

Cuando el contenido de cenizas se expresa por g de tejido seco, no se encuentran diferencias significativas entre los animales control y los problema (Tabla XII).

La deficiencia de magnesio da lugar a un incremento significativo de la cantidad total de Ca en el músculo cardíaco desde los 42 días, hecho que también se observa cuando dicho contenido lo expresamos por g de tejido seco (Tabla XIII).

Cuando la concentración de Ca se expresa por g de cenizas, la tendencia observada es la misma que en los casos anteriores, pero las diferencias sólo llegan a ser significativas en el último periodo estudiado (63 días) (Tabla XIII).

El contenido en fósforo total del corazón no presenta cambios significativos por la ingesta crónica de una dieta deficiente en Mg. Sin embargo, cuando dicho contenido lo expresamos por g de tejido seco, aparece una caída que, en nuestras circunstancias, es significativa desde los 28 días hasta el final del periodo objeto de estudio (Tabla XIV).

Esta misma tendencia se aprecia para los mg P/g cenizas; no obstante, en este caso, igual que ocurría con el Ca, las diferencias sólo son significativas en el último día analizado (Tabla XIV).

### 4.2.9. Contenido en Ca y P del Riñón (Tablas XV, XVI y XVII).

En la mayor parte de los periodos estudiados no aparecen cambios significativos en el peso del riñón (Tabla XV), al comparar los animales deficientes con sus respectivos controles, observándose sólo incrementos significativos en los días 7, 21 y 28.

La ingesta de la dieta carente en Mg incrementa el contenido de agua del tejido renal, alcanzándo éstos cambios significación estadística desde los primeros 35 días de

TABLA XV.- PESO, HUMEDAD Y CENIZAS TOTALES DEL RIÑON

| Día | Peso Riñón Seco (g) | | $\%H_2O$ | | Cenizas (g) | | mg Cenizas/g S.S. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 0.258±0.0107 | 0.339±0.0258 * | 69.1±0.81 | 69.5±1.40 | 0.010±0.0003 | 0.020±0.0028 * | 41.1±1.01 | 48.7± 7.30* |
| 14 | | 0.241±0.0162 | | 74.0±2.36 * | | 0.020±0.0026 * | | 82.7± 7.35* |
| 21 | | 0.378±0.0528 * | | 71.7±1.21 | | 0.033±0.0051 * | | 84.8± 7.62* |
| 28 | | 0.317±0.0190 * | | 70.8±1.81 | | 0.025±0.0037 * | | 80.7± 5.40* |
| 35 | 0.268±0.0164 | 0.216±0.0154 | 68.1±1.54 | 75.2±1.30 * | 0.010±0.0004 | 0.020±0.0025 * | 39.4±2.15 | 99.6± 4.89* |
| 42 | 0.257±0.0219 | 0.222±0.0105 | 65.3±1.68 | 74.1±3.64 * | 0.010±0.0007 | 0.018±0.0019 * | 41.9±2.87 | 114.5± 9.45* |
| 49 | 0.250±0.0124 | 0.235±0.0119 | 67.2±1.58 | 73.5±0.94 * | 0.011±0.0013 | 0.026±0.0029 * | 41.0±4.00 | 106.7±12.78* |
| 56 | 0.244±0.0159 | 0.244±0.0160 | 67.5±1.55 | 72.9±1.06 * | 0.013±0.0013 | 0.026±0.0021 * | 43.4±4.54 | 110.3±10.23* |
| 63 | 0.225±0.0410 | 0.239±0.0160 | 66.6±1.52 | 73.6±1.59 * | 0.010±0.0012 | 0.024±0.0057 * | 37.4±7.97 | 101.0±15.56* |
| 70 | 0.237±0.0193 | 0.237±0.0161 | 68.2±1.39 | 73.2±0.94 * | 0.010±0.0104 | 0.024±0.0048 * | 41.7±3.54 | 101.7±11.33* |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: * p<0.05, ** p<0.02, *** p<0.01, **** p<0.001

C= Experiencia Control, D= Experiencia Diabética

S.S.= Sustancia Seca

TABLA XVI.- CONTENIDO EN CALCIO DEL RIÑON

| Día | Ca Total (mg) | | mg Ca/g S.S. | | mg Ca/g Cenizas | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 0.130±0.009 | 0.207±0.024 c | 0.516±0.046 | 0.609±0.049 | 13.0±1.05 | 11.0± 1.59 |
| 14 | | 0.172±0.009 d | | 0.743±0.060 c | | 9.2± 1.33 b |
| 21 | | 0.218±0.017 d | | 0.750±0.081 b | | 9.5± 0.92 a |
| 28 | | 0.398±0.052 d | | 1.219±0.182 d | | 14.3± 2.60 |
| 35 | 0.144±0.008 | 0.643±1.071 d | 0.555±0.053 | 3.062±0.394 d | 14.0±0.85 | 35.0± 5.59 c |
| 42 | 0.132±0.006 | 0.672±0.071 d | 0.513±0.053 | 2.895±0.258 d | 12.2±0.93 | 25.6± 3.00 d |
| 49 | 0.096±0.010 | 1.046±0.067 d | 0.399±0.053 | 4.464±0.411 d | 9.9±1.56 | 45.3± 4.79 d |
| 56 | 0.117±0.008 | 1.767±0.112 d | 0.499±0.046 | 7.403±0.547 d | 9.6±0.99 | 68.9± 6.35 d |
| 63 | 0.102±0.012 | 2.355±0.268 d | 0.362±0.058 | 9.403±1.540 d | 9.8±1.57 | 77.5±11.14 d |
| 70 | 0.131±0.008 | 3.901±0.327 d | 0.589±0.076 | 17.388±1.774 d | 13.3±0.96 | 173.8±17.02 d |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

S.S.= Sustancia seca

TABLA XVII.- CONTENIDO EN FOSFORO DEL RIÑON

| Dia | P Total (mg) | | mg P/g S.S. | | mg P/g Cenizas | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 1.225±0.062 | 1.802±0.149 d | 4.807±0.288 | 6.362±0.509 b | 121.144±5.667 | 128.304±7.07 |
| 14 | | 2.026±0.167 d | | 9.064±0.609 d | | 113.022±5.91 |
| 21 | | 3.667±0.275 d | | 10.603±0.903 d | | 129.972±7.16 |
| 28 | | 3.477±0.119 d | | 10.446±0.730 d | | 123.874±9.85 |
| 35 | 1.200±0.044 | 2.984±0.202 d | 4.577±0.286 | 13.639±1.279 d | 115.884±1.990 | 151.054±9.18 |
| 42 | 1.220±0.034 | 3.379±0.222 d | 4.951±0.311 | 15.275±1.672 d | 116.514±1.790 | 176.824±3.75 |
| 49 | 1.298±0.157 | 2.870±0.266 d | 5.218±0.554 | 12.481±1.356 d | 119.014±2.980 | 176.084±8.97 |
| 56 | 1.601±0.210 | 3.430±0.228 d | 6.556±0.700 | 14.440±1.353 d | 120.333±3.110 | 145.154±9.55 |
| 63 | 1.217±0.156 | 5.314±0.366 d | 4.029±0.594 | 22.849±2.092 d | 119.944±1.645 | 167.724±9.22 b |
| 70 | 1.219±0.006 | 5.494±0.593 d | 5.411±0.553 | 22.951±1.344 d | 122.914±5.024 | 168.814 9.19 d |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a p<0.05, b p<0.02, c p<0.01, d p<0.001

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

S.S.= Sustancia seca

deficiencia (Tabla XV).

Por otro lado, se aprecia una mayor concentración renal de minerales totales en los animales que ingieren la dieta problema, siendo dichos aumentos significativos en todos los tramos estudiados (Tabla XV). También se observa, en dicho parámetro, una tendencia a incrementar a medida que avanza el periodo experimental. Al expresar los minerales totales del riñón por gramo de tejido seco se encuentra que la falta dietaria del catión dá lugar a un incremento significativo y progresivo de dicho parámetro, desde la segunda semana de estudio (Tabla XV).

El contenido de Ca en el tejido renal incrementa significativamente y de modo progresivo desde la primera semana de tratamiento, llegando a alcanzar valores 15 veces superiores en el día 70 de deficiencia (Tabla XVI).

Los mg de Ca/g de sustancia seca en los animales deficientes, siguen una evolución similar a los de Ca total a excepción de que las diferencias son significativas desde el día 14 (Tabla XVI).

Este modo de expresar la concentración renal del catión nos permite detectar que en el último periodo de estudio los mg de Ca/g de tejido seco vienen a ser, aproximadamente, 30 veces superiores a los de sus respectivos controles.

Cuando el Ca renal lo expresamos por g de cenizas (Tabla XVI) los incrementos significativos se aprecian desde los 35 días, siguiendo pautas semejantes a las descritas anteriormente.

El contenido total de P renal de las ratas que ingieren la dieta deficiente es significativamente superior a los controles en todos los días estudiados, dichas diferencias incrementan progresivamente a medida que avanza el periodo experimental. Sin embargo, cuando la composición del riñón en P se expresa por g de cenizas sólo se observan incrementos significativos en los dos últimos periodos (días 63 y 70) (Tabla XVII).

### 4.2.10. Contenido en Ca y P del Fémur (Tablas XVIII, XIX y XX).

El peso del fémur de los animales alimentados con la dieta deficiente en Mg aumenta significativamente a partir del día 49 de experiencia.

El contenido de cenizas de este hueso también incrementa significativamente, si bien la significación estadística aparece en los 35 días de ingerir los animales la dieta problema. Sin embargo, cuando la cantidad de minerales totales del fémur se expresa por gramos de tejido, no aparecen diferencias a excepción de los días 35 y 49 en los que existen aumentos significativos en dicho parámetro (Tabla XVIII).

El nivel de Ca del hueso (Tabla XIX) de las ratas problema aumenta progresiva y significativamente desde la segunda semana de experiencia. Estas diferencias globalmente no aparecen cuando el contenido en éste catión se expresa por gramo de fémur o gramo de cenizas.

La ingesta de una dieta deficiente en Mg no modifica en contenido total en P del fémur (Tabla XX). Cuando éste nivel se expresa por gramo de tejido aparecen descensos significativos en los días 21, 49 y 70 de experiencia. En general los mg de P/g de fémur son significativamente menores a su correspondiente control a partir del día 42 de ensayo.

### 4.2.11. Contenido en Ca y P del Cerebro (Tablas XXI, XXII y XXIII).

Las ratas que ingieren la dieta deficiente en Mg no presentan en ninguno de los parámetros determinados (peso seco del cerebro, humedad, cenizas totales, mg cenizas/g sustancia seca, Ca y P total, Ca y P/g sustancia seca, y Ca y P/g cenizas) diferencias significativas al compararlos con el control establecido para este experimento.

TABLA XVIII .- PESO Y CENIZAS TOTALES DEL FEMUR.

| Día | Peso Fémur (g) | | Cenizas (g) | | mg Cenizas/g Fémur | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 0.3596±0.016 | 0.3497±0.0122 | 0.2158±0.010 | 0.2182±0.0081 | 0.604±0.017 | 0.624±0.059 |
| 14 | | 0.3593±0.0127 | | 0.2219±0.0132 | | 0.612±0.016 |
| 21 | | 0.4754±0.0098 d | | 0.2768±0.0068 c | | 0.585±0.013 |
| 28 | | 0.3862±0.0133 | | 0.2413±0.0087 | | 0.625±0.005 |
| 35 | 0.3571±0.0200 | 0.3672±0.0155 | 0.1911±0.0125 | 0.2225±0.0135 b | 0.535±0.025 | 0.624±0.014 c |
| 42 | 0.3557±0.0316 | 0.3936±0.0125 | 0.1907±0.0094 | 0.2466±0.0107 d | 0.537±0.032 | 0.613±0.015 a |
| 49 | 0.3384±0.0121 | 0.3908±0.0174 c | 0.2038±0.0089 | 0.2453±0.0077 d | 0.603±0.015 | 0.627±0.005 |
| 56 | 0.3422±0.0193 | 0.4303±0.0140 c | 0.2159±0.0072 | 0.2679±0.0068 d | 0.631±0.009 | 0.629±0.007 |
| 63 | 0.3438±0.0890 | 0.4758±0.0102 d | 0.1705±0.0130 | 0.3002±0.0085 d | 0.542±0.049 | 0.630±0.022 |
| 70 | 0.3594±0.0122 | 0.5096±0.0152 d | 0.2117±0.0124 | 0.3303±0.0120 d | 0.589±0.030 | 0.648±0.012 |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

TABLA XIX.- CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR

| Dia | Ca Total (mg) | | mg Ca/g Fémur | | mg Ca/g Cenizas | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 88.35±1.84 | 91.38± 1.96 | 245.69±18.20 | 238.91±13.50 | 389.94±17.42 | 385.27±21.95 |
| 14 | | 100.06± 2.99 c | | 241.73±10.27 | | 396.34±18.66 |
| 21 | | 117.06± 6.29 d | | 247.54±10.12 | | 422.06±22.69 |
| 28 | | 104.00± 3.03 d | | 269.32±10.52 | | 428.01±15.62 |
| 35 | 86.83±2.41 | 100.17± 2.50 d | 243.10± 8.17 | 265.80± 5.79 a | 454.37±22.13 | 424.07±16.60 |
| 42 | 91.19±3.03 | 107.10± 3.73 c | 256.30± 4.86 | 271.71±13.82 | 478.19±37.73 | 432.02±17.22 |
| 49 | 86.07±1.97 | 112.91± 4.91 d | 254.22± 6.21 | 253.73±16.36 | 422.12±15.26 | 402.99±24.49 |
| 56 | 83.70±2.46 | 113.16± 4.53 d | 244.60± 9.08 | 260.78± 9.26 | 387.69±22.23 | 419.19±16.52 |
| 63 | 86.59±1.77 | 126.71± 5.54 d | 251.80± 3.65 | 269.38± 9.15 | 464.79±25.67 | 427.52±16.52 |
| 70 | 84.90±5.52 | 147.08±10.83 c | 236.20± 9.50 | 302.97±28.00 a | 401.22±38.60 | 454.22±39.60 |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

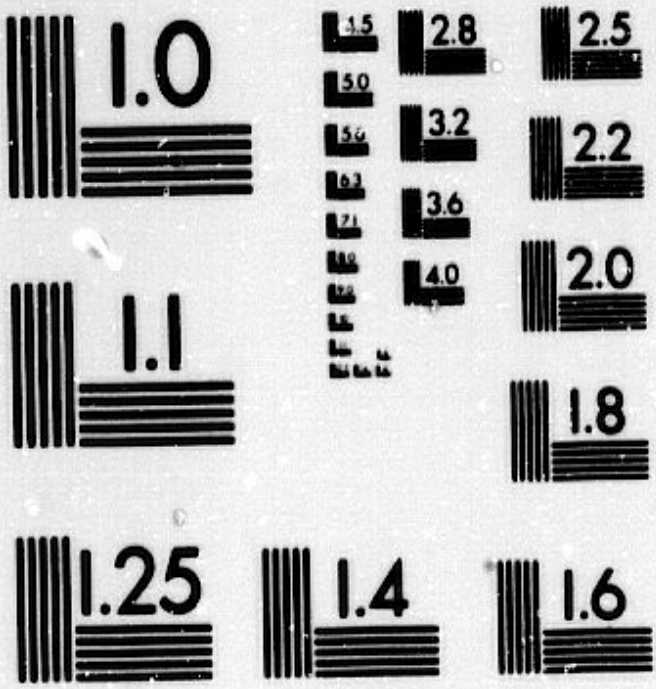
TABLA XX.- CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

| Dia | P Total (mg) | | mg P/g S.S. | | mg P/g Cenizas | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 36.0±3.39 | 35.5±2.46 | 100.1±10.00 | 103.3± 9.06 | 173.20±23.60 | 165.66±14.31 |
| 14 | | 37.1±3.40 | | 104.3±10.94 | | 171.65±19.71 |
| 21 | | 34.1±3.11 | | 71.8± 6.32 a | | 123.70±11.70 |
| 28 | | 35.7±3.36 | | 94.9±11.26 | | 146.50±17.43 |
| 35 | 28.3±2.09 | 29.8±3.59 | 55.3± 5.04 | 83.8±12.73 | 154.54±16.73 | 134.38±21.46 |
| 42 | 33.1±1.37 | 32.9±2.27 | 97.9± 3.67 | 85.3± 6.72 | 139.13±15.13 | 132.9±12.61 b |
| 49 | 31.4±2.62 | 25.9±1.91 | 92.8± 5.62 | 66.9± 5.09 c | 154.10±15.44 | 106.45± 7.95 c |
| 56 | 29.8±2.65 | 31.9±2.91 | 87.1± 5.35 | 73.92± 6.06 | 138.91±12.10 | 117.45± 9.29 |
| 63 | 30.9±3.16 | 36.8±3.74 | 89.9± 6.39 | 78.32± 8.98 | 165.89±12.08 | 125.77±16.39 a |
| 70 | 33.1±1.39 | 31.5±2.07 | 92.1± 4.18 | 63.13± 5.21 d | 156.35±12.65 | 97.44± 7.81 d |

Valores medios de 10 animales ± EEM

D vs C: a $p<0.05$, b $p<0.02$, c $p<0.01$, d $p<0.001$

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente




MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

TABLA XX.- CONTENIDO EN FOSFORO DEL FEMUR

| Dia | P Total (mg) | | mg P/g S.S. | | mg P/g Cenizas | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | D | C | D | C | D |
| 7 | 36.0±3.39 | 35.5±2.46 | 100.1±10.00 | 103.3± 9.06 | 173.20±23.60 | 165.66±14.31 |
| 14 | | 37.1±3.40 | | 104.3±10.94 | | 171.65±19.71 |
| 21 | | 34.1±3.11 | | 71.8± 6.32 a | | 123.70±11.70 |
| 28 | | 35.7±3.36 | | 94.9±11.26 | | 146.50±17.43 |
| 35 | 28.3±2.09 | 29.8±3.59 | 55.3± 5.04 | 83.8±12.73 | 154.54±16.73 | 134.78±21.46 |
| 42 | 33.1±1.37 | 32.3±2.27 | 97.9± 3.67 | 83.3± 6.72 | 139.10±15.19 | 132.9±12.61 a |
| 49 | 31.4±2.62 | 25.9±1.91 | 92.8± 5.62 | 66.9± 5.09 c | 154.10±15.44 | 106.45± 7.95 c |
| 56 | 29.8±2.65 | 31.9±2.91 | 87.1± 5.35 | 73.92± 6.06 | 138.91±12.10 | 117.45± 9.29 |
| 63 | 30.9±3.16 | 36.8±3.74 | 89.9± 6.39 | 78.32± 8.96 | 165.89±12.08 | 125.77±16.39 a |
| 70 | 33.1±1.89 | 31.5±2.07 | 92.1± 4.18 | 63.13± 5.21 d | 156.35±12.65 | 97.44± 7.81 d |

