



CAPÍTULO 9

FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE MAGNÉSIO (FEMg) E ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO DIALÍTICA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9832516099>

Alessandra Costa de Sales Muniz

Departamento de Análises Clínicas, Hospital Universitário da
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, (Maranhão) Brasil

Carla Déa Trindade Barbosa

Departamento de Análises Clínicas, Hospital Universitário da
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, (Maranhão) Brasil

Alice de Sá Ferreira

Doutoranda em Ciências Biomédicas pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

Dyego José de Araújo Brito

Departamento de Nefrologia, Hospital Universitário da Universidade
Federal do Maranhão, São Luís, (Maranhão) Brasil

Raimunda Sheyla Carneiro Dias

Departamento de Nefrologia, Hospital Universitário da Universidade
Federal do Maranhão, São Luís, (Maranhão) Brasil

Maria Célia Cruz Diniz

Departamento de Nefrologia, Hospital Universitário da Universidade
Federal do Maranhão, São Luís, (Maranhão) Brasil

Elisângela Milhomem dos Santos

Departamento de Enfermagem, Universidade Federal
do Maranhão, São Luís, (Maranhão) Brasil

Mario Bernardo Filho

Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (Rio de Janeiro) Brasil

Denizar Vianna Araújo

Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (Rio de Janeiro) Brasil

Sally Cristina Moutinho Monteiro

Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde do
Adulto da Universidade Federal do Maranhão

Natalino Salgado Filho

Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde do
Adulto da Universidade Federal do Maranhão

RESUMO: Introdução: O magnésio desempenha um papel importante em inúmeras funções fisiológicas do organismo, sinalização celular, produção de energia, metabolismo, crescimento e proliferação celular, síntese de biomacromoléculas, entre outras. Sabe-se atualmente que a fração de excreção de magnésio (FEMg) pode ser um parâmetro importante para monitorar a função renal e pode ser utilizada como preditor da progressão da doença renal crônica. Este estudo avaliou a associação entre FEMg e marcadores laboratoriais de função renal em pacientes com doença renal crônica não dialítica e identificou um ponto de corte para o diagnóstico de disfunção renal. **Métodos:** Trata-se de um estudo analítico, realizado em 128 pacientes com DRC (doença renal crônica) não dialítica (estágios 3A, 3B e 4) em tratamento no Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA) e 110 controles (TFG > 60 ml/min/1,73 m²). Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais (cistatina C sérica, creatinina sérica e urinária, albumina sérica e urinária, magnésio sérico e urinário e relação albumina/creatinina). Os níveis urinários de magnésio foram avaliados por meio da excreção diária total e fração de excreção (FEMg) e a taxa de filtração glomerular estimada por meio da fórmula CKD-EPI. **Resultados:** Entre os participantes (casos e controles), houve predomínio do sexo feminino (59,2%) e autodeclarada de cor da pele não branca (83,2%). Hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus estiveram presentes em 89,8% e 46,0% dos participantes com DRC, respectivamente. O FEMg foi correlacionado com biomarcadores de função renal (TFGe, creatinina sérica, cistatina C e albuminúria de 24 horas), exceto para a relação albuminúria/creatininúria (ACR) e foi significativamente maior no grupo de pacientes com DRC em comparação com o grupo controle, aumentando à medida que o eTFG diminuiu. Apresentou melhor poder preditivo (área sob a curva 0,933) e sensibilidade (88,37%) no estágio mais avançado da doença (DRC 4). O ponto de corte > 4,68% determinou uma estimativa mais precisa para a redução da TFG abaixo de 60 mL/min/1,73m². **Conclusão:** Este estudo revelou que o FEMg pode ser um marcador útil na investigação de disfunções do sistema renal, especialmente em relação à progressão e gravidade da DRC. **Registro do estudo:** O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (HUUFMA- Maranhão - número 2.819.965).

PALAVRAS-CHAVE: Doença renal crônica; Fração de Excreção de Magnésio (FEMg); marcador de função renal

MAGNESIUM EXCRETION FRACTION (FEMg) AND ASSOCIATION WITH MARKERS OF RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH NON-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE

ABSTRACT: Background: Magnesium plays an important role in numerous physiological functions of the body, cell signaling, energy production, metabolism, cell growth and proliferation, synthesis of biomacromolecules, among others. It is currently known that the fraction of magnesium excretion (FEMg) can be an important parameter to monitor renal function and can be used as a predictor of progression of chronic kidney disease. This study evaluated the association between FEMg and laboratory markers of renal function in patients with non-dialytic chronic kidney disease and identified a cut-off point for the diagnosis of renal dysfunction. **Methods:** This is an analytical study, carried out in 128 patients with non-dialytic CKD (chronic kidney disease) (stages 3A, 3B and 4) undergoing treatment at the Kidney Disease Prevention Center (CPDR) of the University Hospital of the University Federal Maranhão (HU-UFMA) and 110 controls (GFR>60 ml/min/1.73 m²). Sociodemographic, clinical and laboratory data were collected (serum cystatin C, serum and urinary creatinine, serum and urinary albumin, serum and urinary magnesium, and albumin/creatinine ratio). Urinary magnesium levels were evaluated through total daily excretion and fraction of excretion (FEMg) and Glomerular Filtration Rate estimated through the CKD-EPI formula. **Results:** Among the participants (cases and controls), there was a predominance of females (59.2%) and self-declared non-white skin color (83.2%). Systemic arterial hypertension and diabetes mellitus were present in 89.8% and 46.0% of participants with CKD, respectively. FEMg was correlated with renal function biomarkers (eGFR, serum creatinine, cystatin C and 24-hour albuminuria), except for the albuminuria/creatininuria ratio (ACR) and was significantly higher in the group of patients with CKD compared to the control group, increasing as the eTFG decreased. It showed better predictive power (area under the curve 0.933) and sensitivity (88.37%) in the most advanced stage of the disease (CKD 4). The cutoff point > 4.68% determined a more accurate estimate for the reduction of GFR below 60 mL/min/1.73m². **Conclusion:** This study revealed that FEMg can be a useful marker in the investigation of renal system dysfunctions, especially in relation to the progression and severity of CKD. **Trial registration:** The study was approved by the Ethics Committee on Human Research (HUUFMA- Maranhão -number 2.819.965).

