



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Raimunda Sheyla Carneiro Dias**

**Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios em portadores de doença renal crônica não dialítica**

Rio de Janeiro

2022

Raimunda Sheyla Carneiro Dias

**Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios em portadores de doença renal crônica não dialítica**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Mario Bernardo-Filho

Coorientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

D541 Dias, Raimunda Sheyla Carneiro.  
Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios em portadores de doença renal crônica não dialítica / Raimunda Sheyla Carneiro Dias – 2022.  
109 f.

Orientador: Prof. Dr. Mario Bernardo-Filho.  
Coorientadores: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Insuficiência Renal Crônica – Teses. 2. Magnésio – Sangue. 3. Magnésio – Urina. 4.. I. Bernardo-Filho, Mario. II. Salgado Filho, Natalino. III. Carrerette, Fabrício Borges. IV. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. V. Título.

CDU 616.61

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo  
CRB7/7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Raimunda Sheyla Carneiro Dias

**Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios em portadores de doença renal crônica não dialítica**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 11 de novembro de 2022

Coorientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho  
Universidade Federal do Maranhão

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Mario Bernardo-Filho (Orientador)  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Luciane Pires da Costa  
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Thaís Porto Amadeu  
Departamento de Patologia e Laboratórios – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Alexandre Bachur  
Universidade de Franca

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Karina Teixeira da Cunha  
Universidade Federal do Maranhão

Rio de Janeiro

2022

## DEDICATÓRIA

Ao Deus pai, ao Deus filho e ao Deus Espírito Santo.

A Eles, toda honra e toda glória.

Amém.

## AGRADECIMENTOS

A Deus que vem guiando meus passos até aqui, me permitindo concluir mais essa etapa.

Aos meus pais Joana e Josimar, pela construção do alicerce moral e educacional em que se apoia a minha formação. Muitas foram as renúncias que me forneceram base para chegar até aqui.

Ao meu companheiro Silvio Aurélio, que com amor, carinho e paciência tornou essa jornada mais leve e divertida.

Aos meus irmãos, Gizélia e Daniel, pela parceria, cumplicidade e por acreditarem em mim.

À Dyego Brito que dividiu comigo os cuidados aos pacientes e todas as dificuldades da realização dessa pesquisa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mario Bernardo Filho, pelo acolhimento, orientação e apoio nessa incrível jornada de aprendizado da pesquisa.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, por sua fundamental colaboração, competência, dedicação, zelo e um cuidado valoroso nas horas de maior dificuldade.

Aos professores da banca de qualificação Thaís Porto Amadeu, Nasser Ribeiro Asad e Danúbia da Cunha de Sá Caputo pelas críticas tão construtivas e pelas detalhadas sugestões que enriqueceram esse trabalho.

Às amigas Rosália e Célia, companheiras de jornada que não mediram esforços para me auxiliar na coleta de dados, mesmo nesse difícil período de pandemia em que vivemos.

À Elisângela Milhomem, Alessandra Muniz, Carla Déa, Andrea Martins, Catarino e Elton Jonh pela valiosa contribuição na coleta dos dados desse estudo.

À Profa. Dra. Ana Karina pelo estímulo, ensinamentos e inestimáveis contribuições.

Aos amigos da nefrologia, pelos momentos vividos na construção, execução e concretização de um projeto desta natureza, e aos discentes que participaram da coleta de dados.

À Profa. Rita Carvalhal e sua equipe, pela assistência e orientação durante toda a realização do estudo.

Ao Hospital Universitário da UFMA e especialmente a Unidade do Rim que permitiram a concretização desse sonho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ pelo convênio que possibilitou a realização dessa tese.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico do Maranhão, por fomentar esta pesquisa.

E, por fim, gostaria de agradecer àqueles que são o motivo disto tudo: os pacientes. A vocês, a minha eterna gratidão e profundo respeito.

É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota.

*Theodore Roosevelt*



## RESUMO

DIAS, Raimunda Sheyla Carneiro. **Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios em portadores de doença renal crônica não dialítica.** 2022. 109 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A redução dos níveis de magnésio (Mg) pode estar associada a mortalidade ou desfecho cardiovascular adverso na doença renal crônica (DRC). O objetivo do estudo foi avaliar a associação dos níveis séricos e urinários do Mg com a composição corporal e marcadores inflamatórios em portadores de DRC não dialítica. Estudo longitudinal, prospectivo pelo período de 24 meses, com uma amostra de pacientes com DRC em tratamento não dialítico, nos estágios 3A, 3B e 4, de ambos os sexos e com idade igual ou superior a 20 anos. A coleta dos dados ocorreu em 3 momentos: t1 (inclusão), t2 (12 meses) e t3 (24 meses). Em cada momento do estudo foram coletados dados sociodemográficos, estilo de vida, antropométricos, composição corporal, clínicos e laboratoriais. As amostras venosas foram colhidas após jejum noturno de 12 horas e incluíram: creatinina, Mg, cálcio, sódio, ácido úrico, fósforo, paratormônio, vitamina D, triglicérides, colesterol total, *high density lipoprotein*, *low density lipoprotein*, glicemia em jejum, fosfatase alcalina, hemograma completo, interleucina 6 (IL6) e proteína C reativa ultrasensível. A urina das 24 horas foi utilizada para dosar a excreção urinária de Mg e creatinina. O consumo alimentar foi estimado por meio do recordatório alimentar de 24 horas. Para a avaliação antropométrica foram aferidas: massa corporal, estatura, diâmetro abdominal sagital e circunferências da cintura (CC), da panturrilha e do pescoço. Para avaliar a composição corporal foram utilizados a *Dual-energy X-ray absorptiometry* e a Pletismografia por deslocamento de ar. Um modelo de regressão linear com efeitos aleatórios foi ajustado para investigar o impacto dos níveis séricos e urinários do Mg na composição corporal e estado inflamatório. A amostra final do estudo foi composta por 134 pacientes com média de idade de 60,2±12,0 anos e 52,2% do sexo feminino. A prevalência de excesso de peso segundo o índice de massa corporal foi de 57,1% e o percentual de gordura corporal (%GC) estava alto em 66,9%. As mulheres apresentaram maior prevalência de %GC elevado (77,5% vs 56,6%;  $p=0,005$ ). Os homens apresentaram um consumo médio maior de calorias ( $p<0,001$ ). Quanto a ingestão de macro e micronutrientes, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os sexos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de Mg sérico e urinário com os estágios da DRC. No modelo de regressão ajustado, o percentual de massa magra e consumo alimentar de Mg associaram-se positivamente com o Mg sérico e os níveis de ácido úrico, triglicérides, CC e o percentual de massa gorda demonstraram uma correlação negativa com os níveis séricos de Mg. Para o Mg urinário, no modelo ajustado, a taxa de filtração glomerular estimada, IL6, consumo alimentar de Mg e o percentual de massa magra evidenciaram associação positiva. Os resultados desse estudo demonstraram que os níveis séricos e urinários de Mg foram associados positivamente com a massa corporal magra. A gordura corporal total e central foi associada negativamente com o magnésio sérico. Além disso, foi evidenciada uma correlação positiva entre o magnésio urinário e o estado inflamatório. Foi identificado um baixo consumo alimentar do Mg na população pesquisada.

Palavras-chave: Composição corporal. Falência renal crônica. Magnésio. Interleucina 6.

## ABSTRACT

DIAS, Raimunda Sheyla Carneiro. **Association of serum and urinary levels of magnesium with body composition and inflammatory markers in patients with non-dialytic chronic kidney disease.** 2022. 109 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Reduced magnesium (Mg) levels may be associated with mortality or adverse cardiovascular outcome in chronic kidney disease (CKD). The aim of this study was to evaluate the association of serum and urinary Mg levels with body composition and inflammatory markers in patients with non-dialysis dependent CKD. Longitudinal, prospective study for a period of 24 months, with a sample of patients with CKD on non-dialysis treatment, in stages 3A, 3B and 4, of both sexes and aged 20 years or older. Data collection occurred in three steps: t1 (inclusion), t2 (12 months) and t3 (24 months). At each moment of the study, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, body composition, clinical and laboratory data were collected. Sociodemographic, lifestyle, anthropometric, body composition, clinical, and laboratory data were collected. Venous samples were collected after a 12-hour night fast and included: creatinine, Mg, calcium, sodium, uric acid, phosphorus, parathormone, vitamin D, triglycerides, cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein, fasting glycemia, alkaline phosphatase, complete blood count, interleukin 6 (IL6) and ultrasensitive C-reactive protein. The 24-hour urine was used to dose urinary excretion of Mg and creatinine. The dietary intake of magnesium was estimated by means of the 24-hour food recall. The anthropometric evaluation was performed by measuring body mass, height, abdominal sagittal diameter and waist circumference (WC), calf circumference and neck circumference. To evaluate body composition, Dual-energy X-ray absorptiometry and Air Displacement Plethysmography were used. A linear regression model with random effects was adjusted to investigate the impact of serum and urinary Mg levels on body composition and inflammatory status. The final study sample consisted of 134 patients with a mean age of  $60.2 \pm 12.0$  years and 52.2% were female. The prevalence of excess weight according to the body mass index was 57.1% and the percentage of body fat (%BF) was high at 66.9%. Women had a higher prevalence of high %BF (77.5% vs 56.6%;  $p=0.005$ ). Men had a higher average consumption of calories ( $p<0.001$ ). As for the intake of macro and micronutrients, no statistically significant difference was observed between genders. There was no statistically significant difference between serum and urinary Mg levels with CKD stages. In the adjusted model, percentage of lean mass and dietary intake of magnesium were positively associated with serum magnesium. Triglyceride levels, uric acid, WC and fat mass percentage were negatively associated with serum magnesium. For urinary Mg, in the adjusted model, estimated glomerular filtration rate, IL6, dietary Mg intake and lean mass percentage showed a positive association. The results of this study demonstrated that serum and urinary levels of Mg were positively associated with lean body mass. Total and core body fat were negatively associated with serum magnesium. Furthermore, a positive correlation was shown between urinary magnesium and the inflammatory state. A low dietary intake of Mg was identified in the surveyed population.

Keywords: Body composition. Chronic kidney failure. Magnesium. Interleukin 6.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Momentos do estudo e atividades desenvolvidas.....	33
Figura 2 –	Média da taxa de filtração glomerular estimada dos portadores de doença renal crônica não dialítica nos diferentes momentos da coleta de dados do estudo.....	44
Figura 3 –	Média dos níveis de magnésio sérico dos portadores de doença renal crônica não dialítica nos diferentes momentos da coleta de dados do estudo.....	45
Figura 4 –	Média dos níveis de magnésio na urina de 24 horas dos portadores de doença renal crônica não dialítica nos diferentes momentos da coleta de dados do estudo.....	46

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Prognóstico da doença renal crônica pela taxa de filtração glomerular e albuminúria.....	21
Quadro 2 –	Equação utilizada para estimativa da taxa de filtração glomerular .....	35
Quadro 3 –	Classificação do percentual de gordura corporal .....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características sociodemográficas, de estilo de vida e clínicas dos portadores de doença renal crônica em tratamento não dialítico.....	42
Tabela 2 –	Ingestão de energia e nutrientes dos portadores de doença renal crônica em tratamento não dialítico, segundo o sexo.....	43
Tabela 3 –	Níveis de magnésio sérico e na urina de 24 horas no basal, com 12 meses e 24 meses dos participantes do estudo, segundo os estágios da doença renal crônica.....	43
Tabela 4 –	Modelo de regressão linear longitudinal dos parâmetros laboratoriais e de composição corporal associados com os níveis séricos de magnésio .....	47
Tabela 5 –	Modelo de regressão linear longitudinal dos parâmetros laboratoriais e de composição corporal associados com os níveis de magnésio na urina de 24 horas.....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc	<i>Adenosine monophosphate cyclic</i>
CC	Circunferência da cintura
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CP	Circunferência do pescoço
Cpant	Circunferência da panturrilha
CrS	Creatinina sérica
CrU	Creatinina urinária
DAS	Diâmetro abdominal sagital
DEXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
DRC	Doença renal crônica
FPM	Força de preensão manual
GC	Gordura corporal
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
Mg	Magnésio
Mg-S	Magnésio sérico
Mg-U	Magnésio urinário
IMC	Índice de massa corporal
IL	Interleucina
NADPH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NFκβ	<i>Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells</i>

NKCC2	Na + -K + -2Cl
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
PCR	Proteína C reativa
PCRus	Proteína C reativa ultrassensível
PDA	Pletismografia por deslocamento de ar
RAC	Relação albuminúria-creatininúria
RDA	<i>Recommended dietary allowances</i>
R24h	Recordatório alimentar de 24 horas
ROMK	<i>Renal out medullary potassium</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SM	Salário-mínimo
STATA	<i>Data analysis and statistical software</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TRPM6	<i>Transient receptor potential channel melastatin member 6</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
×	Multiplicação
β	Beta
H <sub>2</sub> O	Molécula da água
mL	Mililitro
cm	Centímetro
cm <sup>3</sup>	Centímetro cúbico
dL	Decilitro
g	Gramma
°	Grau
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
kg	Quilograma
mg	Miligramma
Mmol	Milimol
m	Metro
mEq/L	Miliequivalente por litro
pg	Picograma
α	Alfa
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual



## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
1	<b>OBJETIVOS</b> .....	19
1.1	<b>Geral</b> .....	19
1.2	<b>Específicos</b> .....	19
2	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	20
2.1	<b>Doença renal crônica</b> .....	20
2.2	<b>Estado nutricional na doença renal crônica</b> .....	21
2.3	<b>Estado inflamatório na doença renal crônica</b> .....	22
2.4	<b>Homeostase do magnésio</b> .....	24
2.5	<b>Manejo renal do magnésio</b> .....	27
2.6	<b>Níveis de magnésio, estado inflamatório e composição corporal</b> .....	29
3	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	31
3.1	<b>Desenho do estudo</b> .....	31
3.2	<b>Amostra do estudo</b> .....	31
3.3	<b>Critérios de inclusão</b> .....	31
3.4	<b>Critérios de não inclusão</b> .....	32
3.5	<b>Coleta dos dados</b> .....	32
3.5.1	<u>Avaliação sociodemográfica e de estilo de vida</u> .....	33
3.5.2	<u>Avaliação clínica-laboratorial</u> .....	34
3.5.3	<u>Avaliação do consumo alimentar</u> .....	36
3.5.4	<u>Avaliação antropométrica e da composição corporal</u> .....	36
3.6	<b>Análises estatísticas</b> .....	39
3.7	<b>Aspectos éticos</b> .....	40
4	<b>RESULTADOS</b> .....	41
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	49
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	55
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	56
	<b>APÊNDICE A</b> – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	70
	<b>APÊNDICE B</b> – Ficha protocolo.....	72
	<b>ANEXO A</b> - Aprovação do Comitê de Ética.....	77

<b>ANEXO B</b> - Comprovação de publicação do 1 <sup>o</sup> artigo científico.....	85
<b>ANEXO C</b> - Comprovação de submissão do 2 <sup>o</sup> artigo científico.....	93
<b>ANEXO D</b> - Formato final do 2 <sup>o</sup> artigo científico submetido.....	94

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um relevante problema de saúde pública e se caracteriza pela perda lenta, progressiva e irreversível da função dos rins, tendo grande impacto na vida dos pacientes, nos serviços de saúde e na sociedade (STEVENS; LEVIN, 2013; AKCHURIN, 2019). Estima-se que a incidência global média de DRC seja de 13,4%, mas muitos pacientes não são diagnosticados e descobrem a doença em estágios avançados de desenvolvimento (HILL et al., 2016).

A probabilidade de progressão da DRC é determinada por interações complexas que envolvem vários fatores clínicos, ambientais e genéticos. A redução da função renal contribui para o desenvolvimento de um quadro nutricional adverso, caracterizado pela depleção de reservas de gordura e proteína, especialmente de tecido muscular (GAMA-AXELSSON, et al., 2012; OBI et al., 2015; IKIZLER et al., 2020).

Mais recentemente, tem-se considerado o papel da inflamação crônica na progressão das doenças crônico-degenerativas. Esse tipo de inflamação acarreta dano tecidual por longos períodos, durando por décadas silenciosamente (LE LAY et al., 2014; CZAJA-STOLC et al., 2022).

No doente renal crônico, a inflamação é altamente prevalente, sendo ativada por meio de múltiplos mecanismos e, em associação com o estresse oxidativo, promove consequências patológicas como a disfunção endotelial, alterações da composição corporal, resistência à insulina, disfunção imune e aceleração da aterosclerose (JAGADESWARAN et al., 2018; PODKOWIŃSKA; FORMANOWICZ, 2020; MARTIN-TABOADA et al., 2021; CZAJA-STOLC et al., 2022). Existem evidências da ativação do sistema imune em estágios precoces e tardios da DRC (KRANE; WANNER, 2011) e os minerais têm sido alvo de vários estudos para elucidar os mecanismos envolvidos nessa patogênese (TIN et al., 2015).

O magnésio (Mg), em particular, tem atraído um grande interesse dos pesquisadores, pois é um cofator crucial para centenas de reações enzimáticas e processos biológicos atuando tanto nas enzimas, como componente estrutural ou catalítico, quanto nos substratos; é necessário para todos os processos de fosforilação oxidativa, reações de produção de energia, síntese de proteínas, glicólise e síntese e estabilidade de ácidos nucleicos (LIU; DUDLEY, 2020; DOMINGUEZ et al., 2021).

A hipomagnesemia pode estar associada a um declínio mais rápido na função renal, mortalidade ou desfecho cardiovascular adverso na DRC. Os mecanismos que contribuem

para a relação entre hipomagnesemia e perda da função renal ainda não foram esclarecidos em detalhes, mas a inflamação, calcificação vascular, diabetes, estresse oxidativo e hipertensão podem estar envolvidos (TIN et al., 2015; NIELSEN, 2018). A menor ingestão dietética de Mg também pode induzir a perda da função renal (REBHOLZ et al., 2016).

Além disso, alguns estudos têm demonstrado que existe uma relação entre os níveis de Mg e obesidade (CRUZ et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2015; PIURI et al., 2021). O tecido adiposo é um órgão endócrino que, quando em excesso, compromete a resposta imune, assim como o metabolismo de carboidratos, lipídios e minerais (MOULIN et al., 2009) e está bem estabelecido que o Mg desempenha um papel fundamental no metabolismo energético e na manutenção da integridade e estabilidade das membranas celulares (VOLPE, 2013). Nesse sentido, o estudo longitudinal CARDIA, realizado com mais de 5.000 americanos, revelou que a ingestão de Mg está inversamente associada à incidência de obesidade e aos níveis de proteína C reativa (PCR) (LU et al., 2020). De fato, o estudo do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)3 destaca que o déficit de Mg é mais prevalente nos participantes com índice de massa corporal (IMC) na faixa de obesidade (JIANG et al., 2020).

Dessa forma, evidências científicas têm demonstrado que a redução dos níveis de Mg favorece a manifestação de inflamação crônica de baixo grau e pode estar associado a um declínio mais rápido da função renal e maior risco de obesidade (LE LAY et al., 2014; TIN et al., 2015; NIELSEN, 2018; LIU; DUDLEY, 2020; PIURI et al., 2021). Embora algumas explicações tenham sido propostas com o objetivo de esclarecer o papel do mineral nestas desordens, os mecanismos ainda não estão esclarecidos. Portanto, novos estudos sobre o assunto podem fornecer bases bioquímicas e fisiológicas para explicar seu papel na prevenção e tratamento da obesidade, mitigação da inflamação e progressão da DRC.

A relevância deste estudo pode ser atribuída ainda, ao fato de ser o primeiro a investigar a associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios no portador de doença renal crônica não dialítica. Além de contribuir para melhores prescrições e consequentemente retardo da progressão da DRC (LORENZO-SELLARES, et al., 2014; SCHREIDER; MORAES JUNIOR; FERNANDES, 2022). A hipótese é que níveis reduzidos de Mg sérico e urinário estão associados com maior percentual de gordura corporal, menor massa magra e maior concentração de marcadores inflamatórios.

## 1 OBJETIVOS

### 1.1 Geral:

Avaliar a associação dos níveis séricos e urinários do magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios em portadores de doença renal crônica não dialítica.

### 1.2 Específicos:

Em portadores de doença renal crônica não dialítica:

- a) Determinar os níveis séricos e urinários de magnésio.
- b) Avaliar o estado nutricional por meio de métodos antropométricos e composição corporal.
- c) Medir a resposta inflamatória por meio da dosagem de biomarcadores.
- d) Investigar a associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal.
- e) Avaliar a relação dos níveis séricos e urinários de magnésio com os marcadores inflamatórios.
- f) Medir o consumo do magnésio por meio do inquérito alimentar recordatório de 24 horas.
- g) Avaliar a correlação entre estágio da doença renal crônica e os níveis séricos e urinários de magnésio.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Doença renal crônica

Os rins exercem um papel importante na manutenção da homeostase do organismo e entre as suas funções fisiológicas, destacam-se a manutenção da pressão arterial, a regulação da volemia, a depuração dos produtos nitrogenados, a regulação dos eletrólitos, a síntese de formas ativas da vitamina D e a síntese de eritropoietina (BAZARI, 2009; KDIGO, 2012).

A DRC se caracteriza por perda lenta, progressiva e irreversível da função dos rins (LUGON, 2009), com aumento significativo da sua incidência global média, podendo chegar a 13,4%, mas muitos pacientes não são diagnosticados e descobrem a doença em estágios avançados de desenvolvimento (HILL et al., 2016). Esta é definida por anormalidades na estrutura ou função do rim por um período superior a três meses com implicações negativas à saúde e são diversas as suas causas, como as doenças renais primárias (glomerulonefrites), as doenças sistêmicas (diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica), as doenças hereditárias (rins policísticos) e as malformações congênitas (KDIGO, 2012).

Os glomérulos constituem a unidade básica responsável pela filtração dos rins e a taxa de filtração glomerular (TFG) é um importante marcador da função renal utilizado no diagnóstico e na classificação da gravidade da doença. A TFG também pode ser estimada por intermédio de equações que usam o valor da creatinina sérica, a massa corporal e a idade (LEVEY et al., 2014).

Nos portadores de DRC, a diminuição de 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup> da TFG está associada à redução de 1,6 anos de vida (LEVEY et al., 2014). Além da TFG, podemos utilizar para o diagnóstico e classificação dos estágios da DRC a presença de danos renais indicada pela existência de proteinúria, a albuminúria, as anormalidades nos exames de imagem e a identificação de sedimentos na urina (KDIGO, 2012). No quadro 1 estão representados os estágios da DRC e suas principais características.

Quadro 1- Prognóstico da doença renal crônica pela taxa de filtração glomerular e albuminúria

Prognóstico da doença renal crônica pela taxa de filtração glomerular e albuminúria:			A1	A2	A3
			Aumento leve	Aumento moderado	Aumento severo
			<30mg/m <3mg/mmol	30-300mg/g 3-30mg/mmol	>30mg/m >3mg/mmol
<b>G1</b>	Normal ou alto	$\geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$			
<b>G2</b>	Leve declínio	$60-98 \text{ mL/min/1,73m}^2$			
<b>G3a</b>	Leve a moderado declínio	$45-59 \text{ mL/min/1,73m}^2$			
<b>G3b</b>	Moderado a severo declínio	$30-44 \text{ mL/min/1,73m}^2$			
<b>G4</b>	Declínio severo	$15-29 \text{ mL/min/1,73m}^2$			
<b>G5</b>	Falência renal	$<15 \text{ mL/min/1,73m}^2$			

Nota: Verde- baixo risco; Amarelo- moderado incremento no risco; Laranja- alto risco; Vermelho- muito alto risco.

Fonte: adaptada de KDIGO, 2012

## 2.2 Estado nutricional na doença renal crônica

O estado nutricional é a condição em que fatores como a ingestão alimentar, o estado geral de saúde do indivíduo e o ambiente físico são interdependentes (WHO, 2001). Também pode ser definido como o estado de equilíbrio dos indivíduos entre a ingestão e o gasto ou necessidade de nutrientes, influenciado por diversos fatores que visam manter a composição e as funções adequadas do organismo. No entanto, quando este equilíbrio é comprometido, alguns distúrbios nutricionais podem ser observados, entre eles a desnutrição e a obesidade (ACUÑA; CRUZ, 2004).

O estado nutricional no doente renal crônico aparece como um importante preditor de prognóstico, inclusive na fase não dialítica (HAUSCHILD, 2014). A desnutrição energético-proteica, caracterizada pela diminuição das reservas de energia e proteína, está associada ao pior desfecho no paciente com DRC, sendo associada ao aumento da morbimortalidade (OBI et al., 2015). Por outro lado, assim como na população em geral, a obesidade acomete também

os pacientes com DRC. Estudos realizados com pacientes em tratamento não dialítico têm demonstrado que a obesidade tem sido identificada como um distúrbio nutricional altamente comum nesses pacientes (KALAITZIDIS; SIAMOPOULOS, 2011).