Valores medios de 10 Animales ± EEM

D vs C: a p<0.05, b p<0.02, c p<0.01, d p<0.001

C= Experiencia Control, D= Experiencia Deficiente

TABLA XXI.- PESO, HUMEDAD Y CENIZAS TOTALES DEL CEREBRO

| | Día | n | Peso Cerebro seco (g) | $\%H_2O$ | Cenizas (g) | mg Cenizas/g S.S. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Control | | 10 | 0.3900±0.0070 | 76.06±0.24 | 0.0259±0.0003 | 61.3±0.44 |
| Deficiencia | 35 | 6 | 0.4101±0.0137 | 76.45±0.34 | 0.0250±0.0012 | 61.0±1.23 |
| | 49 | 6 | 0.4046±0.0140 | 73.39±3.34 | 0.0242±0.0011 | 61.2±0.53 |
| | 63 | 6 | 0.3736±0.0090 | 76.88±0.21 | 0.0230±0.0006 | 61.6±0.58 |
| | 76 | 6 | 0.3785±0.0095 | 77.50±0.22 | 0.0234±0.0005 | 61.9±0.71 |

n= número de animales

Valores medios de n animales ± EEM

D vs C: a p<0.05, b p<0.02, c p<0.01, d p<0.001

D= Experiencia Deficiente, C= Experiencia Control

S.S. = Sustancia Seca

TABLA XXII.- CONTENIDO EN CALCIO DEL CEREBRO

| | Dia | n | Ca Total (mg) | mg Ca/g S.S. | mg Ca/g cenizas |
|---|---|---|---|---|---|
| Control | | 10 | 0.286±0.041 | 0.7328±0.1030 | 11.08±1.59 |
| Deficiencia | 35 | 6 | 0.231±0.026 | 0.5767±0.0800 | 9.51±1.37 |
| | 49 | 6 | 0.268±0.030 | 0.6510±0.0770 | 11.24±1.47 |
| | 63 | 6 | 0.318±0.103 | 0.8390±0.2537 | 13.77±4.29 |
| | 70 | 6 | 0.226±0.035 | 0.5990±0.0985 | 9.76±1.65 |

n= número de animales

Valores medios de n animales ± EEM

S.S.= Sustancia seca

TABLA XXIII.- CONTENIDO DE FOSFORO EN CEREBRO

| | Dia | n | P Total (mg) | mg P/g S.S. | mg P/g Cenizas |
|---|---|---|---|---|---|
| Control | | 10 | 0.131±0.009 | 0.337±0.024 | 5.197±0.352 |
| Deficiente | 35 | 6 | 0.124±0.009 | 0.303±0.017 | 4.936±0.319 |
| | 49 | 6 | 0.118±0.007 | 0.294±0.024 | 4.915±0.331 |
| | 63 | 6 | 0.129±0.013 | 0.349±0.041 | 5.694±0.693 |
| | 70 | 6 | 0.121±0.012 | 0.326±0.036 | 5.250±0.539 |

n= número de animales

Valores medios de n animales ± EEM

S.S.= sustancia seca

# 5. DISCUSION

## 5. DISCUSION

Se ha estudiado en ratas adultas Wistar, el efecto de la ingesta de una dieta deficiente en Mg durante 70 días sobre la biodisponibilidad y contenido en Ca y P de diversos órganos.

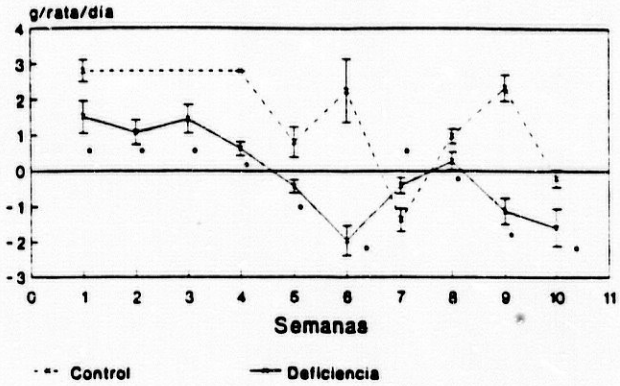
A los pocos días de ingerir los animales la dieta experimental, comenzaron a aparecer los signos clásicos de deficiencia descritos por Kruse et al. en 1932. En nuestros ensayos, los animales comenzaban mostrando vasodilatación periférica, observada preferentemente en el pabellón de la oreja y lesiones tróficas cutáneas. Posteriormente aparecían signos crecientes de hiperexcitabilidad que culminaban en convulsiones generalizadas. Todas éstas manifestaciones aumentaban a medida que avanzaba el tiempo de ingesta de la dieta deficiente.

Como resultado de éstas alteraciones, entre los días 28 y 49 el índice de mortalidad, nulo hasta la fecha, aumentaba hasta un 27%. Posteriormente éste índice disminuye, y las ratas que sobreviven parcialmente se adaptan a ésta situación de deficiencia, ya que algunos de los signos descritos anteriormente son menos agudos en un gran número de animales.

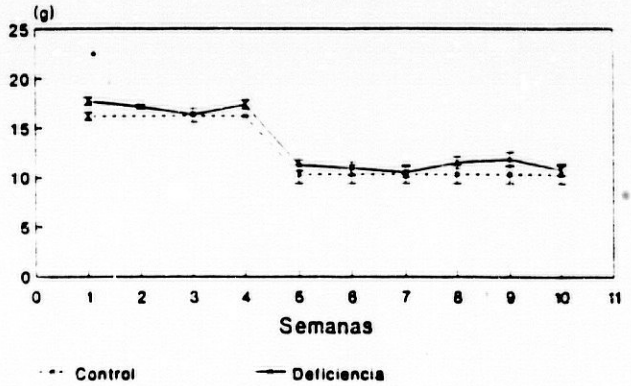
El descenso en el incremento de peso observado (Tabla I, Fig. 1) durante las 4 primeras semanas en las que se suministra a los animales la dieta deficiente, se debe a la menor ingesta del catión, ya que durante éste periodo el consumo de alimento tiende a ser similar o superior a los controles en la mayor parte de los periodos estudiados. Estos resultados coinciden y además completan los encontrados por Aranda et al. (1987) al estudiar la recuperación de animales que habían ingerido durante 30 días una dieta deficiente en Mg.

A partir de la 4ª semana comienza a manifestarse uno de los conocidos síntomas de la deficiencia del ión, consistente en una clara reducción de la ingesta de alimento (Tabla I, Fig.2) que se mantendrá hasta el final del periodo experimental (Shils, 1969). Este hecho dará lugar a un mayor descenso en el aporte de Mg a las ratas, y que puede ser el responsable de la pérdida de peso que desde éste momento se produce en los animales que

## Incremento de Peso/Día
(Fig. 1)




## Sustancia Seca Ingerida
(Fig. 2)




(•) Valores significativos Deficiencia vs Control

ingieren la dieta deficiente.

El incremento en la absorción de Ca (Tabla II, Fig. 6) observado en las ratas deficientes durante las 4 primeras semanas de deficiencia, pensamos que es debido a la participación de dos factores, el ligero incremento en la ingesta de Ca que presentan los animales deficientes, durante éste periodo, y las interacciones entre ambos iones.

Es conocido que los incrementos en la ingesta de Ca mejoran la captación intestinal de dicho catión (Neer, 1981; Kaup et al., 1990). Sin embargo, éste hecho por sí sólo no es capaz de justificar el gran aumento encontrado en nuestras circunstancias, ya que la absorción intestinal de Ca, en los animales que ingieren la dieta deficiente, está próxima a triplicarse durante éstos periodos. Por tanto, pensamos que es la falta de Mg dietario la principal responsable de los mencionados incrementos.

Aunque la literatura concerniente a ésta cuestión es controvertida, nuestros resultados coinciden con los encontrados por Kessner y Epstein (1966). Recientemente han aparecido un gran número de publicaciones en las que se pone de manifiesto la existencia de interacciones entre el Ca y el Mg a nivel intestinal cuando se modifica el nivel de la dieta (Hardwick et al., 1991). Sin embargo, el mecanismo por el cual Ca y Mg interaccionan no está bien establecido. Se han propuesto gran número de mecanismos entre los que se pueden citar: competencia por un sistema transportador común (Alcock y McIntyre, 1962);cambios inducidos por el Ca en la permeabilidad de la membrana para el Mg (Leichsenring et al., 1951); y modulación por Ca de un transportador específico de Mg (Walser, 1967).

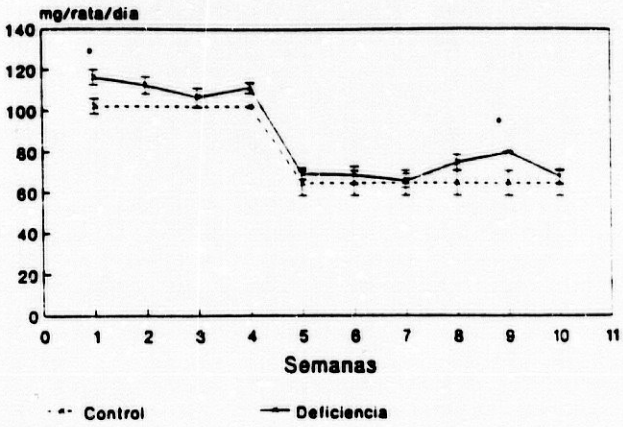
Además, tampoco podemos olvidar la existencia de una vía paracelular de gran importancia en el transporte intestinal de cationes divalentes, la cual parece estar sujeta a regulación por varios nutrientes como el Ca y Mg (Smith y McAllan, 1966). Cassidy y Tidball (1967) indicaron que la deplección luminal en Ca o Mg modificaba la permeabilidad de las uniones intercelulares. La caracterización de ésta vía permitirá conocer mejor las interrelaciones en la captación intestinal de ambos iones (Hardwick et al., 1991).

A partir de la 4ª semana los mg de Ca absorbidos disminuyen, observándose que no aparecen diferencias significativas entre animales deficientes y sus respectivos controles en la 5ª semana, para posteriormente incrementar paulatinamente, y volver a descender en el último periodo estudiado (Tabla II, Fig. 6). Esta fluctuación pensamos que puede deberse a las participaciones de varios procesos:

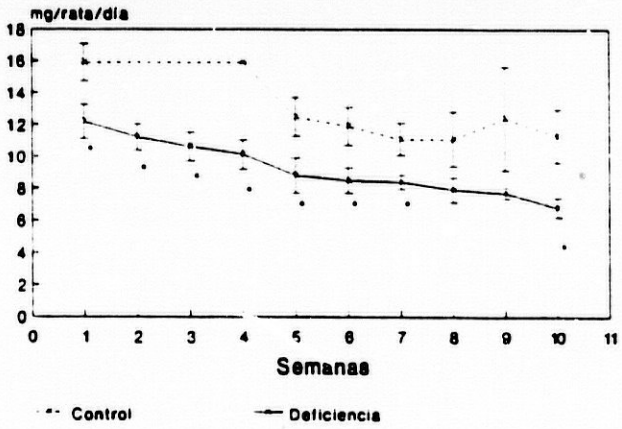
a/ Al igual que ocurre en los animales controles, la reducción de la ingesta que tiene lugar durante la 5ª semana, origina un menor aporte del catión y, en consecuencia, favorecería un descenso de su captación intestinal. Sin embargo, en los animales deficientes no ocurre como en los controles que mantienen el nivel de absorción en éste punto, sino que, pese a la menor ingesta, en ellos incrementa el transporte intestinal de Ca, hecho que podría estar relacionado con la menor ingesta de Mg y un incremento de la permeabilidad de las uniones intercelulares para el Ca.

b/ En los periodos precedentes a la caída de la ingesta, también se observan unos descensos en los niveles plasmáticos de PTH (Tabla VIII, Fig. 22), alcanzando sus valores

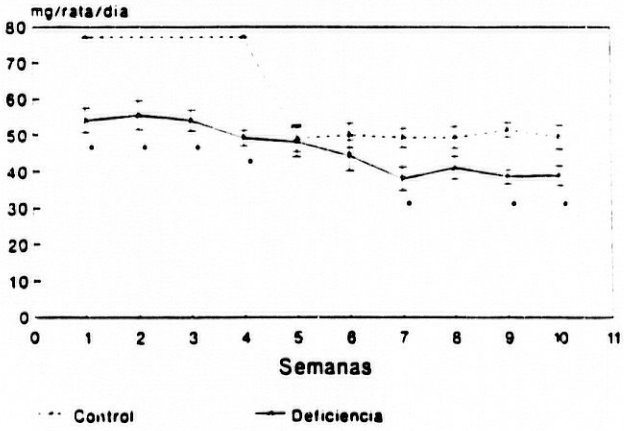
## Calcio Ingerido (Fig. 3)




## Calcio en Orina (Fig.4)




## Calcio en Heces (Fig. 5)



más bajos en el día 21 de tratamiento, momento a partir del cual incrementa lentamente hasta equipararse a los controles a los 49 días.

Es conocida la relación existente entre la PTH y la absorción intestinal de Ca, y según Hardwick et al. (1991) ésta hormona junto con el 1, 25-Dihidroxicolecalciferol son, probablemente, más importantes en la adaptación a largo plazo a los niveles dietarios de Ca y Mg, que en las fluctuaciones a corto plazo. Por ello podríamos pensar que los cambios en los niveles de PTH anteriormente descritos, pueden también favorecer el descenso en la absorción observado en la 5ª semana, así como el aumento en el transporte intestinal de Ca que se aprecia a partir de éste periodo.

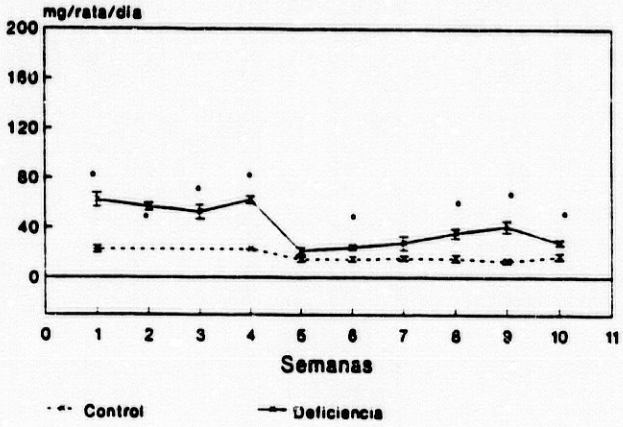
El descenso en la absorción de Ca observado en el último periodo (Tabla II, Fig. 6) parece ser consecuencia de la caída en la ingesta de alimento que tiene lugar durante éstos días y que no es completamente compensado por los mecanismos anteriormente descritos.

Los mayores valores obtenidos para el C.D.A. del Ca (Tabla II, Fig. 7) en las ratas que ingieren la dieta deficiente en Mg, son debidos a la mayor absorción de catión, de aquí que dicho índice presente cambios semejantes a los descritos para la captación intestinal del ión.

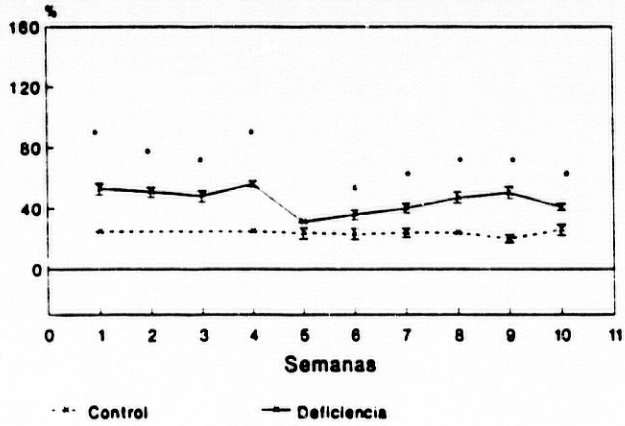
Los mg de Ca retenidos por los animales deficientes, en todos los periodos estudiados, presentan valores significativamente superiores a sus respectivos controles. Además, dicho parámetro evoluciona de un modo similar a como lo hace el C.D.A. y, por tanto, la absorción del catión.

Los altos balances obtenidos son fundamentalmente una consecuencia de la elevada captación intestinal del ión, si bien hay que indicar la leve tendencia que muestra la excreción urinaria de Ca a disminuir, a medida que avanza el periodo experimental, a pesar de la hipercalcemia mantenida desde la 5ª semana de tratamiento (Tabla II, Fig. 8). Los cambios en la excreción urinaria de Ca pensamos que están relacionados con la formación de depósitos renales de sales cálcicas provocados por la deficiencia de Mg (Goulding y Malthus, 1969; Bunce et al., 1980) (Tabla II, Fig. 5).

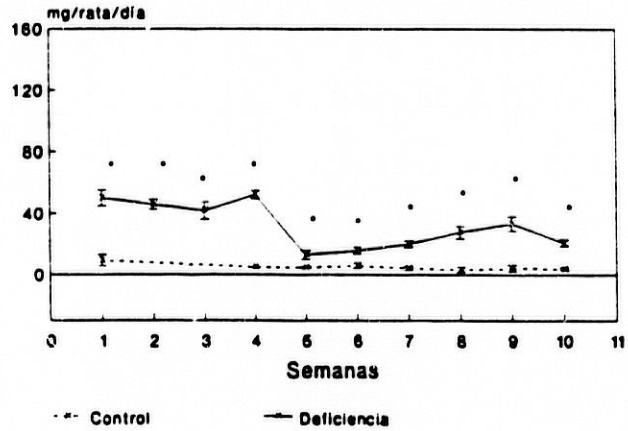
## Calcio Absorbido (Fig.6)




## C.D.A. del Calcio (Fig.7)




## Balance del Calcio (Fig.8)



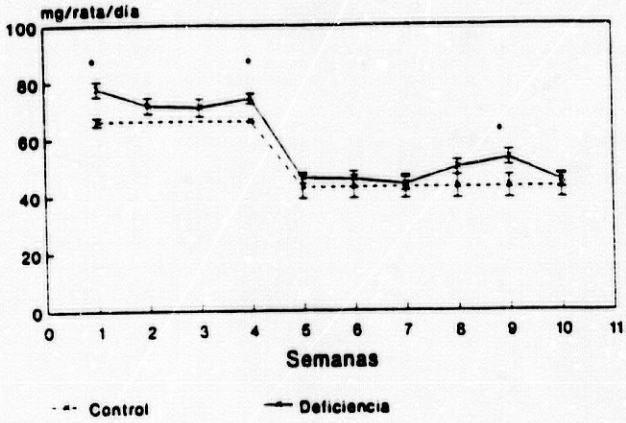
Los estudios realizados sobre interacciones intestinales entre el P y el Mg muestran resultados contradictorios. Así, diversos autores (O´Dell et al., 1960; Heaton, 1964; Greger et al., 1981) encuentran que el incremento de P dietario dá lugar a un descenso en la absorción de Mg, posiblemente debido a la formación de sales insolubles (O´Dell et al., 1960) y, al contrario, el incremento de Mg de la dieta provocaría una caída en la captación intestinal de P (Briscoe y Ragan, 1966). Sin embargo, otros investigadores no observan interacciones entre la absorción del P y la del Mg (Clarkson et al., 1967; Clark y Rivera-Cordero, 1974) o encuentran que pueden estar influenciadas por la edad (Bunce et al., 1965). Estos resultados sugieren que las interrelaciones digestivas entre estos iones son complejas y pueden depender de diversas variables, como la edad y contenido luminal, tanto como del nivel dietario (Hardwick et al., 1991).