KEYWORDS: Chronic kidney disease; Magnesium Excretion Fraction (FEMg); Renal Function marker

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma condição clínica caracterizada pela perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais. É considerada um problema global tendo grande impacto na vida dos pacientes, nos serviços de saúde e na sociedade, com elevado custo socioeconômico [1, 2, 3, 4] e devido à sua natureza insidiosa, raramente é diagnosticada em estágios iniciais. É uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo, com prevalência global estimada entre 11 e 14% e crescimento anual alarmante [5,6], principalmente devido ao aumento do diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e ao envelhecimento da população [7].

O ritmo de progressão da doença pode ser reduzido ou ter melhores desfechos clínicos a partir do tratamento conservador (TC), que consiste em retardar a perda progressiva da função renal e prevenir ou controlar complicações, através da detecção precoce e do tratamento adequado [8]. Nesse contexto, a descoberta de novos biomarcadores para avaliação de risco, diagnóstico precoce e prognóstico da doença renal tem sido um dos principais interesses das pesquisas envolvendo o sistema renal [9]. Principalmente devido às limitações dos biomarcadores atualmente utilizados para avaliar a função renal, tanto para diagnóstico precoce quanto para identificar a progressão da doença [9, 10, 11].

O magnésio (Mg) é o quarto cátion mais abundante no organismo, e o segundo mais prevalente no meio intracelular. É um íon fundamental na manutenção da saúde e da vida, sendo cofator para mais de 300 reações enzimáticas. É responsável pela regulação de diversas funções essenciais, como a contração e relaxamento muscular, ritmo cardíaco, manutenção do tônus vascular e condução dos impulsos nervosos. Ademais, desempenha papel vital na produção de energia, transporte transmembrana ativo de outros íons, síntese de materiais nucleares e desenvolvimento ósseo [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Desequilíbrios na homeostase do magnésio, mais especificamente a hipomagnesemia, estão relacionados ao desenvolvimento e progressão de diversas comorbidades, que estão intimamente associadas à DRC, das quais incluem diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (DCV), as quais são as principais causas de mortalidade e morbidade em pacientes com DRC [20, 21, 22].

Já foi evidenciado que alterações glomerulares, nos distúrbios renais, podem desencadear aumento da excreção FEMg (Fração de Excreção de Magnésio) como mecanismo compensatório e que além disso alterações tubulares podem afetar a reabsorção do magnésio [23, 17]. Além disso, o FEMg já foi estabelecido com um marcador sensível para detectar anormalidades precoces na estrutura tubulointersticial do rim e que esse parâmetro pode ser um importante marcador de dano renal [24, 25, 26, 27, 28]. Contudo, esses trabalhos destacaram a necessidade de mais pesquisas para apoiar seu potencial como marcador de função renal).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a associação da FEMg com os marcadores laboratoriais da função renal e estabelecer um ponto de corte para diagnóstico de disfunção renal utilizando a FEMg.

MÉTODOS

Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal realizado com pessoas portadoras de doença renal crônica não-dialítica nos estágios 3A, 3B e 4, segundo a classificação da organização internacional “Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)” e um grupo controle.

Período e local de estudo

A captação de participantes, os procedimentos clínicos e coleta de material biológico ocorreram no Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR), da Unidade do Rim do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HUUFMA, entre agosto de 2019 a julho de 2021. O CPDR é o centro de referência no Estado para investigação, diagnóstico e tratamento de doenças renais.

Os participantes foram abordados, no CPDR que conta com equipe multidisciplinar, de forma cordial, para o convite em participar da pesquisa e a explicitação dos seus objetivos. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e foram informados previamente (oralmente e por escrito) sobre a data da coleta do material biológico e como realizar corretamente a coleta de urina de 24 horas.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Não foram incluídas gestantes, pessoas que possuem doenças crônicas consumptivas, doenças autoimunes e com infecção urinária; bem como pessoas em uso diário de aminoglicosídeos, beta-agonistas adrenérgicos, cisplatina, ciclosporina A, teofilina. Foram excluídos da pesquisa pessoas com amostras de urina de 24 horas com volume inferior a 400 mL e com amostras (sangue ou urina) insuficientes ou inadequadas para análise laboratorial e com hipomagnesemia com necessidade de reposição. O uso de diuréticos de alça foi suspenso 24 horas antes da coleta, quando aplicável.

Os participantes foram alocados em 2 grupos de estudo. O Grupo 1 foi composto por 110 participantes com taxa de filtração glomerular (TFG) $>60\text{ mL/min/1,73m}^2$, creatinina **sérica 0,50 a 0,90 mg/dL** para mulheres e 0,70 a 1,20 mg/dL para homens,

e albumina urinária de 24 horas < 30 mg/24h. O Grupo 2 foi constituído por 128 pessoas com DRC em fase não-dialítica nos estágios 3A, 3B e 4 (TFG entre 15-59mL/min/1,73m²), com acompanhamento regular, há pelo menos 1 ano, no CPDR.

Coleta de dados

Foi aplicado um questionário pré-codificado, com o objetivo de obter informações referentes aos dados sociodemográficos, de saúde, clínicos e estilo de vida dos participantes. Os pesquisadores foram previamente treinados sobre todos os procedimentos realizados, sendo as entrevistas concretizadas antes do atendimento ambulatorial no CPDR.

As variáveis demográficas e sociais utilizadas no presente estudo foram: sexo, idade (anos), cor da pele, escolaridade e situação conjugal. O critério utilizado para definição de cor da pele foi o mesmo utilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [29]. A informação relacionada à escolaridade foi categorizada em anos de estudo: 0-4 anos, 5-8 anos e >8 anos. Além disso, coletou-se dados sobre uso de tabaco (≥ 1 cigarro/dia) e prática de atividade física (≥ 3 vezes por semana). Foram aferidos peso (kg) e altura (m) para cálculo do índice de massa corporal (IMC, calculado como Kg/m²) (OMS, 1998), bem como a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou diabetes mellitus (DM). Foram considerados portadores de HAS e DM pacientes com diagnóstico médico prévio e/ou que estivessem em uso de medicamento específico.

Análises laboratoriais

As análises laboratoriais foram realizadas na Unidade de Laboratório de Análises Clínicas e Histocompatibilidade (ULACH) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA. As determinações laboratoriais incluíram as determinações de creatinina C sérica, albumina sérica e urinária, creatinina sérica e urinária, magnésio sérico e urinário. A albuminúria foi determinada em amostra de urina de 24 horas e amostra isolada corrigida pela creatininúria, através do cálculo da razão albuminúria/creatininúria (RAC).