Na prática clínica estão disponíveis diversos métodos de avaliação da composição corporal, por exemplo, o uso das dobras cutâneas e da bioimpedância elétrica, que são menos complexos, de baixo custo e práticos, embora não forneçam uma avaliação acurada. Para uma avaliação mais fidedigna da composição corporal existem métodos complexos que, geralmente, estão disponíveis em ambiente de pesquisa, tais como a pesagem hidrostática, a tomografia computadorizada, a *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) e a pletismografia por deslocamento aéreo (PDA). Estes métodos são sofisticados, possuem custo elevado e são considerados de referência para quantificar os componentes corporais (HOWARD et al., 2001).

### 2.3 Estado inflamatório na doença renal crônica

A inflamação é um processo fisiológico em resposta a diferentes estímulos como infecções, alterações físico-químicas e antigênicas ou danos traumáticos. A resposta inflamatória necessita ser precisamente regulada, uma vez que deficiências ou excessos dessa resposta estão diretamente relacionados com mortalidade e morbidade (RAMOS-NINO, 2013). Trata-se de um mecanismo natural de defesa do organismo que envolve o recrutamento de leucócitos e liberação de diversos mediadores inflamatórios. Quando não controlado adequadamente, o processo inflamatório pode evoluir para uma condição inflamatória crônica de baixo grau (WARNBERG et al., 2009).

Durante a inflamação são liberadas diversas citocinas ou mediadores pró-inflamatórios na tentativa de eliminar o agente causador do processo inflamatório. Dentre elas as principais são PCR, interleucina 6 (IL6) e *tumor necrosis factor* (TNF) (RAMOS-NINO, 2013). Por outro lado, a interleucina 4 e interleucina 10 exercem papel anti-inflamatório pois tem a capacidade de prevenir a resposta inflamatória exacerbada (RODRIGUEZ-HERNANDEZ et al., 2013).

Na inflamação crônica, os mediadores ativam outras células que fazem parte do processo inflamatório, tais como fibroblastos, células endoteliais e do sistema fagocítico mononuclear. O estado inflamatório pode provocar lesão tissular devido à ativação



prolongada do sistema imune inato e isso pode levar à ocorrência de diversas doenças e agravos não transmissíveis (GERALDO; ALFENAS, 2008).

A DRC tem sido identificada como uma condição de inflamação crônica, relacionada com a presença de agravos importantes e modificações na imunidade inata e adquirida do indivíduo. A imunidade inata participa do reconhecimento, fagocitose e digestão de patógenos, indução de inflamação e apresentação de antígenos. A imunidade adquirida por sua vez, compreende a produção de anticorpos, além de estar relacionada com a memória da imunidade inata (YILMAZ, 2011).

O estado inflamatório crônico observado na DRC se associa à elevação dos níveis séricos de proteínas inflamatórias de fase aguda, como a PCR, e de uma variedade de mediadores imunoinflamatórios, tais como citocinas, componentes do sistema de complemento, prostaglandinas e leucotrienos. Dessa forma, a mensuração dos níveis circulantes de PCR, dos mediadores imunoinflamatórios, bem como a avaliação de polimorfismos dos genes que codificam esses mediadores têm mostrado que os pacientes com DRC apresentam um fenótipo pró-inflamatório que se acentua na medida em que a lesão renal segue rumo a seu estágio terminal (VIANNA et al., 2011).

Pacientes com DRC apresentam um quadro inflamatório persistente que resulta em múltiplas complicações, dentre elas, níveis circulantes aumentados de PCR, mudanças na liberação e função de diversos neurotransmissores pela ação das citocinas como a IL-6 e TNF, que agem diretamente no sistema nervoso central e podem levar a alterações no apetite e metabolismo energético (DUMER, 2007).

Evidências clínicas e experimentais mostram que o processo inflamatório, mediado por citocinas, participa efetivamente da resposta imunológica às lesões renais. Dentre as citocinas pró inflamatórias que têm sido associadas à fisiopatologia da doença renal destacam-se a interleucina-1 (IL-1), IL-6 e o TNF (STREETZ et al, 2001). Na população adulta, há evidências de ativação do sistema imune em estágios precoces da DRC e os níveis elevados de PCR foram associados a todas as causas de mortalidade em pacientes nos estágios 3 e 4 da DRC (COTTONE et al., 2008; SUN et al., 2016).

## 2.4 Homeostase do magnésio

O íon  $Mg^{2+}$  é o segundo cátion mais abundante no meio intracelular e desempenha um importante papel na função celular, estando envolvido em mais de 300 reações enzimáticas no organismo. É necessário como cofator para mais de 600 reações enzimáticas e atua como ativador para outras 200 enzimas (BARBAGALLO et al., 2003; REDDY; SOMAN; YEE, 2018). Desempenha um papel no metabolismo dos glicídios, lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, na síntese de transportadores de hidrogênio, e em todas as reações envolvendo a formação e uso de trifosfato de adenosina (DURLACH; BARA, 2000; DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015). No geral, cerca de 80% de todas as reações metabólicas são dependentes de Mg (WORKINGER; DOYLE; BORTZ, 2018).

Apesar da importância do Mg para a saúde e bem-estar humano, 60% das pessoas não atingem a recomendação diária de 320 mg/dia para mulheres e 420 mg/dia para homens, com 19% não obtendo nem metade do valor recomendado (KING et al., 2005; FULGONI et al., 2011; COSTELLO et al., 2016). As maiores fontes alimentares de magnésio são folhas verdes (78 mg/porção), nozes (80 mg/porção) e grãos integrais (46 mg/porção) (USDA, 2019).

A deficiência dietética de Mg pode ser atribuída não apenas à ingestão deficiente do mineral devido às dietas modernas, mas as práticas agrícolas históricas também podem desempenhar um papel significativo. Atualmente, estima-se que as práticas dietéticas modernas consistem em até 60% de alimentos processados (STEELE et al., 2016). Técnicas de processamento, como branqueamento de grãos e cozimento de vegetais, podem causar uma perda de até 80% do teor de Mg (DEVKA; TANUMIHARDJO, 2016). Bebidas, como refrigerantes, que contêm ácido fosfórico, juntamente com uma dieta baixa em proteínas (<30 mg/dia) e alimentos que contêm fitatos, polifenóis e ácido oxálico contribuem para a deficiência de Mg devido a sua capacidade de se ligar ao Mg para produzir precipitados insolúveis, diminuindo sua biodisponibilidade e absorção (SCHWARTZ et al., 1973; BOHN, 2008; PHILIPP SCHUCHARDT; HAHN, 2017).

A ingestão de cafeína e álcool aumenta a excreção renal de Mg, causando um aumento na demanda do corpo (RYLANDER et al., 2001). Medicamentos comuns também podem ter um efeito deletério sobre sua absorção, como antiácidos (WILLIAM; DANZIGER, 2016; BEGLEY et al., 2016), antibióticos (POLK, 1989), contraceptivos orais (DANTE et al., 2016) e diuréticos (DØRUP, 1994; DENT; SELVARATNAM, 2022).

Ao contrário de outros minerais, o Mg pode ser absorvido ao longo de todo o comprimento do trato gastrointestinal. Devido à natureza complexa de sua absorção, segmentos do trato gastrointestinal podem variar em sua contribuição para a absorção, no entanto, sob condições fisiológicas normais o duodeno absorve 11%, o jejuno 22%, o íleo 56%, e o cólon 11% (HARDWICK et al., 1990; DENT; SELVARATNAM, 2022).

Dois sistemas de transporte, um passivo e um ativo, são conhecidos por serem responsáveis pela absorção de Mg. Em concentrações intestinais mais baixas, um mecanismo de transporte transcelular e saturável predomina e depende de um transportador ativo (BEHAR, 1974; DE BAAIJ et al., 2012). Esse transporte ativo ocorre predominantemente no intestino delgado distal e cólon e, devido à saturabilidade, é responsável apenas por 10 a 20% do total de Mg absorvido (KAYNE; LEE, 1993).

A difusão paracelular passiva ocorre no intestino delgado e, por não ser saturável, é responsável por 80-90% da absorção total de Mg (BRANNAN et al., 1976; DE BAAIJ et al., 2012). A força motriz por trás deste transporte passivo é uma alta concentração luminal, variando entre 1 e 5 mmol/L, o que contribui para um gradiente eletroquímico e solvente de arraste de Mg através das junções entre os enterócitos intestinais (KARBACH, 1989).

A absorção do Mg é aumentada por fatores que contribuem para o fluxo de água através da membrana da mucosa intestinal, como os açúcares simples e a ureia (BEHAR, 1974). Portanto, refeições contendo carboidratos e ácidos graxos de cadeia média aumentam a absorção de Mg, mas também aumentam a demanda, uma vez que o Mg é necessário para as reações de degradação da glicose e liberação de insulina (COUDRAY; DEMIGNÉ; RAYSSIGUIER, 2003). Refeições sólidas, ao prolongar o tempo de trânsito gastrointestinal, também podem aumentar a absorção de Mg (SABATIER et al., 2002).

O aumento da ingestão de fibra dietética (por exemplo, celulose, pectina e inulina) não parece afetar seu status, mas pode aumentar a excreção nas fezes (COUDRAY et al., 1997). Após sua absorção, o Mg é distribuído por todo o corpo, para uso e armazenamento. Apenas 0,8% são encontrados no sangue com 0,3% no soro e 0,5% nos eritrócitos, com uma concentração sérica total entre 0,65-1,0 mmol/L. O restante é distribuído em tecido mole (19%), músculo (27%) e osso (53%) (JAHNEN-DECHENT; KETTELER, 2012).

Usualmente a deficiência desse mineral é decorrente de distúrbios na absorção intestinal e/ou aumento da excreção renal (TONG; RUDE, 2005; VAN LAECKE, 2019). O diagnóstico da deficiência apenas por meio da avaliação clínica é complicado, uma vez que

os sinais e sintomas se confundem com outras alterações que comumente ocorrem concomitantemente a deficiência de Mg (TOPF; MURRAY, 2003; VAN LAECKE, 2019).

A avaliação dos estoques de Mg é realizada pela determinação do mineral no soro, cuja concentração normalmente não varia entre homens e mulheres. Não obstante, o soro é um compartimento que nem sempre reflete o estado global do metabolismo do Mg, nem a sua disponibilidade intracelular (SARIS et al., 2000; ARANDA, PLANELLS; LLOPIS, 2000; REDDY; SOMAN; YEE, 2018). Para complementar a avaliação pode-se avaliar a concentração do mineral nas células sanguíneas (eritrócitos, monócitos, leucócitos), no músculo esquelético e na urina de 24 horas, a qual normalmente é associada a ingestão alimentar do Mg (SARIS et al., 2000).

A concentração normal de Mg sérico no plasma (ou soro) é de 0,7 a 1,0 mmol/L. Como o Mg é um íon bivalente com massa atômica de 24,305, isso se traduz em 1,4 a 2,0 mEq/L ou 1,7 a 2,4 mg/dL (ALHOSAINI; LEEHEY, 2015). De acordo com Tietz (1995), os valores de referência para o Mg no eritrócito e na urina de 24h são de 1,65 a 2,65mmol/L e de 3,0 a 5,0 mmol/L, respectivamente.

A avaliação do estado nutricional relativo ao Mg pode ser realizada por meio da determinação da concentração plasmática, eritrocitária e urinária. Os valores de referência para as concentrações plasmáticas de Mg devem estar entre 0,75 e 1,05 mmol/L e as concentrações eritrocitárias entre 1,65 e 2,65 mmol/L (TIETZ, 1995; TOPF; MURRAY, 2003). É importante mencionar que a análise no eritrócito possibilita avaliação de médio a longo prazo do estoque desse mineral no organismo, pois apresenta meia-vida de 120 dias (JAHNEN-DECHENT; KETTELER, 2012; COSTELLO et al., 2016; RAZZAQUE, 2018).

No que diz respeito ao Mg urinário, aproximadamente 3 a 4 mmol do íon são perdidos diariamente por meio dessa via de excreção. De forma particular, a urina de 24h é um teste valioso, pois permite avaliar alterações na homeostase do Mg nos rins, relacionando-se com o estado fisiológico dos pacientes, e consiste em um bom indicador para alterações recentes do estado nutricional relativo ao Mg (JAHNEN-DECHENT; KETTELER, 2012). Os valores de referência estão entre 3,00 e 5,00 mmol/24 h para Mg urinário (TIETZ, 1995).

A recomendação dietética (*Recommended Dietary Allowances – RDA*) para o Mg é de 400 a 420 mg e 310 a 320mg diários para homens e mulheres adultas, respectivamente (INSTITUTE OF MEDICINE, 1997; SARIS et al., 2000). Este mineral está presente principalmente em alimentos vegetais verde-escuros, leguminosas, peixes, oleaginosas, leite e derivados, cereais integrais e cacau (MACEDO et al., 2010).

Com base nos padrões de distribuição de Mg no sangue, o intervalo de referência para Mg sérico é de 0,75–0,95 mmol/L (LOWENSTEIN; STANTON, 1986; COSTELLO et al., 2016; RAZZAQUE, 2018; NIELSEN et al., 2019) e hipomagnesemia é geralmente definida como nível sérico de Mg menor que 0,7 mmol/L (TOPF; MURRAY, 2003; DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015). Um grupo de especialistas propôs que a excreção urinária de Mg também deveria ser considerada. Especificamente, um magnésio sérico inferior a 0,82 mmol/L com excreção urinária de Mg de 40-80 mg/dia deve ser considerada indicativa de deficiência de Mg (COSTELLO et al., 2016). Uma vez que o conteúdo sérico de Mg é apenas 1% do total de Mg no corpo e não é representativo para o quantitativo global de Mg intracelular, a deficiência de Mg pode ser subestimada e persistir latente por anos (RAZZAQUE, 2018).

A hipomagnesemia subclínica é responsável por uma variedade de manifestações clínicas que são inespecíficas e podem se sobrepor a sintomas de outros desequilíbrios eletrolíticos (AL ALAWI; MAJONI; FALHAMMAR, 2018). Alguns desses sintomas são depressão, fadiga, espasmos musculares e arritmias. Além disso, níveis reduzidos de Mg por longo período de tempo têm sido associados a um risco aumentado de doenças crônicas não transmissíveis, entre as quais osteoporose e sarcopenia (RUDE; GRUBER, 2004; VAN DRONKELAAR, 2018; BEAUDART et al., 2019).

## 2.5 Manejo renal do magnésio

Os rins desempenham um papel importante na homeostase do Mg. Em condições fisiológicas, 70 a 80% do Mg plasmático é filtrado a partir dos glomérulos, sendo que mais de 95% deste íon é reabsorvido ao longo do sistema tubular por vários processos de transporte coordenados, restando apenas 3-5% que serão excretados na urina (COLE; QUAMME, 2000; JAHNEN-DECHENT; KETTELER, 2012; BLAINE; CHONCHOL; LEVI, 2015).

Essa variação depende de variáveis em constante mudança, como ingestão alimentar, reservas existentes, mobilização de ossos e músculos e a influência de vários hormônios, como paratormônio, calcitonina e glucagon (GUERRERO-ROMERO; RODRÍGUEZ-MORÁN, 2002; VETTER; LOHSE, 2002) e medicamentos, como diuréticos e certas quimioterapias que podem aumentar a sua excreção (COLE; QUAMME, 2000; OUN; MOUSSA; WHEATE, 2018). A perda renal de Mg pode ocorrer em pacientes que estão em

tratamento com diurético a longo prazo, bem como, aqueles com diabetes. A deficiência resultante leva a maiores necessidades nutricionais e aumento na absorção para restabelecer a homeostase (DIRKS; WONG, 1986; DENT; SELVARATNAM, 2022).

A fração de excreção do Mg varia de 0,5% na hipomagnesemia a 70% no caso de hipermagnesemia. A maior parte do Mg filtrado é reabsorvido na alça de Henle (SHARMA et al., 2022) com captação passiva de Mg paracelular, o transporte de Mg em massa (até 70%) ocorre no ramo ascendente espesso com a ajuda de um gradiente luminal positivo impulsionado pela reutilização de potássio via cotransportador NKCC2 ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ ) apical e transportadores ROMK (*renal out medullary potassium*) (CURRY; YU, 2018). O ajuste fino da reabsorção de Mg ocorre no túbulo contorcido distal, representando o local final da reabsorção de Mg sérico, e é um processo ativo acionado pelo TRPM6 (*transient receptor potential channel melastatin member 6*), parcialmente sob o controle do paratormônio, fator de crescimento epidérmico e estrogênio (OLIVEIRA; CUNNINGHAM; WALSH, 2018). A expressão e a atividade do TRPM6 também parecem ser alteradas pela alcalose, acidose, ciclosporina e diurético tiazídico (ALEXANDER; HOENDEROP; BINDELS, 2008).

A ação de outros hormônios como a vitamina D, calcitonina, hormônio antidiurético, entre outros, também estimulam a reabsorção de Mg na alça de Henle e no túbulo distal. Os mecanismos de atuação destes hormônios ainda não estão bem elucidados, porém podem estar relacionados ao aumento de AMPc (*adenosine monophosphate cyclic*) a nível intracelular (EFRATI; ARSENTIEV-ROZENFELD; ZELIKOVIC, 2005). A acidose metabólica crônica provoca perdas de Mg pelos rins devido à diminuição da expressão do canal de Mg TRPM6 no túbulo distal, o que minimiza a reabsorção deste cátion. Entretanto, a alcalose metabólica crônica apresenta efeito contrário por meio do aumento da expressão deste canal (NIJENHUIS et al, 2006; DENT; SELVARATNAM, 2022).

Os homens, quando comparados às mulheres, apresentam maior concentração de Mg sérico, uma vez que o estrogênio aumenta a utilização do mesmo, favorecendo sua absorção pelos tecidos (SEELIG, 1993; BARBAGALLO; VERONESE; DOMINGUEZ, 2021). As mulheres jovens têm maior retenção de Mg e, como resultado disso, seus níveis de Mg circulantes são mais baixos, particularmente no momento da ovulação ou durante o uso de anticoncepcionais orais, quando os níveis de estrogênio são mais altos (DE; VANSANT; VAN, 1992; JANKUNAS et al, 2001; PALMERY et al., 2013; DANTE; VAIARELLI; FACCHINETTI, 2016).

## 2.6 Níveis de magnésio, estado inflamatório e composição corporal

Estudos têm demonstrado que a deficiência de Mg aumenta o recrutamento de células fagocíticas para realizar suas funções efetoras, o que leva à geração de espécies reativas de oxigênio (LIBAKO et al., 2010; SHAHI et al., 2019). O estresse oxidativo resultante afeta os tecidos, sendo uma das razões pelas quais o estado inflamatório é considerado um fator de risco para inúmeras doenças crônicas (NIELSEN, 2018).

Na deficiência de Mg, ocorre o aumento intracelular de cálcio pela ativação do canal de cálcio do tipo L (LIN et al., 2010) e ativação aumentada do receptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) (REYNOLDS, 1998; WEGLICKI, 2012). O aumento intracelular de cálcio é o estímulo para aumentar a produção da substância P, um neuropeptídeo de taquicinina, nas fibras sensoriais primárias, o que leva ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e, finalmente, provoca lesão neuronal por meio de atividade oxidativa (WEGLICKI, 2012). Outros estudos também indicaram que a produção de citocinas pró-inflamatórias induzida pela deficiência de Mg envolvem o TNF- $\alpha$  e interleucina 1  $\beta$  (SUGIMOTO et al., 2012; GAO et al., 2013).

A redução nos níveis de Mg pode ativar a cascata inflamatória sistêmica de pelo menos de sete maneiras: 1) indução de estresse oxidativo celular que promove inflamação (RAYSSIGUIER, 2010); 2) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que leva à inflamação (SONTIA et al., 2008); 3) inibição do bloqueio de Mg na abertura do canal de Ca que induz a manipulação anormal de Ca (LI et al., 2011); 4) ativação de células fagocíticas (ZIERLER et al., 2016); 5) diminuição do antagonismo de Mg no NMDA que leva a receptores NMDA superativados e liberação de substância P (TEJERO-TALDO et al., 2006); 6) ativação da sinalização do *nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in  $\beta$ -cells* (NF $\kappa$  $\beta$ ) e regulação positiva da transcrição de genes pró-inflamatórios para citocinas, como interleucina 1 $\alpha$  (FERRÈ et al., 2010) e 7) redução de mediadores anti-inflamatórios como óxido nítrico, lipoxinas, resolvinas e protectinas (DAS, 2015).

Tem sido sugerido que os mecanismos envolvidos na resposta inflamatória presente nos indivíduos deficientes de Mg ainda não estão claramente elucidados. No entanto, todos os sistemas envolvidos na deficiência de Mg que afetam o estresse inflamatório já descritos envolvem o papel do Mg como bloqueador fisiológico do cálcio. Isso indicaria que o aumento do cálcio celular é o mecanismo primário pelo qual a deficiência de Mg induz o estresse inflamatório (NIELSEN, 2018).

Os níveis de Mg também têm relação com a composição corporal. Alguns estudos têm demonstrado que existe uma relação entre a hipomagnesemia e a obesidade (FARHANGHI; MAHBOOB; OSTADRAHIMI, 2009; GUERRERO-ROMERO; RODRIGUEZ-MORAN, 2013; CRUZ et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2015). O Mg desempenha um papel importante no metabolismo energético e mantém a integridade das membranas celulares. Estudos têm demonstrado que a concentração de Mg sérico é inferior em indivíduos obesos quando comparados com não obesos (CRUZ et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2015). A redução do consumo de Mg por indivíduos obesos pode ser explicada principalmente pelo alto consumo de alimentos processados contendo baixo teor de Mg e ingestão reduzida de fontes alimentares de Mg o que parece contribuir para a redução das suas concentrações nos compartimentos sanguíneos (JAHNEN-DECHENT; KETTELER, 2012).

O IMC de uma pessoa também pode afetar o status de Mg, particularmente em mulheres e crianças. Pacientes considerados obesos ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) demonstraram ter menor consumo de Mg e estado de Mg reduzido em comparação com controles não obesos da mesma idade (RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2004; YAKINCI et al., 2011; AGARWAL et al., 2015; HASSAN et al., 2017; CASTELLANOS-GUTIÉRREZ et al., 2018; MORAIS et al., 2019).



### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo pelo período de 24 meses, com uma amostra de pacientes portadores de DRC em tratamento não dialítico, em acompanhamento no Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CPDR-HUUFMA), MA. A aquisição dos resultados foi no período de agosto de 2018 a dezembro de 2020.

#### **3.2 Amostra do estudo**

O cálculo amostral foi realizado considerando um nível de significância de 5%, poder do teste de 0,80 e uma correlação entre os níveis séricos/urinários de Mg e TFG de pelo menos 0,25 (FERRÈ, 2019). Assim, o tamanho da amostra foi estimado em 124 indivíduos. Com o objetivo de cobrir as eventuais perdas, em virtude do seguimento em longo prazo, o tamanho amostral foi acrescido em 10%, totalizando 136 indivíduos.

#### **3.3 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo: portadores de DRC nos estágios 3A, 3B e 4 (TFG entre 15 e 59mL/min/1,73m<sup>2</sup>), de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 20 anos e que mantiveram acompanhamento regular no ano de 2017 no CPDR-HUUFMA.

A relação nominal dos pacientes foi obtida por meio do registro de atendimento no sistema AGHU (Aplicativo de Gestão dos Hospitais Universitários).

### 3.4 Critérios de não inclusão

Não foram incluídas: gestantes, pessoas com amputação de membros, portadores de doenças autoimunes, doenças consumptivas e infecção urinária.