En nuestro caso, donde el nivel de P de la dieta se mantiene dentro de los niveles considerados normales, existiendo un déficit de Mg, observamos que en general, la carencia de catión no afecta de modo significativo la absorción del anión (Tabla III, Fig. 12), siendo las fluctuaciones halladas en la mayor parte de periodos, fundamentalmente debidas a la restricción alimentaria y, en consecuencia al menor aporte del ión, provocada por la deficiencia de Mg.

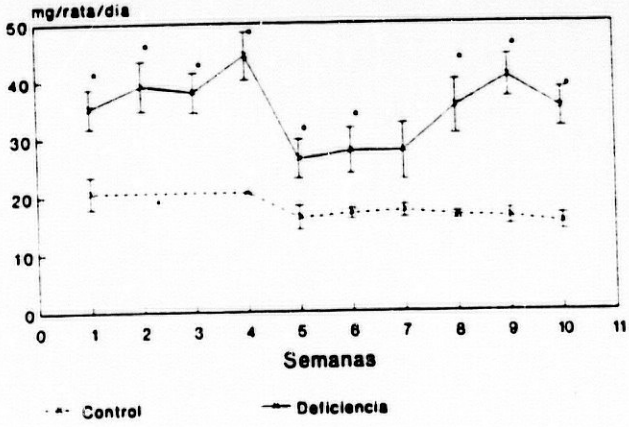
Sin embargo, en las tres últimas semanas podemos apreciar una ligera tendencia dirigida a incrementar el transporte intestinal de P, hecho que no podemos atribuir a un proceso adaptativo a bajas ingestas, ya que en los respectivos controles "pair fed" la propensión que aparece es la opuesta. Por todo ello, pensamos que ésta inclinación posiblemente sea debida a interacciones entre ambos iones y, por tanto, sea posible el proceso opuesto al descrito en la bibliografía, es decir, un incremento en la absorción de P provocado por la menor ingesta de Mg.

La absorción neta de P (C.D.A.) (Tabla III, Fig. 13) en los animales deficientes, sigue una evolución semejante a los mg absorbidos, pero en éste caso se observa que en los tres últimos periodos, éste índice alcanza valores similares a los encontrados para las primeras semanas, lo cual es debido al incremento que experimenta la absorción durante éstos días, ya que las ingestas permanecen en valores próximos a sus controles.

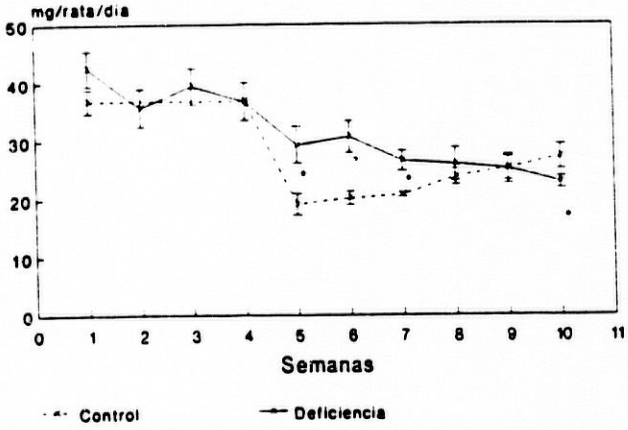
## Fósforo Ingerido (Fig. 9)



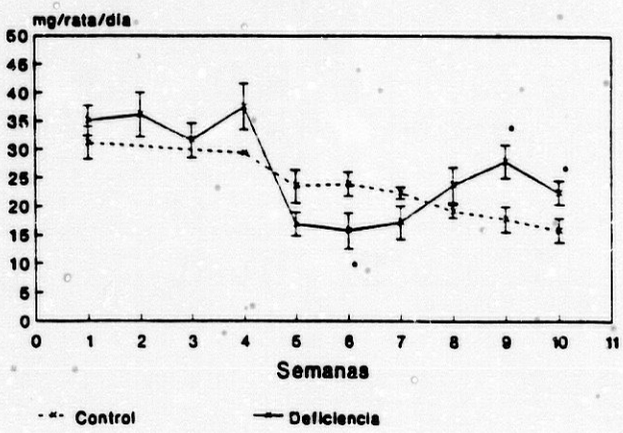

## Fósforo en Orina (Fig. 10)



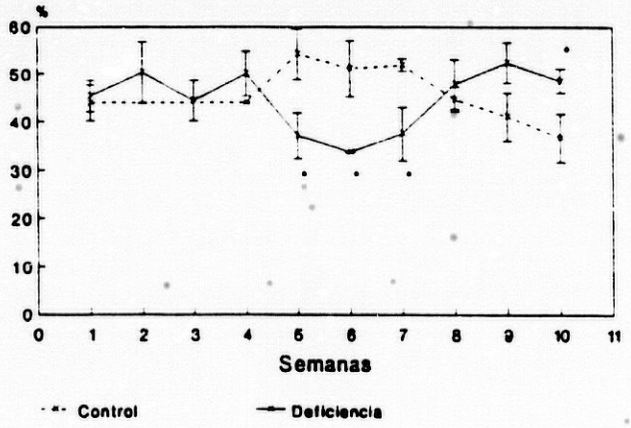

## Fósforo en Heces (Fig. 11)



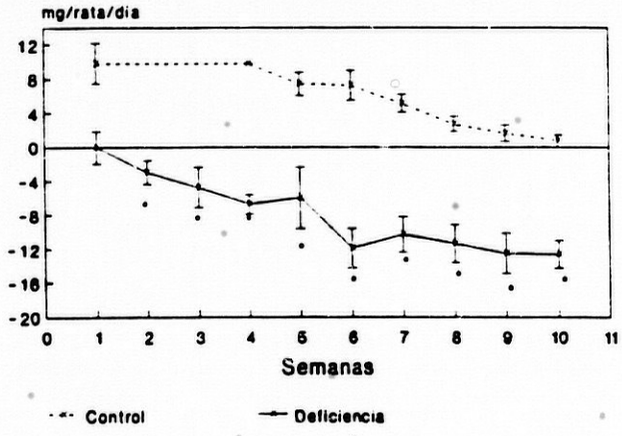
## Fósforo Absorbido (Fig. 12)




## C.D.A. del Fósforo (Fig. 13)




## Balance del Fósforo (Fig. 14)



La ingesta de una dieta deficiente en Mg dá lugar, desde los primeros días, a un balance negativo de P que tiende a incrementar a medida que avanza el periodo experimental, hecho que fundamentalmente es consecuencia de la elevada excreción urinaria del ión (Tabla III, Fig. 14), ya que las pérdidas fecales son, en la mayor parte de los casos, semejantes a los controles.

Es conocido que la regulación homeostática del metabolismo del fosfato se realiza por variaciones en la ingesta alimentaria y de la excreción renal, existiendo oscilaciones en los niveles plasmáticos de P de, aproximadamente, un 50%. Los mecanismos reguladores de los movimientos compartimentales, a diferencia de lo que ocurre con el Ca, no están bien establecidos, de ahí que el riñón adquiera un papel preponderante en el metabolismo de éste anión (Avioli, 1980).

En nuestro caso, éstas altas pérdidas urinarias parecen derivarse de procesos controlados por varios factores:

a/ Se ha comprobado que la infusión de Mg reduce transitoriamente el fosfato urinario y, al contrario, que la deplección experimental de Mg, produce fosfaturia probablemente debida a una disminución del transporte máximo (Bringhurst y Potts, 1981), teniendo presente la similitud existente entre nuestra situación y la descrita en segundo lugar, creemos que es el déficit de Mg el principal responsable del incremento en la excreción urinaria del anión encontrada a lo largo de todo el estudio.

b/ Es conocido que el nivel de fosfatos de la dieta modifica la fosfaturia. Así, la restricción de fosfato, acompañada o no de hipofosfatemia, incrementa la reabsorción del ión. En nuestras circunstancias, en las que a partir de la 4ª semana la carencia de Mg da lugar a una caída del 40% en la ingesta de fosfato aproximadamente, las pérdidas renales del anión, sin dejar de ser significativamente superiores a sus controles, también se ven afectadas de modo semejante (Tabla III, Fig. 9). Sin embargo, en los últimos periodos estudiados se aprecia un incremento en dichas pérdidas pese a que durante éstos días los animales deficientes manifestaban una clara hipofosfatemia (Tabla V, Fig. 18).

Este último hecho descrito puede encontrarse más relacionado con la hipercalcemia presente en los animales deficientes desde la 5ª semana de estudio (Tabla IV,

La ingesta de una dieta deficiente en Mg dá lugar, desde los primeros días, a un balance negativo de P que tiende a incrementar a medida que avanza el periodo experimental, hecho que fundamentalmente es consecuencia de la elevada excreción urinaria del ión (Tabla III, Fig. 14), ya que las pérdidas fecales son, en la mayor parte de los casos, semejantes a los controles.

Es conocido que la regulación homeostática del metabolismo del fosfato se realiza por variaciones en la ingesta alimentaria y de la excreción renal, existiendo oscilaciones en los niveles plasmáticos de P de, aproximadamente, un 50%. Los mecanismos reguladores de los movimientos compartimentales, a diferencia de lo que ocurre con el Ca, no están bien establecidos, de ahí que el riñón adquiera un papel preponderante en el metabolismo de éste anión (Avioli, 1980).

En nuestro caso, éstas altas pérdidas urinarias parecen derivarse de procesos controlados por varios factores:

a/ Se ha comprobado que la infusión de Mg reduce transitoriamente el fosfato urinario y, al contrario, que la deplección experimental de Mg, produce fosfaturia probablemente debida a una disminución del transporte maximo (Bringhurst y Potts, 1981), teniendo presente la similitud existente entre nuestra situación y la descrita en segundo lugar, creemos que es el déficit de Mg el principal responsable del incremento en la excreción urinaria del anión encontrada a lo largo de todo el estudio.

b/ Es conocido que el nivel de fosfatos de la dieta modifica la fosfaturia. Así, la restricción de fosfato, acompañada o no de hipofosfatemia, incrementa la reabsorción del ión. En nuestras circunstancias, en las que a partir de la 4ª semana la carencia de Mg da lugar a una caída del 40% en la ingesta de fosfato aproximadamente, las pérdidas renales del anión, sin dejar de ser significativamente superiores a sus controles, también se ven afectadas de modo semejante (Tabla III, Fig. 9). Sin embargo, en los últimos periodos estudiados se aprecia un incremento en dichas pérdidas pese a que durante éstos días los animales deficientes manifestaban una clara hipofosfatemia (Tabla V, Fig. 18).

Este último hecho descrito puede encontrarse más relacionado con la hipercalcemia presente en los animales deficientes desde la 5ª semana de estudio (Tabla IV,

Fig. 15) (Bringhurst y Potts, 1981) que con la recuperación de los niveles plasmáticos de PTH (Tabla VIII, Fig. 22) que ocurre durante éstas fechas, ya que en la rata tanto pruebas in vivo como in vitro sugieren que el Ca inhibe a la adenilciclasa renal y su respuesta a la PTH. Tanto la hipercalcemia como la PTH, según diversos autores, (DeGroot, 1981) poseen efectos fosfatúricos.

Diversos informes han puesto de manifiesto que la deficiencia de Mg en la rata, dá lugar a hipercalcemia, mientras que en el hombre y otras especies animales origina hipocalcemia, de ahí que Shils (1980) afirme que la rata no sea una especie significativa para cierta sintomatología.

Nuestros resultados coinciden con los citados informes, observando un incremento significativo de la calcemia en el día 35 de deficiencia, que tiende a aumentar a medida que avanza el periodo experimental (Tabla IV, Fig. 15).

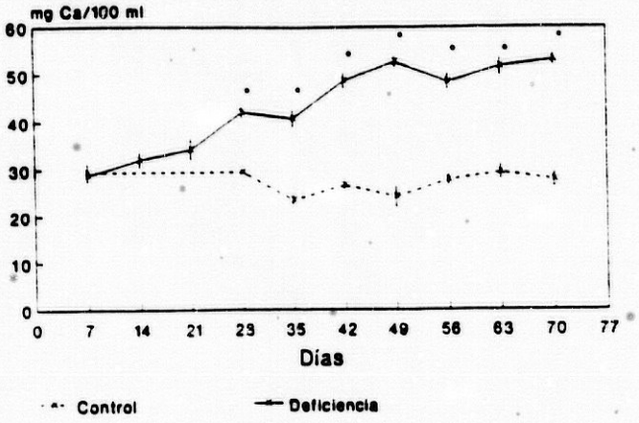
El contenido en Ca de la sangre total (Tabla IV) sigue la misma inclinación que el plasmático, sin embargo éste parámetro es más sensible, ya que las diferencias significativas se observan en el día 28.

El estudio de los cambios observados en sangre total, ponen de manifiesto que son debidos fundamentalmente a aumentos en el contenido intracelular del catión, ya que las variaciones plasmáticas por sí sólas no justifican los mencionados incrementos.

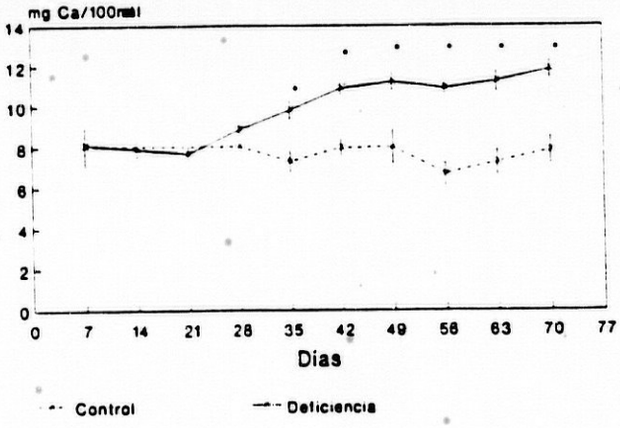
Los cambios observados en la composición lipídica de las membranas eritrocitarias en las ratas problema (Tongyai et al., 1989; Aranda et al., 1988 b) nos permite pensar que las variaciones intracelulares pueden encontrarse relacionadas con cambios en su fluidez. Además, hay que mencionar que la deficiencia de Mg no sólo cambia el contenido intracelular de Mg y Ca, sino que también se han observado deplecciones intraeritrocitarias de Zn (Planells, 1989).

Las modificaciones en el Ca circulante pueden ser una consecuencia de la alta retención del catión que, como ya se ha mencionado, deriva fundamentalmente del fuerte incremento que experimenta la absorción, más que de la disminución en la excreción

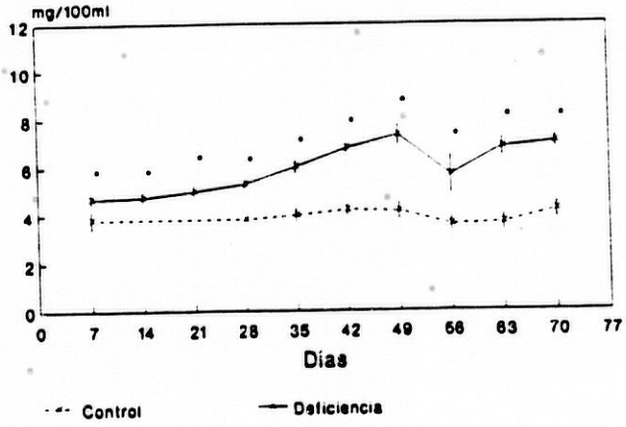
## Calcio en Sangre Total (Fig.15)




## Calcio en Plasma (Fig. 16)




## Calcio Iónico (Fig. 17)



urinaria (Tabla IV, Fig. 15). Además, en el turnover de Ca entre los diversos compartimentos y el medio interno, en nuestro caso, observamos una gran tendencia a depositárse y no a movilizarse.

Es conocido que un poco menos de la mitad del calcio circulante se encuentra en forma de iones calcio libres, y que esta fracción es la que tiene importancia fisiológica. Los cambios en el calcio iónico traen aparejados cambios en la actividad neuromuscular y en los diferentes procesos bioquímicos en los cuales el calcio tiene un importante papel.

El resto del calcio plasmático circula ligado a proteínas séricas, siendo esta unión dependiente del pH. Si el pH es ácido la unión es menor (Siggaard-Andersen et al., 1983).

También se sabe que los cambios en la concentración plasmática de proteínas pueden asociarse con anormalidades en la concentración de calcio en sangre.

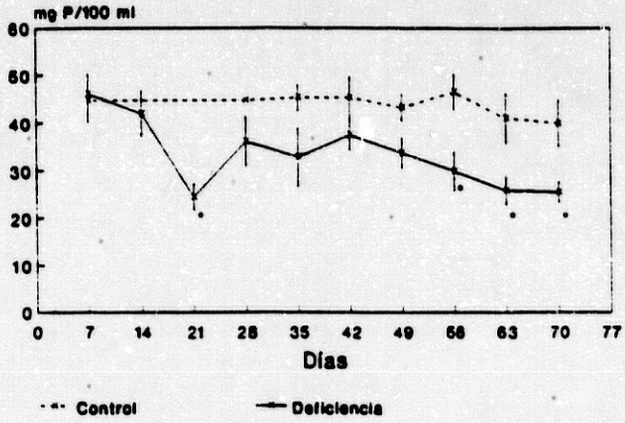
En nuestras condiciones experimentales apreciamos un descenso de los niveles de proteínas totales en plasma, desde los primeros días de ingerir la dieta deficiente (Tabla VI), junto con un posterior descenso de la concentración de calcio plasmático (Tabla IV). Es decir, observamos cambios en dos parámetros de los que depende los niveles del calcio ionizado en el plasma.

Si tenemos presente que tanto la caída de las proteínas plasmáticas como el incremento en el contenido plasmático de calcio circulante conducen a un incremento del calcio iónico, debemos pensar que la modificación observada (Tabla IV, Fig. 17) en los niveles de calcio iónico es una consecuencia de los cambios ocasionados en ambos parámetros por la ingesta de la dieta carente de Mg.