Os níveis urinários de magnésio foram avaliados através da excreção diária total (urina de 24 horas) e pela fração de excreção de magnésio (FEMg). O cálculo da fração de excreção urinária do magnésio foi realizado através da fórmula: $[MgU \times CrP] / (0,7 \times MgP \times CrU) \times 100$, onde: MgU=magnésio urinário; CrP=creatinina plasmática; MgP=magnésio plasmático; CrU=creatinina urinária [30].

Os testes foram realizados no analisador automatizado COBAS 6000, módulo c501 da empresa Roche diagnóstica. A cistatina C e albumina na urina foram realizadas pelo método Imunoturbidimétrico e as demais dosagens por ensaio colorimétrico.

A TFG foi calculada com a fórmula derivada do estudo *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) [31], utilizando a creatinina como referência para o cálculo. A partir dos resultados encontrados, foi possível obter o estadiamento da DRC em estágios 3A, 3B e 4 [32].

Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada considerando grupos: Grupo 1 (grupo caso) e Grupo 2 (grupo controle). O Grupo 1 foi subdividido em estágios da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular em DRC 3A (45 a 59 mL/min/1,73m²), DRC 3B (30 a 44 mL/min/1,73m²) e DRC 4 (15 a 29 mL/min/1,73m²). As variáveis descritivas foram analisadas em formato de proporção através do teste do qui-quadrado. As variáveis numéricas foram testadas quanto a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Assim, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para comparar as medianas dos dados numéricos entre os grupos que apresentavam distribuição não paramétrica e o teste post-hoc de Dunn para verificar em qual grupo estava a diferença significativa da mediana. Ademais, com a finalidade de verificar a correlação entre os marcadores de DRC foi utilizada a correlação de Spearman. Ainda, para verificar a associação entre a FEMg e os demais parâmetros laboratoriais, bem como o poder de predição da presença de DRC foi utilizado modelos de curva ROC (Operating Characteristic Curve). As análises foram realizadas no programa estatístico SPSS versão 24 e MedCalc Software, considerando um nível de significância de 5% (p<0,05).

RESULTADOS

O estudo foi composto por 238 participantes, divididos entre grupos caso (128 participantes) e grupo controle (110 participantes). O grupo caso foi subdividido de acordo com o estágio da doença renal crônica em 3A (28 pessoas), 3B (56 pessoas) e 4 (44 pessoas). Dentre os participantes (casos e controles), houve predomínio do sexo feminino (59,2%) e cor da pele autodeclarada não branca (83,2%). Em relação à escolaridade, 67,6% afirmaram possuir o ensino fundamental e no que se refere à situação conjugal, 62,2% moravam com companheiro (casados/união estável). Os participantes informaram que 6,3% eram fumantes e 54,2% não praticavam atividade física. Ainda nesta amostra, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus estavam presentes em 89,8% e 46,0% dos participantes, com doença renal crônica, respectivamente. Ao comparar as proporções entre os grupos, sobre os dados sociodemográficos e de saúde as variáveis: sexo, cor da pele, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e escolaridade apresentaram significância estatística (p<0,05). Dados apresentados na Tabela 1.

Variáveis	Total N=238 (%)	Controle N=110 (%)	DRC 3A N=28 (%)	DRC 3B N=56 (%)	DRC 4 N=44 (%)
Idade*(Mediana e IQR)	59,00 (47-67)	51,5 (40,7-59,2)	70 (63,2-73)	65 (59-70)	60,50 (50,2-70)
Sexo* Feminino Masculino	141 (59,2) 97 (40,8)	74 (53,6) 36 (46,4)	14 (50) 14 (50)	26 (46,4) 30 (53,6)	27 (61,4) 17 (38,6)
Cor da Pele* Branca Não Branca	40 (16,8) 198 (83,2)	11 (10) 99 (90)	5 (17,9) 23 (82,1)	16 (28,6) 40 (71,4)	8 (18,2) 36 (81,8)
Escolaridade* Sem Escolaridade Fundamental I Fundamental II Ensino Médio Universidade	17 (7,1) 60 (25,2) 101 (42,4) 37 (15,5) 23 (9,7)	4 (3,6) 16 (14,5) 40 (46,7) 27 (24,5) 23 (20,9)	4 (14,3) 10 (35,7) 12 (42,9) 2 (7,1) 0 (0)	3 (5,4) 20 (35,7) 27 (48,2) 6 (10,7) 0 (0)	6 (13,6) 14 (31,8) 22 (50) 2 (4,5) 0 (0)
Situação Conjugal Sem companheiro Com companheiro	90 (37,8) 148 (62,2)	42 (38,2) 68 (61,8)	13 (46,4) 15 (53,6)	19 (33,92) 37 (66,08)	16 (36,4) 28 (63,6)
Tabagismo* Não Sim	223 (93,7) 15 (6,3)	103 (93,6) 7 (6,4)	15 (89,3) 3 (10,7)	54 (96,4) 2 (3,6)	41 (93,2) 3 (6,8)
Atividade Física Não Sim	129 (54,2) 109 (45,8)	70 (63,6) 40 (36,4)	14 (50) 14 (50)	23 (41,1) 33 (58,9)	22 (50) 22 (50)
Hipertensão Arterial* Não Sim	90 (37,8) 148 (62,2)	77 (70) 33 (30)	4 (14,3) 24 (85,7)	5 (8,9) 51 (91,1)	4 (9,1) 40 (90,9)
Diabetes Mellitus* Não Sim	173 (72,7) 59 (24,8)	110 (100) 0 (0)	16 (57,1) 12 (42,9)	31 (55,4) 25 (44,6)	22 (50) 22 (50)

Table 1. Sociodemographic characteristics of patients with chronic kidney disease under non-dialysis treatment and control group. São Luís, MA, 2019-2021.

Dados apresentados em formato de proporção. Comparação entre os grupos foi realizada utilizando o teste do qui-quadrado para três ou mais grupos independentes. *p-valor <0.05. Legenda: DRC. Doença Renal Crônica

Os dados laboratoriais dos participantes encontram-se na Tabela 02. O IMC apresentou maior valor de mediana no grupo DRC 3A (28,65; IC 95% 24,2-42,5). A mediana da creatinina sérica foi maior no grupo DRC 4 (2,44; IC 95% 2,06-3,02) e a estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) foi maior no grupo controle (88,23, IC 95% 77,15-102,28). A Cistatina C demonstrou maior mediana no grupo DRC 4 (2,41; IC 95% 2,18-2,84).