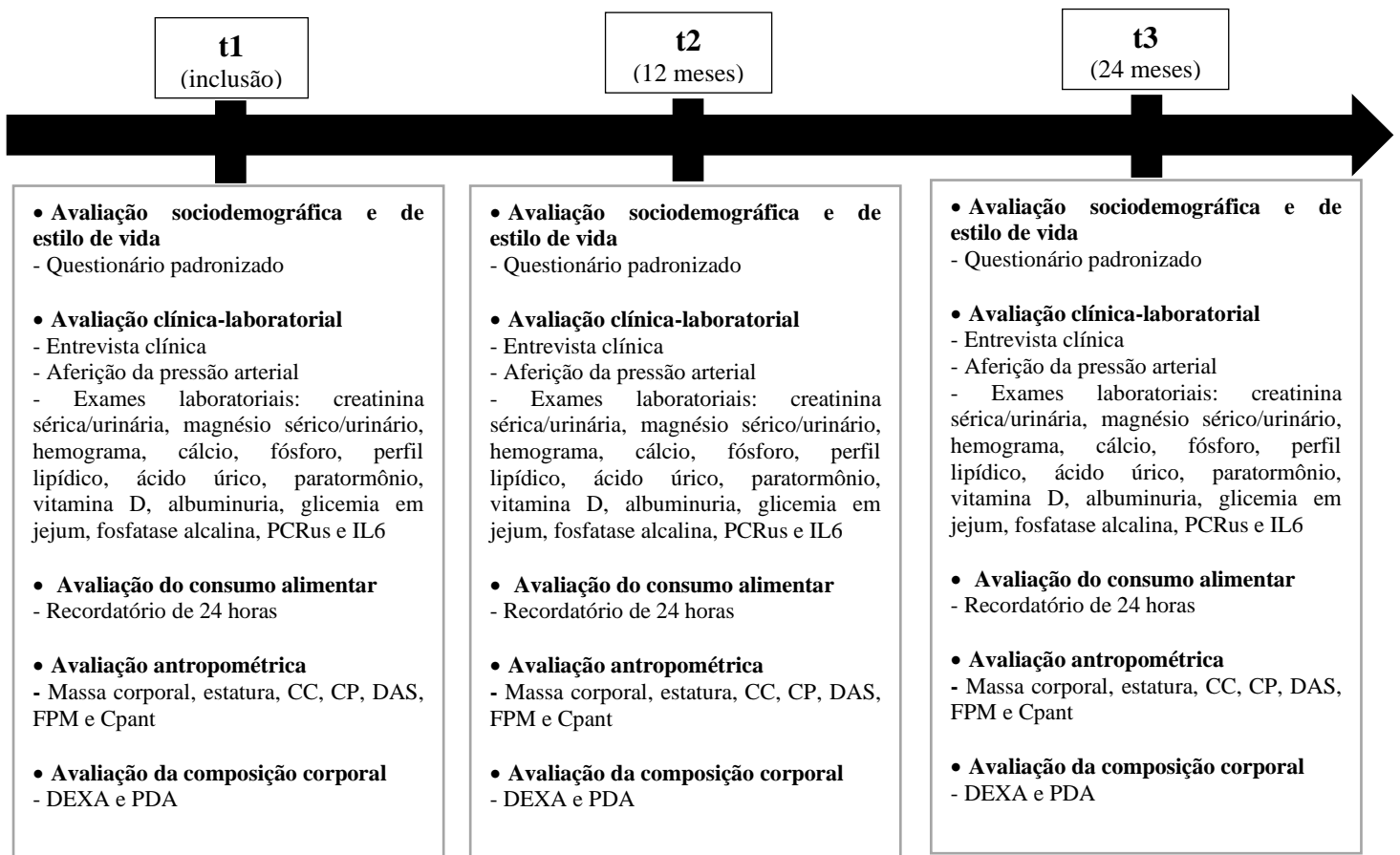
### 3.5 Coleta dos dados

Anteriormente ao início da coleta de dados, foi realizado um treinamento com a equipe da pesquisa, abordando os procedimentos básicos do projeto, além da necessidade de sigilo das informações.

Inicialmente os pacientes foram convidados para participar do estudo e receberam explicações sobre os objetivos e procedimentos. Aqueles que concordaram em participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi desenvolvido em 3 momentos: t1 (inclusão), t2 (12 meses) e t3 (24 meses), conforme figura abaixo. Na ocasião, foram coletados dados sociodemográficos, estilo de vida, antropométricos, de composição corporal, clínicos e laboratoriais, e registrados em formulário próprio.

Figura 1 – Momentos do estudo e atividades desenvolvidas



Legenda: t1: início do estudo; t2: avaliação com 12 meses; t3: avaliação com 24 meses; CC: circunferência da cintura; CP: circunferência do pescoço; DAS: diâmetro abdominal sagital; FPM: força de preensão da mão; C pant: circunferência da panturrilha; DEXA: *Dual-Energy X-ray absorptiometry*; PDA: Pletismografia por deslocamento de ar; IL6: interleucina 6; PCRus: proteína C reativa ultrasensível.

Fonte: A autora, 2022.

### 3.5.1 Avaliação sociodemográfica e de estilo de vida

Os participantes do estudo responderam a um questionário do serviço, contendo questões relacionadas às características demográficas, socioeconômicas, estilo de vida e histórico de doenças passadas e atuais, além da terapia medicamentosa em uso.

A idade foi categorizada em 20-44 anos, 45-59 anos e  $\geq 60$  anos e a renda familiar em salário-mínimo (SM):  $< 1SM$ ;  $1-2SM$  e  $>2SM$ . A situação conjugal foi classificada em casado/união conjugal e solteiro/separado/viúvo. A cor da pele foi autorreferida (TRAVASSOS; WILLIAMS, 2004) e classificada em branca; preta ou parda e outras. A

escolaridade foi avaliada em anos de frequência à escola e classificada em:  $\leq 8$  e  $> 8$  anos. Foi considerado tabagista ou etilista todo paciente que declarou ser fumante ou consumir bebida alcoólica no momento da entrevista, independentemente da quantidade consumida.

Para avaliação do nível de atividade física dos participantes foi abordado a quantidade de dias, minutos e tipo das atividades físicas realizadas. Foram considerados fisicamente ativos os pacientes que realizavam no mínimo 150 minutos de atividade física semanal (MATSUDO et al., 2001).

### 3.5.2 Avaliação clínica-laboratorial

Foram considerados portadores de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* os participantes com diagnóstico médico prévio ou que estivessem em uso de medicamento específico. A aferição da pressão arterial foi realizada por meio do método oscilométrico com a utilização do aparelho Omron 705-IT, Japan e seguiu as recomendações das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Foram realizadas três medidas, com intervalo de 1 a 2 minutos e medidas adicionais somente quando as duas primeiras leituras diferiram  $> 10$  mmHg. (BARROSO et al., 2021).

As amostras venosas foram colhidas após jejum noturno de 12 horas e incluíram as seguintes dosagens: creatinina, magnésio, cálcio, sódio, ácido úrico, fósforo, paratormônio, vitamina D, triglicerídeos, colesterol total, *high density lipoprotein* (HDL) e *low density lipoprotein* (LDL), glicemia em jejum, fosfatase alcalina, hemograma completo, IL6 e PCRus. Os níveis de creatinina (sérica e urinária) foram determinados pelo método colorimétrico (reação de Jaffé). O colesterol total e HDL foram dosados pelo método enzimático colorimétrico e o LDL foi estimado por meio da fórmula de *Friedewald* (FRIEDEWALD; LEVI; FREDRICKSON, 1972). Os níveis de Mg (sérico e urinário) foram avaliados pelo método colorimétrico com clorofosfano III. O fósforo foi dosado por meio do método molibdato UV- automatizado e a vitamina D por meio da eletroquimioluminescência. A fosfatase alcalina foi determinada por meio do método colorimétrico enzimático.

A glicemia em jejum foi avaliada pelo método hexoquinase UV e a hemoglobina pela citometria de fluxo. Os níveis de PCRus foram determinados por meio da turbidimetria. Os parâmetros hematológicos foram analisados usando o sistema Advia 120 System (Siemens

AG, Alemanha) e os demais parâmetros utilizando o Analisador Cobas 6000 com reagentes e controles do fabricante (Roche Diagnostics, EUA).

A dosagem da citocina IL6 foi realizada por meio da técnica *Cytometric bead array*. Os resultados foram gerados em gráficos e tabelas com auxílio de um software específico.

A urina de 24 horas foi utilizada para dosar a excreção urinária de Mg e creatinina. Os pacientes foram cuidadosamente instruídos a: acondicionar a urina em frascos apropriados (garrafas de água mineral), desprezar a primeira urina do dia e, a partir daí, coletar toda urina produzida durante o período de 24 horas e mantendo-a sob refrigeração. As amostras de urina de 24 horas com volume inferior a 400mL ou com creatinina urinária <15mL/Kg/24h (homens) e <10mL/kg/24h (mulheres) foram desconsideradas pela possibilidade de erro na coleta.

Para o diagnóstico da DRC foram consideradas duas avaliações prévias da função renal, com intervalo mínimo de 3 meses, conforme orientação do KDIGO (2012). A TFG foi estimada por meio da fórmula derivada do estudo CKD-EPI (LEVEY et al., 2009), utilizando a creatinina como referência para o cálculo. A partir dos resultados encontrados, foi possível obter o estadiamento da DRC (estágio 1: TFG  $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>; estágio 2: TFG entre 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; estágio 3: TFG entre 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; estágio 4: TFG entre 29-15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; estágio 5: TFG < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

Quadro 2- Equação utilizada para estimativa da taxa de filtração glomerular

#### **Equação CKD-EPI creatinina**

$$\text{TFGe (mL/min/1,73 m}^2) = 141 \times \min(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times [1,018 (\text{se mulheres})] \times [1,159 (\text{se negros})]$$

Onde:  $\kappa = 0,7$  para mulheres e  $0,9$  para homens;  $\alpha = -0,329$  para mulheres e  $-0,411$  para homens; min indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e max indica o máximo de creatinina sérica ou 1.

Legenda: TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; min: mínimo; max: máximo.

Fonte: adaptada de LEVEY et al., 2009

### 3.5.3 Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio do Inquérito Alimentar Recordatório de 24 horas (R24h). Foram aplicados três R24h, em momentos alternados da coleta de dados, incluindo um dia do final de semana. Os R24h foram digitados em planilha Excel. A quantidade dos alimentos consumidos foi convertida de medidas caseira para gramas ou mililitros (PINHEIRO et al., 2005). Em seguida foram convertidas em quantidade de nutrientes (incluindo o magnésio), conforme a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (NEPA-UNICAMP, 2011), Tabela de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil (PESQUISA DE ORÇAMENTOS FAMILIARES IBGE, 2011), USDA *Nutrient Database for Standard Reference* (USDA, 2011) ou pelas informações dos rótulos dos alimentos. A ingestão energética de cada alimento foi estimada pela multiplicação dos valores de carboidratos e proteínas por 4 kcal e lipídios por 9 kcal. O consumo energético diário de cada alimento foi obtido após somatório das calorias provenientes de cada macronutriente. A média da ingestão diária total foi calculada somando-se as calorias consumidas de todos os alimentos consumidos do R24h, dividido por três, chegando-se ao consumo habitual. Para avaliar o magnésio alimentar em mg/dia realizou ajuste pelas calorias totais consumidas diariamente a partir dos resíduos de modelos de regressão linear, que têm o magnésio ingerido como variável dependente e as calorias totais como variável independente (WILLETT, 1998).

### 3.5.4 Avaliação antropométrica e da composição corporal

A avaliação nutricional antropométrica foi realizada por meio da aferição da massa corporal, estatura, diâmetro abdominal sagital (DAS), circunferência da cintura (CC), circunferência da panturrilha (Cpant) e do pescoço (CP). Para a aferição da massa corporal foi utilizada uma balança calibrada (Filizola®, Brasil) com capacidade máxima de 150kg e subdivisões a cada 100g. A estatura foi obtida com o auxílio de um estadiômetro portátil (Altorexata®, Brasil) com escala de 0 a 220 cm e precisão de 0,1 cm.

A avaliação pondero estatural foi realizada por meio do IMC, obtido pela razão entre a massa corporal e o quadrado da estatura, e adotada a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000) para adultos e a de LIPSCHITZ (1994) para idosos.

Para avaliar a distribuição da gordura corporal foram utilizadas CC, Cpant e CP. A CC foi aferida no ponto médio entre a última costela e a crista-ílica, utilizando-se uma fita métrica inelástica (Sanny®, Brasil). Os valores obtidos foram comparados com os valores limítrofes associados ao risco de desenvolvimento de complicações relacionadas à obesidade. Para homens, este risco encontra-se elevado e muito elevado quando os valores de CC são maiores que 94 e 102cm, respectivamente, e, para mulheres, quando maiores que 80 e 88cm (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002). A Cpant foi aferida com fita inelástica com o indivíduo na posição ereta, com os pés afastados 20 cm, na máxima circunferência no plano perpendicular à linha longitudinal da panturrilha (LOHMAN; ROCHE; MARTOREL, 1988). Foram adotados os pontos de corte de 33 e 34 cm para mulheres e homens, respectivamente (BARBOSA-SILVA et al., 2016). A CP foi mensurada com a utilização de uma fita métrica inelástica (Sanny®, Brasil), medida na base do pescoço na altura da cartilagem cricótireoideana. Na presença de proeminência, em homens, a medida foi realizada abaixo da proeminência. Os pontos de corte adotados foram  $\geq 34$  e  $\geq 37$ cm para mulheres e homens, respectivamente (BEN-NOUN et al., 2006).

O DAS, que compreende a distância entre as costas e o abdômen, foi mensurado em duplicata. Para aferição, foi utilizado um calibrador abdominal portátil, com subdivisão de medidas de 0,1 cm (Holtain Kahn Abdominal Caliper®). A medida foi realizada com o indivíduo em posição supina e joelhos flexionados. O braço fixo do calibrador foi posicionado no ponto médio entre a última costela e a crista ílica, na altura entre os discos das vértebras lombar quatro e cinco (L4 – L5), e então, o braço superior móvel do calibrador foi deslizado na parte superior do abdômen até tocá-lo, sem comprimi-lo, e neste momento foi realizada a leitura. Os pontos de corte adotados foram:  $\geq 23,1$ cm para homens e  $\geq 21,1$ cm para mulheres (CARNEIRO RORIZ et al., 2011).

O estado funcional do músculo esquelético foi avaliado por meio da FPM. Para isso, o dinamômetro manual de pressão hidráulica tipo Smedley (Jamar®), com escala de 0 a 100kg e resolução de 1,0 kg, foi utilizado para a aferição no braço dominante. A adequação da FPM foi calculada com base no percentil 50 para sexo e idade empregando-se um padrão de referência nacional (SCHLÜSSEL et al., 2008).

Para a avaliação da composição corporal foram utilizados a DEXA e a Pletismografia por deslocamento de ar.

A DEXA foi utilizada para obtenção do conteúdo de mineral dos ossos e da massa magra, a massa de gordura total e o percentual de massa de gordura de todo o esqueleto e do interior do corpo (MICKLESFIELD et al., 2012). A técnica de avaliação baseia-se na

atenuação, pelo corpo do paciente, de um feixe de radiação gerado por uma fonte de raio-X com dois níveis de energia. Este feixe atravessa o indivíduo no sentido pósterio-anterior e é captado por um detector. O *software* calcula a densidade de cada amostra a partir da radiação que alcança o detector em cada pico de energia (LASKEY et al., 1992).

O aparelho para realização da DEXA foi calibrado diariamente, antes do início das medidas, a fim de verificar a qualidade das varreduras, conforme as recomendações do fabricante. Foi realizado o *scanner* total do corpo obtendo-se imagens de todas as áreas. Os tecidos moles (gordura, água, músculos e órgãos viscerais) atenuam a energia de forma diferente do tecido ósseo, permitindo a construção de uma imagem da área de interesse. No momento da avaliação os indivíduos utilizavam roupas leves, estavam descalços e isentos de qualquer acessório ou objeto de metal. O exame foi realizado com o participante em decúbito dorsal e imóvel durante um tempo aproximado de 15 minutos. O posicionamento no equipamento foi feito de modo que a linha sagital demarcada nessa área passasse sob o centro do crânio, da coluna vertebral, da pélvis e das pernas (LEWIECKI et al., 2016). O equipamento utilizado foi o modelo Lunar Prodigy – marca GE Healthcare®).

A PDA consiste num meio densitométrico de determinação da composição corporal, com a massa corporal obtida por meio da balança acoplada ao equipamento e o volume corporal fornecido pela aplicação da lei dos gases no interior de duas câmaras. O aparelho estima o volume corporal com base na lei de deslocamento de ar de Boyle, na qual o volume varia inversamente com a pressão enquanto a temperatura permanece constante (MCCRORY et al., 1995). A estimativa foi realizada por meio do aparelho BOD POD® (BOD POD – COSMED®, Itália).

Inicialmente o aparelho BOD POD foi calibrado e o participante informado sobre o procedimento. Foi fornecida uma vestimenta específica (bermuda e touca para os homens e bermuda, touca e top esportivo para as mulheres), e solicitado que o participante trocasse a roupa que estava usando pela vestimenta fornecida pelos pesquisadores. Também foi solicitado que retirasse todos os adereços metálicos que, porventura, estivesse usando. Então, inicialmente o indivíduo foi pesado na balança que pertence ao equipamento e, em seguida solicitou-se para que ele entrasse na câmara de medição e se sentasse, permanecesse imóvel durante o teste, e que realizasse três incursões respiratórias, para que então o equipamento realizasse a medida do volume ocupado pelo paciente, observando-se o princípio de Boyle (GARROW et al., 1979). Assim, foram medidas as variações entre a pressão e o volume para a determinação da densidade corporal. A partir desta, foi mensurada a composição corporal,



especificamente o percentual de gordura corporal (%GC) baseada na equação de Siri (1961), por meio do *software* específico do equipamento.

Para classificação do %GC, obtidos por meio da DEXA e da PDA, foram utilizadas as referências estabelecidas por Jackson e Pollock (1980), de acordo com o sexo e faixa etária, conforme quadro abaixo.

Quadro 3- Classificação do percentual de gordura corporal

Adequação	Idade (anos)				
	20-29	30-39	40-49	50-59	>60
<b>Homens</b>					
Excelente	< 11	< 12	<14	< 15	< 16
Bom	11-13	12-14	14-16	15-17	16-18
Dentro da média	14-20	15-21	17-23	18-24	19-25
Regular	21-23	22-24	24-26	25-27	26-28
Alto percentual de gordura	>23	>24	>26	>27	>28
<b>Mulheres</b>					
Excelente	<16	< 17	<18	<19	< 20
Bom	16-19	17-20	18-21	19-22	20-23
Dentro da média	20-28	21-29	22-30	23-31	24-32
Regular	29-31	30-32	31-33	32-34	33-35
Alto percentual de gordura	>31	>32	>33	>34	>35

Fonte: adaptada de JACKSON; POLLOCK, 1980.

### 3.6 Análises estatísticas

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados específico e para assegurar a qualidade na entrada dos dados, os mesmos foram digitados duas vezes por pessoas diferentes. As duas digitações foram comparadas.

Foram realizadas análises descritivas para caracterização dos pacientes. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as quantitativas por meio de média e desvio padrão (média  $\pm$  DP) ou mediana e diferença interquartil (Quartil 3-Quartil1). Foi testada a normalidade das variáveis pelo teste *Shapiro-Wilk*.

A associação entre os níveis de Mg-S e na urina de 24 horas com os estágios da DRC e momentos do estudo foi testada pela análise de variância (ANOVA).

Um modelo de regressão linear com efeitos aleatórios foi ajustado para investigar as repercussões dos níveis séricos e urinários do Mg na composição corporal e estado inflamatório dos participantes do estudo. Para que os fatores laboratoriais e consumo alimentar não confundissem a análise, tais variáveis foram considerados no ajuste. As

variáveis independentes com valor de  $p < 0,20$  na análise não ajustada foram incluídas no modelo final.

O nível de significância considerado em todas as análises foi de 5%. As análises foram realizadas na versão 14 do programa STATA (*Data analysis and statistical software*).

### **3.7 Aspectos éticos**

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão sob número de parecer: 2.727.940 e atende aos requisitos exigidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde n° 466/12 e suas complementares para pesquisas envolvendo seres humanos.

## 4 RESULTADOS

A casuística foi composta por 189 portadores de DRC em tratamento não dialítico acompanhados no CPDR-HUUFMA, MA. O tempo de seguimento foi de 24 meses. Durante o período de acompanhamento ocorreram 6 óbitos (3,2%), relacionados principalmente a doenças cardiovasculares. Aconteceram 49 censuras devido progressão da DRC para o estágio V com início de tratamento dialítico (10,6%), diagnóstico de câncer (3,2%), síndrome da imunodeficiência adquirida (0,5%) e retirada do consentimento durante as etapas da pesquisa (11,6%). Permaneceram até o final do estudo 134 pacientes (70,9%). A média de idade foi de  $60,2 \pm 12,0$  anos e 52,2% eram do sexo feminino. Prevaleram participantes casados ou em união conjugal (65,7%), da cor preta ou parda (79,1%), com no máximo oito anos de escolaridade (92,5%) e renda familiar de até dois SM (48,5%). Quanto as características de estilo de vida, 14,9% eram etilistas, 6,7% tabagistas e 55,2% praticavam atividade física. A hipertensão arterial foi presente em 88,8% dos pacientes, 43,3% eram diabéticos e 72,4% estavam nos estágios 3A e 3B da DRC (Tabela 1).

Tabela 1- Características sociodemográficas, de estilo de vida e clínicas dos portadores de doença renal crônica em tratamento não dialítico

Variáveis	n	%
<b>Idade (anos)</b>		
20-44	14	4,2
45-59	36	11,0
≥ 60	84	84,8
Média ±DP		60,2±12,0
<b>Sexo</b>		
Feminino	70	52,2
<b>Situação conjugal</b>		
Casado/união conjugal	88	65,7
Solteiro/separado/viúvo	46	34,3
<b>Cor autorreferida</b>		
Branca	25	18,7
Preta/parda	106	79,1
Outras	3	2,2
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>		
≤ 9	124	92,5
> 9	10	7,5
<b>Renda (em salário-mínimo)</b>		
< 1	36	26,9
≥1 e ≤ 2	65	48,5
>2	33	24,6
<b>Etilismo</b>		
Presente	20	14,9
<b>Tabagismo</b>		
Presente	9	6,7
<b>Atividade física</b>		
Presente	74	55,2
<b>Hipertensão arterial</b>		
Presente	119	88,8
<b>Diabetes</b>		
Presente	58	43,3
<b>Estágios da doença renal crônica</b>		
3 <sup>a</sup>	45	33,6
3B	52	38,8
4	37	27,6

Fonte: A autora, 2020.

Em se tratando do estado nutricional, a prevalência de excesso de peso de acordo com o IMC foi de 57,1%, enquanto o %GC alto foi de 66,9%. Quando avaliado por sexo, as mulheres apresentaram maior prevalência de %GC alto quando comparadas com os homens (77,5% vs 56,6%;  $p=0,005$ ) (Dados não apresentados em tabela).

A avaliação do perfil inflamatório demonstrou valores médios da PCR e IL6 de  $0,49\pm 1,17$  mg/dL e  $7,45\pm 5,95$  pg/mL, respectivamente. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os sexos ( $p>0,05$ ) (Dados não apresentados em tabela).

Quanto a ingestão de energia e nutrientes, os homens apresentaram um consumo médio maior de calorias quando comparados às mulheres ( $p < 0,001$ ). Em se tratando da ingestão de macro e micronutrientes, não foi observado diferença estatisticamente significativa entre os sexos (Tabela 2).

Tabela 2- Ingestão de energia e nutrientes dos portadores de doença renal crônica em tratamento não dialítico, segundo o sexo.

Variáveis	Total Média ± DP	Homens Média ± DP	Mulheres Média ± DP	p-valor
Energia, kcal	1165,63±359,55	1308,95±336,65	1036,65±331,43	<b>&lt;0,001</b>
Proteína, g	62,41±16,74	61,42±15,78	63,30±17,63	0,261
Carboidrato, g	174,20±24,53	175,72±22,22	172,84±26,52	0,250
Gordura total, g	30,32±8,97	29,81±7,55	30,77±10,12	0,269
Fibra alimentar, g	12,85±3,82	12,93±3,98	12,78±3,70	0,589
Cálcio, mg	331,22±156,36	312,81±130,06	347,79±176,02	0,090
Magnésio, mg	213,91±129,35	201,61±114,24	224,97±141,49	0,150

Fonte: A autora, 2020.

A Tabela 3 apresenta os valores médios do Mg-S e Mg-U no basal, com 12 e 24 meses, segundo os estágios da DRC. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de Mg-S e Mg-U, conforme progressão da DRC ( $p > 0,05$ ).