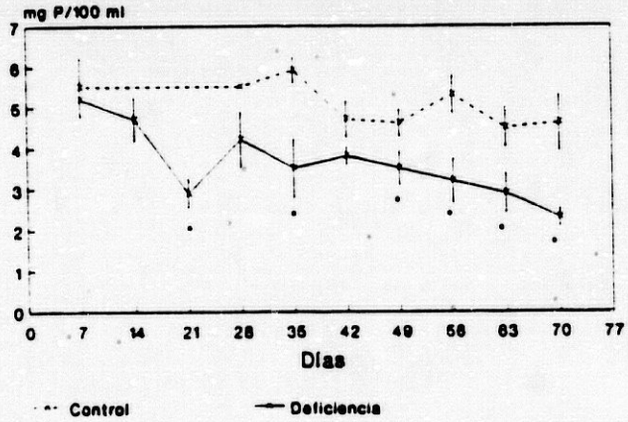
La regulación del fosfato plasmático presenta más dificultades que la del Ca, ya que el fosfato circulante no sólo se encuentra en equilibrio con el fosfato inorgánico, esquelético y celular, sino también con un elevado número de compuestos orgánicos resultantes del metabolismo celular (Avioli, 1980).

En nuestro caso, el descenso encontrado en los niveles plasmáticos de P a partir

## Fósforo en Sangre Total (Fig.18)




## Fósforo en Plasma (Fig. 19)




del día 35, podría ser una consecuencia de la elevada excreción urinaria existente desde los primeros días de experiencia (Tabla V, Fig. 19) y de la formación de fosfatos insolubles que precipitan a nivel renal (Tabla XVII, Figs. 39-41) ya que en las demás estructuras estudiadas no se observan cambios importantes en el contenido de P, a excepción del fémur, donde se aprecia una ligera pérdida de fosfatos, incapaz de normalizar los valores séricos del anión.

La hipofosfatemia asociada con fosfaturia e hipercalcemia en ratas deficientes en Mg, ha sido descrita por varios autores (McIntyre y Boss, 1963). Sin embargo, en los ratones deficientes, aparece hiperfosfatemia e hipocalcemia (Alcock y Shils, 1974).

El descenso en los niveles de proteínas plasmáticas (Tabla VI, Fig. 20)

encontrados en las ratas que ingieren la dieta deficiente, podría deberse a alteraciones en la síntesis proteica como consecuencia de la deplección intracelular.

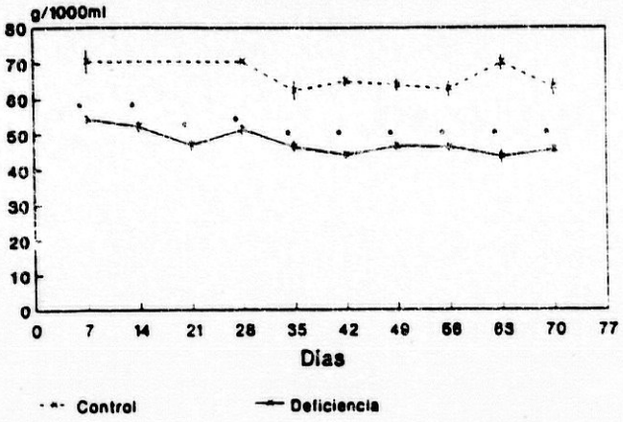
Según Günter (1986), en las células con deplección de Mg las funciones metabólicas, Mg-dependientes, son inhibidas en el siguiente orden: glicolisis, síntesis de RNA y DNA, respiración y síntesis proteica, siendo ésta última la función afectada que presenta mayor sensibilidad.

Además, la caída de la ingesta de alimento anteriormente comentada, agrava ligeramente ésta situación desde los 35 días de deficiencia. Este último efecto parece debido únicamente a la restricción alimentaria, como lo pone de manifiesto el que ocurra de manera similar en los animales "*pair fed*" (Tabla I, Fig. 2).

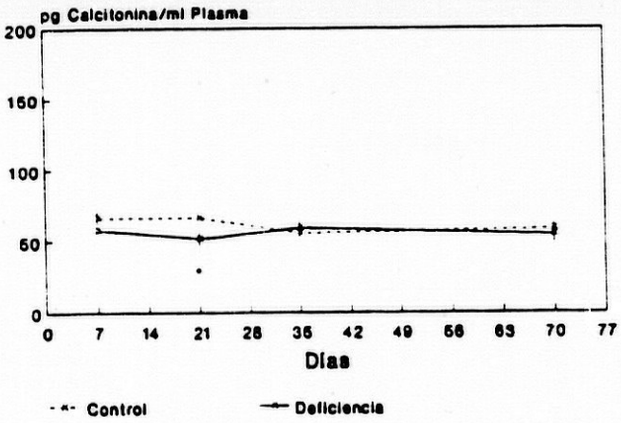
Es conocido que los grandes cambios de Ca sérico provocan un aumento en la secreción de Calcitonina (CT) por parte de las células C tiroideas. Esto proporciona un segundo mecanismo de retroalimentación hormonal para controlar la calcemia que, al contrario de lo que ocurre con la PTH, actúa principalmente como un regulador en breve plazo y tiene poco efecto a largo plazo (Linder, 1988). En relación al efecto de otros cationes divalentes sobre la secreción de ésta hormona, datos in vitro muestran que se necesitan concentraciones sumamente elevadas de Mg para producir cambios en la secreción de CT y que no se ven variaciones cuando el Mg se modifica dentro de límites fisiológicos (Pont, 1981). Sin embargo, otros autores (Anast et al., 1975), mostraron que la infusión de Mg disminuye la CT plasmática en pacientes con carcinoma medular de tiroides y que, a la inversa, la carencia de Mg provoca un aumento en los niveles séricos de CT sin modificaciones en la calcemia (Anast et al., 1975).

En nuestras condiciones experimentales, en las que encontramos a partir del día 35 de experiencia una hipercalcemia, (Tabla IV, Fig. 15) junto con hipomagnesemia (Lerma, 1989) y unos niveles mantenidos de CT, pensamos que las modificaciones en los niveles de Ca y Mg no han tenido la suficiente entidad como para variar la secreción y/o síntesis de la hormona ya que la calcemia, aunque aumentada, se encuentra en niveles que poco repercuten sobre la secreción de CT (Linder, 1988) (Tabla VII, Fig. 21).

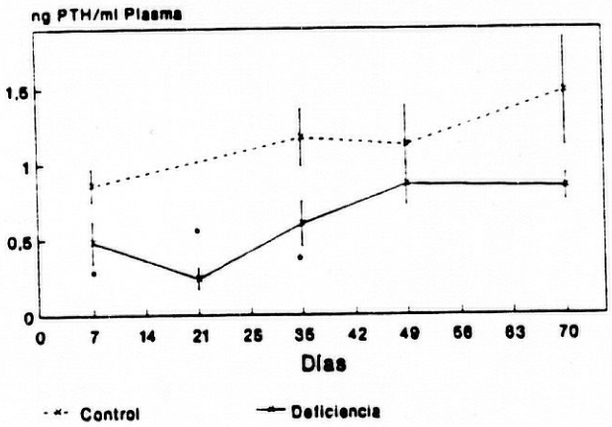
## Proteinas Plasmaticas (Fig. 20)




## Calcitonina Plasmática (Fig. 21)




## PTH Plasmática (Fig. 22)



Es conocida la influencia de las variaciones extracelulares de Ca y Mg sobre la liberación de PTH, de modo que los incrementos en las concentraciones de ambos iones suprimen la secreción de dicha hormona. Sin embargo, los efectos de éstos cationes no son equipotentes, indicándose que el Ca es de 2.5 a 3 veces más potente que el Mg (Brown et al., 1984).

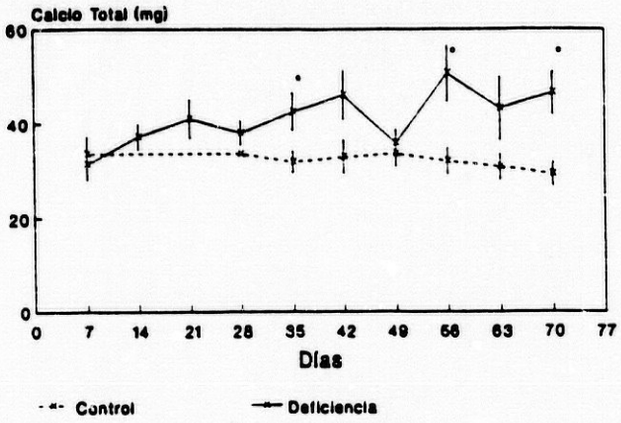
En nuestros resultados se observa, en las ratas que ingieren la dieta carente, un descenso en los niveles plasmáticos de PTH durante los primeros 21 días, momento en el cual, tanto los niveles de Ca como de Mg plasmáticos totales, no presentan cambios significativos. Sin embargo, sí se aprecia en ésta época un claro aumento del Ca ionizado, que pensamos puede ser el responsable de éstos cambios, ya que es conocido que el Ca iónico es uno de los principales estímulos para la secreción de PTH (Tablas IV y VII, Figs. 17 y 22).

A partir de éste momento incrementa la secreción de la hormona, llegándose a igualar los niveles plasmáticos de PTH con los de sus respectivos controles a los 49 días, manteniéndose así hasta el final del estudio, resultados que coinciden en parte con los de Anast y Forte (1983). Este aumento en la secreción de PTH parece ser una consecuencia de la caída del Mg circulante, observándose durante esta etapa que los descensos descritos constituyen un estímulo capaz de secretar la hormona, pese a la inhibición derivada del incremento en la concentración del Ca ionizado.

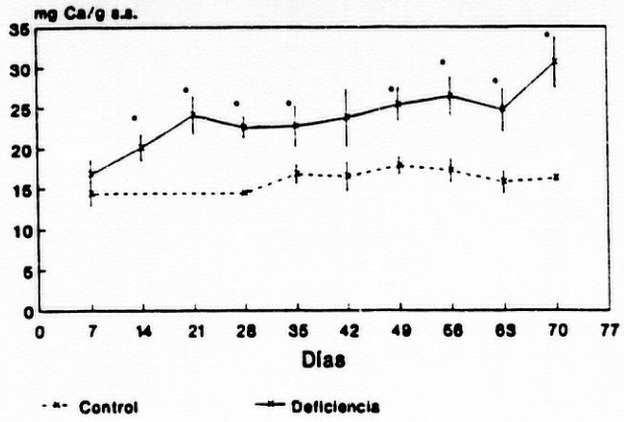
Sin embargo, este hecho parece tener ciertas limitaciones, ya que el nivel sanguíneo de Mg sigue descendiendo (Lerma et al., 1991) mientras que los de PTH se estabilizan a partir de la 7ª semana, como ya se ha mencionado.

Dada la dificultad de disecar correctamente todos y cada uno de los músculos del cuerpo, hemos escogido como representativo de la masa muscular total, al ***Longissimus dorsi***, el cual ha sido utilizado con éste fín por varios autores (Plimpton y Teague, 1972; Boling et al., 1973; López-Jurado et al., 1987; Lerma, 1989). Además, el estudio en la rata de las variaciones morfológicas en diversos tipos de alteraciones, por ejemplo en las atrofias, indican que los músculos del tronco son más sensibles que los de las extremidades inferiores (Wechsler, 1966; López-Jurado, 1984; Aranda, 1984; Lerma, 1989).

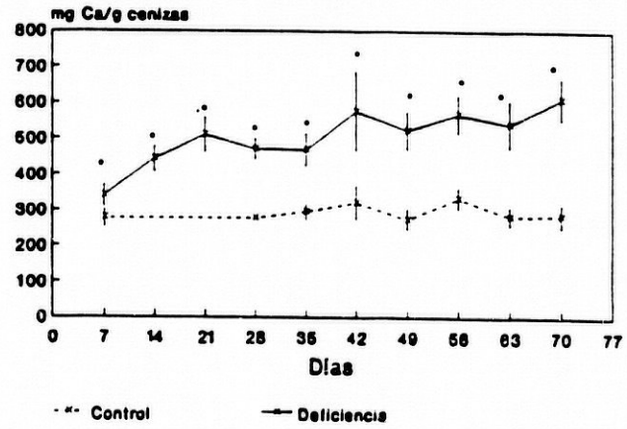
## Calcio en Músculo (Fig. 23)



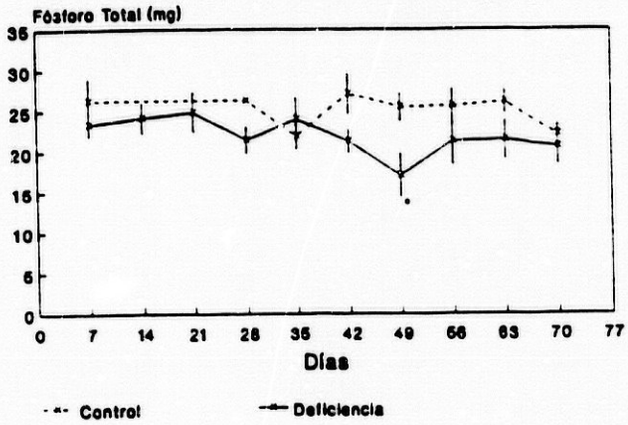

## Calcio en Músculo (Fig. 24)



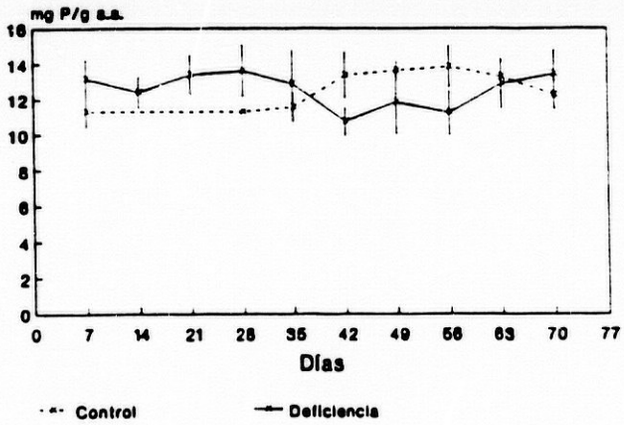

## Calcio en Músculo (Fig. 25)



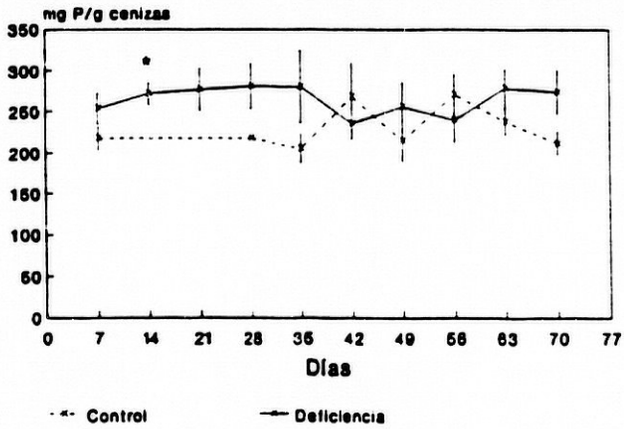
## Fósforo en Músculo (Fig. 26)




## Fosforo en Múscuio (Fig. 27)




## Fósforo en Músculo (Fig. 28)



Diversos trabajos realizados en nuestro Departamento (Aranda et al., 1987; Lerma, 1989; Planells, 1989, 1990) han puesto de manifiesto la importancia que presentan los tejidos blandos, y, concretamente el músculo, en la homeostasis del Ca, P, Mg y Zn, siendo a veces más sensible a los cambios plasmáticos que otros compartimentos clásicamente reguladores, como por ejemplo el hueso.

En nuestros resultados observamos que el contenido de Ca del músculo (Tabla X , Figs. 23-25) aumenta significativamente desde la primera semana de ingerir los animales la dieta deficiente, coincidiendo con el incremento, también significativo, en la absorción y retención (Tabla II, Fig.6-8 ) del ión comentada anteriormente. Estas variaciones musculares tienen lugar antes de que aparezca la hipercalcemia (Tabla IV, Fig.15) y vuelven a indicarnos la sensibilidad del compartimento muscular a cambios digestivos y metabólicos a efectos de regulación homeostática del catión.

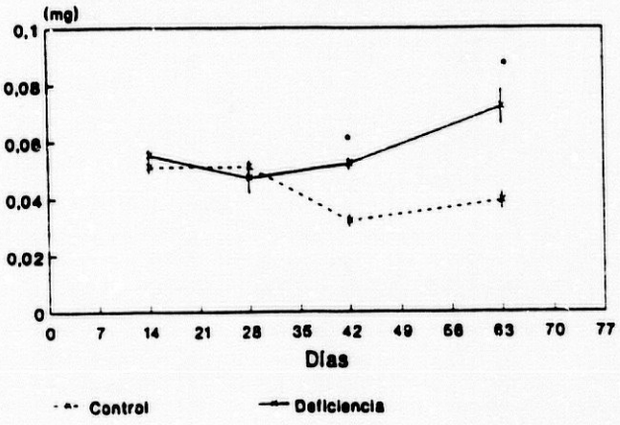
A partir del día 35 de experiencia, en el que existe una pérdida de Mg muscular (Lerma, 1989), coincidiendo con una disminución en el contenido total de minerales (Tabla IX), el nivel de Ca continúa aumentando progresivamente hasta el final del periodo experimental.

La pérdida de Mg ha podido ir acompañada de movimientos en otros iones distintos del Ca y P, ya que el contenido del *Longissimus dorsi* de éste último (Tabla XI, Figs. 26-28) no se ve modificado por la deficiencia de Mg a pesar de la hipofosfatemia. Este hecho apoya lo ya comentado anteriormente sobre que la regulación de los niveles de fosfato plasmático se produce a nivel de ingesta y sobre todo por la excreción urinaria del anión.

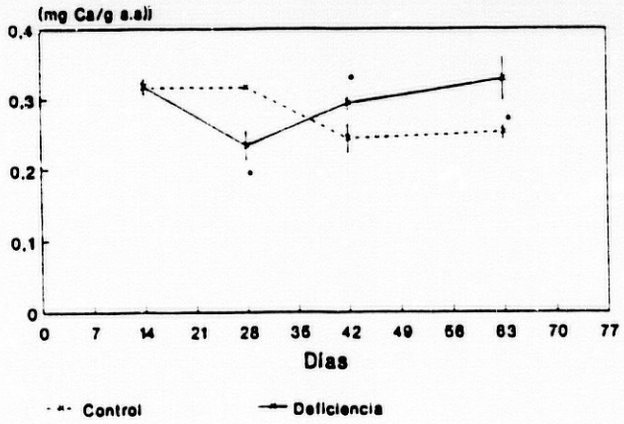
En relación a las pérdidas de Mg muscular y los movimientos de otros iones, diversos autores, (Jones et al., 1969; Flink, 1985) encuentran que durante la deficiencia de Mg el contenido muscular del catión varía directamente con el contenido de potasio en hombre, ratas y cobayas.