A albumina sérica apresentou mediana maior nos grupos DRC 3A (4,50; IC 95% 4,22-4,75) e DRC 3B (4,50; IC 95% 4,20-4,70), por outro lado, a albumina na urina de 24 horas teve maior mediana no grupo DRC 4 (269,53; IC 95% 50,05-646,15), assim também a RAC apresentou maior valor de mediana no grupo DRC 4 (279,72; IC 95% 58,70-665,90).

O magnésio sérico demonstrou maiores medianas nos grupos DRC 3A (2,20; IC 95% 2,00-2,21) e DRC 4 (2,20; IC 95% 2,00-2,27), porém sem significância estatística. O mg na urina de 24 horas apresentou maior valor de mediana no grupo DRC 3B (90,21; IC 95% 66,27-112,16), e o magnésio na urina isolada no grupo controle (5,75; IC 95% 3,57-7,75). Por fim, a FEMg também demonstrou maior mediana no grupo DRC 4 (7,48; IC 95% 4,54-10,94). Ressalta-se que o estudo mostrou uma diferença estatística significativa entre os valores da FEMg nos controles e estágios 3A, 3B e 4, com aumento da excreção associado a pior estágio da DRC.

As variáveis: idade, eTFG, creatinina sérica, cistatina C, albumina sérica, albumina na urina de 24 horas, RAC, magnésio na urina de 24 horas, magnésio na urina isolada, e FEMg apresentaram significância estatística quando analisados os valores de medianas entre os grupos pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Assim, o teste post-hoc de comparações múltiplas de Dunn foi utilizado para verificar em quais grupos das variáveis significativas no teste de Kruskal-Wallis encontrava-se a diferença significativa da mediana. Dados apresentados na Tabela 02.

Para a variável eTFG percebeu-se com o teste post-hoc que o grupo DRC 4 apresentou variabilidade de mediana significativa quando comparado aos grupos DRC 3A, DRC 3B e Controle, ainda o grupo DRC 3A evidenciou diferença de mediana entre os grupos DRC 3B e Controle, bem como o grupo DRC 3B apresentou diferença de mediana com o grupo controle. De forma semelhante a creatinina também demonstrou as mesmas relações quanto a variabilidade da mediana. Dados apresentados na Tabela 02.

Na Cistatina C, o grupo DRC 3A demonstrou diferença significativa de mediana em relação aos grupos Controle e DRC 4, da mesma forma o grupo DRC 3B também apresentou diferença significativa de mediana quando comparado aos grupos Controle e DRC 4, além disso, o grupo controle também foi significativo em relação ao grupo DRC 4. No que concerne à albumina sérica o grupo DRC 4 também foi o que apresentou significância estatística no valor de mediana quando comparado aos grupos DRC 3A, DRC 3B e DRC 4. Dados apresentados na Tabela 02.

Quanto à albumina na urina de 24 horas observou-se que o grupo DRC 3A apresentou mediana significativamente diferente dos grupos Controle e DRC 4, ainda, o grupo DRC 3B foi significativo quando em relação ao grupo controle, ademais, o grupo controle apresentou diferença de mediana quando comparado ao grupo DRC 4. Para a RAC a mediana que apresentou diferença significativa foi o grupo DRC 3A com os grupos Controle e DRC 4, além disso, o grupo DRC 3B apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle, e por fim o grupo controle teve mediana diferente estatisticamente do grupo DRC 4. Dados apresentados na Tabela 02.

O magnésio na urina de 24 horas apresentou diferença significativa nos valores de mediana no grupo DRC 3B quando comparado ao grupo controle. Já o magnésio da urina isolada demonstrou diferença na variabilidade de mediana entre os grupos DRC 3B e controle, bem como no grupo controle quando comparado ao grupo DRC 4. Por fim, no que se refere à FEMg o grupo DRC 3A apresentou diferença de mediana quando comparado aos grupos controle e DRC4, ainda, o grupo DRC 3B demonstrou diferença de mediana significativa com o grupo controle e por fim o grupo controle ainda apresentou variabilidade de mediana significativa com o grupo DRC4. Dados apresentados na Tabela 02.

Variável	Controle N= 110 Mediana (IC 95%)	DRC 3A N=28 Mediana (IC 95%)	DRC 3B N=56 Mediana (IC 95%)	DRC 4 N=44 Mediana (IC 95%)
IMC (kg/m ²)	27,94 (24,6-40,7)	28,65 (24,2-42,5)	27,30 (24,3-38,8)	26,50 (24,4-49,3)
eTFG (mL/ min/1,73m ²)*	88,23 (77,15- 102,28)	53,47 (48,88-58,32)	36,17 (33,48- 41,07)	24,31 (21,38- 25,87)
Creatinina (mg/dL)*	0,83 (0,74-0,95)	1,23 (1,10-1,32)	1,69 (1,53-1,90)	2,44 (2,06-3,02)
Cistatina C (mg/dL)*	0,88 (0,80-0,98)	1,29 (1,18-1,43)	1,69 (1,53-1,91)	2,41 (2,18-2,84)
Albumina sérica (mg/dL)*	4,40 (4,20-4,70)	4,50 (4,22-4,75)	4,50 (4,20-4,70)	4,20 (4,10-4,60)
Albuminúria 24h (mg/24h)*	4,84 (2,47-7,46)	19,28 (6,70-63,41)	62,26 (10,04- 227,61)	269,53 (50,05- 646,15)
RAC (mg/g de creatinina)*	4,76 (3,02-8,95)	27,13 (7,58-27,13)	68,57(6,85- 367,44)	279,72 (58,70- 665,90)
Magnésio Sérico (mg/dL)	2,10 (1,90-2,20)	2,20 (2,00-2,21)	2,10 (1,92-2,27)	2,20 (2,00-2,27)
Magnésio na Urina de 24 horas (mg/24h)*	65,18 (45,71- 88,50)	75,37 (57,35-88,32)	90,21 (66,27- 112,16)	77,80 (57,97- 101,28)
Magnésio na Urina Isolada (mg/dL)*	5,75 (3,57-7,75)	5,45 (3,30-6,10)	4,50 (3,32-5,67)	3,85 (2,75-4,95)
FEMg(%)*	2,63 (1,92-3,83)	3,77 (3,02-5,15)	5,61 (3,67-8,75)	7,48 (4,54-10,94)

Table 02. Laboratory data of patients with chronic kidney disease in non-dialysis treatment and control group. São Luís, MA, 2019-2021.