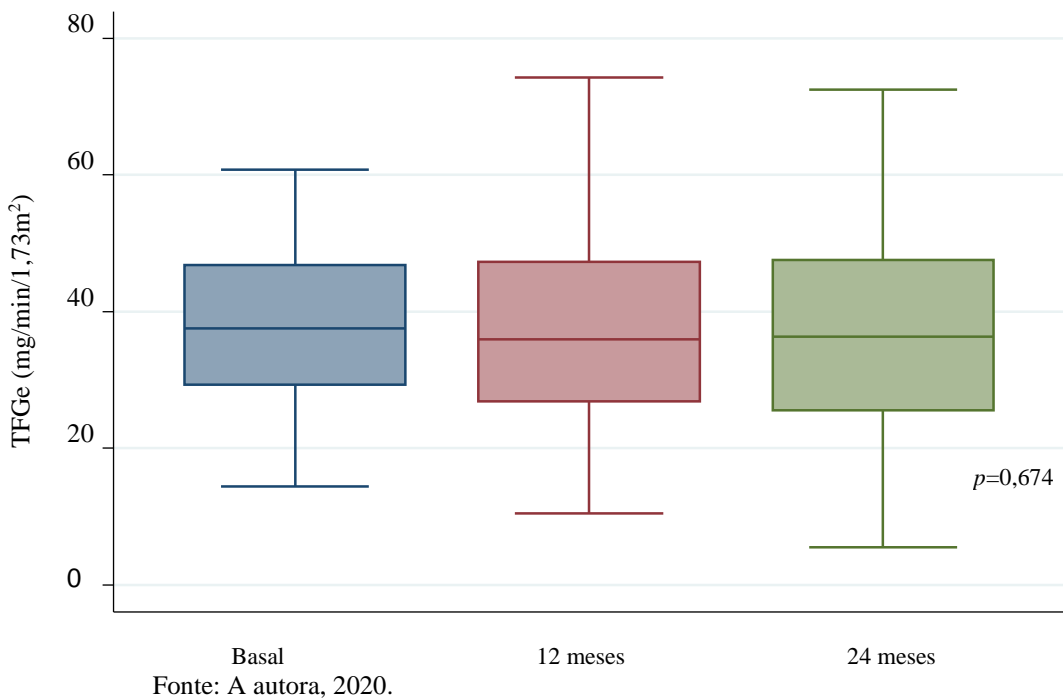
Tabela 3- Níveis séricos e urinários do magnésio no basal, com 12 meses e 24 meses, segundo os estágios da doença renal crônica

Variáveis	Magnésio sérico Média ± DP			Magnésio na urina de 24h Média ± DP		
	Basal	12 meses	24 meses	Basal	12 meses	24 meses
Estágio 3A	1,95± 0,22	1,88± 0,22	2,05± 0,29	78,55±33,32	74,77±34,34	79,75±33,14
Estágio 3B	2,02± 0,28	1,99± 0,25	2,12± 0,23	71,01±37,50	67,33±34,88	94,83±37,26
Estágio 4	2,04±0,25	2,00±0,26	2,21±0,29	66,10±33,80	61,54±33,45	77,66±29,38
<i>p valor</i>	0,222	0,551	0,158	0,630	0,632	0,283

Fonte: A autora, 2020.

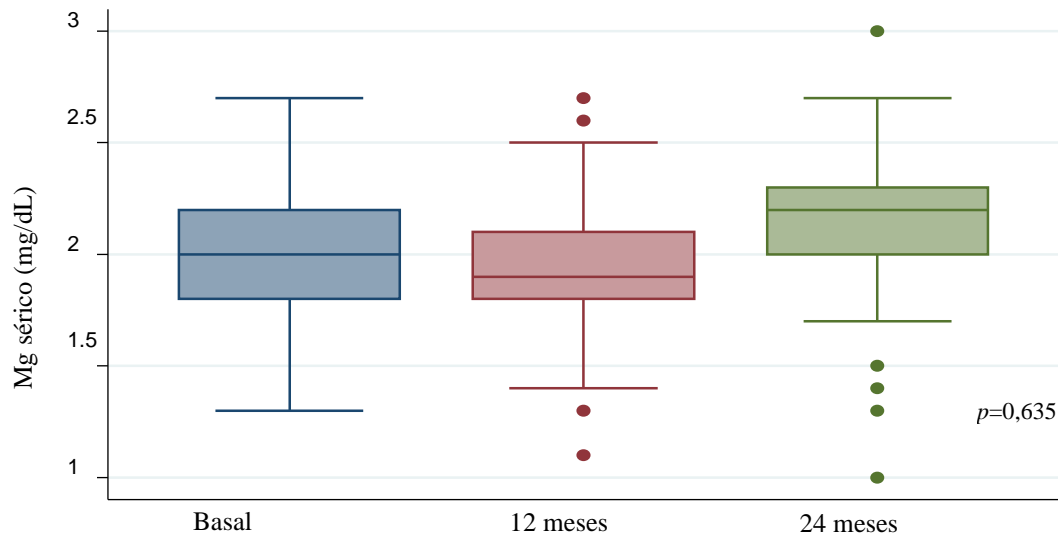
A Figura 2 apresenta as médias da TFGe no basal ( $38,06 \pm 11,63$  mg/min/ $1,73\text{m}^2$ ), com 12 meses ( $37,02 \pm 13,59$  mg/min/ $1,73\text{m}^2$ ) e com 24 meses ( $37,95 \pm 15,52$  mg/min/ $1,73\text{m}^2$ ). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias da TFGe nos diferentes momentos da coleta dos dados ( $p > 0,05$ ).

Figura 2- Média da taxa de filtração glomerular estimada dos portadores de doença renal crônica não dialítica nos diferentes momentos da coleta de dados do estudo



A Figura 3 expressa os valores médios do Mg-S no basal ( $2,02 \pm 0,26$  mg/dL), com 12 meses ( $1,96 \pm 0,25$  mg/dL) e com 24 meses ( $2,13 \pm 0,27$  mg/dL). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os níveis séricos de magnésio nos diferentes momentos da coleta de dados ( $p > 0,05$ ).

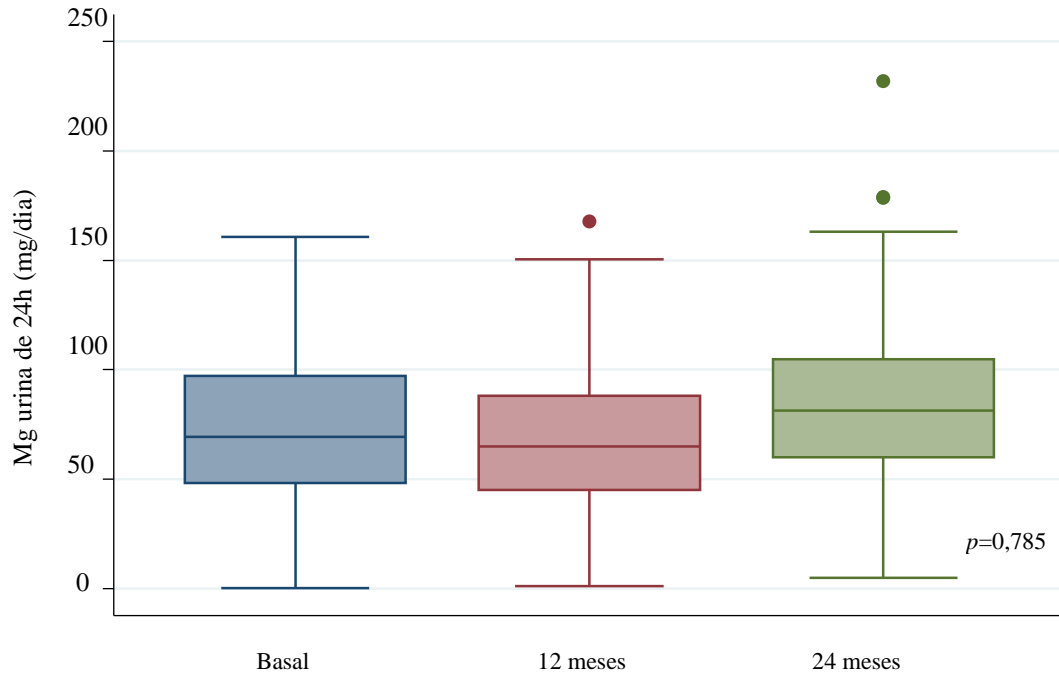
Figura 3- Média dos níveis de magnésio sérico dos portadores de doença renal crônica não dialítica nos diferentes momentos da coleta de dados do estudo



Fonte: A autora, 2020.

A Figura 4 mostra os valores médios do Mg-U no basal ( $71,82 \pm 35,53\text{mg/dL}$ ), com 12 meses ( $67,45 \pm 33,45\text{mg/dL}$ ) e com 24 meses ( $84,82 \pm 34,34\text{mg/dL}$ ). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os níveis urinários de magnésio nos diferentes momentos da coleta de dados ( $p > 0,05$ ).

Figura 4- Média dos níveis de magnésio na urina de 24 horas dos portadores de doença renal crônica não dialítica nos diferentes momentos da coleta de dados do estudo



Fonte: A autora, 2020.

Os coeficientes do modelo de regressão linear longitudinal dos parâmetros laboratoriais e de composição corporal associados com o Mg-S são apresentados na Tabela 3. No modelo de regressão não ajustado, verificamos que o Mg-S se associou positivamente com a fosfatase alcalina, HDL, paratormônio e Mg alimentar. O Mg-S expressou uma correlação negativa com a TFGe, RAC, LDL e triglicerídeos.

No modelo ajustado, o percentual de massa magra e o consumo alimentar de Mg associaram-se positivamente com o Mg-S. Os níveis de ácido úrico, triglicerídeos, CC e o percentual de massa gorda foram associados negativamente com o Mg-S.



Tabela 4- Modelo de regressão linear longitudinal dos parâmetros laboratoriais e de composição corporal associados com os níveis séricos de magnésio

Variáveis	Não-ajustado				Ajustado			
	$\beta$	CI [95%]		<i>p</i> valor	$\beta$	CI [95%]		<i>p</i> valor
TFGe, mg/min/1,73m <sup>2</sup>	-0.0020	-0.0031	-0.0031	<b>0.000</b>	-0.0006	-0.0007	-0.0020	0.345
RAC	-0.0000	-0.0000	-3.4106	<b>0.028</b>	-0.0000	-0.0000	-5.1907	0.054
Cálcio, mg/dL	0.0058	0.0001	0.0118	0.056	0.0044	0.0011	0.0101	0.119
PTH, pg/mL	0.0008	0.0004	0.0012	<b>0.000</b>	0.0001	0.0003	0.0005	0.566
Fosfatase alcalina, mg/dL	0.0013	0.0004	0.0022	<b>0.003</b>	0.0006	0.0003	0.0016	0.166
HDL, mg/dL	0.0020	0.0002	0.0037	<b>0.025</b>	0.0019	0.0002	0.0039	0.072
LDL, mg/dL	-0.0009	-0.0015	-0.0002	<b>0.010</b>	-0.0004	-0.0011	-0.0002	0.224
Triglicerídeos, mg/dL	-0.0004	-0.0007	-0.0002	<b>0.000</b>	-0.0003	-0.0006	-0.0000	<b>0.022</b>
Ácido úrico, mg/dL	-0.0135	-0.0027	-0.0297	0.102	-0.0212	-0.0018	-0.0405	<b>0.032</b>
Interleucina 6, pg/mL	0.0051	0.0003	0.0105	0.066	0.0040	0.0011	0.0090	0.123
Mg alimentar, mg/dia	0.0025	0.0011	0.0038	<b>0.000</b>	0.0021	0.0078	0.0035	<b>0.002</b>
Circunferência da cintura, cm	-0.0020	-0.0001	-0.0042	0.068	-0.0049	-0.0025	-0.0073	<b>0.000</b>
Massa magra, %	0.0022	0.0007	0.0052	0.137	0.0033	0.0000	0.0066	<b>0.046</b>
Gordura corporal, %	-0.0025	-0.0056	-0.0005	0.103	-0.0038	-0.0073	-0.0004	<b>0.030</b>

Legenda: TFGe- taxa de filtração glomerular estimada; RAC- relação albuminúria-creatininúria; PTH- paratormônio; HDL- *High density lipoprotein*; LDL- *Low density lipoprotein*; Mg alimentar- consumo alimentar de magnésio.

Fonte: A autora, 2020.

A Tabela 5 mostra os coeficientes do modelo de regressão linear longitudinal dos parâmetros laboratoriais e de composição corporal associados com o Mg-U. O modelo de regressão não ajustado demonstrou que, a TFGe, hemoglobina, hematócrito, vitamina D, IL6, consumo alimentar de Mg, CC, CP, Cpant, DAS, FPM e o percentual de massa magra expressaram correlação positiva com o Mg-U. O percentual de massa gorda demonstrou correlação negativa com o Mg-U.

No modelo ajustado, a TFGe, IL6, consumo alimentar de Mg e o percentual de massa magra demonstraram correlação positiva com o Mg-U.

Tabela 5- Modelo de regressão linear longitudinal dos parâmetros laboratoriais e de composição corporal associados com os níveis de magnésio na urina de 24 horas

Variáveis	Não-ajustado				Ajustado			
	$\beta$	CI [95%]		<i>p</i> valor	$\beta$	CI [95%]		<i>p</i> valor
TFGe, mg/min/1,73m <sup>2</sup>	0.4157	0.2763	0.5550	<b>0.000</b>	0.3096	0.1656	0.4536	<b>0.000</b>
RAC	-0.0031	-0.0069	-0.0005	0.099	0.0002	0.0033	0.0038	0.894
Hemoglobina, g/dL	6.3571	4.4883	8.2260	<b>0.000</b>	5.2495	1.5899	12.0889	0.132
Hematócrito, %	1.9010	1.2757	2.5264	<b>0.000</b>	-0.6901	-2.9322	-1.5520	0.546
HDL, g/dL	-0.1726	-0.3989	-0.0537	0.135	0.1846	0.0581	0.4274	0.136
Vitamina D, ng/mL	0.4786	0.2303	0.7269	<b>0.000</b>	0.1124	0.1503	0.3752	0.402
Interleucina 6, pg/mL	0.8390	0.1328	1.5452	<b>0.020</b>	0.7450	0.0292	1.4608	<b>0.041</b>
Mg alimentar, mg/dia	0.0366	0.0010	0.0721	<b>0.043</b>	0.0362	0.0005	0.0719	<b>0.047</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	0.5415	0.1696	1.2527	0.136	0.0010	1.8245	1.8266	0.999
Circunferência da cintura, cm	0.3535	0.0705	0.6364	<b>0.014</b>	0.3763	0.2929	1.0456	0.270
Circunferência do pescoço, cm	1.6805	0.7975	2.5635	<b>0.000</b>	0.9440	2.3442	0.4561	0.186
Circunferência da panturrilha, cm	1.1582	0.3090	2.0074	<b>0.008</b>	0.6825	0.5853	1.9505	0.291
Diâmetro abdominal sagital, cm	1.2383	0.2021	2.2746	<b>0.019</b>	1.7413	0.6455	4.1282	0.153
Força de prensão manual, kg	1.0160	0.6181	1.4140	<b>0.000</b>	0.0212	0.6114	0.5688	0.944
Massa magra, %	0.7975	0.4210	1.1739	<b>0.000</b>	0.6910	0.1369	1.2450	<b>0.015</b>
Massa gorda, %	-0.6756	-1.0207	-0.3304	<b>0.000</b>	-0.5708	-1.2931	-0.1514	0.121

Legenda: TFGe- taxa de filtração glomerular estimada; RAC- relação albuminúria-creatininúria; Mg alimentar- consumo alimentar de magnésio; HDL- *High density lipoprotein*; IMC- índice de massa corporal

Fonte: A autora, 2020.

## 5 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre os níveis séricos e urinários do Mg com a composição corporal e marcadores inflamatórios em portadores de DRC não dialítica. Segundo nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo longitudinal a reunir este conjunto de métodos com pacientes apresentando estas características clínicas.

Os resultados mostraram que o percentual de massa magra e o consumo alimentar de Mg associaram-se positivamente com o Mg-S. Por outro lado, os níveis séricos de ácido úrico, triglicerídeos, CC e o percentual de massa gorda foram associados negativamente com o Mg-S (Tabela 4). Além disso, a TFG<sub>e</sub>, IL6, consumo alimentar de Mg e o percentual de massa magra evidenciaram uma associação positiva com o Mg-U (Tabela 5).

Os achados deste estudo demonstram a relevância clínica dos níveis séricos e urinários de Mg no manejo do portador de DRC em tratamento não dialítico. A deficiência de Mg é um problema emergente de saúde pública (ROSANOFF; WEAVER; RUDE, 2012) e pode ser um fator de risco para o desenvolvimento e progressão da doença renal, complicações cardiovasculares (TIN et al., 2015), estresse oxidativo, estado pró-inflamatório (NIELSEN, 2018), obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina e hiperglicemia (MORAIS et al., 2017).

A redução dos níveis de Mg não é incomum entre indivíduos com DRC, apesar de suas baixas taxas de filtração glomerular. Em um estudo transversal com 5.181 pacientes com DRC nos estágios 1 a 5, a hipomagnesemia, definida como níveis séricos de Mg inferiores a 1,8 mg/dL, foi uma das anormalidades eletrolíticas mais prevalentes (OKA et al, 2019). Por outro lado, alguns estudos com esse grupo populacional têm demonstrado níveis séricos adequados de Mg (FÈRRE et al., 2019; DIAS et al., 2020), corroborando com os resultados do estudo que também evidenciou níveis adequados de Mg-S no basal, após 12 meses e após 24 meses de seguimento (Figura 3).

A justificativa para esse achado pode ser o acompanhamento multiprofissional com orientações nutricionais objetivando o consumo de alimentos fontes de Mg e a suplementação do mineral, quando necessário. A correção de dietas não saudáveis é uma prioridade para atender a necessidade diária recomendada de Mg. No entanto, devido a fatores agrônômicos e ambientais, bem como ao processamento de alimentos, o teor de Mg em frutas e vegetais caiu nos últimos 50 anos e pode ser necessário complementá-lo (CAZZOLA et al., 2020).

Na prática clínica a dosagem do Mg-S por ser mais viável e de baixo custo (OH; DEETH, 2017) é o exame laboratorial mais utilizado para avaliar as concentrações do mineral. No entanto, o Mg-S não se correlaciona com o quantitativo de Mg corporal por ser apenas 1% do total de Mg no corpo (RAZZAQUE, 2018). Esta é uma das razões pelas quais a deficiência de Mg é o desequilíbrio eletrolítico mais subestimado nos países ocidentais, onde ocorre um risco significativamente alto de hipomagnesemia latente (GRÖBER; SCHMIDT; KISTERS, 2015; NIELSEN, 2019).

Estudiosos têm proposto que a excreção urinária de Mg também deve ser considerada pois a deficiência clínica de Mg é diagnosticada com precisão com um valor de Mg-S inferior a 2,0 mg/dL com uma excreção urinária de magnésio de 40–80 mg/dia, indicando ingestão de magnésio de <250 mg/dia (COSTELLO et al., 2016; MALINOWSKA; MALECKA; CIEPIELA, 2020). Os níveis urinários de Mg foram dosados e demonstraram valores médios  $\leq 80$ mg/dia no basal e na avaliação com 12 meses (Figura 4). No entanto, a discussão sobre os valores de referência para o Mg ainda está em andamento, uma vez que vários estudos mostram discrepâncias entre os sintomas clínicos da deficiência de Mg e o limiar de concentração sérica e urinária do mineral (LIEBSCHER; LIEBSCHER, 2004).

A deficiência moderada ou subclínica de Mg induz uma inflamação crônica de baixo grau sustentada pela liberação de citocinas inflamatórias e produção de radicais livres, que exacerbam um estado inflamatório pré-existente. Por esta razão, considera-se um fator de risco para condições patológicas caracterizadas por inflamação crônica, como a DRC, hipertensão, distúrbios cardiovasculares, obesidade, síndrome metabólica e diabetes (DINICOLANTONIO; O'KEEFE; WILSON, 2018; MAIER et al., 2021).

As concentrações de IL6 nos pacientes com DRC foram associadas positivamente com o Mg-U (Tabela 4), corroborando com os achados de Simental-Mendia et al. (2017) que evidenciaram em estudos com humanos e modelos animais a redução dos níveis de Mg como um início para o processo inflamatório. E, a revisão sistemática com metanálise de Veronese et al. (2022) demonstrou a redução dos marcadores inflamatórios quando os níveis de Mg estavam adequados. Uma possível explicação para a associação entre níveis de Mg e inflamação é que a hipomagnesemia estimula os macrófagos e o influxo de íons cálcio nas células. Os níveis aumentados de cálcio celular aumentam o Mg necessário para bloquear o influxo de íons cálcio com aumento da estimulação dos receptores NMDA que apresentam alta permeabilidade ao cálcio (MAIER et al., 2021). Assim, a estimulação desses receptores leva à abertura de canais não seletivos para cátions com consequente aumento de íons cálcio nas células neuronais. O resultado é a liberação de neurotransmissores e citocinas como IL6

que, por sua vez, potencializam a liberação de PCR iniciando a resposta inflamatória (ASEMI et al., 2015).

Os níveis do Mg podem afetar a composição corporal, evidências sugerem que há uma associação negativa entre o percentual de gordura corporal e os níveis séricos de Mg em indivíduos obesos (MORAIS et al., 2017). Os níveis séricos de Mg foram associados negativamente com o percentual de gordura corporal e CC (Tabela 3). Corroborando com nossos resultados, o estudo NHANES3 destaca que o déficit de Mg é mais prevalente em americanos com IMC na faixa de obesidade (JIANG et al., 2020). Analogamente, o estudo longitudinal CARDIA de 30 anos, realizado com mais de 5.000 indivíduos, concluiu que a ingestão de Mg foi inversamente associada à incidência de obesidade e aos níveis de PCR (LU et al, 2020). Além disso, outros estudos concluíram uma associação inversa entre a ingestão de Mg e marcadores de adiposidade, como IMC e CC (CASTELLANOS-GUTIÉRREZ et al., 2018; MCKAY et al., 2020).

O Mg possui um importante papel no controle da proliferação celular (WOLF; CITTADINI, 1999; DENT; SELVARATNAM, 2022) na síntese de proteínas (DØRUP; CLAUSEN, 1991; DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015) e efeitos sobre a secreção ou ação de hormônios anabólicos (MAGGIO et al., 2011). Essas funções relacionadas a massa magra foram identificadas pela análise de regressão que revelou uma correlação positiva entre a massa magra e os níveis séricos de Mg (Tabela 4). Nesse sentido, um estudo randomizado controlado por placebo demonstrou que, a suplementação de mulheres com sobrepeso com 250 mg de Mg diariamente, por oito semanas, resultou em um aumento na massa corporal magra e diminuição na massa gorda em comparação com os valores basais (MOSLEHI et al., 2013). Outra pesquisa transversal com 396.283 participantes concluiu que, uma maior ingestão de Mg foi associada a uma menor chance de diminuição da força e massa muscular (PETERMANN-ROCHA et al., 2020). Vale ressaltar, que não foram evidenciados estudos com portadores de DRC.

Outro resultado interessante foi uma correlação negativa entre os níveis de triglicerídeos e o Mg-S (Tabela 4). Ainda não foi demonstrado pela literatura uma associação consistente entre a concentração sérica de Mg e o perfil lipídico. Sabe-se que no fígado uma diminuição da atividade do Mg e da enzima piruvato desidrogenase pode desviar o metabolismo da glicose para a fase oxidativa da via das pentoses fosfato, gerando assim um excesso de NADPH (*Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) (MAGUIRE et al., 2018). O NADPH fornece potencial redox para a biossíntese de ácidos graxos, promovendo um aumento da síntese de triglicerídeos e LDL (DEEPTI; NALINI, 2014). Uma metanálise

publicada por Simental-Mendia et al. (2017) mostrou em subgrupos com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia o efeito redutor da suplementação de Mg nos níveis de LDL e triglicerídeos. Posteriormente, um estudo controlado randomizado publicado por Rodríguez-Móran et al. (2018) evidenciou um efeito benéfico da suplementação oral de Mg nas concentrações de triglicerídeos em indivíduos com síndrome metabólica.

Foi identificada uma correlação positiva entre o consumo alimentar de Mg e suas concentrações séricas e urinárias (Tabelas 4 e 5). De fato, as concentrações séricas e urinárias de Mg dependem, entre outros, da ingestão diária deste mineral (RAZZAQUE, 2018). Nos resultados do NHANES, 45% da população americana apresentou deficiência alimentar no consumo de Mg (MOSHFEHGH et al., 2009), e outros estudos populacionais também apontam para a ingestão inadequada do mineral (CHOI; WEAVER, 2017; MCKAY et al., 2020).

A Academia Nacional Americana de Medicina recomenda o consumo de 310-360 mg e 400-420 mg para mulheres e homens adultos, respectivamente (SARIS et al., 2000). Enquanto a água potável representa cerca de 10% da ingestão diária de Mg (MARX; NEUTRA, 1997) a clorofila é a principal fonte deste mineral. Nozes, sementes e cereais não processados também são ricos em Mg (FOX; RAMSOOMAIR; CARTER, 2001) e leguminosas, frutas, carnes e peixes têm uma concentração intermediária. Vale ressaltar que os alimentos processados têm um teor de Mg menor do que os produtos de grãos não refinados e que a ingestão dietética deste mineral no mundo ocidental está diminuindo devido ao consumo de alimentos processados (FORD; MOKDAD, 2003).