Según algunos autores (Fischer y Giroux, 1984), la deficiencia de Mg juega un papel importante en la etiología de las enfermedades cardiovasculares, ya que puede dar

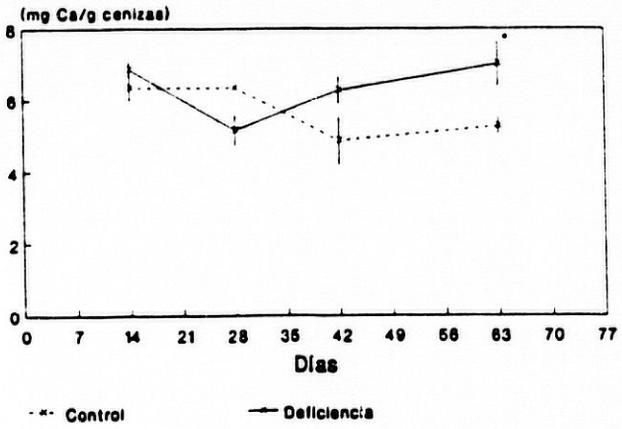
## Calcio Total Corazón (Fig.29)



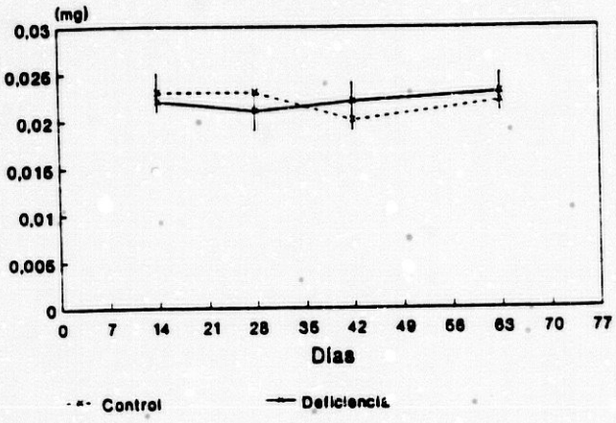

## Calcio en Corazón (Fig.30)



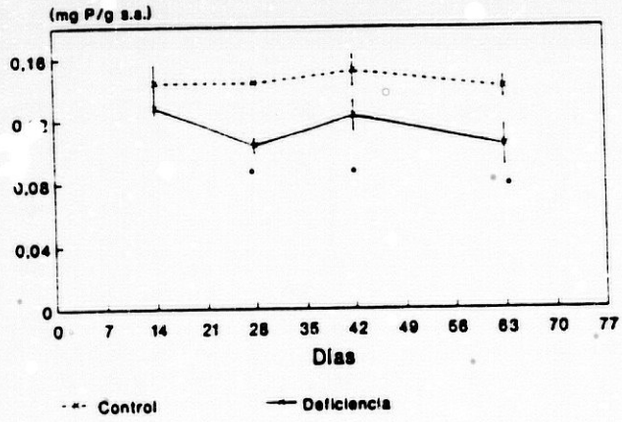

## Calcio en Corazón (Fig.31)



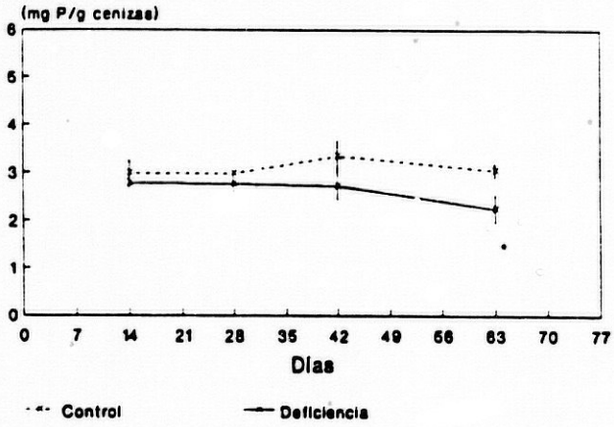
## Fósforo Total Corazón (Fig.32)




## Fósforo en Corazón (Fig.33)




## Fósforo en Corazón (Fig.34)



lugar a cambios en las concentraciones de sodio y calcio en el corazón. El incremento en la relación Ca/Mg en el músculo cardíaco puede producir un incremento de la tensión del miocardio y de la respuesta contráctil de las arterias coronarias (Shine, 1979; Altura, 1979), lo cual podría conducir a un espasmo de la arteria coronaria, resultando en isquemia y arritmia.

Fischer y Giroux (1984) también sugieren que el incremento en la concentración de sodio del miocardio, indica que la deficiencia de Mg puede haber alterado el sistema de transporte de sodio hacia el exterior de las células.

En una publicación posterior, estos mismos autores (Fischer y Giroux, 1987) encuentran que la deficiencia de Mg disminuye la actividad de la ATPasa $Na^+$-$K^+$ en el corazón, lo cual daría lugar a un incremento del $Na^+$ intracelular, que resultaría en cambios en el potencial de membrana y podría contribuir a la aparición de arritmias asociadas a la deficiencia del catión.

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por estos (Fischer y Giroux, 1984) y otros autores (Welsh y Weaver, 1988), en el sentido de que apreciamos un incremento significativo del contenido en Ca del corazón, al compararlos con sus respectivos controles, tanto cuando se expresa por g de tejido seco como por g de cenizas (Tabla XIII, Figs. 29-31).

Este incremento del Ca en el miocardio nos pone de manifiesto que el músculo cardíaco participa, junto con el músculo esquelético, en el control de la homeostasis del catión, ya que estos depósitos podrían ser una consecuencia de la hipercalcemia que aparece, prácticamente, en estos mismos días.

Sin embargo, esta no debe ser la única causa por la que ocurre dicho fenómeno, ya que Welsh y Weaver (1988) ponen de manifiesto que en animales deficientes en Mg sometidos a regímenes con dietas bajas en Ca, lo cual impide la aparición de la hipercalcemia, la calcificación del miocardio sigue produciéndose.

Todo esto conduce a pensar que sin menospreciar la participación de éste órgano

en el control de la homeostasis, el incremento del contenido de Ca en el corazón también debe encontrarse influenciado, de manera directa, por la pérdida de Mg de dicho tejido. Es decir, por la existencia de interacciones entre ambos iones a nivel de las células del miocardio.

Los movimientos de fósforo cardíaco apreciados en los días de deficiencia controlados, ponen de manifiesto que la ingesta de una dieta carente de Mg da lugar a una disminución significativa de la concentración de fósforo en el corazón (Tabla XIV, Figs. 32-34). Resultados que no coinciden con los encontrados por Fischer y Giroux (1984), quienes no observan cambios en este parámetro, tras seis semanas de deficiencia.

Esta salida del anión, se puede pensar que podría estar dirigida a mantener la fosfatemia que presenta cierta tendencia a caer en estas fechas. Sin embargo, el hecho de que no se observen movimientos de fosfato en el músculo esquelético durante todo el periodo experimental, nos conduce a creer que la participación de este órgano en el mantenimiento de la homeostasis del anión debe ser poco relevante.

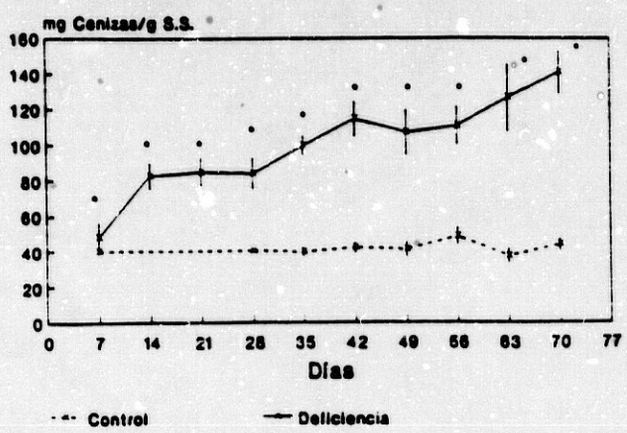
Por todo ello, dicha pérdida debe encontrarse más correlacionada con la deplección de Mg y la calcificación celular del músculo cardíaco.

Es conocido que el Mg incrementa la solubilidad del oxalato cálcico, ejerciendo un fino control en la formación de cristales de éste compuesto debido a la mayor solubilidad del oxalato de Mg (Desmars y Tawashi, 1973; Lerma, 1989).

Bunce y King (1978), pusieron de manifiesto en animales de experimentación, que la deficiencia de Mg dá lugar a la aparición de depósitos de fosfato y oxalato cálcico en los túbulos renales.

Por otra parte, Johansson et al. (1980), Lux et al. (1981) y Lerma (1989), indican que la inhibición en la formación de cristales de Ca parece depender más del balance entre Mg y Ca que de las cantidades absolutas de ambos iones, asociándose un bajo valor en la relación Mg/Ca a un incremento en el riesgo de formación de cálculos renales.

## Cenizas en riñón (Fig.35)



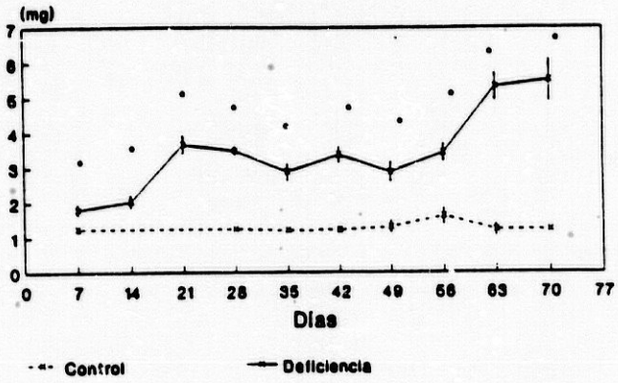

Nuestros resultados muestran un incremento significativo en el contenido de minerales totales/g de tejido seco desde los 14 días de experiencia (Tabla XV, Fig. 35), además, dichas variaciones tienden a ser mayores a medida que avanza el periodo experimental.

Los mencionados cambios son debidos fundamentalmente a la formación de fosfato y oxalato cálcico que se depositan en los túbulos renales, como lo pone de manifiesto el incremento en el contenido de Ca y fosfato en el riñón (Tablas XVI y XVII, Figs. 36-41). Sin embargo, éstos no son los únicos iones que se depositan. En trabajos anteriores, hemos puesto de manifiesto la existencia de un aumento en el contenido renal de Zn en los animales deficientes (Planells et al., 1990).

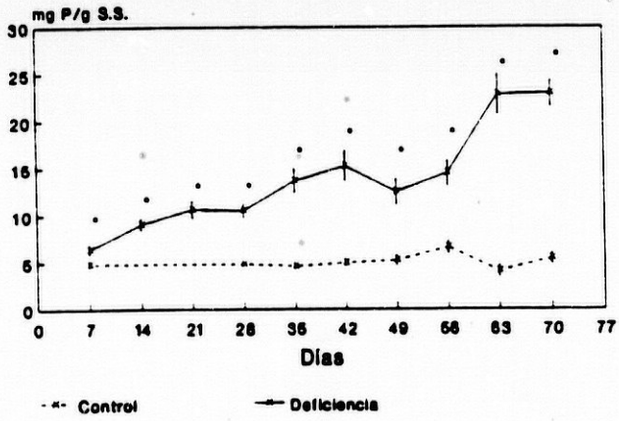
La aparición de éstos depósitos puede deberse a la participación de múltiples factores derivados de la carencia del catión entre los que se encuentran la hipercalcemia, disminución en la reabsorción tubular de fosfatos y menor excreción urinaria de Mg (Lerma et al., 1991).

En nuestras circunstancias experimentales, pensamos que la formación de los cálculos renales se encuentra más relacionada con los incrementos en la concentración de Ca y fosfato en el filtrado renal, ocasionados por los dos primeros procesos mencionados, que por los cambios en el Mg urinario, ya que hasta la 6ª semana no se observan descensos significativos de dichos parámetros (Lerma et al., 1991). Sin embargo, en el hombre, donde la deficiencia de Mg cursa con hipocalcemia, la aparición de cristales que ocurre en pocos

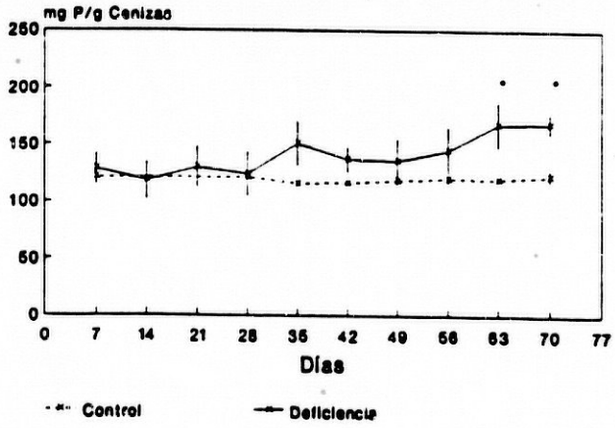
## Fósforo Total Riñón
(Fig. 39)




## Fósforo en Riñón (Fig.40)




## Fósforo en Riñón (Fig.41)



días se asocia a la hipocitraturia a la que dá lugar la deplección de Mg (Rudman et al., 1980). El citrato como el Mg tienden a conservar el Ca para que no precipite en orina.

Creemos que, en nuestro caso, los cambios en la concentración urinaria de citrato, podría ser otro de los procesos que pueden participar en la formación de cálculos renales.

El aumento en la concentración de minerales en el tejido renal debe de ser la responsable del incremento que se observa en el contenido en H2O en dicho órgano, dirigido a compensar los cambios de presión osmótica que originaría dicha retención. Además, podría encontrarse impedida la libre circulación del líquido filtrado como consecuencia de procesos obstructivos.

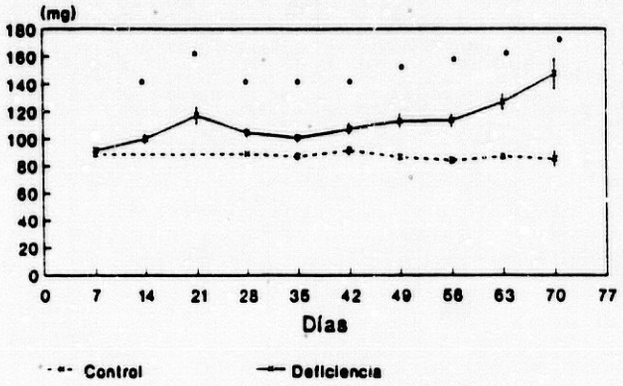
El contenido en minerales totales, Ca y P del hueso, globalmente no se modifica por efecto de la ingesta de una dieta deficiente en Mg durante 70 días (Tablas XVIII, XIX y XX, Figs. 42-47).

Aranda et al. (1987) pusieron de manifiesto en experiencias de 30 días de duración, que mientras que disminuía el contenido en Mg del fémur no se modificaba el contenido en Ca. Lerma et al. (1991), en experiencias de 70 días encuentran que las movilizaciones de Mg tenían lugar durante todo el periodo experimental, no siendo acompañadas de cambios en el contenido total de minerales. Estos hechos, junto a nuestros resultados, nos hacen pensar que la deficiencia de Mg sólo afecta al contenido de éste catión y no al resto de componentes del hueso.

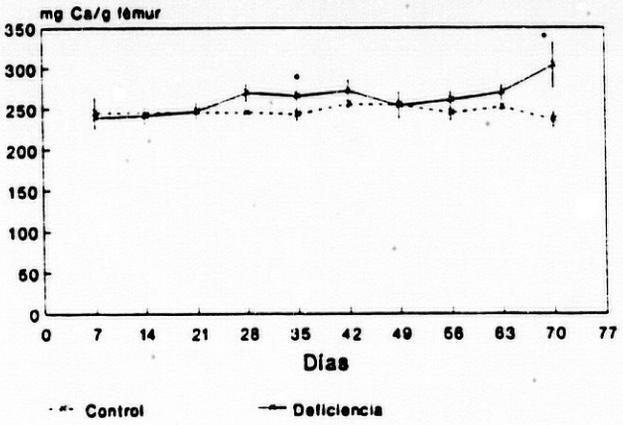
En nuestro estudio encontramos un aumento en la absorción de Ca junto con un fuerte incremento en la retención (Tabla II, Fig. 6) del catión reflejada sobre todo en la calcemia, (Tabla IV, Fig. 15), riñón (Figs. 36-38) y músculo (Figs. 23-25). Estos datos nos indican que, en éstas circunstancias, la participación del compartimento óseo en la homeostasis del catión es poco relevante.

Por otro lado, otros autores (Welsh y Weaver, 1988), han señalado la importancia que tiene el contenido en Ca de la dieta ingerida por animales deficientes en Mg

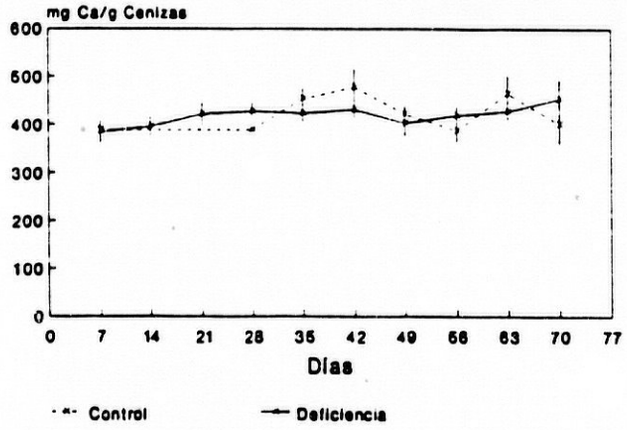
## Calcio Total Fémur
(Fig. 42)



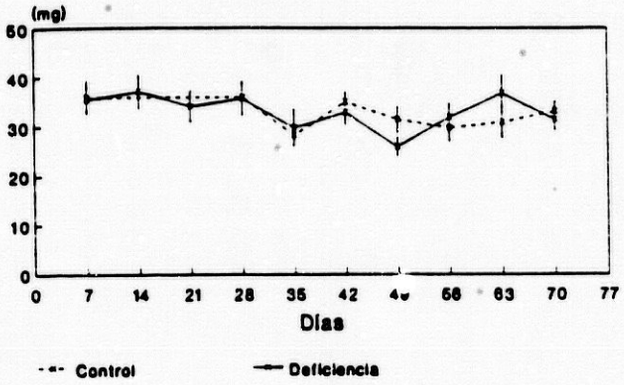

## Calcio en Fémur (Fig.43)



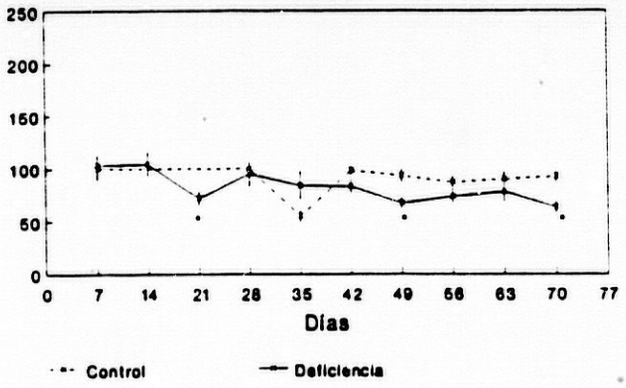

## Calcio en Fémur (Fig.44)



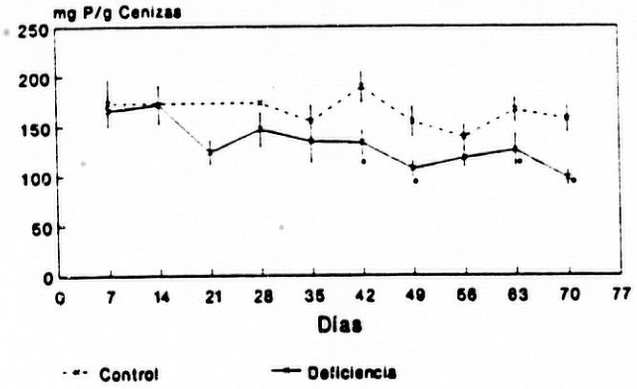
## Fósforo Total Fémur
(Fig.45)




## mg Fósforo/g Fémur
(Fig.46)




## Fósforo en Fémur
(Fig. 47)



para mantener la homeostasis de Ca durante la deplección de Mg. Estos autores sólo encontraban movilizaciones óseas de Ca y Mg dirigidas a restablecer la hipocalcemia provocada por dietas con bajo contenido en Ca.