Dados apresentados em formato de mediana e intervalo de confiança. Para a comparação entre os grupos foi utilizado o teste do Kruskal-Wallis para três ou mais grupos independentes. *p-valor <0.05. Legenda: IMC: índice de massa corporal; DRC = Doença Renal Crônica; eTFG = estimativa de Taxa de Filtração Glomerular; RAC = Relação Albuminúria-Creatininúria; FEMg = Fração de Excreção de Magnésio.

Quanto às análises de correlações foi possível verificar que a correlação entre a FEMg e albumina na urina de 24 horas demonstraram correlação positiva com coeficiente de correlação de Spearman no valor de 0,1929 ($p < 0,05$). Tal correlação evidencia que a medida que FEMg aumenta a albumina na urina de 24 também aumenta, por outro lado, trata-se de uma correlação fraca ($r = 0,30$) (Figura 1A). No que concerne à correlação entre a Cistatina C e a FEMg o índice de correlação de Spearman foi de 0,3539 ($p < 0,05$), sendo uma correlação positiva moderada (Figura 1B). A correlação entre a creatinina e FEMg foi 0,3904 ($p < 0,05$), sendo moderada (Figura 1C). Em relação à FEMg e a eTFG, o índice de correlação foi negativo apresentando valor de -0,4233 ($p < 0,05$), uma correlação moderada, ou seja, à medida que a FEMg aumenta a eTFG diminui (Figura 1D). Finalmente, quanto à correlação entre a RAC e a FEMg, o coeficiente de correlação foi igual a 0,1654 ($p > 0,05$), sem significância estatística (Figura 1E).

No que concerne à associação entre os biomarcadores de diagnóstico e progressão da DRC, utilizou-se um modelo de curva ROC para avaliação do poder de predição da doença, utilizando-se neste primeiro momento somente a predição para DRC sem divisão por estágio. Dessa maneira, a creatinina sérica e a cistatina C demonstraram maior poder de predição quanto ao paciente possuir ou não DRC, apresentando, respectivamente, 0,991 e 0,990 de área sob a curva. A albumina na urina de 24 horas, a RAC e a FEMg também demonstraram bom poder de predição, respectivamente com 0,881, 0,862 e 0,846 de área sob a curva. O modelo da curva ROC, bem como a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores para DRC sem divisão por estágio, estão representados na Figura 2A.

As outras análises de poder de predição dos biomarcadores foram estratificadas por estágio da DRC. Dessa maneira, para o grupo 3A a albumina na urina de 24 horas apresentou área sob a curva de 0,791, a cistatina C de 0,967, a creatinina sérica de 0,950, a FEMg de 0,724 e a RAC de 0,812 (Figura 2B). Em relação ao estágio 3B da DRC, a albumina na urina de 24 horas apresentou área sob curva de 0,872, a cistatina C de 0,993, a creatinina de 1,000, a FEMg de 0,840, e a RAC de 0,822 (Figura 3C). No que se refere ao estágio 4 quanto ao poder de predição avaliado pela curva ROC, foi possível verificar que a Albumina na urina de 24 horas apresentou área sob curva de 0,950, a cistatina C de 1,000; a creatinina de 1,000; a FEMg de 0,933 e a RAC de 0,942 (Figura 3D). Os modelos da curva ROC, bem como a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores para DRC nos estágios 3A, 3B e 4, estão representados nas Figuras 2B, 2C e 2D respectivamente.

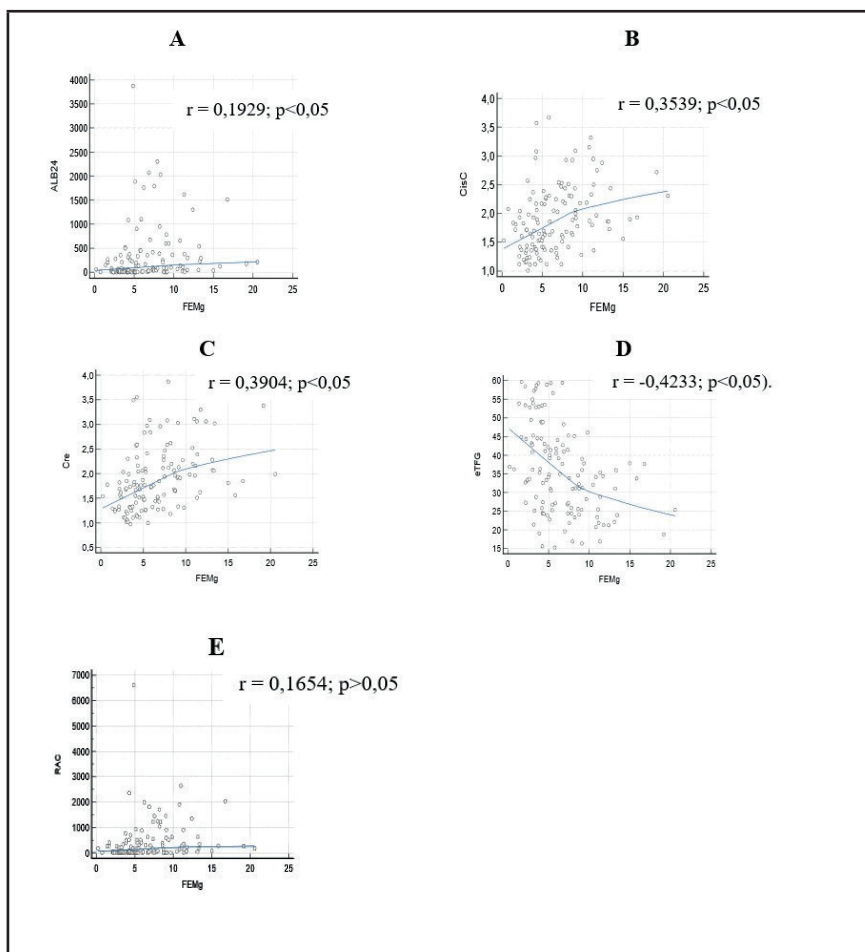


Figure 1. Spearman's correlation between FEMg with Albumin in 24-hour urine (A), cystatin C (B), serum creatinine (C), eTFG (D) and RAC (E) in patients with non-dialysis CKD.