O declínio progressivo da TFG em pacientes com DRC está associado a uma redução significativa do apetite e da ingestão alimentar. O consumo de Mg de pacientes com DRC que apresentam menor ingestão alimentar pode ser prejudicada (ARMSTRONG et al., 2010; YUAN et al., 2021). A mediana do consumo de Mg foi abaixo do recomendado para homens e mulheres, sem diferença estatisticamente significativa entre os sexos (Dados não apresentados em tabelas). Do total de Mg dietético consumido, aproximadamente 11 a 65% é absorvido no trato gastrointestinal e o restante é eliminado nas fezes (FINE et al., 1991). À medida que a DRC progride, a absorção de nutrientes no trato gastrintestinal eventualmente se torna anormal devido à uremia que afeta o microbioma e destrói o epitélio intestinal. Além disso, a vitamina D ativa, que pode aumentar a absorção intestinal de Mg, está diminuída em pacientes com DRC (VAZIRI; YUAN; NORRIS, 2013). Corroborando com os resultados, o estudo PROGREDIR que avaliou 454 portadores de DRC (estágios 3 e 4) no ambulatório do Hospital das Clínicas de São Paulo também demonstrou um consumo de Mg abaixo das

recomendações, 274mg/dia e 284mg/dia para homens e mulheres, respectivamente (MACHADO et al., 2018).

Foi evidenciada uma correlação negativa entre os níveis de ácido úrico e o Mg-S (Tabela 3). O ácido úrico é o produto do metabolismo das purinas, ocorrendo o aumento da concentração de urato sérico à medida que a TFG diminui, desencadeando vários mecanismos fisiológicos, como inflamação, estresse oxidativo e lesão endotelial (JOHNSON et al., 2018). Há uma relação essencial e potencialmente modificável entre a ingestão de Mg e os níveis séricos de ácido úrico (NAVIN et al., 2013; WANG et al., 2015). Os dados do NHANES com 37.215 participantes demonstraram uma correlação negativa entre a ingestão dietética de Mg e hiperuricemia, sugerindo que a ingestão deficiente de Mg pode aumentar o risco de elevação dos níveis de ácido úrico (ZHANG; QIU, 2018).

Finalmente, outro resultado foi uma correlação positiva entre a TFGe e o Mg-U (Tabela 4). De fato, os rins são cruciais na homeostase do Mg, pois a sua concentração sérica é controlada principalmente pela excreção na urina. Na DRC moderada, o aumento na excreção fracionada de Mg compensa a perda da função renal, de tal forma que os níveis séricos de Mg são mantidos dentro da faixa de normalidade (NOIRI et al., 2015). A partir das informações apresentadas, mais estudos são necessários para validar e unificar esses achados que podem ser úteis no desenvolvimento de um manejo mais adequado e personalizado dos pacientes com DRC na fase não dialítica.

Este estudo apresenta algumas limitações: 1) Foi realizado em um único centro; 2) Como alguns pacientes apresentavam doença renal avançada não foi possível descontinuar os diuréticos por um período superior a 24 horas pelo risco de descompensação clínica; 3) A coleta de dados no segundo ano do estudo ocorreu no período da pandemia do *coronavirus disease 2019* (COVID-19), o que pode ter interferido nos resultados, uma vez que a doença tem um efeito particular em pacientes com DRC pré-existente (KANT et al., 2020). Além disso, parece que a concentração de Mg é um parâmetro que deve ser cuidadosamente monitorado nos pacientes infectados com *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SHARMA et al., 2022).

Em contraste, o ponto forte da pesquisa é que avaliou não só os níveis séricos de Mg, mas também suas concentrações urinárias e o consumo alimentar do mineral em pacientes diagnosticados com DRC na fase não dialítica. Além disso, na avaliação da composição corporal foram utilizados métodos considerados padrão ouro. A abordagem longitudinal também contribuiu para a robustez do estudo.

O fato desse trabalho é que a redução dos níveis de Mg nos portadores de DRC não dialítica está associada com maior percentual de gordura, menor massa magra e maior concentração do marcador inflamatório IL6. Isso traz como perspectiva a implementação de estratégias nutricionais com o objetivo de prevenir a hipomagnesemia em estágios precoces da DRC.



## CONCLUSÕES

Conclui-se que os níveis séricos e urinários de Mg foram associados positivamente com a massa corporal magra. A gordura corporal total e central foi associada negativamente com o Mg-S. Além disso, foi evidenciada uma correlação positiva entre o Mg-U e o estado inflamatório, avaliado pela IL6.

Os níveis séricos e urinários de Mg estavam dentro da faixa de normalidade nos diferentes momentos do estudo. Porém, foi identificado um baixo consumo alimentar do mineral na população pesquisada.

Não foi observada associação das concentrações de Mg-S e Mg-U com os estágios da DRC.

## REFERÊNCIAS

- ACUÑA, K.; CRUZ, T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 3, p. 345-361, 2004.
- AGARWAL, S. et al. Comparison of prevalence of inadequate nutrient intake based on body weight status of adults in the United States: An analysis of NHANES 2001–2008. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 34, p. 126–134, 2015.
- ALHOSAINI, M.; LEEHEY, D. J. Magnesium and dialysis: the neglected cation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 3, p.523-531, 2015.
- AL ALAWI, A.M.; MAJONI, S.W.; FALHAMMAR, H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. **International Journal of Endocrinology**, v. 2018, 2018.
- AKCHURIN, O.M. Chronic Kidney Disease and Dietary Measures to Improve Outcomes. **Pediatric Clinics of North America**, v. 66, n. 1, p. 247-267, 2019.
- ALEXANDER, R.T.; HOENDEROP, J.G.; BINDELS, R.J. Molecular determinants of magnesium homeostasis: Insights from human disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, p. 1451–1458, 2008.
- ARANDA, P.; PLANELLS, E.; LLOPIS, J. Magnesium. **Ars Pharmaceutica** (Internet), v. 41, n. 1, p. 91-100, 2000.
- ARMSTRONG, J.E. et al. Smell and Taste Function in Children with Chronic Kidney Disease. **Pediatric Nephrology**, v. 25, n. 8, p. 1497-1504, 2010.
- ASEMI, Z. et al. Magnesium Supplementation Affects Metabolic Status and Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 1, p. 222-229, 2015.
- BARBAGALLO, M. et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 24, n. 3, p. 39-52, 2003.
- BARBAGALLO, M.; VERONESE, N.; DOMINGUEZ, L. J. Magnesium in aging, health and diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 463, 2021.
- BARBOSA-SILVA, T.G. et al. Prevalence of sarcopenia among community-dwelling elderly of a medium-sized South American city: results of the COMO VAI? study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 2, p. 136-143, 2016.
- BARROSO, W.K.S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.116, n. 3, p.516-658, 2021.

BEAUDART, C. et al. Association between dietary nutrient intake and sarcopenia in the SarcoPhAge study. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 31, n. 6, p. 815-824, 2019.

BEGLEY, J. et al. Proton pump inhibitor associated hypomagnesaemia—A cause for concern? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, p. 753–758, 2016.

BEHAR, J. Magnesium absorption by the rat ileum and colon. **American Journal of Physiology**, v. 227, p. 334–340, 1974.

BEN-NOUN, L. L.; LAOR, A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. **Experimental & Clinical Cardiology**, v. 11, n. 1, p. 14-20, 2006.

BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.10, p. 1257–1272, 2015.

BOHN, T. Dietary factors influencing magnesium absorption in humans. **Current Nutrition & Food Science**, v. 4, p. 53–72, 2008.

BRANNAN, P.G. et al. Magnesium absorption in the human small intestine. Results in normal subjects, patients with chronic renal disease, and patients with absorptive hypercalciuria. **Journal of Clinical Investigation**, v. 57, p. 1412–1418, 1976.

CARNEIRO RORIZ, A. K. et al. Methods of predicting visceral fat in Brazilian adults and older adults: a comparison between anthropometry and computerized tomography. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, v. 61, n. 1, p. 5-12, 2011.

CASTELLANOS-GUTIÉRREZ, A. et al. Higher dietary magnesium intake is associated with lower body mass index, waist circumference and serum glucose in Mexican adults. **Nutrition Journal**, v. 17, n. 1, p. 114, 2018.

CAZZOLA, R. et al. Going to the roots of reduced magnesium dietary intake: A tradeoff between climate changes and sources. **Helyon**, v.6, p. 05390, 2020.

CHOI, M.K.; WEAVER, C.M. Daily Intake of Magnesium and its Relation to Urinary Excretion in Korean Healthy Adults Consuming Self-Selected Diets. **Biological Trace Element Research**, v.176, p. 105–113, 2017.

COLE, D.E.; QUAMME, G.A. Inherited disorders of renal magnesium handling. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, p.1937–1947, 2000.

COSTELLO, R.B. et al. Perspective: The case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. **Advances in Nutrition**, v. 7, p. 977–993, 2016.

COTTONE, S. et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure. **Journal of nephrology**, v. 21, n. 2, p. 175-179, 2008.

COUDRAY, C. et al. Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.51, p.375–380, 1997.

COUDRAY, C.; DEMIGNÉ, C.; RAYSSIGUIER, Y. Effects of dietary fibers on magnesium absorption in animals and humans. **Journal of Nutrition**, v.133, p.1–4, 2003.

CRUZ, K.J. et al. Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. **Biological Trace Element Research**, v.160, n. 3, p. 305-10, 2014.

CURRY, J.N.; YU, A.S.L. Magnesium Handling in the Kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, p. 236–243, 2018.

CZAJA-STOLC, S. et al. Pro-Inflammatory Profile of Adipokines in Obesity Contributes to Pathogenesis, Nutritional Disorders, and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. **Nutrients**, v. 14, n. 7, p. 1457, 2022.

DANTE, G.; VAIARELLI, A.; FACCHINETTI, F. Vitamin and mineral needs during the oral contraceptive therapy: A systematic review. **International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology**, v. 3, p. 1–10, 2016.

DAS, U.N. Nutritional factors in the prevention and management of coronary artery disease and heart failure. **Nutrition**, v. 31, n. 2, p. 283-291, 2015.

DE, I.L.; VANSANT, G.; VAN, L.G. Magnesium and obesity: Influence of gender, glucose tolerance, and body fat distribution on circulating magnesium concentrations. **Magnesium Research**, v. 5, p. 183–187, 1992.

DE BAAIJ, J.H.F.; HOENDEROP, J.G.J.; BINDELS, R.J.M. Regulation of magnesium balance: Lessons learned from human genetic disease. **Clinical Kidney Journal**, v. 5(Suppl 1), p. i15–i24, 2012.

DE BAAIJ, J.H.F.; HOENDEROP, J.G.J.; BINDELS, R.J.M. Magnesium in man: implications for health and disease. **Physiological Reviews**, v.95, n.1, p. 1-46, 2015.

DEEPTI, R.; NALINI, G.A. Relationship between hypomagnesemia and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. **Asian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 6, p. 32-36, 2014.

DENT, A; SELVARATNAM, R. Measuring magnesium—Physiological, clinical and analytical perspectives. **Clinical Biochemistry**, 2022.

DIAS, R.S.C. et al. Correlation Between Parathyroid Hormone Levels with Urinary Magnesium Excretion in Patients with Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 13, p. 341, 2020.

DINICOLANTONIO, J.J.; O'KEEFE, J.H.; WILSON, W. Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis coronary artery disease. **Open Heart**, v. 5, n. 1, p. 668, 2018.

DIRKS, J.H.; WONG, N.L.M. Renal magnesium wasting disorders. In Phosphate and Mineral Homeostasis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, Springer: Boston, MA, USA, p. 193–197, 1986.

DØRUP, I.; CLAUSEN, T. Effects of magnesium and zinc deficiencies on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart. **British Journal of Nutrition**, v. 66, n. 3, p. 493–504, 1991.

DØRUP, I. Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors. **Acta Physiologica Scandinavica Supplementum**, v. 618, p.1–55, 1994.

DUMMER, C.D.; THOMÉ, F.S.; VERONESE, F.V. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 5, p. 446-450, 2007.

DURLACH, J.; BARA, M. L. Magnésium en biologie et em médecine. **Editions Médicales Internationales**, 2nd ed., Cachan, França, 2000.

DOMINGUEZ, L.J. et al. Magnesium in infectious diseases in older people. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 180, 2021.

EFRATI, E; ARSENTIEV-ROZENFELD, J; ZELIKOVIC, I. The human paracellin-1 gene (Hpcln-1): renal epithelial cell-specific expression and regulation. **American Journal of Renal Physiology**, v. 288, p. 272-283, 2005.

FARHANGHI, M.A.; MAHBOOB, S.; OSTADRAHIMI, A. Obesity induced magnesium deficiency can be treated by vitamin D supplementation. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 59, p. 258-61, 2009.

FERRÈ, S. et al. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1802, n. 11, p. 952-958, 2010.

FERRÈ, S. et al. Low serum magnesium is associated with faster decline in kidney function: the Dallas Heart Study experience. **Journal of Investigative Medicine**, v. 67, n. 6, p. 987-994, 2019.

FINE, K. D. et al. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. **The Journal of Clinical Investigation**, v.88, n. 2, p.396-402, 1991.

FOX, C.; RAMSOOMAIR, D.; CARTER, C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. **Southern Medical Journal**, v. 94, n. 12, p. 1195-1202, 2001.

FORD, E.S.; MOKDAD, A.H. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 9, p. 2879-2882, 2003.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVI, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, p. 499-502, 1972.

FULGONI, V.L. et al. Foods, fortificants, and supplements: Where do americans get their nutrients? **Journal of Nutrition**, v.141, p. 1847–1854, 2011.

GAMA-AXELSSON, T. et al. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, 2012.

GAO, F. et al. Magnesium sulfate provides neuroprotection in lipopolysaccharide-activated primary microglia by inhibiting NF- $\kappa$ - $\beta$  pathway. **Journal of Surgical Research**, v. 184, n. 2, p. 944–950, 2013.

GARROW, J.S. et al. A new method for measuring the body density of obese adults. **British Journal of Nutrition**, v. 42, n. 2, p. 173-83, 1979.

GERALDO, J.M.; ALFENAS R.C.G. Papel da Dieta na Prevenção e no Controle da Inflamação Crônica – Evidências Atuais. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 951-67, 2008.

GRÖBER, U.; SCHMIDT, J.; KISTERS, K. Magnesium in prevention and therapy. **Nutrients**, v. 7, n. 9, p. 8199-8226, 2015.

GUERRERO-ROMERO, F.; RODRIGUEZ-MORÁN, M. Serum magnesium in the metabolically obese normal-weight and healthy-obese subjects. **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, n. 7, p. 639-43, 2013.

GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Relationship between serum magnesium levels and c-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. **International Journal of Obesity**, v. 26, p. 469–474, 2002.

HARDWICK, L.L. et al. Site and mechanism of intestinal magnesium absorption. **Mineral and Electrolyte Metabolism**, v. 16, p. 174–180, 1990.

HASSAN, S.A. et al. Comparison of serum magnesium levels in overweight and obese children and normal weight children. **Cureus**, v. 9, n.8, p. e1607, 2017.

HAUSCHILD, D. L. et al. Composição corporal de pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador. **Revista de Medicina**, v. 1, n.2, p.47-53, 2014.

HILL, N.R. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, n. 11, v. 7, p. e0158765, 2016.

HOWARD, R.J. et al. Obese kidney transplant recipients have good outcomes. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 7, p. 3420-21, 2001.

IKIZLER, T. Alp. et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, n. 3, p. S1-S107, 2020.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) STANDING COMMITTEE ON THE SCIENTIFIC EVALUATION OF DIETARY REFERENCE INTAKES. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride, 1997.

JACKSON, A.S.; POLLOCK, M.L. Generalized equations for predicting body density of women. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 12, p. 175-183, 1980.

JAGADESWARAN, D. et al. Inflammation and nutritional status assessment by malnutrition inflammation score and its outcome in pre-dialysis chronic kidney disease patients. **Clinical Nutrition**, v. 37, p. 1-7, 2018.

JAHNEN-DECHENT, W.; KETTELER, M. Magnesium basics. **Clinical Kidney Journal**, v.5(suppl 1), p.i3-i14, 2012.

JANKUNAS, R. et al. Gender-dependent magnesium urinary excretion in healthy adolescents and adults. **Acta Medica Lituanica**, v. 8, p. 167–172, 2001.

JIANG, S. et al. Association between dietary mineral nutrient intake, body mass index, and waist circumference in US adults using quantile regression analysis NHANES 2007–2014. **PeerJ**, v. 8, p. 9127, 2020.

JOHNSON, R.J. et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 71, n. 6, p. 851-865, 2018.

KANT, S. et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. **BMC nephrology**, v. 21, n. 1, p. 1-13, 2020.

KALAITZIDIS, R.G.; SIAMOPOULOS, K.C. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. **International Urology Nephrology**, v. 43, n. 3, p. 771-84, 2011

KARBACH, U. Cellular-mediated and diffusive magnesium transport across the descending colon of the rat. **Gastroenterology**, v. 96, p. 1282–1289, 1989.

KAYNE, L.H.; LEE, D.B. Intestinal magnesium absorption. **Mineral and Electrolyte Metabolism**, v. 19, p. 210–217, 1993.

KDIGO 2012. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v.3, p. 5-14, 2013.

KING, D.E. et al. Dietary magnesium and c-reactive protein levels. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 24, p. 166–171, 2005.

KRANE, V.; WANNER, C. Statins, inflammation and kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, n. 7, p. 385-97, 2011.

LASKEY, M.A. et al. Comparison of the effect of different reference data on Lunar DPX and Hologic QDR-1000 dual-energy X-ray absorptiometers. **British Journal of Radiology**, v. 65, n. 780, p. 1124-1129, 1992.

LE LAY, S. et al. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, 2014.

- LEVEY, A. R. et al. An epidemiologic model to project the impact of changes in glomerular filtration rate on quality of life and survival among persons with chronic kidney disease. **Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 7, p. 271–280, 2014.
- LEVEY, A. R. et al. For the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals of Internal Medicine**, v.150, n. 9, p. 604-12, 2009.
- LEWIECKI, E.M. et al. Best practices for dual-energy X-ray absorptiometry measurement and reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 19, n. 2, p. 127-140, 2016.
- LI, F. et al. Second messenger role for Mg<sup>2+</sup> revealed by human T-cell immunodeficiency. **Nature**, v. 475, n. 7357, p. 471-476, 2011.
- LIBAKO, P. et al. Phagocyte priming by low magnesium status: input to the enhanced inflammatory and oxidative stress responses. **Magnesium Research**, v. 23, n. 1, p. 1–4, 2010.
- LIEBSCHER, D.H.; LIEBSCHER, D.E. About the misdiagnosis of magnesium deficiency. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 730S-731S, 2004.
- LIN, C.Y. et al. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. **British Journal of Anaesthesia**, v. 104, n. 1, p. 44–51, 2010.
- LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.
- LIU, M.; DUDLEY, S.C. Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. **Antioxidants**, v. 9, n. 10, p. 907, 2020.
- LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOREL R. Anthropometrics standartization reference manual. Champaign: **Human Kinetics Books**, 1988.
- LORENZO-SELLARES, V. et al. Cost analysis and sociocultural profile of kidney patients. Impact of the treatment method. **Nefrologia (English Edition)**, v. 34, n. 4, p. 458-68, 2014.
- LOWENSTEIN, F.W.; STANTON, M.F. Serum magnesium levels in the United States, 1971–1974. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 5, n.4, p.399-414, 1986.
- LU, L. et al. Magnesium intake is inversely associated with risk of obesity in a 30-year prospective follow-up study among American young adults. **European Journal of Nutrition**, v. 59, n. 8, p. 3745-3753, 2020.
- LUGON, J.R. Doença renal crônica no Brasil: um problema de saúde pública. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, sup. 1, p. 2-5, 2009.
- MACEDO, E.M.C. et al. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 3, p. 329-336, 2010.



- MACHADO, A. et al. Dietary intake of non-dialysis chronic kidney disease patients: the PROGREDIR study. A cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 136, p. 208-215, 2018.
- MAGGIO, M. et al. Magnesium and anabolic hormones in older men. **International Journal of Andrology**, v. 34, n. 62, p. 594-600, 2011.
- MAGUIRE, D. et al. The role of thiamine dependent enzymes in obesity and obesity related chronic disease states: a systematic review. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 25, p. 8-17, 2018.
- MAIER, J.A. et al. Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. In: **Seminars in Cell & Developmental Biology**. Academic Press, p. 37-44, 2021.
- MALINOWSKA, J.; MAŁECKA, M.; CIEPIELA, O. Variations in magnesium concentration are associated with increased mortality: Study in an unselected population of hospitalized patients. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1836, 2020.
- MARTIN-TABOADA, M.; VILA-BEDMAR, R.; MEDINA-GÓMEZ, G. From Obesity to Chronic Kidney Disease: How Can Adipose Tissue Affect Renal Function? **Nephron**, v. 145, n. 6, p. 609-613, 2021.
- MARX, A.; NEUTRA, R.R. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. **Epidemiologic Reviews**, v. 19, n. 2, p. 258-272, 1997.
- MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, p. 5-18, 2001.
- MCKAY, J. et al. Overweight & obese Australian adults and micronutrient deficiency. **BMC Nutrition**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2020.
- MCCRORY, M. A. et al. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 27, n. 12, p. 1686-91, 1995.
- MICKLESFIELD, L.K. et al. Dual-Energy X-Ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. **Obesity**, v. 20, n. 5, p. 1109-14, 2012.
- MORAIS, J.B.S. et al. Role of magnesium in oxidative stress in individuals with obesity. **Biological Trace Element Research**, v. 176, n. 1, p. 20-26, 2017.
- MORAIS, J.B.S. et al. No difference in magnesium intake between obese women and healthy controls. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 15, p. 1-7, 2019.
- MOSLEHI, N. et al. Does magnesium supplementation improve body composition and muscle strength in middle-aged overweight women? A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **Biological Trace Element Research**, v. 153, n. 1, p. 111-118, 2013.
- MOSHFEGH, A. et al. What we eat in America, NHANES 2005–2006: usual nutrient intakes

from food and water compared to 1997 dietary reference intakes for vitamin D, calcium, phosphorus, and magnesium. **US Department of Agriculture, Agricultural Research Service**, 2009.

MOULIN, C.M. et al. Impact of adiposity on immunological parameters. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia**, v. 53, p. 183-189, 2009.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **Circulation**, v. 106, n. 25, 2002.

NAVIN, S. et al. The association of hypomagnesaemia, high normal uricaemia and dyslipidaemia in the patients with diabetic retinopathy. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 7, n. 9, p. 1852, 2013.

NIJENHUIS, T. et al. Acid-base status determines the renal expression of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 3, p. 617-626, 2006.

NIELSEN, F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. **Journal of Inflammation Research**, v. 11, p. 25-34, 2018.

NIELSEN, F.H. The problematic use of dietary reference intakes to assess magnesium status and clinical importance. **Biological Trace Element Research**, v. 188, n. 1, p. 52-59, 2019.

NOIRI, C. et al. Clinical significance of fractional magnesium excretion (FEMg) as a predictor of interstitial nephropathy and its correlation with conventional parameters. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 19, n. 6, p. 1071-1078, 2015.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. 4a ed. Campinas: **NEPA-UNICAMP**, 2011.

OBI, Y. et al. Latest consensus and update on protein-energy wasting on chronic kidney disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.18, n.3, p. 252-262, 2015.

OKA, T. et al. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 34, n. 7, p. 1154-1162, 2019.

OH, H.E.; DEETH, H.C. Magnesium in milk. **International Dairy Journal**, v. 71, p. 89-97, 2017.

OLIVEIRA, A.R. et al. Magnesium status and its relationship with c-reactive protein in obese women. **Biological Trace Element Research**, v.168, n.2, p.296-302, 2015.

OLIVEIRA, B.; CUNNINGHAM, J.; WALSH, S.B. Magnesium Balance in Chronic and End-Stage Kidney Disease. **Advanced Chronic Kidney Disease**, v. 25, p. 291–295, 2018.

OUN, R.; MOUSSA, Y.E.; WHEATE, N.J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. **Dalton Transactions**, 2018.

PALMERY, M. et al. Oral Contraceptives and changes in nutritional requirements. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 17, p.1804–1813, 2013.

PETERMANN-ROCHA, F. et al. Factors associated with sarcopenia: a cross-sectional analysis using UK Biobank. **Maturitas**, v. 133, p. 60-67, 2020.

PHILIPP SCHUCHARDT, J.; HAHN, A. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium—An Update. **Current Nutrition & Food Science**, v. 13, p. 260–278, 2017.

PINHEIRO, A.B. et al. Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo: Atheneu; 2005.

PIURI, G. et al. Magnesium in obesity, metabolic syndrome, and Type 2 diabetes. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 320, 2021.

PODKOWIŃSKA, A.; FORMANOWICZ, D. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-mediated cardiovascular disease. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 752, 2020.

POLK, R.E. Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. **American Journal of Medicine**, v. 87, p. S76–S81, 1989.

RAMOS-NINO, M.E. The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. **ISRN Oncology**, v. 2013, p. 697521, 2013.

RAZZAQUE, M.S. Magnesium: are we consuming enough? **Nutrients**, v. 10, n. 12, p. 1863, 2018.