Estos mismos autores hallaron disminuciones en los niveles de 1, 25-DHCC sin alteración en la PTH, a pesar de la hipercalcemia mantenida. En éste sentido, hemos de indicar, que el nivel de Ca de la dieta utilizada por nosotros, es del 0.6% y, por tanto cubre perfectamente los requerimientos de éste catión para ratas adultas.

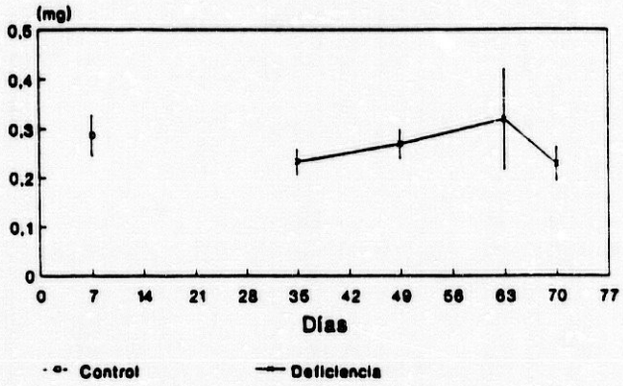
Es conocido que la deficiencia de Mg produce hiperexcitabilidad, alteraciones del comportamiento (Kantak, 1988) y muerte precedida por convulsiones generalizadas (Hunt, 1973).

Algunos investigadores han indicado una posible relación entre estos síntomas y un descenso en la concentración de Mg en el fluido cerebroespinal (Chutkow, 1974; Belknap et al., 1978; Chutkow y Tyce, 1979), lo cual produce disturbios en neurotransmisores, neuromoduladores (Rapin et al., 1983; Poenaru et al., 1984) y receptores (Stanton et al., 1987; Nakanishi et al., 1989; Stone et al., 1990).

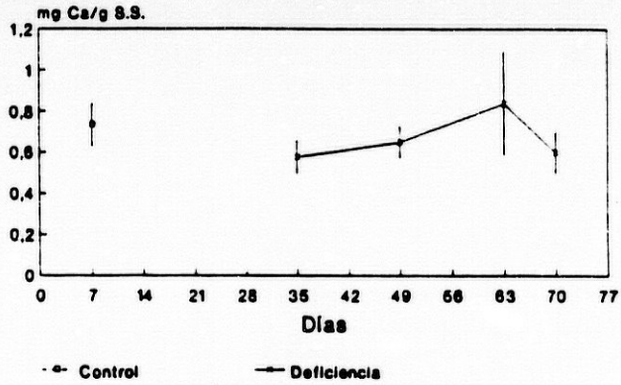
Recientemente, Cox et al. (1991) han relacionado los bajos niveles de magnesio en los glóbulos rojos con el síndrome de fatiga crónica, poniendo de manifiesto que el tratamiento con Mg mejora el estado emocional de los pacientes. Posteriormente estos resultados han sido confirmados, en parte, por Depoortere et al. (1991) al observar que la deficiencia de Mg daba lugar a cambios en el sueño.

En nuestro estudio encontramos signos de hiperexcitabilidad que a veces culminan en convulsiones generalizadas y muerte, sin embargo, no existen variaciones ni en el contenido de Mg (Lerma et al., 1991), ni en el de Ca y P. Estos resultados coinciden con los descritos por otros autores (Woodward y Reed, 1969; Sharma, 1975) y pueden ser debidos a que la barrera hematoencefálica es relativamente impermeable al Mg y otros iones como Ca y P y a que las concentraciones de estos minerales se encuentran, dentro del fluido cerebroespinal, perfectamente reguladas (Seelig, 1983).

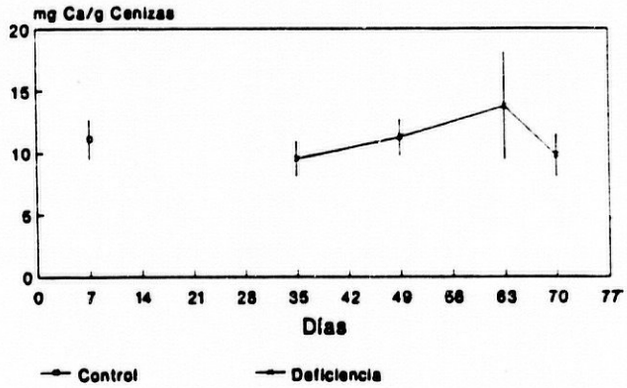
## Calcio Total Cerebro
(Fig.48)



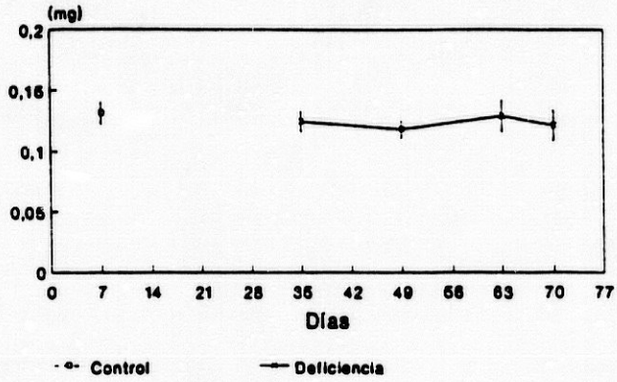

## Calcio en Cerebro
(Fig. 49)



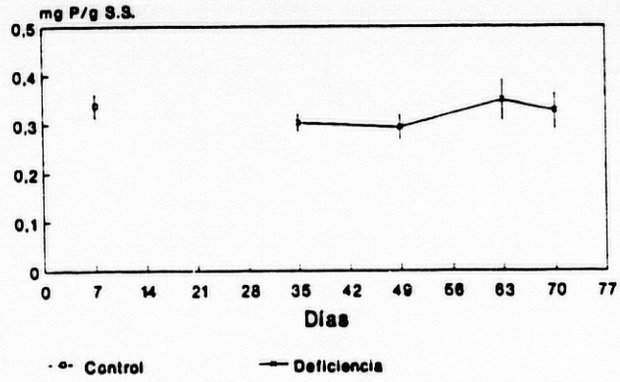

## Calcio en Cerebro
(Fig. 50)



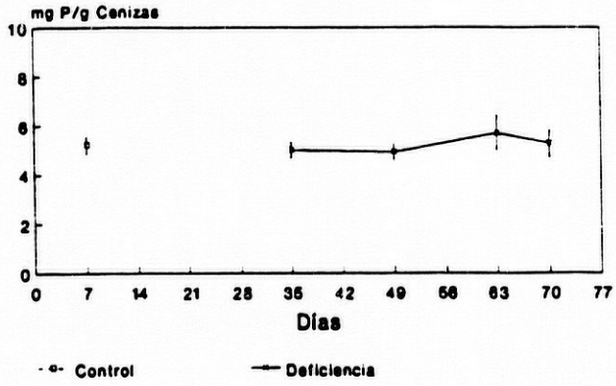
## Fósforo Total Cerebro
(Fig. 51)




## Fósforo en Cerebro
(Fig. 52)




## Fósforo en Cerebro
(Fig. 53)



# 6. CONCLUSIONES

## 6. CONCLUSIONES

**1ª Conclusión:**

La ingesta de una dieta deficiente en Mg da lugar a un rápido incremento en la absorción de Ca, puesto de manifiesto en nuestras condiciones experimentales a los 7 días de tratamiento. Sin embargo, la carencia del catión, sólo mejora la absorción de fósforo en los últimos periodos estudiados.

**2ª Conclusión:**

En las ratas deficientes en Mg, los altos niveles de Ca circulante no impiden que las bajas concentraciones de Mg sanguíneo estimulen la secreción de Parathormona.

**3ª Conclusión:**

La liberación de Calcitonina no se vé modificada por los cambios en el Mg, Ca y Fósforo séricos, ocasionados por la ingesta de una dieta deficiente en Mg.

**4ª Conclusión:**

En la rata, la carencia de magnesio dá lugar a un aumento de los depósitos de Ca tanto en el músculo esquelético como en el cardíaco. Sin embargo, la concentración muscular de fósforo sólo se vé afectado en el ~~esquelético~~ cardíaco y de modo opuesto a como lo hace el calcio.

**5ª Conclusión:**

En la rata deficiente en magnesio, el tejido óseo sólo muestra cierta sensibilidad a los cambios plasmáticos de fósforo, por lo que su participación en el control homeostático de ambos iones, en estas circunstancias, parece ser poco relevante.

**6ª Conclusión:**

En nuestras condiciones experimentales, los niveles cerebrales de calcio y fósforo no se ven afectados por la ingesta durante 70 días de una dieta parcialmente desprovista de Mg.

# 7. BIBLIOGRAFIA

## 7. BIBLIOGRAFIA.


ACHILLES, W. y Ulshofer, B. The effect of magnesium on the crystal growth rate of calcium oxalate in human urine. Mag-Bull. 1985;3:114-119.

ALCOCK, N. y McIntyre, I. Interrelation between calcium and magnesium absorption. Clin. Sci. 1962;22:185-193.

ALCOCK, N.W. y Shils, M.E. Serum immunoglobulin G in the magnesium-depleted rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1974;145:855-858.

ALDOR, T.A. y Moore, E.W. Magnesium absorption by everted sacs of rat intestine and colon. Gastroenterology. 1970;59:745-753.

ALFREY , A.C., Miller, N.L. y Butkus, D. Evaluation of body magnesium stores. J.Lab. Clin. 1974(a);84:153-162.

ALFREY, A.C., Miller, N.L. y Trow, R. Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. J. Clin. Invest. 1974(b);54:1074-1081.

ALLEYNE, G.A. Some features of infantile malnutrition in Jamaica. West Indiand. Med. J. 1970;19:32-36.

ALTURA, B.M. Sudden- death ischemic heart disease and dirtary magnesium intake: is the target site coronary vascular smooth muscle? Med. Hypot. 1979;5:843-848.

ALTURA, B.M. y Altura, B.T. Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles: relationship to some vascular diseases. Fed. Proc. 1981;40:2672-2679.

ALTURA, B.M. y Altura, B.T. Interrelations of Mg and K on blood vessels-aspects in view of hypertension. Magnesium. 1984;3:175-194.

ALTURA, B.M., Altura, B.T., Gebrewold, A., Ising, H. y Günter, T. Magnesium deficiency and hipertension: correlation between magnesium-deficient diets and microcirculatory changes in situ. Science. 1984;223:1315-17.

ANAST, C.S., David, L., Winnacker, J., Glass, R., Baskin, W., Brubaker, L. y Burns, T. Serum calcitonine lowering effect of magnesium in patients with medullary carcinome of the thyroid. J. Clin. Invest. 1975;56:1614-1621.

ANAST, C.S. y Forte, L.F. Parathyroid function and magnesium depletion in the rat. Endocrinology. 1983;113:184-189.

ANAST, C.S. y Gardner, D.W. Magnesium metabolism. Pathophysiology of calcium, phosphorus and magnesium. In: Bronner, F. y Coburn, J. (ed.): Disorders of mineral metabolism. Acad. Press, New York, 1979, vol.3, pp 423-522.

ANAST, C., Kenney, R., Volk, G. y Adamson, L. Studies of active transport of calcium magnesium and sulfate by the small intestine J. Pedriatr. 1964;65:1106-1110.

ANAST, C.S., Winnacker, J.L., Forte, L.R., Burns, T.W. Impaired release of parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. J.Clin Endocrinol. Metab. 1976;42:707-711.

ANDERSON, T.W., Hewitt, D., Neri, L.C., Schireiber, G. y Talbot, F. Water hardness and magnesium in heart muscle. Lancet. 1975;2:1390-1394.

ARANDA, P. Aspectos nutricionales y metabólicos del calcio, fosfato y magnesio en ratas durante la gestación e influencia del acetato de hidrocortisona. Tesis Doctoral. Fac. Farmacia. Univ. Granada. 1984.

ARANDA, P., Lerma, A. y Llopis, J. Cambios en la estructura lipídica de la membrana de eritrocito durante la deficiencia de Mg. XXIII Congreso Nacional de SECF. Puerto de la Cruz. 1988(b).

ARANDA, P., Lopez-Jurado, M., LLopis, J., Mataix, F.J. y Urbano, G. Nutritive utilization of Ca and Mg in Mg-deficient rats: a recovery study. J.Nutr. Sci. Vitaminol. 1987;33:451-459.

ARANDA, P., López Frías, M., López-Jurado, M., Llopis, J., Mataix, F.J., Rivero, M. y Urbano, G. Recovery study in Mg-deficient rats given an onganic source of Mg. Ann. Nutr. Metab. 1990;34:244-251.

ARANDA, P., López Frías, M., López-Jurado, M., Llopis, J., Rivero, M. y Urbano, G. Nutritional availability of magnesium and calcium in magnesium-sipplemented diets. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1988(a);35:81-90.

AVIOLI, L.A. The genesis of the hypomagnesemic-parathyroid hormone-resistant bone disease syndrome. In: Cantin, M. y Seelig, M.S. (ed.). Magnesium in Health and disease, MTP Press, Lancaster, U.K., 1980, pp 331-334.

BAILLY, C., Roinel, N. y Amiel, C. PTH-like glucagon stimulation of Ca and Mg reabsorption in Henle´s loop of the rat. Am. J. Physiol. 1984;246:F205-F212.

BARNES, B.A., Cope, O. y Harrison, T. Magnesium conservation in the human being on low magnesium diet. J. Clin. Invest. 1958;37:430-440.

BATTIFORA, H., Einsenstein, R., Laing, G.H. y McCreary, P. The kidney in experimental magnesium deprivation. A morphologic and biochemical study. Amer. J. Pathol. 1966;48:421-426.

BEHAR, J. Effect of calcium on magnesium absorption. Am. J. Physiol. 1975;227:334-340.

BELKNAP, J.K., Berg, J.H., Ondrusek, G. y Waddingham, S. Barbiturate withdrawal on magnesium deficiency in mice. Psychopharmacology (Berlin) 1978;59:299-303.

BOLING, J.A., Bradley, N.W., Aly, D.H. y Cross, D.L. Continuous and non-continuous feeding of thyroprotein to finishing stress. J. Anim. Sci. 1973;37:588-590.

BOOTH, C.C., Barbouris, N. y Hanna, S. Diarrhoea due to intestinal malabsorption. Proc. Roy. Soc. Med. 1963;56:1068-1070.

BORDEN, T.A. y Lyon, E.S. The effects of magnesium and pH on experimental calcium oxalate stone disease. Invest. Urol. 1969;6:412-415.

BOYD, J.C., Sugg, N.K. y Bruns, D.E. Relationship of serum potassium and magnesium to cardiac arrhytmias in coronary care unit patients, abstracted. Ann. Clin. Lab. Sci. 1983;13:334-335.

BRANNAN, P.G., Vergne-Marini, P., Pak, C.Y.C., Hull, A.R. y Fordtran, J.S. Magnesium absorption in the human small intestine: results in normal subjects, patients with chronic renal disease. J.Clin. Invest. 1976;57:1412-1418.

BREIBART, S., Lee, J.S., McCoord, A. y Forbes, G.B. Relation of age to radiomagnesium exchange in bone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960;105:361-363.

BRICKMAN, A.S., Hartenbower, D.L., Norman, A.W. y Coburn, J.W. Action of 1,25-dihydroxy and 1, alpha-hydroxyvitamin D on magnesium metabolism in man. Clin. Res. 1975;23:315A (abs.).

BRINGHURST, F.R. y Potts, J.T. Distribución, recambio y acciones metabólicas del calcio, y del fosfato. En: Endocrinología, L.J. De Groot y col. (eds.). Panamericana, Buenos Aires, 1981. vol. II, pp. 739-787.

BRISCOE, A.M. y Ragan, C. Effect of magnesium on calcium metabolism in man. Am. J. Clin. Nutr. 1966;19:296-306.

BROWN, E.M., Thatcher, J.G., Watson, E.J. y Leombruno, R. Extracellular calcium potentiates the inhibitory effects of magnesium on parathyroid function in dispersed bovine parathyroid cells. Metabolism. 1984;33:171-176.

BUCKLE, R.M., Care, A.D., Cooper, C.W. y Giterlman, H.J. The influence of plasma magnesium concenytration on parathyroid hormone secretion. J. Endocr. 1968;42:529-534.

BUNCE, G.E. y King, G.A. Isolation and partial characterization of kidney stone matrix

induced by magnesium deficiency in the rat. Exp. Mol. Pathol. 1978;28:322-325.

BUNCE, G.E., Saake , R.G., y Mullins, J. The morphology and phatlogenesis of magnesium deficiency-induced nephrocalcinosis. Expte. Mol. Pathol. 1980;33:203-210.

BUNCE, G.F., Sauberlich, H.E., Reeves, P.G., Oba, T.S. Dietary phosphorus and magnesium deficiency in the rat. J. Nutr. 1965;86:406-413.