Note: Figure 1 of a mostra that h shows a positive correlation between the FEMg and the Alb24 ($r = 0.1929$; $p < 0.05$), cisC ($r = 0.3539$; $p < 0.05$), cre ($r = 0.3904$; $p < 0.05$) and negative correlation between FEMg and eTFG ($r = -0.4233$; $p < 0.05$). There was no correlation between the MgFE and the RAC ($r = 0.1654$; $p > 0.05$).

Abbreviations: FEMg, fraction of magnesium excretion; ALB24, 24-hour urine albumin; CysC, cystatin C; Cre, serum creatinine; and eGFR, estimation glomerular filtration rate; RAC, albuminuria-creatininuousratio.

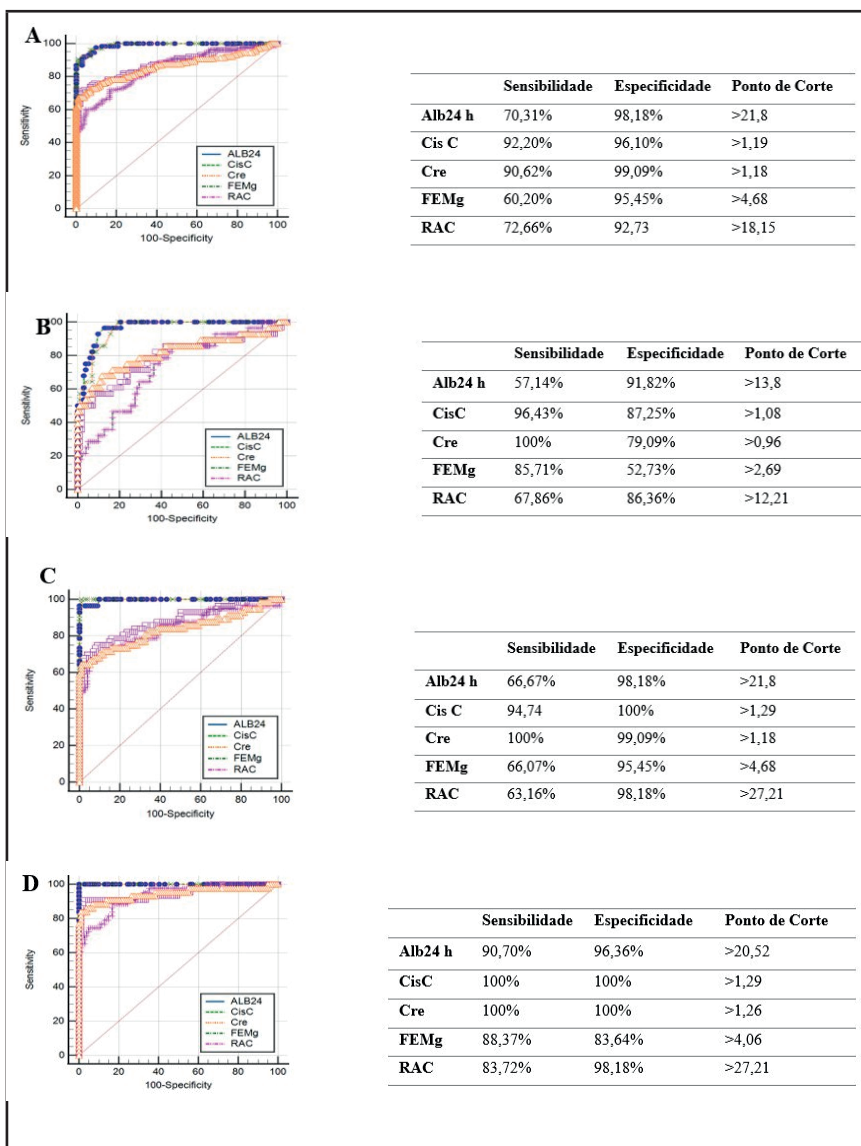


Figure 2. Roc Curve model for prediction for CKD and discrimination of sensitivity, specificity, and cutoff point of each biomarker. Sin division by stage - area under the curve (cre 0.991; cis C 0.990; alb24 0.881; RAC 0.862; FEMg 0.846 (A); stage 3A (cre 0.950; cis C 0.967; alb24 0.872; RAC 0.822; FEMg 0.840 (B), stage 3B (cre 1.00; cis C 0.993; alb24 0.872; RAC 0.822; FEMg 0.840 (C), stage 4- area under the curve (cre 1.00; cis C 1.00; alb24 0.950; RAC 0.942; FEMg 0.933 (D). Abbreviations: Alb24, 24h urine albumin; cis C, cystatin C; cre, serum creatinine; RAC, albuminuria-creatininuria ratio; FEMg, magnesium excretion fraction.

DISCUSSÃO

Os túbulos renais são os principais reguladores de muitos eletrólitos, incluindo o magnésio. No entanto, na doença renal, a FEMg aumenta gradualmente, uma vez que a sua reabsorção está prejudicada. Futrakul et al (1999), em um estudo para avaliar o transporte tubular e a doença tubulointersticial em 129 pacientes nefróticos, realizou a excreção fracionada (FE) de solutos como sódio, cálcio, fosfato, ácido úrico e magnésio comparando com a biópsia renal e os resultados mostraram que dentre essas cinco variáveis estudadas, a FEMg foi o índice mais sensível para detectar uma anormalidade inicial da estrutura e função tubular renal [24]. Após este estudo outros pesquisadores reiteraram que a FEMg é um bom biomarcador para avaliar a função tubular renal [33, 25, 27, 28].

Nesse contexto, os resultados do presente estudo demonstraram que a FEMg esteve significativamente correlacionada aos biomarcadores de função renal (eTFG, creatinina sérica, cistatina C e albuminúria de 24 horas). Esses achados corroboram com os observados por Zeravica et al., (2018) que encontraram correlação estatística significativa entre a FEMg e biomarcadores de função renal em um estudo envolvendo 111 portadores de doença renal crônica não diabética e 30 indivíduos saudáveis, concluindo que a associação entre a FEMg e os parâmetros funcionais renais são importantes na avaliação desses pacientes na prática clínica [34].