RAYSSIGUIER, Y. et al. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. **Magnesium Research**, v. 23, n. 2, p. 73-80, 2010.

REBHOLZ, C. M. et al. Dietary magnesium and kidney function decline: the healthy aging in neighborhoods of diversity across the life span study. **American Journal of Nephrology**, v. 44, n. 5, p. 381–7, 2016.

REDDY, S.T.; SOMAN, S.S.; YEE, J. Magnesium balance and measurement. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, n. 3, pag. 224-229, 2018.

REYNOLDS, I. J. Intracellular calcium and magnesium: critical determinants of excitotoxicity? **Progress in Brain Research**, v. 116, p.225–243, 1998.

RODRIGUEZ-HERNANDEZ, H. et al. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, p. 678159, 2013.

RODRÍGUEZ-MORÁN, M. et al. Oral Magnesium supplementation and metabolic syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v.25, p. 261-266, 2018.

RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Elevated concentrations of TNF-alpha are related to low serum magnesium levels in obese subjects. **Magnesium Research**, v. 17, p. 189–196, 2004.

ROSANOFF, A.; WEAVER, C. M.; RUDE, R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? **Nutrition Reviews**, v. 70, n. 3, p. 153-164, 2012.

RUDE, R.K.; GRUBER, H.E. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 15, n. 12, p. 710-716, 2004.

RYLANDER, R. et al. Moderate alcohol consumption and urinary excretion of magnesium and calcium. **Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation**, v. 61, p. 401–405, 2001.

SABATIER, M. et al. Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, p. 65–71, 2002.

SARIS, N. L. et al. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. **Clinica Chimica Acta**, v. 294, n. 1-2, p. 1-26, 2000.

SCHLÜSSEL, M.M. et al. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 4, p. 601-7, 2008.

SCHREIDER, A.; MORAES JÚNIOR, C.; FERNANDES, N.M.S. Three years evaluation of peritoneal dialysis and hemodialysis absorption costing: perspective of the service provider compared to funds transfers from the public and private healthcare systems. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2022.

SCHWARTZ, R. et al. Metabolic responses of adolescent boys to two levels of dietary magnesium and protein. I. Magnesium and nitrogen retention. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 26, p. 510–518, 1973.

SEELIG, M.S. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. **Journal of the American College of Nutrition**, v.12, p. 442–458, 1993.

SHAHI, A. et al. The role of magnesium in different inflammatory diseases. **Inflammopharmacology**, v. 27, n. 4, p. 649-661, 2019.

SHARMA, R. et al. Serum magnesium levels in hospitalized patients with SARS-CoV-2. **Journal of Investigative Medicine**, v.70, p.409-414, 2022.

SIMENTAL-MENDIA, L.E. et al. Effect of magnesium supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Current Pharmaceutical Design**, v. 23, n. 31, 2017.

- SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. **Nutrition**, v. 9, n. 5, p. 480, 1993.
- SONTIA, B. et al. Downregulation of renal TRPM7 and increased inflammation and fibrosis in aldosterone-infused mice: effects of magnesium. **Hypertension**, v. 51, n. 4, p. 915-921, 2008.
- STEVENS, P. E.; LEVIN, A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 11, p. 825-30, 2013.
- STREETZ, K. L. et al. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. **Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)**, v. 47, n. 4, p. 661-673, 2001.
- SUGIMOTO, J. et al. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. **Journal of Immunology**, v. 188, n. 12, p. L6338–L6346, 2012.
- SUN, J. et al. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, n. 7, p. 1163-1172, 2016.
- TEJERO-TALDO, M.I. et al. The nerve-heart connection in the pro-oxidant response to Mg-deficiency. **Heart Failure Reviews**, v. 11, n. 1, p. 35-44, 2006.
- TIN, A. et al. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. **Kidney International**, v. 87, n. 4, p. 829-7, 2015.
- TIETZ, N.W. Clinical guide to laboratory test. 3. ed. **Philadelphia: W.B. Saunders Company**, 1995.
- TONG, G.M.; RUDE, R.K. Magnesium deficiency in critical illness. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 20, n. 1, p. 3-17, 2005.
- TOPF, J.M.; MURRAY, P.T. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 4, n. 2, p. 195-206, 2003.
- TRAVASSOS, C.; WILLIAMS, D. R. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, p. 660-678, 2004.
- TUCKER, K. L. Evaluation of dietary intake in population-based studies of gene-diet interaction. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 17, n. 2, p. 74-81, 2007.
- USDA, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28. Available online: <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-bhnrc/beltsville-humannutrition-research-center/nutrient-data-laboratory/docs/usda-national-nutrient-database-for-standardreference/> (accessed on 1 Mai 2019).

- VAN DRONKELAAR, C. et al. Minerals and sarcopenia; the role of calcium, iron, magnesium, phosphorus, potassium, selenium, sodium, and zinc on muscle mass, muscle strength, and physical performance in older adults: a systematic review. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 19, n. 1, p. 6-11, 2018.
- VAN LAECKE, S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. **Acta Clinica Belgica**, v. 74, n. 1, p. 41-47, 2019.
- VAZIRI, N.D.; YUAN, J.; NORRIS, K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. **American Journal of Nephrology**, v. 37, n. 1, p. 1-6, 2013.
- VENDRAME, L.S; SCATTOLINI, M.; BRITO, V.P. Hipomagnesemia. In: LOPES, R.D. **Equilíbrio Ácido-Base e Hidroeletrolítico**. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, cap. 16, p.171-178, 2009.
- VERONESE, N. et al. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 679, 2022.
- VETTER, T.; LOHSE, M.J. Magnesium and the parathyroid. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 11, p. 403–410, 2002.
- VIANNA, H. R. et al. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, p. 351-364, 2011.
- VIGGIANO, D. P. et al. Prevalence of thyroid autoimmune disease in patients with systemic lupus erythematosus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 531-6, 2008.
- VOLPE, S. L. Magnesium in disease prevention and overall health. **Advances in Nutrition**, v. 4, n. 3, p. 378S-83S, 2013.
- WANG, Y. et al. Association between dietary magnesium intake and hyperuricemia. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0141079, 2015.
- WARNBERG, J. et al. Nutrition, inflammation, and cognitive function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1153, p. 164-75, 2009.
- WEGLIICKI, W.B. Hypomagnesemia and inflammation: clinical and basic aspects. **Annual Review of Nutrition**, v. 32, p.55–71, 2012.
- WILLETT, W.; STAMPFER, M.J. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. **American Journal of Epidemiology**, v. 124, n. 1, p. 17-27, 1986.
- WILLIAM, J.H.; DANZIGER, J. Magnesium deficiency and proton-pump inhibitor use: A clinical review. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, p. 660–668, 2016.
- WOLF, F.I.; CITTADINI, A. Magnesium in cell proliferation and differentiation. **Front Biosci**, v. 4, n. 4, p. D607-17, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. **Report of a WHO Expert Committee**, n. 854. Geneva; 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Malnutrition**. Geneva, 2001.

WORKINGER, J.L.; DOYLE, R.P.; BORTZ, J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. **Nutrients**, v. 10, p. 1202, 2018.

YAKINCI, G. et al. Serum zinc, copper, and magnesium levels in obese children. **Pediatrics International**, v. 39, p.339–341, 2011.

YILMAZ, M.I. et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function: Clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 11, p. 3537–3543, 2011.

YUAN, Q. et al. Urinary magnesium predicts risk of cardiovascular disease in chronic kidney disease stage 1–4 patients. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 2394-2400, 2021.

ŽERAVICA, R. et al. Fractional excretion of magnesium and kidney function parameters in nondiabetic chronic kidney disease. **Magnesium Research**, v. 31, n. 2, p. 49-57, 2018.

ZHANG, Y.; QIU, H. Dietary magnesium intake and hyperuricemia among US adults. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 296, 2018.

ZIERLER, S. et al. TRPM7 kinase activity regulates murine mast cell degranulation. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 11, p. 2957-2970, 2016.

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado, como voluntário, para participar da pesquisa **“ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E URINÁRIOS DE MAGNÉSIO COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO DIALÍTICA”**, tendo como pesquisador responsável *Raimunda Sheyla Carneiro Dias*, nutricionista do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

O objetivo deste estudo é avaliar a associação dos níveis de magnésio no sangue e na urina com a composição corporal (distribuição da gordura e músculo) e marcadores inflamatórios (presença de inflamação) nos pacientes com doença renal crônica que não fazem hemodiálise e que são atendidos no Centro de Prevenção de Doenças Renais do HUUFMA.

A pesquisa trará como benefício direto para você a possibilidade de diagnosticar distúrbios no seu estado nutricional e inflamatório, podendo tratá-los, evitando a ocorrência de sérias complicações, tais como a progressão da doença renal crônica. Além disso, será possível saber se os níveis de magnésio no seu sangue e na sua urina interferem no aparecimento desses distúrbios.

A pesquisa apresenta alguns riscos. No local da coleta de sangue poderá aparecer um hematoma (mancha arroxeadada), o que será prevenido com a compressão local após a retirada da agulha. Há ainda a possibilidade de constrangimento com a realização de alguns questionamentos durante a entrevista. Diante desses riscos, os pesquisadores se responsabilizarão em proporcionar assistência imediata e integral a você e aos outros participantes.

Caso aceite participar da pesquisa, será aplicado um questionário (contendo perguntas relacionadas ao seu estado de saúde e antecedentes pessoais), realizado exame físico (avaliação do seu cabelo, unhas, olhos e pele), medida do peso, altura, circunferências da cintura, quadril e pescoço e avaliação da quantidade de gordura e músculo do seu corpo. Também serão coletados exames laboratoriais (sangue e urina). Para o exame de sangue serão colhidos 10ml de sangue (equivalente a uma seringa pequena) e em raras exceções (material insuficiente, rompimento das células hemácias) será necessário realizar uma segunda coleta. Além disso, você será avaliado em mais quatro ocasiões: seis meses, um ano, 18 meses e dois anos (consulta com equipe de saúde, exames de sangue e urina, avaliação do consumo alimentar,



medidas do peso, altura, circunferências da cintura, quadril e pescoço e avaliação da quantidade de gordura e músculo do corpo). Você poderá esclarecer suas dúvidas antes, durante e após a pesquisa, tem direito de não querer participar ou de sair deste estudo a qualquer momento, sem que haja penalização de qualquer natureza. Caso decida retirar-se do estudo, basta notificar os pesquisadores. Você não receberá qualquer quantia financeira para participar desta pesquisa, porém será ressarcido caso haja algum prejuízo diretamente relacionado a ela. É garantido a você o direito ao sigilo, a privacidade e o anonimato das informações transmitidas. Seu nome não será divulgado em qualquer fase da pesquisa. Os resultados deste estudo serão publicados no relatório final da pesquisa e em publicações científicas de eventos e/ou revistas na área da saúde, porém sempre apresentados como o retrato de um grupo e não de uma pessoa, dessa forma você não será identificado quando o material de registro for utilizado.

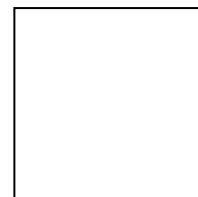
Caso necessite de mais informações ou tenha dúvidas em relação à pesquisa entre em contato com o pesquisador responsável, *Raimunda Sheyla Carneiro Dias*, na Rua Barão de Itapary, 227 – Centro, São Luís/MA, telefone: (98) 2109 1296/ celular (98) 98154 5296 no horário das 7h às 12h ou das 13h às 16h.

Havendo questões éticas ou denúncias relativas à pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário do HUUFMA localizado na Rua Barão de Itapary – 227 (4º andar), Centro, São Luís/MA, horário de funcionamento: 8h-12h e 13:30h-17h, telefone para contato: (98) 2109 1250. Os CEP's são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo. Garantem a proteção dos participantes da pesquisa em sua integralidade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Caso concorde em participar, as duas vias do presente documento deverão ser assinadas e rubricadas ou colocada a impressão dactiloscópica em todas as páginas por você ou por seu representante legal e pelo pesquisador, ficando uma via em seu poder e a outra para ser arquivada pelos pesquisadores.

São Luís-MA, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome completo do (a) participante



---

Raimunda Sheyla Carneiro Dias (pesquisador responsável)

**APÊNDICE B - Ficha Protocolo**

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFMA**  
**UNIDADE RENAL**

**ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E URINÁRIOS DE MAGNÉSIO COM A  
COMPOSIÇÃO CORPORAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM  
PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA**

**BLOCO A: DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

1. Data da Entrevista: ____/____/____ Entrevistador: _____	
2. Nome: _____ 3. Código ID _____	
4. Prontuário HUUFMA: _____ Cartão do SUS: _____	5. Sexo: (1) masculino (2) feminino
6. Data de Nascimento: ____/____/____	7. Idade: _____ anos
8. Endereço (com ponto de referência): _____	
9. Contatos: CEL1 _____ / CEL2 _____ / FIXO _____	

**BLOCO B: DADOS SOCIOECONÔMICOS**

10. Renda familiar: (0) sem renda fixa (1) <1SM (2) 1-2SM (3) >2-3SM (4) >3-5SM (5) ≥5SM
11. Escolaridade: (0) sem escolaridade [0 anos] (1) fundamental [1-4 anos] (2) médio [5-8anos] (3) superior [>8 anos]
12. Cor da pele: (1) branco (2) pardo (3) negro (4) outros: _____
13. Situação conjugal: (1) solteiro (2) casado (3) união consensual (mora junto) (4) viúvo (5) separado

**BLOCO C: HÁBITOS DE VIDA**

14. Você é fumante? (0) não (1) sim (2) parou. Tempo: _____	15. Consome bebidas alcoólicas? (0) não (1) sim (2) parou. Tempo: _____
--	--

anos	_____ anos
16. Você pratica atividade física? (0) não (1) sim Frequência: _____ dias/semana; Duração: _____ h _____ min	

**BLOCO D: DADOS CLÍNICOS**

20. HAS: (0) não (1) sim Tempo de diagnóstico: _____ anos	21. DM: (0) não (1) sim Tempo de diagnóstico: _____ anos				
22. Insuficiência cardíaca: (0) não (1) sim Tempo de diagnóstico: _____ anos	23. Infarto ou angina prévios: (0) não (1) sim Tempo de diagnóstico: _____ anos				
24. AVC prévio: (0) não (1) sim Tempo de diagnóstico: _____ anos	25. Trombose venosa profunda prévia: (0) não (1) sim Tempo de diagnóstico: _____ anos				
26. Amputações: (0) não (1) sim Membro: _____ Tempo: _____ anos	27. Câimbras ou formigamento nas pernas com frequência? (0) não (1) sim				
28. Tontura ou desmaios com frequência? (0) não (1) sim	29. Estágio da DRC: _____ Tempo de diagnóstico: _____ anos				
30. Internação nos últimos 3 meses? (0) não (1) sim. Motivo: _____ Duração: _____					
31. Controle pressórico/ Frequência cardíaca					
	T1	T2	T3	T4	
PAS/PAD MSD					
PAS/PAD MSE					
PAS/PAD MID					
PAS/PAD MIE					
ITB					
VARIAÇÃO DA FC					

**BLOCO E: DADOS LABORATORIAIS E DE IMAGEM**

VARIÁVEL	COD	T1	T2	T3	T4
		__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Creatinina	<b>cr</b>				
TFGe	<b>tfge</b>				
Estágio da DRC	<b>estágio</b>				
Clearance de creatinina	<b>clcr</b>				
Magnésio sérico	<b>mg</b>				
Magnésio na urina de 24h	<b>mgu24</b>				



Confirmar uso atual dos medicamentos abaixo:

Diurético de alça (furosemida, bumetanida): (0) não (1) sim

Diurético tiazídico (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida): (0) não (1) sim

Antibiótico aminoglicosídeo (gentamicina, amicacina): (0) não (1) sim

Anfotericina B: (0) não (1) sim

Cisplatina: (0) não (1) sim

Pentamidina: (0) não (1) sim

Inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus): (0) não (1) sim

Digoxina: (0) não (1) sim

33. Você esquece de tomar os remédios?  
(0) não (1) sim

34. Você costuma tomar os remédios fora do horário?  
(0) não (1) sim

35. Quando está se sentindo melhor, para de tomar os remédios? (0) não (1) sim

36. Quando se sente pior tomando os remédios, para de tomá-los? (0) não (1) sim

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### BLOCO G: DADOS ANTROPOMÉTRICOS/COMPOSIÇÃO CORPORAL

VARIÁVEL	T1	T2	T3	T4
	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Peso (kg)				
Altura (M)				
CC (cm)				
CQ (cm)				
CPESC (cm)				
CPAN (cm)				
CB (cm)				
PCT(mm)				
PCSE(mm)				
PCB (mm)				
PCSI (mm)				
DAS (cm)				
FPM (Kg)				
MAP (mm)				
AF (°)				
CAPAC (pF)				
RESIST (ohms)				
REACT (ohms)				
MCC (Kg)				
MCC (%)				
MASSA EXTRA (Kg)				
MASSA EXTRA (%)				
MM (Kg)				
MM (%)				
MG (Kg)				
MG (%)				
ME/MCC				

TMB (cals)				
ÁGUA INTRA (L)				
ÁGUA INTRA (%)				
ÁGUA EXTRA (L)				
ÁGUA EXTRA (%)				
ACT (L)				
ACT/ MM (%)				
ACT/ PT (%)				
%GC BP				
PESO BP				
TMB BP				
NEE BP				

### BLOCO H: INQUÉRITO ALIMENTAR RECORDATÓRIO DE 24 HORAS

Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dia da semana da entrevista: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Código ID \_\_\_\_\_

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino Idade: \_\_\_\_\_ anos Entrevistador: \_\_\_\_\_

Ontem você se alimentou como sempre? (1) Sim (2) Não. Por quê? \_\_\_\_\_

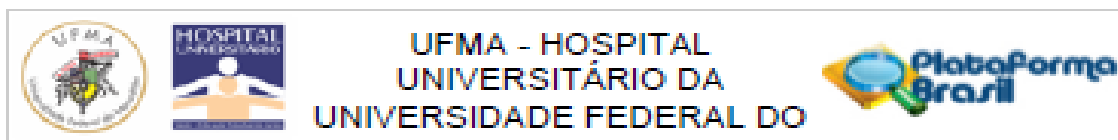
Você está consumindo suplementos alimentares? (1) Sim (2) Não. Qual: \_\_\_\_\_

Qual a quantidade de água que você bebe durante o dia? \_\_\_\_\_ copos de \_\_\_\_\_ ML

Por favor, me diga tudo (alimentos e bebidas) que você comeu ontem desde a hora que acordou até a hora em que foi dormir.

Refeição (Tipo, hora e local)	Preparação	Alimentos	Quantidade (Medidas caseiras)	Observação (Sabor, tipo/marca)	Quantidade Med. caseira g/ml

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E URINÁRIOS DE MAGNÉSIO COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO DIALÍTICA

**Pesquisador:** RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 91400018.0.0000.5086

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HUUFMA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.763.448

#### Apresentação do Projeto:

##### Introdução

A doença renal crônica (DRC) é um relevante problema de saúde pública e se caracteriza pela perda lenta, progressiva e irreversível da função dos rins, tendo grande impacto na vida dos pacientes, nos serviços de saúde e na sociedade (STEVENS; LEVIN, 2013). A probabilidade de progressão da DRC é determinada por interações complexas que envolvem vários fatores clínicos, ambientais e genéticos. A redução da função renal contribui para o desenvolvimento de um quadro nutricional adverso, caracterizado pela depleção de reservas de gordura e proteína, especialmente de tecido muscular (GAMA-AXELSSON, et al., 2012). Mais recentemente, tem-se considerado o papel da inflamação crônica na progressão das doenças crônico-degenerativas. Esse tipo de inflamação acarreta dano tecidual por longos períodos de tempo, durando por décadas silenciosamente (LE LAY et al., 2014). No doente renal crônico, a inflamação é altamente prevalente, sendo ativada por meio de múltiplos mecanismos e, em associação com o estresse oxidativo, promove consequências patológicas como a disfunção endotelial, indução de calcificação vascular, alterações da composição corporal, anemia, disfunção imune e aceleração da aterosclerose, relacionada com morbidade e mortalidade cardiovascular (JAGADESWARAN et al., 2018). Existem evidências de ativação do sistema imune em estágios precoces e tardios da doença renal crônica (KRANE; WANNER, 2011) e os minerais têm sido alvo de vários estudos para elucidar

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

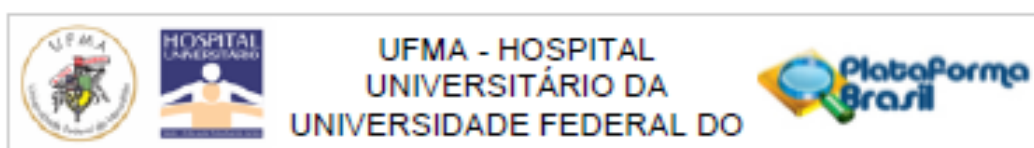
Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.703.448

os mecanismos envolvidos nessa patogênese (TIN et al., 2015). O magnésio em particular, tem atraído um grande interesse dos pesquisadores, pois desempenha um papel fundamental no metabolismo da glicose, na homeostase insulínica e glicêmica, na síntese de adenosina trifosfato, proteínas e ácidos nucleicos. Além disso, atua como cofator em mais de 300 reações metabólicas, na estabilidade da membrana neuromuscular e cardiovascular, na manutenção do tônus vasomotor e como regulador fisiológico da função hormonal e imunológica (VOLPE, 2013). A hipomagnesemia pode estar associada a um declínio mais rápido na função renal, mortalidade ou desfecho cardiovascular adverso na doença renal crônica. Os mecanismos que contribuem para a relação entre hipomagnesemia e perda da função renal ainda não foram esclarecidos em detalhes, mas a disfunção endotelial, inflamação, calcificação vascular, diabetes, resistência à insulina, estresse oxidativo e hipertensão podem estar envolvidos (TIN et al., 2015; NIELSEN, 2018). A menor ingestão dietética de magnésio também pode induzir a perda da função renal (REBHOLZ et al., 2016). Além disso, o baixo consumo de magnésio está fortemente relacionado ao excesso de peso, pois além de contribuir para o metabolismo dos carboidratos, o magnésio tem participação na termogênese, e sua carência pode estar relacionada a fatores de risco como: hiperglicemia, hipertrigliceridemia e a resistência à insulina (GUERRERO-ROMERO; RODRIGUEZ-MORAN, 2013). Dessa forma, evidências científicas têm demonstrado que a deficiência de magnésio favorece a manifestação de inflamação crônica de baixo grau e pode estar associada a um declínio mais rápido da função renal (LE LAY et al., 2014; TIN et al., 2015; NIELSEN, 2018). Embora algumas explicações tenham sido propostas com o objetivo de esclarecer o papel do mineral nestas desordens, os mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos. Portanto, novos estudos sobre o assunto podem fornecer bases bioquímicas para explicar seu papel na proteção contra a inflamação e progressão da doença renal crônica. A relevância deste estudo pode ser atribuída ainda, ao fato de ser o primeiro a investigar a associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios no doente renal crônico em tratamento conservador. Além de contribuir para melhores prescrições e consequentemente retardo da progressão da DRC, o custo elevado da terapia renal substitutiva constitui uma das razões que justifica a importância da prevenção e tratamento da DRC em estágios iniciais (LORENZO-SELLARES et al., 2014).

#### Hipótese:

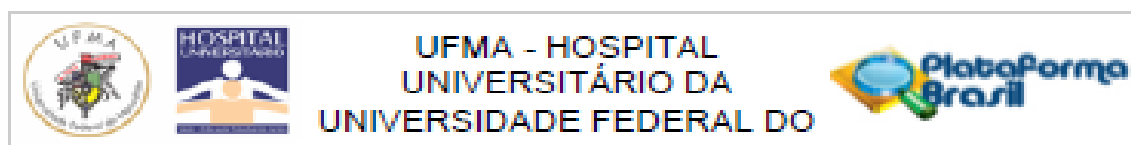
Pacientes com hipomagnesemia têm maior percentual de gordura e massa magra reduzida, níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios e progressão mais rápida da doença renal crônica.