BUTLER, A.M. Diabetic coma. N. Engl. J. Med. 1950;234:648-656.

CADDELL, J.L. y Goddard, D.R. Studies in protein-calorie malnutrition. N. Engl. J. Med. 1967;276:533-540.

CARNEY, S.L., Wong, N.L.M., Quamme, G.A. y Dirks, J.H. Effect of magnesium deficiency on renal magnesium and calcium transport in the rat. J. Clin. Invest. 1980;65:180-188.

CARPENTER, T.O., Carnes, D.L., Anast, C.S. Effect of magnesium depletion on metabolism of 25-OH-vitamin D in rats. 1987;253:106-113.

CASSIDY, M.M. y Tidball, C.S. Cellular mechanism of intestinal permeability: alterations produced by chelation depletion. J. Cell. Biol. 1967;32:685-698.

CHOLST, I.N., Steinberg, S.F., Tropper, P.J., Fox, H.E., Segre, G.V. y Bilezikian, J.P. The influence of hypomagnesemia on serum calcium and PTH levels in human subjects. N. Engl. J. Med. 1984; 310:1221-1225.

CHOU, H., Wasserman, R. y Schwartz, R. Effect of magnesium deficiency on intestinal calcium transport in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1978;159:171-175.

CHUTKOW, J.G. Metabolism of magncsium in central nervous system. Relation between concentrations of magnesium in cerebrospinal fluid and brain in magnesium deficiency. Neurology. 1974;24:780-787.

CHUTKOW, J.G. y Grabow, J.D. Clinical and chemical correlations in magnesium-deprivation encephalopathy of young rats. Amer.J. Physiol. 1972;223 (6):1407-1414.

CHUTKOW, J.G. y Tyce, J.H. Brain norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine in magnesium-deprivation encephalopathy in rats. J. Neural. Transm. 1979;44:297-302.

CLARK, I. Effects of magnesium ions on calcium and phosphorus metabolism. Am. J. Physiol. 1968;214:348-356.

CLARK, I. y Rivera-Cordero, F. Effect of endogenous parathyroid hormone on calcium, magnesium and phosphorus metabolism in rat II. Alterations in dietary phosphate. Endocrinology. 1974;95:360-369.

CLARKSON, E.M., Warren, R.L., McDonald, S.J. y DeWardener, H.E. The effect of a high intake of calcium on magnesium metabolism in normal subjects and patients with chronic renal failure. Clin. Sci. 1967;32:11-18.

COMITTEE on Dietary Allowances. Recommended Dietary Allowances, 10th Edition. Food and Nutrition Board, National Research Council, National Academy Press, Washington, D.C. 1989.

COX, M.I., Campbell, M.J. y Dowson, D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. Lancet. 1991;337:757-760.

CRUIKSHANK, D.P., Pitkin, R.M., Reynolds, W.A., Williams, G.A. y Hargis, G.K. Effects of magnesium sulfate treatment on perinetal calcium metabolism. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979;134:243-249.

DEGROOT, L.J. Endocrinología. In: Grune y Stratton (ed), New York, vol. II, 1981.

DEPARTAMENTO de Sanidad y consumo: Encuesta Nutricional. Vitoria, Servicio Central de Publicaciones, Gobierno Vasco, 1990.

DEPOORTERE, H., Françon, D., Léonardon, J., Llopis, J. y Benavides, J. Magnesium-deficient diet and sleep-wakefulness cycle in rats. Sleep Research. 1991;20A:303.

DESMARS, J.F. y Tawashi,R. Disolution and growth of calcium oxalate monohydrate. I. Effect of magnesium and pH. Biochim. Biophys. Acta. 1973;313:256-261.

DIRKS, J.H. Study of Mg excretion: Influence of tiazide on Mg status. Kidney Intl. 1983;23:771-777.

DONOVAN, E.F. y Tsang, R.C. Neonatal hypermagnesemia: effect on parathyroid hormone and calcium homeostasis. The Pediatrics. Febrero. 1980.

DRENICK, E.J. The influence of ingestion of calcium and other soap-forming substances on fecal fat. Gastroenterology. 1969;41:242-244.

DUARTE, C.G. Effects of ethacrynic acid and furosemide on urinary calcium, phosphate and magnesium. Metabolism. 1968;17:867-876.

DURLACH, J., Rayssiguier, Y. y Laguitton, A. Le besoin en magnesium et son apport dans la ration. Med. Nutr. 1980;16:15-21.

DYCKNER, T. Serum magnesium in acute myocardial infarction. Acta Med. Scand. 1980;207:59-66.

DYCKNER, T. y Wester, P.O. Effect of magnesium on blood pressure. Br. Med. J. 1983;286:1847-1849.

ELWOOD, P.C. y Sweetnam, P.M., Beasley, W.H. y Jones, D. Magnesium and calcium in the myocardium: cause of death and area differences. Lancet. 1980;II:720-722.

EWALD, V., Gebre-Medhin, M. y Tuvemo, T. Hypomagnesemia in diabetic children. Acta Pediatr. Scand. 1983;72:367-371.

FAO/OMS. Necesidades en proteínas. Reunión sobre Nutrición. N°37. Roma, 1966.

FISCHER, P.W.F. y Giroux, A. Effect of magnesium deficiency on mineral excretion and concentration in rat serum, heart and kidney. Nutr. Res. 1984;4:51-57.

FISCHER, P.W.F. y Giroux, A. Effects of dietary magnesium on sodium- potasium pump action in the heart of rats. J. Nutr. 1987;117:2091-2095.

FISHER, P.W.F., Giroux, A., L´abbe, M.R. y Nera, E.A. The effects of moderate magnesium deficiency in the rat. Nutr. Rep. Intern. 1981;24:993-1000.

FISKE, C.H. y Subbarow, R. The colorimetric determination of phosphorus. J.Biol. Chem. 1925;66:375-400.

FLEISH, H. Inhibitors and promotors of stone formation. Kidney Int. 1978;13:361-364.

FLINK, E.B. Magnesium deficiency in human subjects: a personal historical perspective. J. A. Coll. Nutr.. 1985;4:17-31.

FLINK, E.B. Magnesium deficiency in alcoholism. Alcohol clin. Exp. Res. Dec. 1986;10:590-594.

FLINK, E.B., Stutzman, F., Anderson, A.R., Konig, T y Fraser, R. Magnesium deficiency after administration and after chronic alcoholism complicates by delirium tremens. J. Lab. Clin. Med. 1954; 43:169-183.

FORSTER, A., Stalder, R., Bloch, A. y Suter, P. The value of serum magnesium. Estimations in the diagnosis of acute perioperative myocardial infarction after coronary artery surgery. J. Cardiovasc. Surg. 1981;22:163-165.

FREITAG, J.J., Martin, K., Conrades, M., Bellorin-Font, E., Teitelbaum, S., Klahr, S. y Slatopolsky, E. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. J. Clin. Invest. 1979;64:1238-1245.

NY, 1977, pp 639-657.

HAHN, N., Paschen, K. y Haller, J. Serum levels of copper, iron, magnesium, calcium and zinc in women with a normal menstrual cycle, under treatment with oral hormonal contraceptives and in pregnancy. Arch. Ginecol. 1972;213:176-186.

HALLSON, P.C., Rose, G.A. y Sulaiman, S. Magnesium reduces calcium oxalate cristal formation in human whole urine Clin. Sci. 1982;62:17-21.

HAMMARSTEN, G. On calcium oxalate and its solubility in the presence of inorganic salts with special reference to the ocurrence of oxaluria. C.R. Lab. Carlsberg. 1929;17:1- 6.

HANNA, S. Influence of large doses of vitamin D on magnesium metabolism in rats. Metabolism. 1961;10:734-743.

HARDWICK, L.L., Jones, N., Brautbar, N. y Lee, D.B.N. Magnesium absorption: Mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. J. Nutr. 1991;121:13-23.

HASSELBACH, W., Fassold, E. y Migala, A. Calcium and magnesium binding sites in muscle. Fed. Proc. 1981;40:2647-2661.

HEATON, F.W. Magnesium metabolism in surgical patients. Clin. Chim. Acta. 1964;9:327-333.

HEATON, F.W. The kidney and magnesium homeostasis. Ann. NY Acad. Sci. 1969;162:775-785.

HENDRIX, J.Z., Alcock, N.W. y Archibald, R.M. Competition between calcium, strontium and magnesium for absorption in the isolated rat intestine. Clin. Chem. 1963;734-744.

HERRMAN, P.G., Lacefield, W.B. y Crowe, V.G. Effect of ionic calcium and magnesium on human platelet aggregation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1970;135:1001-1003.

HODGKINSON, A., Marshall, D.H. y Nordin, B.E.C. Vitamin D and magnesium absorption in man. Clin. Sci. 1979;57:121- 123.

HUANG, Q., Gebrewold, A., Altura, B.T. y Altura, B.M. Magnesium ions prevent phencyclidine-induced cerebrospasms and rupture of cerebral microvessels: direct in-vivo microcirculatory studies on the rat brain. Neuroscience letters. 1990;113:115-119.

HULTER, H.N. y Peterson, J.C. Renal and systemic magnesium metabolism during chronic continous PTH infusion in normal subjects. Metabolism. 1984;33:662-666.

HUNT, B.J. Ocurrence and etiology of convulsions in the magnesium deprived rat. Symp. Int. Deficit Magnesique Pathol. Hum.; in Durlach, J. Soc. Gen. Miner. Vittel, France, 1973, 1st., pp 139-143.

ITOKAWA, Y., Tanaka, C. y Kimura, M. Effect of thiamine on serotonin levels in magnesium-deficient animals. Metab. Clin. Exp. 1972;21:375-379.

JIMENEZ i Cruz, A. Hábitos alimentarios y consumo de alimentos en Cataluña. Generalitat de Catalunya. Dpt. de Sanidad y Seguretat Social. Barcelona, 1988.

JOGERSEN, F.S. The urinary excretion and serum concentration of calcium, magnesium, sodium and phosphate in male patients with recurring renal stone formation. Scand. J. Urol. Nephrol. 1975;9:243-247.

JOHANNESSON, A.J. y Raisz, L.G. Effects of low medium magnesium concentration on bone resorption in response to parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in organ culture. Endocrinology. 1983; 113:2294-22-98.

JOHANSSON, G. Magnesium in kidney stone disease: phathogenesis and treatment. Mag-Bull. 1986;8:244-248.

JOHANSSON, G., Backman, V., Danielson, B.G., Ljunghall, S. y Wlkstrom, B. Magnesium metabolism in renal stone disease. Invest. Urol. 1980;18:93-96.

JONES, J.E., Desper, P.C., Shanes, S.R. y Flink, E.B. Magnesium metabolism in hypotiroidism and hyperthyroidism. J. Clin. Invest. 1969;45:891-894.

JONES, J.E., Schwartz, R. y Krook, L. Calcium homeostasis and bone pathology in magnesium deficient rats. Calcif. Tissue Int. 1980;31:231-248.

KANTAK, K.M. Magnesium deficiency alters agressive behavior and catecholamine function. Behav. Neurosci. 1988;102(2):304-311.

KARBACH, V. Magnesium transport across colon ascendens of the rat. Digest. Dis. Sci. 1989; 34:1825-1832.

KARBACH, V.,y Ewe, K. Calcium and magnesium transport and influence of 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Digestion. 1987;37:35-39.

KARPPANEN, H. Ischemic heart disease. An epidemiological perspective with special reference to electrolytes. Drugs. 1984;suppl.1:17-27.

KAUP, S.M., Behling, A.R., Choquete, L. y Greger, J.L. Calcium and magnesium utilization in rats: effect of dietary butterfat and calcium and of age. 1990;120:266- 273.

KESSNER, D. y Epstein, F. Effect of magnesium deficiency on gastrointestinal transfer of calcium. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966;122:721-725.

KRAWITT, E.L. Effect of dietary magnesium deficiency on calcium transport by the rat small intestine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1972;141:569-572.

KREJS, G.J., Nicar, M.J., Zerwekh, J.E., Norman, D.A., Kane, M.G. y Pak, C.Y.C. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D on calcium and magnesium absorption in the healthy human jejunum and ileum. Am. J. Med. 1983;75:973-976.

KRUSE, H.D., Orent, E.R., McCollum, E.V. Studies on magnesium deficiency in animals. I. Symptomatology resulting from magnesium deprivation. J. Biol. Chem.

1932;96:519-539.

LAKSHMANAN, F.L., Rao, R.B., Kim, W.W. y Kelsey, J.L. Magnesium intakes: balances and blood levels of adults consuming self-selected diets. Am. J. Clin. Nutr. 1984;40:1380-1389.

LeGRIMELEC, C., Roinel, N. y Morel, F. Simultaneous Mg, Ca, P, K, Na y Cl analysis in rat tubular fluid. I. During perfusion of either insulin or ferrocyanide. Pfluegers. Arch. 1973;340:181-196.

LEICHSENRING, J.M., Norris, L.M. y Lamison, S.A. Magnesium metabolism in college women: observations on the effect of calcium and phosphorus intake levels. J. Nutr. 1951;45:477-485.

LEONI, V., Fabiani, L. y Tichiarelli, L. Water hardness and vascular mortality rate in Abruzzo, Italy. Arch. Environ. Health. 1985;40:274-278.

LERMA, A. Estudio evolutivo de la deficiencia de Mg en la rata. Tesina de Licenciatura. 1989.

LERMA, A., Planells, E., Aranda, P. y Llopis, J. Evolution of magnesium deficiency in rats. 1991. En prensa.

LESKOVAR, P., Hartung, R., Siebert, A. y Wellnhofer, E. Magnesium und seine relation zum ionisierten und zum gesamtcalcium in harn rezidivierender steinpatienten und gesunder kontrollpersonen. Urologe a. 1980;19:214-219.

LEVI, J., Massry, S.G., Coburn, J.W., Llach, F. y Kleeman, C.R. Hypocalcemia in magnesium-depleted dogs: evidence for reduced resposiveness to parathyroid hormone and relative failure of parathyroid gland function. Metabolism. 1974;23:323-329.

LEVINE, B.S., Brautbar, N., Walling, M.W., Lee, D.B.N. y Coburn, J. Effects of vitamin D and diet magnesium on magnesium metabolism. Am. J. Physiol. 1980;239:E515-E523.

LEVINE, B.S. y Coburn, J.W. Magnesium, the mimic antagonist of calcium. N. Engl. J. Med. 1984; 310:1253- 1255.

LI, M.K., Blacklock, N.J. y Garside, J. Effects of magnesium on calcium oxalate crystallization. J. Urol. 1985;133:123-128.

LIFSHITZ, F., Harrison, H.C. y Harrison, H.E. Response to vitamin D of magnesium-deficient rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1967;125:472-476.

LIM, P. y Jacob, E. Magnesium deficiency in patients on long-term diuretic therapy for health failure. Br. Med. J. 1972;620-622.

LINDER, M.C. Nutrición y metabolismo de los elementos mayoritarios. En: Linder, M.C. (ed) Nutrición. Aspectos Bioquímicos, metabólicos y Clínicos. California, USA, 1988, pp 169-188.

LINDER, G.C., Hansen, J.D.L. y Karabus, C.D. The metabolism of magnesium and other inorganic cations and of nitrogen in acute kwashiorkor. Pedriatr. 1963;31:522-568.

LJUNGHALL, S., Backman, V., Danielson, B.G., Johansson, G. Jung, B., Kallsen, R., Wibell, L. y Walinder, O. Mechanisms of hypercalciuria in recurrent renal stone formers. Scand. J. Urol. Nephrol., suppl. 1977;41:77-81.

LOPEZ-JURADO, M. Evolución de la utilización nutritiva de la proteína en ratas y su repercusión sobre el desarrollo fetal, durante la gestación normal y con tratamiento de acetato de hidrocortisona. Tesis Doctoral. Fac. Farmacia. Univ. Granada. 1984

LOPEZ-JURADO, M., Aranda, P., Montellano, M.A. y Urbano, G. Study content of the longisimus dorsi muscle during gestation in the rat. Influence of the hydrocortisone acetate. Die Nahrung. 1987;31:133-143.

LUOMA, H., Aromaa, A., Helminen, S., Murtomaa, H., Kiviluoto, L., Punsar, S. y

Kunkt, P. Risk of miocardial infarction in finnish men in relation to fluoride, magnesium and calcium concentration in drinking water. Acta Med. Scand. 1983; 213:171-176.

LUX, B., Braun, J., May, P. y Meier, H. Ausscheidung von citrat, calcium and magnesium bei harnsteinbildern. Fortsch. Urol. Nephrol. 1981;17:92-96.

MAHAFFEE, D.D., Cooper, C.W., Ramp, W.K. y Ontjes, D.A. Magnesium promotes both parathyroid hormone secretion and adenosine 3´-5´-Monophosphate production in rat parathyroid tissues and reverses the inhibitory effects of calcium and adenylate cyclase. Endocrinology. 1982;110:487-495.

MAIN, A.N.H., Morgan, R.J., Russel, R.I., Hall, M.J. y McKenzie, J.F. Mg deficiency on chronic inflammatory bowel disease and requirements during intravenous nutrition. J. Parenteral Enteral Nutr. 1981;5:15-19.

MANTHEY, J., Stoeppler, M., Morgenatern, W., NÜssel, E., Opherk, D., Weintraub, A., Wesch, H. y Kübler, W. Magnesium and trace metals. Risk factors for coronary heart disease? Circulation. 1981;64:722-729.

MARIER, J.R. Role of environmental magnesium in cardiovascular diseases. Magnesium. 1982;1:266-276.

MARTIN, H.E. Clinical magnesium deficiency. Ann. NY. Acad. Sci. 1969;162:891-895.

MASSINI, P., Kässer,-Glanzmann, R. y Lüvscher, E.F. Movement of calcium ions and their role in activation of platelet. Thromb. Haemost. 1978;40:212-218.

McCAFFREY, C. y Quamme, G.A. Effects of thyroid status on renal calcium and magnesium handling. Can. J. Comp. Med. 1984; 48:51-57.

McINTOSH, T.K., Vink, R., Yamakami, I. y Faden, A.I. Magnesium protects against neurological deficit after brain injury. Brain Res. 1989;482:252-260.

McINTYRE, I., Boss, S. y Troughton, V.A. Parathyroid hormone and magnesium homeostasis. Nature. 1963;1058-1060.

McINTYRE, I., Hanna, S.SD., Booth, C.C. y Reed, A.E. Intracellular magnesium deficiency in man. Clin. Sci. 1961;20:297-305.

McINTYRE, I. y Robinson, C.J. Magnesium and the gut: experimental and clinical observations. Ann. Ny. Acad. Sci. 1969;162:865-873.