Os dados aqui analisados também mostraram que a FEMg foi significativamente maior no grupo de pacientes com doença renal crônica em comparação com o grupo controle. Além do mais, os resultados revelaram que a FEMg mostrou relação com a progressão da DRC, aumentando à medida que a eTFG diminuía, corroborando com Van de Wal-Visscher, Kooman e Van Der Sande (2018), que afirmam que nos estágios de 1-3 da DRC ocorre um aumento na FEMg por um mecanismo compensatório devido à falha renal, apesar dos níveis de magnésio no sangue continuarem dentro da faixa de normalidade, porém, já nos estágios 4-5 o aumento compensatório na excreção fracionada de magnésio é insuficiente para evitar um aumento na concentração sérica de Mg [35]. No estudo de Oka et al. (2018), com 5126 pacientes com doença renal crônica, foi verificado que pacientes que possuíam proteinúria elevada e eTFG diminuída também possuíam maior FEMg [36].

Por outro lado, o presente trabalho mostrou que não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos de magnésio e os diferentes estágios da DRC. De forma semelhante, Azem et al (2020) analisou um grande coorte de pacientes com DRC associando os níveis de magnésio sérico e a progressão da DRC não encontrando associação entre os níveis de magnésio sérico e a taxa de declínio da TFG [20]. Isso pode ser explicado pela capacidade dos rins de excretar o excesso de magnésio através da urina, mantendo os níveis no sangue normais, como citado

anteriormente [20, 23, 35, 37]. Cabe destacar que apenas 1% do magnésio corporal está presente no soro e que embora os níveis séricos não se encontrem alterados, pode haver um déficit do conteúdo total do magnésio corporal [12].

Na avaliação da curva ROC, a FEMg demonstrou um bom poder de predição para DRC, com área sob a curva semelhante aos biomarcadores estudados, tanto na análise geral, quanto na análise por grupos (estágios 3A, 3B e 4). No entanto, o melhor poder de predição foi demonstrado no estágio 4 da doença. Observou-se ainda, que a melhor sensibilidade da FEMg, também foi no estágio mais avançado da doença (DRC 4). Esses dados podem indicar correlação desse marcador com a gravidade da DRC, sugerindo que a FEMg pode ser um potencial preditor de progressão da DRC, podendo ainda refletir a piora da doença, como evidenciado por Hsiao et al (2020), que investigou a relação entre a fração de excreção de eletrólitos em pacientes em diferentes estágios da doença renal crônica, onde a FEMg também mostrou uma correlação inversa com a eTFG [26]. Além disso, enfatizam que nos estágios de 1-3 da DRC os níveis de magnésio no sangue continuarem dentro da faixa de normalidade, por mecanismo compensatório [35].

O ponto de corte $> 4,68\%$ determinou uma estimativa mais precisa para a redução da TFG abaixo de $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. No estudo de Zeravica et al (2018), realizado em pacientes com DRC não diabéticos, foi observado um valor de corte maior que $6,1\%$ [34]. Esses valores demonstram que, a depender da população de estudo, deve-se avaliar com cautela os resultados encontrados.

O presente estudo possui algumas limitações, uma vez que foi realizado em um único centro com uma amostra considerada pequena, porém, é estatisticamente representativa da população estudada. Além disso, não foi possível separar por etiologias da DRC, em virtude do tamanho amostral e foi necessário solicitar a suspensão do uso de diuréticos por um período de 24 horas, devido ao risco de descompensação clínica, uma vez que alguns pacientes apresentavam doença renal avançada. Porém, sabe-se que o cálcio e o fósforo, interagem intimamente com o magnésio e são reconhecidos como marcadores de distúrbios minerais e ósseos na DRC [38] e nesse contexto a FEMg pode ser incluída na rotina laboratorial, como uma nova ferramenta de auxílio na avaliação dos parâmetros renais, tendo como vantagem ser de baixo custo, não invasiva, de fácil obtenção laboratorial. Além do mais, segundo dados da literatura, distúrbios no metabolismo do magnésio podem aparecer antes de anormalidades de outros cátions e ânions, provavelmente pela complexidade dos processos hormonais ou osmóticos que afetam seus níveis [28, 33].

CONCLUSÃO

No presente estudo a FEMg aumentou progressivamente à medida que a TFG diminuía, sugerindo relação desse parâmetro com a progressão da DRC. Verificou-se também que existe correlação entre a FEMg com os marcadores laboratoriais avaliados (eTFG, creatinina sérica, cistatina C e albuminúria de 24 horas) e que a FEMg apresentou um bom poder de predição para DRC, com melhor sensibilidade no estágio 4 (88,37%). Nesse contexto, acredita-se que a FEMg possa ser um biomarcador laboratorial útil na investigação de disfunções do sistema renal, em complemento a outros biomarcadores renais, principalmente no que se refere à progressão e gravidade da DRC. No entanto, são necessários estudos multicêntricos, com populações maiores, de diferentes etnias e hábitos alimentares, com o intuito de melhor definir o papel da FEMg como biomarcador de função renal.

REFERÊNCIAS

- 1-Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Oct;7(2):122-129. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.007. Epub 2017 Sep 20. PMID: 30675426; PMCID: PMC6341007.
- 2- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2038-47. doi: 10.1001/jama.298.17.2038. PMID: 17986697.
- 3-Kung WJ, Shih CT, Lee CH, Lin CC. The Divalent Elements Changes in Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Biol Trace Elem Res*. 2018 Sep;185(1):30-35. doi: 10.1007/s12011-017-1228-3. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29285723.
- 4-Marinho AWGB, Penha ADP, Silva MT, & Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2017, 25, 379-388.
- 5- Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29939598.
- 6- Ng JK, Li PK. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? *Nephrology (Carlton)*. 2018 Oct;23 Suppl 4:116-120. doi: 10.1111/nep.13464. PMID: 30298662.
- 7-Swartling O, Rydell H, Stendahl M, Segelmark M, Trolle Lagerros Y, Evans M. CKD Progression and Mortality Among Men and Women: A Nationwide Study in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2021 Aug;78(2):190-199.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.026. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33434591.

8-BRASIL. Ministério da saúde. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

9- Dusse LMS, Rios DRA, Sousa LPN, Morais RM, Domingueti CP, & Borges KBG. Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente?. *Revista Brasileira de Análise Clínicas*. 2017.