Endereço: Rua Barão de Itapery nº 227  
 Bairro: CENTRO  
 UF: MA Município: SAO LUIS  
 Telefone: (98)2109-1250

CEP: 65.020-070

E-mail: cep@hufma.br





Continuação do Protocolo: 2.703-448

### Metodologia

Neste estudo, serão coletados dados demográficos, socioeconômicos, clínico-laboratoriais, antropométricos e de composição corporal. Também será verificada doença de base, comorbidades, estilo de vida, pressão arterial e consumo de medicamentos que serão registrados em formulário próprio. As amostras venosas serão colhidas após jejum máximo de 12 horas e incluirão as seguintes dosagens: creatinina, cistatina C, magnésio, cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), 25-OH vitamina D, perfil lipídico, glicemia em jejum, ácido úrico, Interleucinas (IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) e PCR ultrasensível. As excreções urinárias de magnésio, albumina e creatinina serão dosadas em urina de 24h e amostra isolada. As informações laboratoriais, clínicas, consumo alimentar, antropométricas e de composição corporal serão avaliadas em 5 momentos diferentes: t1 (início do estudo), t2 (6 meses) e t3 (12 meses), t4 (18 e 18 meses), t5 (24 meses). A avaliação nutricional antropométrica será realizada por meio da aferição do peso corporal; estatura; dobras cutâneas tricipital (DCT), subescapular (DCSE), suprailíaca (DCSI) e bicipital (DCB); circunferência do braço (CB), da cintura (CC), do quadril (CQ) e do pescoço (CP). O estado nutricional será avaliado segundo o Índice de massa corporal (IMC), obtido pela razão entre o peso corporal e o quadrado da estatura, e adotada a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000). Para o cálculo do percentual de gordura corporal (%GC) serão aferidas as dobras cutâneas DCT, DCSE, DCSI e DCB, no lado não dominante. Para avaliar a distribuição da gordura corporal (GC), serão aferidas a CC e CQ. A CP será mensurada com a utilização de uma fita métrica inelástica (Sanny®, Brasil), medida na base do pescoço na altura da cartilagem cricóideana. A avaliação do estado funcional do músculo esquelético será realizada por meio da força de preensão da mão (FPM). O diâmetro abdominal sagital (DAS), que compreende a distância entre as costas e o abdômen, será mensurado em duplicata. Na avaliação da composição corporal serão utilizados o Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), a Pleismografia por deslocamento de ar (PDA) e a bioimpedância elétrica (BIA). A avaliação do consumo alimentar será realizada por meio do Inquérito Alimentar Recordatório de 24 horas (R24h). A resposta inflamatória será avaliada por meio da quantificação de citocinas (IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) e proteína C reativa. A lesão renal será avaliada de duas formas, utilizando marcadores séricos (creatinina e cistatina C), para estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe), e urinários (albumina e creatinina), para cálculo da razão albuminúria e creatinúria (RAC). A taxa de filtração glomerular (TFG) será estimada a partir da fórmula do estudo CKD-EPI (INKER et al., 2012), utilizando o valor da creatinina e cistatina C como referências para o cálculo. A partir dos resultados encontrados, será possível obter o

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

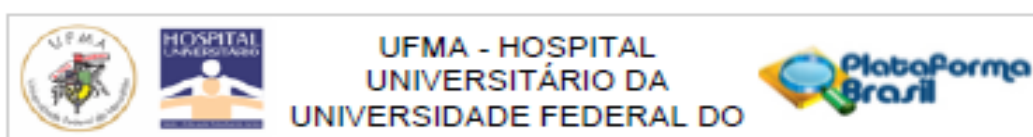
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (08)2100-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.703.443

estadiamento da doença renal crônica.

**Critério de Inclusão:** Farão parte deste estudo portadores de doença renal crônica nos estágios 3A, 3B e 4 (Taxa de filtração glomerular entre 15-59mL/min/1,73m<sup>2</sup>), de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos que mantiveram acompanhamento regular no ano de 2017 no CPDR-HUUFMA.

**Critério de Exclusão:** Não serão incluídas gestantes e pessoas com amputação de membros, portadores de doenças neurológicas ou sequelas de acidente vascular encefálico que predisponham à diminuição da força de preensão da mão ou comprometimento cognitivo, portadores de doenças autoimunes, infecciosas, câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida, distúrbios tireoideanos, infecção urinária, gestantes.

**Metodologia de Análise de Dados:** Os dados coletados serão armazenados em um banco de dados específico e para assegurar a qualidade na entrada dos dados, os mesmos serão digitados duas vezes por pessoas diferentes. As duas digitações serão comparadas. Será realizada análise descritiva para caracterização dos pacientes. As variáveis categóricas serão apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as quantitativas por meio de média e desvio padrão (média  $\pm$  DP). Será testada a normalidade das variáveis pelo teste Shapiro-Wilk. Para avaliação da associação entre as variáveis de interesse, será realizado o teste qui-quadrado. Posteriormente, serão realizadas análises univariada e multivariada. O nível de significância adotado será de 5%. O software a ser utilizado será o Stata 14.0.

**Desfecho Primário:** - Aumento do percentual de gordura corporal e redução da massa magra; - Redução da taxa de filtração glomerular; - Níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios.

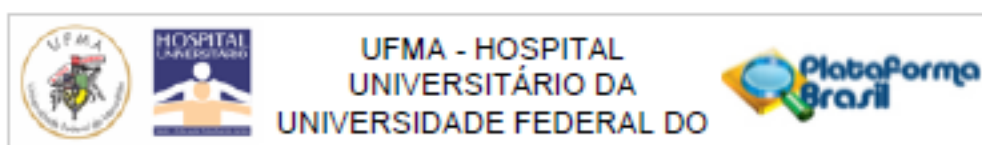
**Desfecho Secundário:** - Mortalidade cardiovascular; - Mudança no estágio da DRC; - Internação por causas relacionadas à doença renal crônica.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avallar a associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios no doente renal crônico em tratamento conservador.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.703.443

#### Objetivo Secundário:

- Avaliar o consumo alimentar dos pacientes em estudo;
- Determinar os níveis séricos e urinários de magnésio no grupo estudado;
- Comparar a ingestão diária de magnésio com sua excreção urinária;
- Avaliar o estado nutricional por meio de métodos antropométricos, composição corporal e consumo alimentar;
- Avaliar a resposta inflamatória por meio da dosagem de biomarcadores inflamatórios;
- Relacionar os níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal do grupo estudado;
- Associar os níveis séricos e urinários de magnésio com a resposta inflamatória dos pacientes em estudo;
- Classificar os pacientes de acordo com o estágio da DRC;
- Correlacionar os níveis séricos e urinários de magnésio com a progressão da doença renal crônica.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

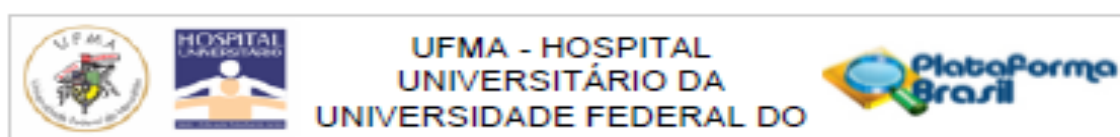
##### Riscos:

Os pesquisadores relatam que "Os riscos para o desenvolvimento de complicações são raros, pois a maioria dos dados será coletada da rotina de exames físicos e laboratoriais, já estabelecida pelo serviço, entre eles a coleta de sangue para acompanhamento de seu estado geral, podendo causar algum hematoma que, caso ocorra, será prontamente resolvido pela equipe médica e de enfermagem, como consta nos procedimentos operacionais padronizados do serviço. Os riscos para o desenvolvimento de complicações médicas são raros. Algumas das questões que constam no questionário podem ser inapropriadas e produzir sentimentos indesejáveis, mas caso isso ocorra, o paciente poderá interromper a entrevista a qualquer momento e também contar com o apoio dos profissionais psicólogos do serviço".

##### Benefícios:

Os pesquisadores relatam que "Os procedimentos abordados irão contribuir para o maior conhecimento acerca dos distúrbios do magnésio e suas repercussões na composição corporal e estado inflamatório de pacientes com DRC em tratamento conservador. Podendo ainda, permitir o desenvolvimento de estratégias que visem melhorar a assistência ao paciente, bem como resultar

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227  
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070  
 UF: MA Município: SAO LUIS  
 Telefone: (98)2109-1250 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.703.443

na formulação de intervenções futuras para melhor monitorização e prevenção de complicações nessa população.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A doença renal crônica (DRC) é um relevante problema de saúde pública e se caracteriza pela perda lenta, progressiva e irreversível da função dos rins, tendo grande impacto na vida dos pacientes, nos serviços de saúde e na sociedade. A hipomagnesemia pode estar associada a um declínio mais rápido na função renal, mortalidade ou desfecho cardiovascular adverso na doença renal crônica. O objetivo do estudo será avaliar a associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a composição corporal e marcadores inflamatórios no doente renal crônico em tratamento conservador. Trata-se de estudo analítico, longitudinal que será realizado com uma amostra de pacientes portadores de DRC em tratamento conservador, em acompanhamento no Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CPDR-HUUFMA). Farão parte deste estudo portadores de doença renal crônica nos estágios 3A, 3B e 4 (Taxa de filtração glomerular entre 15-59mL/min/1,73m<sup>2</sup>), de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos que mantiveram acompanhamento regular no ano de 2017 no CPDRHUUFMA. Serão coletados dados demográficos, socioeconômicos, clínico-laboratoriais, antropométricos e de composição corporal. Também será verificada doença de base, comorbidades, estilo de vida, pressão arterial e consumo de medicamentos que serão registrados em formulário próprio. As amostras venosas serão colhidas após jejum máximo de 12 horas e incluirão as seguintes dosagens: creatinina, cistatina C, magnésio, cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), 25-OH vitamina D, perfil lipídico, glicemia em jejum, ácido úrico, Interleucinas (IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) e PCR ultrasensível. As excreções urinárias de magnésio, albumina e creatinina serão dosadas em urina de 24h e amostra isolada. As informações laboratoriais, clínicas, consumo alimentar, antropométricas e de composição corporal serão avaliadas em cinco momentos diferentes: t1 (Início do estudo), t2 (6 meses) e t3 (12 meses), t4 (18 meses), t5 (24 meses). A avaliação nutricional antropométrica será realizada por meio da aferição do peso corporal; estatura; dobras cutâneas tricipital, subescapular, suprailíaca e bicipital; circunferência do braço, da cintura, do quadril e do pescoço, força de preensão da mão e diâmetro abdominal sagital. Na avaliação da composição corporal serão utilizados o Dual Energy X-Ray Absorptiometry, a Pleiismografia por deslocamento de ar e a bioimpedância elétrica. A avaliação do consumo alimentar será realizada por meio do Inquérito Alimentar Recordatório de 24 horas. A resposta inflamatória será avaliada por meio da quantificação de citocinas (IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) e proteína C reativa. A lesão renal será avaliada de duas formas, utilizando marcadores séricos (creatinina e

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

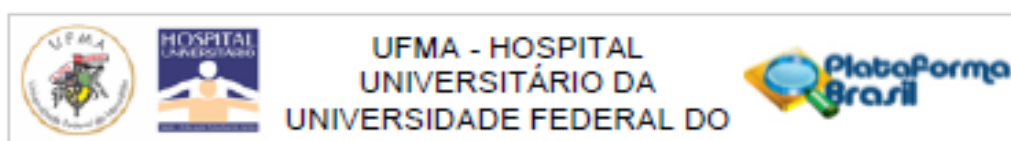
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.703.448

cistatina C), para estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe), e urinários (albumina e creatinina), para cálculo da razão albuminúria e creatinínúria (RAC). A taxa de filtração glomerular será estimada a partir da fórmula do estudo CKD-EPI, utilizando o valor da creatinina e cistatina C como referências para o cálculo.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na Íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013(Ítem 3/ 3.3).

O protocolo apresenta ainda as declarações de anuência, declaração de responsabilidade financeira e termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade

**Recomendações:**

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

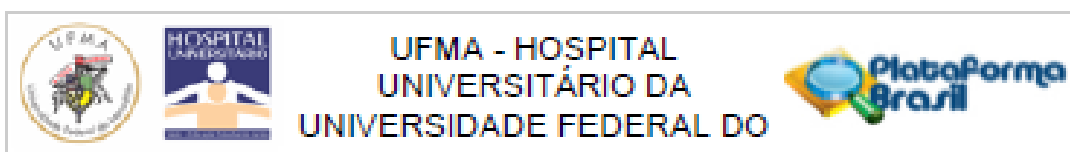
O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.703.445

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1154815.pdf	26/06/2018 15:58:15		Aceito
Outros	GARTARESPOSTA.pdf	26/06/2018 15:57:29	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito
TÓCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOLIVREESCLARECIDO.docx	26/06/2018 09:42:58	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADO.docx	26/06/2018 09:42:38	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTODETALHADO.docx	13/06/2018 16:55:30	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito
Outros	Declaracao_de_responsabilidade_financeira.pdf	13/06/2018 16:54:11	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito
Outros	termo_de_compromisso_na_utilizacao_dos_dados.pdf	13/06/2018 16:52:46	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito
Outros	termo_de_anuencia.pdf	13/06/2018 16:50:36	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito
Outros	PARECER_COMIC.pdf	13/06/2018 11:48:31	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMADEATIVIDADES.docx	13/06/2018 11:38:36	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	13/06/2018 11:34:16	RAIMUNDA SHEYLA CARNEIRO DIAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 24 de Julho de 2018

Assinado por:

Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa  
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@hufma.br

ANEXO B- Comprovação de publicação do 1<sup>o</sup> artigo científico

(Publicado na revista *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, Qualis B2 em Medicina I/ A2 pelas novas normas da CAPES)

# Correlation Between Parathyroid Hormone Levels with Urinary Magnesium Excretion in Patients with Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease

This article was published in the following Dove Press journal:  
*International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*

Raimunda Sheyla Carneiro Dias,<sup>1</sup>  
Dyego José de Araújo Brito,<sup>1</sup>  
Elisângela Mithomem dos Santos,<sup>1,2</sup>  
Rayanna Cadiê de Oliveira Costa,<sup>1,2</sup>  
Andrea Martins Melo Fontenele,<sup>1</sup>  
Elane Viana Hortaagal Fortado,<sup>1</sup>  
Joyce Santos Lages,<sup>1</sup>  
Alcione Miranda dos Santos,<sup>1,3</sup>  
Elton Jonh Freitas Santos,<sup>1,3</sup>  
Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro,<sup>1</sup>  
Maria Célia Cruz Diniz,<sup>1,4</sup>  
Carla Déa Trindade Barbosa,<sup>1,5</sup>  
Alessandra Costa de Sales Muniz,<sup>1,6</sup>  
Ana Karina Teixeira da Cunha França,<sup>1,7</sup>  
Natalino Salgado Filho,<sup>1,8</sup>  
Denizar Viana Araújo,<sup>1,9</sup>  
Mário Bernardo-Filho<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Center for Prevention of Kidney Diseases, University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; <sup>2</sup>Nursing Department, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; <sup>3</sup>Public Health Department, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; <sup>4</sup>Department of Medicine I, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; <sup>6</sup>Laboratory of Mechanical Vibrations and Integrative Practices, Department of Biophysics and Biometrics, Institute of Biology Roberto Alcântara Gomes and Polyclinic Américo Piquet Carneiro, University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

**Background:** Disorders of mineral metabolism occur in most patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of this work was to correlate parathyroid hormone (PTH) levels with urinary magnesium excretion in patients with non-dialysis dependent CKD.

**Methods:** Cross-sectional study. Concentrations of creatinine, magnesium, calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and alkaline phosphatase (ALP) were determined in blood samples. The assessment of urinary magnesium levels was performed by means of total daily excretion and by the excretion fraction (FEMg).

**Results:** The study evaluated 163 patients with a mean age of 60.7 ± 11.7 years and 51.0% were male. In the highest quartile of PTH (>89.5pg/mL), the mean levels of FEMg and ALP were higher (p<0.05). In the unadjusted regression analysis, the following variables were related to serum PTH levels: FEMg (odds ratio (OR) = 1.12; 95% confidence intervals (CI): 1.02–1.23), calcium (OR = 0.45; 95% CI: 0.22–0.90), ALP (OR = 1.02; 95% CI: 1.00–1.03) and eGFR (OR = 0.92; 95% CI: 1.00–1.03). After an adjusted analysis, only one FEMg and ALP will remain correlated with PTH.

**Conclusion:** In patients with non-dialysis dependent CKD, FEMg and ALP were some variables that remained associated with PTH.

**Keywords:** magnesium, parathyroid hormone, kidney diseases

## Background

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem and is characterized by a slow progressive and irreversible loss of kidney function.<sup>1</sup> With the progression of kidney disease, changes in mineral metabolism are observed, such as hypocalcaemia, hyperphosphatemia, decreased levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and elevated parathyroid hormone (PTH), constituting secondary hyperparathyroidism.<sup>2,3</sup>

Disorders of mineral metabolism that occur in almost all patients with CKD in the most advanced stages of the disease are associated with bone loss and fractures, cardiovascular disease, inflammation and increased mortality. Although calcium and vitamin D have been the focus of bone health, other vitamins and minerals have been investigated.<sup>4</sup> Magnesium (Mg) has attracted the interest of researchers, as a significant association has been identified between bone mineral density and levels of Mg, an essential micronutrient with a wide range of metabolic, structural and regulatory functions.<sup>5–7</sup>

Correspondence: Raimunda Sheyla Carneiro Dias  
Tel +55 98 981545296  
Email sheylak75@yahoo.com.br

The kidneys are the main organs involved in magnesium homeostasis, since they control its serum concentration mainly by modulating excretion in the urine.<sup>7,8</sup> Studies have shown that the magnesium excretion fraction (FEMg) is a sensitive and useful marker for detecting early abnormalities in the kidney's tubulointerstitial structure, like tubular lesion marker even in individuals without chronic kidney disease.<sup>9,10</sup>

The importance of Mg is well known, although it has not yet received the necessary attention in clinical practice. As CKD progresses, the levels of PTH increase, which acts as a uremic toxin and can contribute to disorders in the metabolism of minerals.<sup>2</sup> Although the literature has shown an association between the levels of PTH and serum Mg, the urinary excretion of Mg is not routinely evaluated, and most studies are performed with patients on dialysis. The hypothesis of this investigation is that the increase in serum levels of PTH is correlated with urinary excretion of Mg in patients with non-dialysis CKD.

## Methods

### Study Design and Participants

Cross-sectional study developed with non-dialysis CKD patients under treatment followed up at the Center for Prevention of Kidney Diseases (CPDR) of the Federal University of Maranhão (HUUFMA). The protocol, consent form, and study documents were approved by the HUUFMA ethics review board (2.727.940). Trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

The study included patients with chronic kidney disease undergoing non-dialysis treatment in stages 3A, 3B and 4, of both genders aged 20 years or older and who were under follow-up at CPDR-HUUFMA. Pregnant women, carriers of autoimmune, infectious diseases, cancer, acquired immunodeficiency syndrome, thyroid disorders and urinary tract infection, who had hypomagnesaemia in need for replacement, and those with excessive alcohol consumption and using medications such as loop diuretics, proton pump inhibitors, aminoglycosides, adrenergic beta-agonists, cisplatin, cyclosporine, active vitamin D and theophylline were not included in the study.

Informed consent for participating in the work was obtained from all the examinees prior to their inclusion. Patients answered a standardized questionnaire containing questions related to demographic, socioeconomic characteristics, lifestyle and history of past and current diseases, in addition to the drug therapy in use. To characterize

alcohol consumption, the AUDIT (Alcohol-use disorders identification test) was used.<sup>11</sup>

Blood pressure was measured using the oscillometric method (Omron® 705-IT device, Japan) and in accordance with the guidelines of the European Hypertension Society, 2018.<sup>12</sup> Blood samples were collected after a 12-hr overnight fast and included creatinine (Jaffé reaction colorimetric method), magnesium (colorimetric method with chlorophosphan III), calcium (colorimetric method), phosphate (UV-automated molybdate method), parathyroid hormone (electrochemiluminescence method), 25(OH)D (chemiluminescence method), albumin (Jaffé reaction colorimetric method) and alkaline phosphatase (colorimetric method). When data were expressed in alternative units by external laboratories, the following conversion factors were used: 25-(OH)D, ng/mL to nmol/L:  $\times 2.496$ ; PTH, pg/mL to pmol/L:  $\times 0.1064$ ; Calcium, mg/dL to mmol/L:  $\times 0.2495$ ; Phosphate, mg/dL to mmol/L:  $\times 0.3229$ ; Magnesium, mg/dL to mmol/L:  $\times 0.4105$ .

Twenty-four-hour urine was used to measure urinary magnesium and creatinine excretion. The assessment of urinary magnesium levels was performed by means of total daily excretion and the fraction of excretion. The calculation of the urinary magnesium excretion fraction was performed using the following formula:  $[\text{MgU} \times \text{CrS}] / [(0.7 \times \text{MgS}) \times \text{CrU}] \times 100$ ,<sup>13</sup> where MgU = urinary magnesium; CrS = serum creatinine; MgS = serum magnesium; CrU = urinary creatinine. Values above 6.1% were considered altered.<sup>9</sup> The samples of 24-hr urine with a volume below 400mL or with urinary creatinine  $<15\text{mL/Kg}/24\text{h}$  (men) and  $<10\text{mL/Kg}/24\text{h}$  (women) were considered due to the possibility of error in the collection.

For the definition of CKD, two previous assessments of renal function were considered with a minimum interval of 3 months, as instructed by KDIGO.<sup>14</sup> Glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the formula derived from the CKD-EPI study,<sup>15</sup> using creatinine as a reference for the calculation. From the results found, it was possible to obtain CKD staging.

The assessment of nutritional status was performed by means of the body mass index (BMI), obtained by the ratio between body mass and height square, and the classification proposed by the World Health Organization<sup>16</sup> for adults and that of LIPSCHITZ<sup>17</sup> for the elderly.

### Statistical Analysis

In the statistical analysis of the data, a descriptive analysis was performed to characterize the patients. Categorical



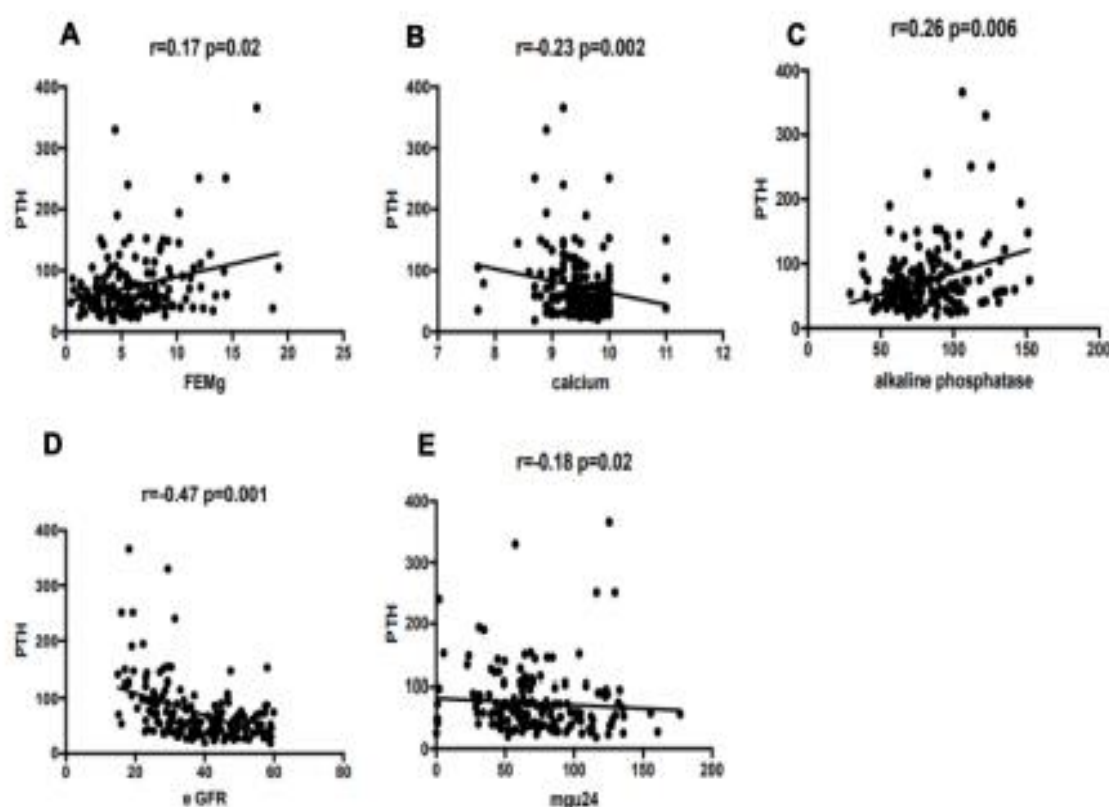
variables were presented using frequencies and percentages and quantitative variables using means and standard deviations (mean  $\pm$  SD). The normality of the variables was tested by the Shapiro–Wilk test. To assess the variables studied among the PTH quartile analysis of variance (ANOVA) or Kruskal–Wallis was performed. Pearson or Spearman linear correlation coefficient analysis was used to assess the degree of relationship between two quantitative variables (Figure 1). Logistic regression models were constructed for the PTH response variable (<quartile 4;  $\geq$  quartile 4). All variables studied were considered in the univariate model, and the final model was adjusted for the variables clinically related to PTH (25 (OH)D and phosphate) and the variables that presented  $p < 0.10$  in the univariate analysis. Odds ratio (OR) and its confidence intervals were obtained (95% CI). Statistical significance was set at a  $p$ -value  $< 0.05$ , and all analyses were performed using SPSS statistical software (Version 21; IBM Corporation, Chicago, IL).