McMANUS, J. y Heaton, F.W. The influence of magnesium on calcium release from bone in vitro. Biochim. Biophys. Acta. 1969;215:360-365.

McMANUS, J., Heaton, F.W. y Lucas, P.W. A decreased response to parathyroid hormone in magnesium deficiency. J.Endocrinol. 1971;49:253-258.

MILAZZO, S.C., Ahern, M.J. y Cleland, L.G. Effects of renal diseases on urinary excretion in man. J. Rheumatol. 1981;8:767-771.

MILLA, P.J., Agett, P.J., Wolff, O.H. y Harries, J.T. Studies in primary hypomagnesaemia: evidence for defective carrier-mediated small intestinal transport of magnesium. Gut. 1979;20:1028-1033.

MIRAVET, L., Ayigbede, O., Carre, M., Rayssiguier, Y. y Larvor, P. Lack of vitamin D action on serum calcium in magnesium-deficient rats. In: Cantin y Seelig, M.S. (ed): Magnesium in health and disease. New York: Spectrum, 1980, pp 281-289.

MIRRA, J.M., Alcock, N.W., Shils, M.E. y Tannenbaum, P. Effects of calcium and magnesium deficiencies on rat skeletal development and parathyroid gland area. Magnesium. 1982;1:16-33.

MODAK, A.T., Montanez, J. y Stavinoha, W.B. Magnesium- deficiency: brain acetylcholine and motor activity. Neurobehav. Toxicol. 1979;1:187-191.

MODY, I., Lambert, J.D.C. y Heinemann, V. Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. J. Neurophysiol. 1987;57:869-888.

MOREIRAS, O., Carbajal, A. y Perera, I.M. Evolución de los hábitos alimentarios en España. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.

MULDOWNEY, F.P., McKenna, T.J., Kyle, H., Freaney, R. y Swan, M. Parathormone-like effect of magnesium replenishment in steatorrhea. N. Engl. J. Med. 1970;281:61-69.

NAKANISHI, H., Kamata, O. y Katsuda, N. 2-Amino-5- phosphonovaleric acid blocks induction of an epileptiform discharge following a brief hypoxic episode in the hyppocampal slices prepered from dietary magnesium- deficient mouse. Jpn. J. Pharmacol. 1989;50:31-36.

NEER, R. M. Homeostasis del calcio y del fosfato inorgánico. En: DeGroot, L.J. (ed). Endocrinología. Ed. Panamericana, Buenos Aires. vol.II.1981, pp. 892-926.

NORMAN, D.A., Fordtran, J.S., Brinkley, L.J., Zerwekh, J.E., Nicar, M.H., Strowig, S.M. y Pak. C.Y.C. Jejunal and ileal adaptation to alterations in dietary calcium: cahanges in calcium and in 1,25-dihydroxyvitamin D. J. Clin. Invest. 1981;67:1599-1603.

NUTRITION Abstracts and Reviews (Series A). Recommended daily amounts of vitamins and minerals in Europe. 1990;60:827-842.

O'DELL, B.L., Morris, E.R. y Regan, W.O. Magnesium requirement of guinea pigs and rats: effect of calcium and phosphorus and symptoms of magnesium deficiency. J. Nutr. 1960;70:103-111.

O'DONELL, J.M. y Smith, M.W. Uptake of calcium and magnesium by rat duodenal mucosa analyzed by means of competing metals. J. Physiol. 1973;229:733-749.

OLDHAM, S.B., Fisher, J.A., Capen, C.C., Sizemore, G.W. y Arnand, C.D. Dynamics of parathyroid secretion in vitro. Am J. Med. 1984;50:650-657.

PETERSEN, V.P. Metabolic studies in clinical magnesium deficiency. Acta. Med. Scand. 1963;173:285-298.

PETITH, M.M. y Shedl, H.P. Divalent cation transport by rat cecum and colon in calcium and magnesium deficiency. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1977;155:225-229.

PLANELLS, E. Effecto de la deficiencia de Mg sobre la utilización digestiva y metabólica del Zn en la rata. Tesina de Licenciatura. Facultad de Farmacia. 1989.

PLANELLS, E., Lerma, A., Aranda, P. y Llopis, J. Efecto de la ingesta de una dieta deficiencte en Mg sobre el contenido renal de Zn. XXIV Congreso Nal. Ciencias Fisiológicas, España, 1990(a). pp 91 (abs).

PLANELLS, E., Lerma, A., Aranda, P. y Llopis, J. Changes in muscle Zinc content caused by Magnesium- deficiency. 20th FEBS Meeting. Budapest, 1990(b).

PLIMPTON, R.F. y Teague, H.S. Influence of sex and hormone-treatment on performance and cascass composition of stress. J. Anim. Sci. 1972;35:1166-1175.

POENARU, S., Rouhani, S., Durlach, J., Aymard, N., Belkahla, F., Rayssiguier, Y. y Iovino, M. Vigilance states and cerebral monoamine metabolism in experimental magnesium deficiency. Magnesium. 1984;3:145-151.

PONT, A. Secreción y metabolismo de la calcitonina en el hombre. En: DeGroot, L.J. (ed). Endocrinología. Editorial Panamericana, Buenos Aires. vol. II. 1981, pp. 856-862.

POTTER, J.D., Robertson, S.P. y Johnson, J.D. Calcium and magnesium ions in squeletal and myocardial muscles. Fed. Proc. 1981;40:2653-2656.

QUAMME, G.A. y Dirks, J.H. Effect of calcitonin on calcium and magnesium transport

in the rat nephron. Am. J. Physiol. 1980;238:393-401.

RAPIN, J. R., Galiez, V., LePoncin-LaFitte, M., Durlach, J., Rayssiguier, Y. y Godard, J.P. Regional distribution of cyclic nucleotides in brain of adult magnesium deficient rats. Magnesium-Bull. 1983;5:87-91.

RAYSSIGUIER, Y. Modifications de la magnésemie et deficit magnésique. Relations particuliéres avec le metabolisme du calcium, du collagéne et des lipides chez diverses espéces animales. Thése doct. Sci. Paris, 1982.

RAYSSIGUIER, Y., Badinaud, F. y Kopp, J. Effect of magnesium deficiency on parturition and uterine involution in the rat. J. Nutr. 1979;109:2121-2125.

RAYSSIGUIER, Y. , Carré, M., Ayigbédé, O., Miravet, L. y Fontaine, M. Activité du 1, 25- dihydroxycholecalciferol chez le rat carencé en magnesium. C.R. Acad. Sci. Paris. 1975;281:731-734.

RAYSSIGUIER, Y. y Gueux, E. Relations entre lipides et magnesium: incidences nutritionnelles et pathologiques. Cah. Nutr. Diet. 1979;14:131-144.

RAYSSIGUIER, Y. y Gueux, E. The reduction of plasma trygliceride clearance by magnesium deficienct rats. Magnesium. 1983;2:132-138.

RAYSSIGUIER, Y., Gueux, E., Cardot, P., Thomas, G., Robert, A. y Trugnan, G. Variations of fatty acid composition in plasma lipids and platelet aggregation in magnesium deficient rats. Nutr. Res. 1986;6:233-240.

RAYSSIGUIER, Y., Gueux, E. y Weiser, D. Effect of magnesium deficiency on lipid metabolism in rats fed a high carbohydrate diet. J. Nutr. 1981;111:1876-1883.

RAYSSIGUIER, Y. y Larvor, A. Mineral bone composition and some elements of calcium metabolism in magnesium deficient growing rats. Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys. 1978;18:157-166.

RAYSSIGUIER, Y., Thomasset, M., Garel, J.M. y Berlet, J.P. Plasma PTH levels and intestinal calcium binding protein in magnesium deficient rats. Horm. Metab. Res. 1982;14:379-382.

RECTOR, W.G., DeWood, M.A., William, R.V. y Sullivan, J.F. Serum magnesium and copper levels in myocardial infarction. Am. J. Med. Sci. 1981;281:25-29.

REDDY, C.R., Coburn, J.W., Hartenbower, D.L., Friedler, R.M., Brickman, A.S., Massry, S.G. y Jowsey, J. Studies on mechanism of hypocalcemia of magnesium depletion. J. Cli. Invest. 1973;52:3000-3010.

REDDY, V. y Sivakumar, B. Magnesium-dependent vitamin D-resistant rickets. 1974; 1:963-965.

RENAUD, S., Ciavatti, M., Thevenon, C. y Ripoll, J.P. Protective effect of dietary calcium and magnesium on platelet function and atherosclerosis in rabbits fed saturate fat. Atherosclerosis. 1983;47:187-198.

RENAUD, S., Kuba, K., Goulet, C., Lemire, Y. y Allard, C. Relationships between fatty-acid composition of platelet and platelet aggregation in rat and man. Relation to thrombosis. Circ. Res. 1970;26:553-564.

RICHARDSON, J.A. y Welt, L.G. The hypomagnesemia of vitamin D administration. Proc. Soc. Biol. Med. 1962;118:512-514.

ROBESON, B.L. Muscle changes in rats fed magnesium and calcium- deficients diets. J. Nutr. 1979;109: 1383-1390.

ROSEN, E.V., Campbell, D.G. y Mousa, G.M. Hypomagnesemia and magnesium therapy in protein-calorie malnutrition. J. Pediatr. 1970;77:709-714.

ROSLER, A. y Rabinovitz, D. Magnesium induced reversal of vitamin D resistance in hypoparathyroidism. Lancet. 1973;1:803-810.

RUDE, R.K., Adams, J.S., Ryzen, E., Endreas, D.B., Niimi, H., Horst, R.L., Haddad, J.G. y Singer, F.R. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985;61:933-940.

RUDE, R.K., Oldham, S.B., Sharp, C.F.Jr. y Singer, F.R. Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978;47:800-806.

RUDMAN, D., Dedonis, J.L., Fountain, M.T., Chandler, J.B., Gerron, G.G., Fleming, G. y Kutner, M.H. Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. N. Engl. J. Med. 1980;303:657-661.

RUSHTON, H.G. y Spector, M. Effects of magnesium deficiency on intratubular calcium oxalate formation and crystalluria in hyperoxaluric rats. J. Urol. 1982;127:598-601.

RYAN, M.P. , Brady, H.R. The role of magnesium in the prevention and control of hypertension. The Department of Pharmacology. University College Dublin. Ireland. 1985.

SCHOLZ, H. y Meyer, H. Investigations on the pathogenesis of the hypomagnesemic tetany. IV. Changes in cerebral metabolism of carbohydrates during magnesium deficiency in the sheep. Dtsch. Tieraerztl. Wochenschr. 1976;83:302-305.

SCHWARTZ, R., Spencer, H. y Welsh, J. Magnesium absorption in human subjects from leafy vegetables, intrinsically labeled with stable Mg. Am. J. Clin. Nutr. 1984;39:571- 576.

SEELIG, M.S. The requirements of magnesium by the normal adult. Am J. Clin. Nutr. 1964;14:342-390.

SEELIG, M.S. Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. Plenum Mediacal Books, New York, 1980.

SEELIG, M.S. Possible role of magnesium in disorders of aged. In: W. Regelson y F.M. Sinex (ed). Intervention in the aging Process, part A: Quantitation, Epidemiology and Clinical Research. New York, 1983, pp 279-305.

SEELIG, M.S. Nutritional status and requirements of magnesium. Mag. Bull. 1986;8:170-185.

SEELIG, M. S. y Heggtviett, H.A. Magnesium interrelationships in ischemic heart disease. Am. J. Clin. Nutr.: a review, 1974;27:59-79.

SEELIG, M.S., Wei, E.P., Kontos, H.A. Choi, S.C. y Becker, D.P. Effect of changes in magnesium ion concentration on cat cerebral arterioles. Am J. Physiol. 1983;43:H22-H26.

SHAREGO, G.R. y Agus, Z.S. Magnesium transport in the cortical thick ascending lim of Henle´s loop of the rabbit. J. Clin. Invest. 1982;69:759-769.

SHARMA, S. Effect of magnesium deficiency on oxidative phosphorylation, mitocondrial swelling, and protein synthesis in weanling rats. Proc. Indian Acad. Sci. B. 1975;82:63-76.

SHEENAN, J. y White, A. Diuretic-associated hypomagnesaemia. Br. Med. J. 1982;285:1157-1159.

SHILS, M.E. Experimental human magnesium depletion. I. Clinical observations and blood chemistry alterations. Am J. Clin. Nutr. 1964;15:133-143.

SHILS, M.E. Experimental human magnesium depletion. Medicine. 1969;48:61-85.

SHILS, M.E. Magnesium deficiency and calcium and parathyroid hormone interrelation. In: A.Prasad(ed).Trace elements in human health and disease.2.New York,Academic Press,1972.

SHILS, M.E. Magnesium, calcium and parathyroid hormone interactions. Ann. NY Acad. Sci. 1980;355:165-180.

SHILS, M. E. Magnesium. In: M.E. Shils y V.R. Young (ed): Modern Nutrition in Health and Disease. Lea and Febiger, Philadelphia, 1988, 7th ed, pp 159-192.

SHINE, K.I. Myocardial effects of magnesium. Am. J. Physiol. 1979;237:413-423.

SHNEIDERMAN, J. H. y McDonald, J.F. Effects of reduced magnesium on hippocampal synchrony. Brain Res. 1987;410:174-178.

SIGAARD-ANDERSEN, O., Thode, J. y Fogh-Andersen, N. Nomograms for calculating the concentration of ionizaed calcium of human blood plasma from total calcium, total protein and/or albumin and pH. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1983;43:57-61.

SLATOPOLSKY, E., Mercado, A., Morrinson, A. Yates, J. y Klahr, S. Inhibitory effects of hypermagnesemia on the renal action of parathyroid hormone. J. Cli. Invest. 1976;58:1273-1279.

SMITH, R.H. y McAllan, A.B. Binding of magnesium and calcium in the contents of the small intestine of the calf. Br. J. Nutr. 1966;20:703-718.

SPENCER, H. Magnesium. Absorption and metabolism in patients with normal renal function. Gastroenterology. 1980;79:26-34.

SPENCER, H., Kramer, L., Gatza, C. y Osis, D. Magnesium-phosphorus interactions in man. In:Hemphill, P.D. (ed):Trace substances in environmental Health-XIII. Columbia, Univ. Missouri, 1979.

SPENCER, H., Kramer, L., Osis, D. y Norris, C. Effect of phosphorus and the absorption of calcium balance in man. J. Nutr. 1978;108:447-457.

SPENCER, H., Lesniak, M., Kramer, L., Coffey, J. y Osis, D. Studies of magnesium metabolism in man. In: M. Cantin y M.S. Seelig: Magnesium in Health and Disease, Spectrum Press, New York, 1980, pp 911-919.

SPENCER, H., Schwartz, R., Norris, C. y Osis, D. Magnesium-28 studies and magnesium balances in man. J. Am. Coll. Nutr. 1985;4:316 (abs).

STANTON, P.K., Jones, R.S.G., Mody, I. y Heinemann, V. Epileptiform activity induced by lowering extracellular magnesium ion concentration in combined hippocampal- entorhiral

cortex slices: modulation by receptors for norepinephrine and N-methyl-D-aspartate. Epilepsy Res. 1987;1:53-62.

STENDING-LINDBERG, G. Hypomagnesemia in alcohol encephaloathies. Acta Psychiatrica Scand. 1977;50:465-480.

STONE, T.W., Connick, J.H. y Bartrup, J.T. NMDA-receptor- independent effects of low magnesium involvement of adenosine. Brain Res. 1990;508:333-3336.

STROMME, J.H., Steen-Johnser, J., Harnaes, K., Hofstad, F. y Brandtzaeg, P. Familial hypomagnesemia. A follow- upexamination of three patients after 9 to 12 years of treatment. Pedriatr. Res. 1981;15:1134-1139.

SUH, S.M., Csima, A. y Fraser, D. Pathogenesis of hypocalcemia in magnesium depletion. Normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone.J.Clin. Invest. 1971;50:2668-2678.

SUH, S.M., Tashjian, A.H., Matsno, N., Parkinson, D.K. y Fraser, C. Primary hypomagnesemia: normal end organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. J. Clin. Invest. 1973;52:153-158.

TARGOVNIC, J.H., Rodman, J.S., Sherwood, L.M. Regulation of parathyroid hormone secretion in vitro: quantitative aspects of calcium and magnesium ion control. Endocrinology. 1971;88:1477-1482.

TISELIUS, H.G., Ahlstrand, C. y Larsson, L. Urine composition in patients with urolithiasis during treatment with magnesium oxide. Urological Research. 1981;8:197-203.

TONGYAI, S., Rayssiguier, Y., Motta, C., Gueux, E., Maurois, P. y Heaton, F.W. Mechanism of increased erythrocyte membrane fluidity during magnesium deficiency in weanling rats. Am. J. Physiol. 1989;257:pC270.

TRABA, M.L., de la Piedra, C., Marin, A., Babe, M. y Rapado, A. Effect of magnesium on the syntesis and distribution of vitamin D metabolites in serum, bone, intestine and

kidney. In: Harpern y Durlach (ed): Magnesium Deficiency. Basel, Suiza, 1985, pp 227-232.

TSANG, R.C., Donovan, E.F. y Steichen, J.J. Calcium physiology and pathology in the neonate. Pediatr. Clin. North Am. 1976;23:611-626.

U.S. Dept. Health and Human Svcs. Dept. of Agriculture. Nutrition Monitoring in the U.S. DHHS Publ. Printing Office Washington, 1986.

WALSER, M. Magnesium metabolism. Erg. Physiol. 1967;59:185-196.

WECHSLER, W. Comparative electron microscopic studies on various forms of muscle atrophies and dystrophies in animals and man. Ann. NY. Acad. Sci. 1966;138:113-137.

WELSH, J.J. y Weaver, V.M. Adaptation to low dietary calcium in magnesium-deficient rats. J. Nutr. 1988;118:729-734.

WHANG, D.L. y Reitz, R.C. Ethanol ingestion and polyunsaturated fatty acids: effects on the acyl-CoA desaturases. Alcoholism. Clin. Exp. Res. 1983;7:220-226.

WILZ, D.R., Gray, R.W., Dominguez, J.H. y Lemann, J. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and net intestinal calcium, phosphate and magnesium absorption in humans. Am. J. Clin. Nutr. 1979;32:2052-2060.

WONG, N.L., Dirks, J.H. y Quamme, G.A. Tubular reabsorptive capacity for magnesium in the dog kidney. Am. J. Physiol. 1983;244:F78-F83.

WOODWARD, D.L. y Reed, D.J. Effect of magnesium deficiency on electrolyte distribution in the rabbit. Amer. J. Physiol. 1969;217:1477-1482.

WUNDERLICH, W. Aspects of the influence of magnesium ions on the formation of calcium oxalate. Urol. Res. 1981;9:157-161.