10- Ebert N, Bevc S, Bökenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, et al. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clinical kidney jornal*. 2021, 14(8), 1861-1870.

11- Schaefer JCF, Pereira MS, Jesus CRD, Schuelter-Trevisol F, & Trevisol DJ. Estimativa da função renal na população de 18 a 59 anos da cidade de Tubarão-SC: Um estudo de base populacional. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2015, 37, 185-191.

12-Ahmed F & Mohammed A. Magnesium: the forgotten electrolyte—a review on hypomagnesemia. *Medical sciences*, 2019, 7(4), 56.

13- Al Alawi AM, Majoni SW & Falhammar H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. *International journal of endocrinology*. 2018.

14- DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH & Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open heart*, 2018, 5(1), e00066.

15- Ferrè S, Li X, Adams-Huet B, Maalouf NM, Sakhaee K, Toto RD, et al. Low serum magnesium is associated with faster decline in kidney function: the Dallas Heart Study experience. *Journal of Investigative Medicine*. 2019, 67(6), 987-994.

16- Giménez-Mascarell P, Schirrmacher CE, Martínez-Cruz LA, Müller D. Novel Aspects of Renal Magnesium Homeostasis. *Front Pediatr*. 2018, Apr 9;6:77. doi: 10.3389/fped.2018.00077. PMID: 29686978; PMCID: PMC5900390.

17- Leenders NHJ, Vervloet MG. Magnesium: A Magic Bullet for Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease? *Nutrients*. 2019, Feb 22;11(2):455. doi: 10.3390/nu11020455. PMID: 30813254; PMCID: PMC6412491.

18- Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2018, Jan 18;11:25-34. doi: 10.2147/JIR.S136742. PMID: 29403302; PMCID: PMC5783146.

19- Rosique-Esteban N, Guasch-Ferré M, Hernández-Alonso P, Salas-Salvadó J. Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies. *Nutrients*. 2018, Feb 1;10(2):168. doi: 10.3390/nu10020168. PMID: 29389872; PMCID: PMC5852744.

20- Azem R, Daou R, Bassil E, Anvari EM, Taliercio JJ, Arrigain S, et al. Serum magnesium, mortality and disease progression in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020 Feb 12;21(1):49. doi: 10.1186/s12882-020-1713-3. Erratum in: *BMC Nephrol.* 2020 Apr 17;21(1):139. PMID: 32050924; PMCID: PMC7017617.

21-Kanbay M, Goldsmith D, Uyar ME, Turgut F, Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Blood Purif.* 2010;29(3):280-92. doi: 10.1159/000276665. Epub 2010 Jan 21. PMID: 20090315.

22-Xiong J, He T, Wang M, Nie L, Zhang Y, Wang Y, Huang Y, Feng B, Zhang J, Zhao J. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2019 Oct;32(5):791-802. doi: 10.1007/s40620-019-00601-6. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888644.

23-Cunningham J, Rodríguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2012 Feb;5(Suppl 1):i39-i51. doi: 10.1093/ndtplus/sfr166. PMID: 26069820; PMCID: PMC4455820.

24- Futrakul P, Yenrudi S, Futrakul N, Sensirivatana R, Kingwatanakul P, Jungthirapanich J, et al. Tubular function and tubulointerstitial disease. *Am J Kidney Dis.* 1999, May;33(5):886-91. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70421-x. PMID: 10213644.

25- Gheissari A, Andalib A, Labibzadeh N, Modarresi M, Azhir A, Merrikhi A. Fractional excretion of magnesium (FEMg), a marker for tubular dysfunction in children with clinically recovered ischemic acute tubular necrosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011 May;22(3):476-81. PMID: 21566303.

26-Hsiao PJ, Liao CY, Kao YH, Chan JS, Lin YF, Chuu CP, et al. Comparison of fractional excretion of electrolytes in patients at different stages of chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jan;99(2):e18709. doi: 10.1097/MD.00000000000018709. PMID: 31914079; PMCID: PMC6959939.

27- Noiri C, Shimizu T, Takayanagi K, Tayama Y, Iwashita T, Okazaki S, et al. Clinical significance of fractional magnesium excretion (FEMg) as a predictor of interstitial nephropathy and its correlation with conventional parameters. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Dec;19(6):1071-8. doi: 10.1007/s10157-015-1099-x. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25724126.

28-Ozcelik F, Kactas S, Pence H, Kurcenli S, Sertoglu E, Toy B, et al.. Fractional excretion of magnesium as an early indicator of renal tubular damage in normotensive diabetic nephropathy. *Turkish Journal of Biochemistry.* 2020;45(5):543-551. <https://doi.org/10.1515/tjb-2019-0232>

29-Osório RG. O sistema classificatório de “cor ou raça” do IBGE. Texto para discussão nº 996. Brasília, 2003.

30- Vendrame LS, Scattolini M, Brito VP. Hipomagnesemia. In: LOPES, R.D. Equilíbrio Ácido-Base e Hidroeletrolítico, 3ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. cap.16, p.171-178.

31- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.

32-Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements.* 2013, 3(1), 1-150.

33- Deekajorndech T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. *Ren Fail.* 2007;29(8):1013-7. doi: 10.1080/08860220701643567. PMID: 18067049.

34- Žeravica R, Ilinčić B, Čabarkapa V, Radosavkić I, Samac J, Nikoletić K, et al. Fractional excretion of magnesium and kidney function parameters in nondiabetic chronic kidney disease. *Magnes Res.* 2018 May 1;31(2):49-57. doi: 10.1684/mrh.2018.0437. PMID: 30398155.

35- Wal-Visscher ER, Kooman JP, van der Sande FM. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Should We Care? *Blood Purif.* 2018;45(1-3):173-178. doi: 10.1159/000485212. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29478069; PMCID: PMC6492639.

36-Oka T, Hamano T, Sakaguchi Y, Yamaguchi S, Kubota K, Senda M, et al. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Jul 1;34(7):1154-1162. doi: 10.1093/ndt/gfy119. PMID: 29796601.

37-Spiegel DM. Magnesium in chronic kidney disease: unanswered questions. *Blood Purif.* 2011;31(1-3):172-6. doi: 10.1159/000321837. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21228586.

38-Sakaguchi Y, Iwatani H, Hamano T, Tomida K, Kawabata H, Kusunoki Y, et al. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015 Oct;88(4):833-42. doi: 10.1038/ki.2015.165. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26061542.