## Results

The present study evaluated 163 patients with a mean age of  $60.7 \pm 11.7$  years and male individuals prevailed (51.0%). Among those evaluated, 15.3% consumed alcoholic beverages, 6.7% smokers, 50.3% practiced physical activity and 57.1% were overweight according to the BMI. Arterial hypertension was present in 89.0% of patients, 45.4% were diabetic and 68.7% were in stage 3 (3A and 3B) of CKD (Table 1).

Most patients (68.7%) were in stage 3A and 3B (eGFR 59–30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) with an average eGFR of 37.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. The serum levels of magnesium, calcium, phosphate and vitamin D were within normal parameters. On the other hand, FEMg and serum levels of alkaline phosphatase and PTH were increased (Table 1).

Table 2 shows the biochemical indicators according to PTH quartiles. In the highest quartile of PTH ( $> 89.5$  pg/mL), the mean levels of FEMg and alkaline phosphatase were higher ( $p < 0.05$ ), as well as the levels of serum calcium and eGFR were lower ( $p < 0.05$ ).



**Figure 1** Linear correlation between PTH with FEMg (A), total calcium (B), alkaline phosphatase (C) estimated Glomerular Filtration Rate (D) and urinary magnesium 24h (E) in non-dialysis CKD patients.

**Notes:** Figure 1 demonstrates the correlations between laboratory variables and serum PTH levels. There was a positive correlation between PTH and alkaline phosphatase ( $r = 0.26$ ;  $p = 0.006$ ) and FEMg ( $r = 0.17$ ;  $p = 0.020$ ). Calcium ( $r = -0.23$ ;  $p = 0.002$ ), 24-hr urinary magnesium ( $r = -0.18$ ;  $p = 0.020$ ) and eGFR ( $r = -0.47$ ;  $p = 0.001$ ) showed a negative correlation with parathyroid hormone.

**Abbreviations:** FEMg, magnesium excretion fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Mgu24, urinary magnesium 24h.

**Table 1** Sociodemographic, Lifestyle and Clinical Characteristics of the Study Population

Variables	n	%	Mean $\pm$ SD
<b>Age (years)</b>			60.7 $\pm$ 11.7
20–44	16	9.8	
45–59	45	27.6	
>60	102	62.6	
<b>Gender</b>			
Male	85	51.0	
<b>Alcohol consumption</b>	25	15.3	
<b>Smoking</b>	11	6.7	
<b>Physical activity</b>	82	50.3	
<b>Body mass index</b>			27.7 $\pm$ 4.60
Overweight	93	57.1	
<b>Hypertension</b>	145	89.0	
<b>Diabetes</b>	74	45.4	
<b>eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>			37.6 $\pm$ 11.90
45–59	49	30.0	
30–44	63	38.7	
15–29	51	31.3	
<b>Parathyroid hormone (pg/mL)</b>			74.2 $\pm$ 52.60
Quartile 1 (< 39.9)	41	25.15	
Quartile 2 (40.0–58.5)	41	25.15	
Quartile 3 (58.6–89.5)	41	25.15	
Quartile 4 (> 89.5)	40	24.55	
<b>Magnesium (mg/dL)</b>			2.0 $\pm$ 0.25
<b>Urinary magnesium (mg/24hs)</b>			71.7 $\pm$ 35.24
<b>FEMg (%)</b>			6.2 $\pm$ 3.56
<b>Alkaline phosphatase (U/L)</b>			81.5 $\pm$ 24.60
<b>Phosphate (mg/dL)</b>			3.5 $\pm$ 0.60
<b>Calcium (mg/dL)</b>			9.5 $\pm$ 0.48
<b>25-hydroxyvitamin D (ng/dL)</b>			37.7 $\pm$ 12.82

**Notes:** Conversion factors: 25-hydroxyvitamin D, ng/mL to nmol/L:  $\times$  2.496; parathyroid hormone, pg/mL to pmol/L:  $\times$  0.1064; calcium, mg/dL to mmol/L:  $\times$  0.2495; phosphate, mg/dL to mmol/L:  $\times$  0.3229; magnesium, mg/dL to mmol/L:  $\times$  0.4105.

**Abbreviations:** FEMg, magnesium excretion fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PTH, parathyroid hormone.

In the unadjusted regression analysis, the following variables were related to serum PTH levels: FEMg (OR 1.12; 95% CI: 1.02–1.23), Calcium (OR = 0.45; 95% CI: 0.22–0.90), Alkaline phosphatase (OR = 1.02; 95% CI: 1.00–1.03) and eGFR (OR = 0.92; 95% CI: 1.00–1.03) (Table 3). After the adjusted analysis, PTH was independently correlated with FEMg (OR= 1.10; 95% CI: 1.01–1.22) and alkaline phosphatase (OR= 1.01; 95% CI: 1.00–1.03) (Table 3).

## Discussion

In the present study, FEMg was associated with serum PTH levels in patients with non-dialysis CKD. The highest

mean FEMg (8.0 $\pm$ 4.08%) was identified in the highest PTH quartile (>89.5pg/mL). Mg is the second most abundant intracellular cation and the fourth most abundant cation in the body.<sup>18</sup> Mg is a significant component of the mineral phase of bone, plays a critical role in neuromuscular function and is a cofactor in many enzymatic reactions and biological processes. Mg reduces PTH secretion mainly when a moderately low calcium concentration is present; Mg also modulates parathyroid gland function through the positive regulation of major cell receptors, calcium-sensitive receptor, vitamin D receptor and fibroblast-23 growth factor.<sup>19</sup> According to Dai et al,<sup>20</sup> PTH improves the absorption of magnesium in the distal tubule, and the increase of FEMg in patients with CKD works as a compensatory mechanism to maintain serum Mg levels within the normal range.<sup>21</sup> The deficiency in the production or performance of PTH causes a decrease in the renal excretion of Mg because PTH causes changes in membrane potential and cell permeability, in order to increase tubular magnesium resorption.<sup>22,23</sup>

In CKD, studies on the relationship between PTH and serum Mg were performed preferentially in patients on dialysis and showed an inverse association between these variables,<sup>24,25</sup> but prospective studies on this effect in non-dialysis patients investigating urinary levels of Mg are scarce. To the best of our knowledge, this is the first study that evaluates the association between FEMg and the serum levels of PTH. With progressive renal dysfunction, PTH levels increase, serum calcium decreases and serum Mg remains, due to increasing FEMg, this is because patients still preserve tubular function.<sup>26</sup> In dialysis patients, there is a considerable increase in serum Mg levels that is associated with hyperparathyroidism, but, in the present study, this association was not verified probably because these patients still preserved tubular function (most patients have eGFR 30–60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). A recent study with stage 3 and 4 patients found that the serum Mg was not related to the different stages of the glomerular filtration rate.<sup>27</sup>

The kidneys play an important role in magnesium homeostasis. Under physiological conditions, 70% to 80% of plasma magnesium are filtered from glomeruli, and more than 95% of this ion is reabsorbed along the tubular system by various coordinated transport processes, leaving only 3%–5% that will be excreted in urine.<sup>8</sup> Anatomically, the main sites of renal magnesium resorption are the proximal tubule (10%–20%), the thick ascending portion of the Henle loop (65%–70%) and the distal convoluted tubule (10%).<sup>28</sup> Tubular damage

**Table 2** Biochemical Indicators According to PTH Quartile in Non-Dialysis CKD Patients

	PTH (pg/mL)				p value
	Q1 (<39.9)	Q2 (40.0–58.5)	Q3 (58.6–89.5)	Q4 (>89.5)	
FEMg (%)	6.0±3.41	5.1±2.74	5.7±3.42	8.0±4.08	0.007
Urinary magnesium (mg/24hr)	80.9±31.80	72.0±41.40	64.7±31.10	69.0±36.10	0.206
Magnesium (mg/dL)	1.9±0.22	2.0±0.31	2.0±0.22	2.0±0.23	0.214
Calcium (mg/dL)	9.6±0.49	9.5±0.34	9.4±0.50	9.3±0.55	0.014*
Phosphate (mg/dL)	3.5±0.46	3.5±0.64	3.5±0.54	3.6±0.64	0.627
25-hydroxyvitamin D (ng/dL)	39.0±12.80	38.3±12.00	36.6±11.90	36.4±14.60	0.610
Alkaline phosphatase (U/L)	73.7±17.60	78.8±25.60	81.1±24.50	92.6±26.90	0.009*
eGFR (mg/min/1.73m <sup>2</sup> )	43.3±9.76	39.3±12.00	37.9±12.50	28.6±10.10	<0.001

**Notes:** \*Kruskal–Wallis test. Conversion factors: 25-hydroxyvitamin D, ng/mL to nmol/L: × 2.496; parathyroid hormone, pg/mL to pmol/L: × 0.1064; calcium, mg/dL to mmol/L: × 0.2495; phosphate, mg/dL to mmol/L: × 0.3229; magnesium, mg/dL to mmol/L: ×0.4105.

**Abbreviations:** PTH, parathyroid hormone; FEMg, magnesium excretion fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Q1, quartile 1; Q2, quartile 2; Q3, quartile 3; Q4, quartile 4.

**Table 3** Logistic Regression Model of the Variables Associated with PTH Quartile 4 in Non-Dialysis CKD Patients

Variables	Non-Adjusted				Adjusted			
	OR	CI [95%]	p value	OR	CI [95%]	p value	p value	
FEMg (%)	1.12	1.02	1.23	0.018	1.10	1.01	1.22	0.040
Calcium (mg/dL)	0.45	0.22	0.90	0.024	0.61	0.24	1.51	0.287
Phosphate (mg/dL)	1.28	0.73	2.24	0.393	1.00	0.54	1.88	0.987
25-hydroxyvitamin D (ng/dL)	0.98	0.96	1.00	0.212	0.99	0.96	1.02	0.604
Alkaline phosphatase (U/L)	1.02	1.00	1.03	0.011	1.01	1.00	1.03	0.044
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.92	0.89	0.95	0.000	–	–	–	–
Male sex	0.85	0.44	1.62	0.617	–	–	–	–
Etilism (yes)	0.62	0.22	1.73	0.361	–	–	–	–
Smoking (yes)	0.20	0.02	1.65	0.136	–	–	–	–
Physical activity (yes)	1.59	0.82	3.07	0.167	–	–	–	–
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	0.82	0.42	1.62	0.573	–	–	–	–
Presence of diabetes mellitus	1.05	0.55	2.03	0.871	–	–	–	–
Presence of hypertension	0.75	0.27	2.07	0.583	–	–	–	–

**Notes:** Conversion factors: 25-hydroxyvitamin D, ng/mL to nmol/L: × 2.496; calcium, mg/dL to mmol/L: × 0.2495; phosphate, mg/dL to mmol/L: × 0.3229.

**Abbreviations:** CI, confidence interval; OR, odds ratio; FEMg, magnesium excretion fraction; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PTH, parathyroid hormone.

leads to the development of a tubular glomeruli and decreases the number of functioning nephrons, with consequent reduction of GFR. Tubular-interstitial damage also reduces blood flow in the corresponding region and induces ischemic lesion of nephrons, with reduced renal plasma flow.<sup>29,30</sup>

In the current study, no correlation was observed between the excretion of Mg in 24-hr urine and PTH. The literature has shown that in advanced CKD there is an increase in PTH levels and a reduction in Mg urinary excretion. As a compensatory mechanism, the FEMg increases as the CKD progresses, maintaining the serum concentrations of Mg within normal limits.<sup>21,24</sup> The FEMg has been reported as one of the most sensitive markers in the identification of

early stages of tubulointerstitial lesions.<sup>9</sup> Evidence of increased FEMg in patients with renal disease derives from clinical and experimental studies that have pointed out the fundamental role of the kidney in the regulation of magnesium excretion.<sup>26,31</sup> In the study by Chie Noiri et al,<sup>21</sup> the FEMg showed an inverse correlation with the GFR, suggesting that the FEMg is strongly affected by the decrease in the number of functioning nephrons. Another study performed with 111 adults with CKD in Serbia demonstrated that a FEMg value greater than 6.1% would provide a more accurate estimate for the reduction of the glomerular filtration rate (GFR) below 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> in patients with CKD and without diabetes.<sup>9</sup>

This study also demonstrated an association between PTH and ALP levels. ALP is another biochemical marker of CKD that has traditionally been associated with bone remodeling and cardiovascular risk in uremic patients, also increased as renal function decreases.<sup>32</sup> The mean values of ALP increased as PTH concentrations increased. The combination of low serum levels of PTH and ALP suggests bone disease with low remodeling, while high levels of both present high sensitivity and specificity for the disease with increased bone remodeling, that is, secondary hyperparathyroidism.<sup>33,34</sup>

The progression of CKD leads to changes in mineral metabolism, such as hypocalcemia, hyperphosphatemia, a decrease in levels of vitamin D and an increase in PTH.<sup>35,36</sup> In the present study, it was observed that the GFR decreased with the increase in serum PTH levels. Observational data in patients with CKD associated increased levels of PTH with unfavorable results, such as bone abnormalities, cardiovascular diseases and mortality.<sup>37,38</sup>

Secondary hyperparathyroidism and mineral and bone disorders are characterized by complex, multifaceted and still incomplete pathophysiology and may be associated with vascular calcifications and low patient survival.<sup>39</sup> Low dietary calcium and vitamin D intake, as well as inadequate levels of vitamin D, may contribute to high concentrations of PTH.<sup>40</sup> This investigation has shown a negative correlation between PTH levels and serum calcium concentrations. In addition, the lowest mean calcium ( $9.30 \pm 0.55$  mg/dL) was observed in the highest PTH quartile ( $>89.5$  pg/mL). Considering the decisive role of calcium in stimulating PTH synthesis, one would expect that hypocalcemia would require an increase in serum PTH during the course of CKD.<sup>35</sup>

The prevalence of 25(OH)D deficiency is common in CKD and is implicated in the progressive increase in PTH, which is observed with declining renal function and leads to secondary hyperparathyroidism, bone mineral disease and increased cardiovascular risk.<sup>41</sup> In the study, no correlation between PTH and 25(OH)D was observed. This result is similar to that observed by Cuppari et al,<sup>42</sup> in a cohort that involved 144 patients with CKD who did not yet receive dialysis (CKD stages 2 to 5), demonstrated that the 25 (OH) D levels were not associated with PTH. A prospective and observational cohort performed with patients with non-dialysis CKD in Australia, the authors demonstrated that the higher mean 25(OH)D did not cancel the increase in PTH.<sup>43</sup> On the other hand, in the study by Anderson et al,<sup>36</sup> which analyzed data from electronic

records of 9369 individuals in the United States, PTH was inversely but poorly associated with 25(OH)D levels ( $r = -0.15$ ).

This study presents some limitations. First, there was no monitoring of food consumption of Mg in the study group and urinary excretion of this mineral is associated with its daily intake. Second, the cross-sectional nature of the study prevents the determination of cause and effect relationships.

## Conclusion

This investigation unveiled that, in individuals with chronic kidney disease on non-dialysis treatment, those with higher levels of PTH had higher averages of ALP and FEMg, and lower levels of serum calcium and eGFR. The FEMg and ALP were the only variables independently associated with PTH.

## Abbreviations

ALP, alkaline phosphatase; CKD, chronic kidney disease; PTH, parathyroid hormone; FEMg, magnesium excretion fraction; Mg, magnesium; MgU, urinary magnesium; CrS, serum creatinine; MgS, serum magnesium; CrU, urinary creatinine; GFR, glomerular filtration rate; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD-EPI, chronic kidney disease-epidemiologic collaboration equation; BMI, body mass index; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

## Data Sharing Statement

Data not yet completed generated. All data from this study will be available as open access after publication of the articles. Any other information may be requested in writing from the chief investigator.

## Ethics Approval and Consent to Participate

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Maranhão (n. 2.727.940). All participants had provided written informed consent prior to participation in any study activities.

## Author Contributions

All authors contributed to data analysis, drafting or revising the article, have agreed on the journal to which the article will be submitted, gave final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Funding

This study was funded by the Research Support National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES)- Financing Code 001.

## Disclosure

The authors declare that they have no competing interests.

## References

- Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825–830. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
- Durlacher-Betzer K, Hassan A, Levi R, Axelrod J, Silver J, Naveh-Manny T. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;94(2):315–325. doi:10.1016/j.kint.2018.02.026
- Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1776–1787. doi:10.1016/j.ehj.2004.07.010
- Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):771–786. doi:10.1007/s00198-012-2214-4
- Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: the forgotten electrolyte - a review on hypomagnesemia. *Med Sci*. 2019;7(4):56. doi:10.3390/medsci7040056
- Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr*. 2013;4(3):378S–83S. doi:10.3945/an.112.003483
- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012;5(Suppl 1):i3–i14. doi:10.1093/ndtplus/sfr163
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257–1272. doi:10.2215/CJN.09750913
- Žeravica R, Ilinčić B, Čabarkapa V, et al. Fractional excretion of magnesium and kidney function parameters in nondiabetic chronic kidney disease. *Magn Res*. 2018;31(2):49–57. doi:10.1684/mrh.2018.0437
- Gheisari 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;22:476.
- Arnáiz AG, Bautista JAA, Montesdeoca JMS, Morenoy AMSM, Martel AC, León PB. Utilidad diagnóstica del cuestionario alcohol use disorders identification test (AUDIT) para detectar el consumo de alcohol de riesgo en atención primaria. *Med Clin*. 2001;116(4):121–124. doi:10.1016/S0025-7753(01)71745-9
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European society of hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
- Vendrame S, Scatolini M, Brito VP. Hipomagnesemia. In: Lopes RD, editor. *Equilíbrio Ácido-Base e Hidroeletrólito*. São Paulo: Atheneu; 2009:171–178.
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, 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 Int Suppl*. 2013;3:1–150.
- Levy AR, Perkins RM, Johnston KM, et al. An epidemiologic model to project the impact of changes in glomerular filtration rate on quality of life and survival among persons with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:271. doi:10.2147/IJNRD.S58074
- World Health Organization (WHO). *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a WHO Expert Committee*. Geneva; 2000.
- Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21:55–67.
- Glasdam SM, Glasdam S, Peters GH. The importance of magnesium in the human body. *Adv Clin Chem*. 2016;169–193.
- Martin KJ, Gonzalez EA, Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2291–2295. doi:10.1681/ASN.2007111194
- Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev*. 2001;81(1):51–84. doi:10.1152/physrev.2001.81.1.51
- Noiri C, Shimizu T, Takayamagi K, 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;19(6):1071–1078. doi:10.1007/s10157-015-1099-x
- Cole DC, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1937–1947.
- Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Med Aspects Med*. 2003;24(1–3):27–37. doi:10.1016/S0098-2997(02)00089-4
- Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of calcium, phosphate, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2015;28(6):564–577. doi:10.1111/sdi.12411
- Navarro-Gonzales JF, Mora-Fernandez C, Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial*. 2009;22(1):37–44. doi:10.1111/j.1525-139X.2008.00530.x
- Cunningham J, Rodriguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J*. 2012;5(Suppl 1):i39–i51. doi:10.1093/ndtplus/sfr166
- Azem R, Daou R, Bassil E, et al. Serum magnesium, mortality and disease progression in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):49. doi:10.1186/s12882-020-1713-3
- de Baatj JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological reviews*. 2015;95(1):1–46. doi:10.1152/physrev.00012.2014
- Deekajomdech T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. *Renal Failure*. 2007;29:1013–1017. doi:10.1080/08860220701643567
- Futrakul N, Futrakul P. Biomarker for early renal microvascular and diabetic kidney diseases. *Renal Failure*. 2017;39(1):505–511. doi:10.1080/0886022X.2017.1323647
- Quamme GA. Laboratory evaluation of magnesium studies: renal function and free intracellular magnesium concentration. *Clinics in Laboratory Medicine*. 1993;13:209–223. doi:10.1016/S0272-2712(18)30470-0
- Taliercio JJ, Schold JD, Simon JF, et al. Prognostic importance of serum alkaline phosphatase in CKD stages 3–4 in a clinical population. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62:703–710. doi:10.1053/j.ajkd.2013.04.012
- Bover J, Ureña P, Aguilar A, et al. Alkaline phosphatases in the complex chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Calcified Tissue International*. 2018;103:111–124. doi:10.1007/s00223-018-0399-z
- Behets J, Spasovski G, Sterling R, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*. 2015;87:846–848. doi:10.1038/ki.2014.349

35. Ciupău C, Chirculescu B, Vladu I, et al. The prevalence of biochemical abnormalities of chronic kidney disease. Mineral and bone disorders in untreated non-dialysis patients—a multicenter study. *Acta Endocrinologica*. 2016;12:282. doi:10.4183/aeb.2016.282
36. Anderson JL, Varwoerkm RC, Home BD, et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *American Heart Journal*. 2011;162:331–339. doi:10.1016/j.ahj.2011.05.005
37. Koc H, Boser H, Akdag Y, Kendir C, Ersoy FF. Treatment of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis in Turkey: an observational study. *International Urology and Nephrology*. 2019;51:1261–1270. doi:10.1007/s11255-019-02175-5
38. Tenforde F, Wang M, Bieber BA, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10:98–109. doi:10.2215/CJN.12941213
39. Chandan M, Wong J. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: an endocrine and renal perspective. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2019;23:391. doi:10.4103/ijem.IJEM\_292\_19
40. Vieth R, Yasmin L, Paul GW. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88:185–191. doi:10.1210/jc.2002-021064
41. Yafara S, Youngberg B, Zdzunek S. Vitamin D levels in subjects with or without chronic kidney disease among veterans with diabetes in North East United States. *World Journal of Diabetes*. 2017;8(7):346–350. doi:10.4239/wjdv8.i7.346
42. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country. *Journal of Renal Nutrition*. 2008;18(5):408–414. doi:10.1053/j.jrn.2008.05.004
43. Pechey WG, Johnson DW, Hawley CM, Isbel NM. Predictors of vitamin D status in predialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional analysis in a high ultraviolet climate. *Journal of Renal Nutrition*. 2012;22:400–408. doi:10.1053/j.jrn.2011.08.007

International Journal of Nephrology and Renovascular Disease

Dovepress

Publish your work in this journal

The International Journal of Nephrology and Renovascular Disease is an international, peer-reviewed open-access journal focusing on the pathophysiology of the kidney and vascular supply. Epidemiology, screening, diagnosis, and treatment interventions are covered as well as basic

science, biochemical and immunological studies. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-nephrology-and-renovascular-disease-journal>

## ANEXO C - Comprovação de submissão do 2<sup>o</sup> artigo científico

(Submetido à revista *Nutrients*, Qualis A2 em Medicina I/ A1 pelas novas normas da CAPES)

### Manuscript Information Overview

Manuscript ID	<b>nutrients-1836352</b>
Status	Under review
Article type	Article
Title	Association of serum and urinary magnesium levels with body composition and inflammatory markers in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a longitudinal approach
Journal	<i>Nutrients</i>
Section	Nutrition and Public Health
Abstract	(1) Background: Reduced magnesium (Mg) levels may be associated with a faster de-cline in renal function. The aim of this study was to evaluate the association of serum and uri-nary Mg levels with body composition and inflammatory markers; (2) Methods: Lon-gitudinal study with patients with chronic kidney disease undergoing non-dialysis treatment in stages 3A, 3B and 4. Venous samples were collected after a 12-hour night fast. Body composition was evaluated by Double X-Ray Emission Absorptiometry and Air Displacement Plethysmog-raphy; (3) Results: The sample consisted of 134 patients. In the adjusted linear regression model, uric acid, percentage of lean mass and ali-mentar intake of Mg were positively associated with the sergic Mg. Triglyceride levels, WC and fat mass percentage were negatively associated with serum Mg. For the Mg urinal, in the adjusted model, the eGFR (estimated glomerular filtration rate), IL (interleukin 6), food intake of Mg and the percentage of lean mass showed a positive correlation.; (4) Conclusions: Serum Mg levels were positively associated with lean mass and negatively with total and central body fat and urinary Mg was positively associated with IL6 and lean mass.
Keywords	Magnesium deficiency; Body composition; Chronic kidney failure.
Manuscript File	<a href="#">manuscript.docx</a>
PDF File	<a href="#">manuscript.pdf</a>
Preprints	Posted at <a href="https://www.preprints.org/manuscript/202207.0198">https://www.preprints.org/manuscript/202207.0198</a>

### Author Information

Submitting Author	Cleodice Alves Martins
Corresponding Author	Raimunda Sheyla Carneiro Dias
Author #1	Raimunda Sheyla Carneiro Dias
E-Mail	<a href="mailto:sheyak75@yahoo.com.br">sheyak75@yahoo.com.br</a>
Author #2	Dyego José de Araújo Brito
E-Mail	<a href="mailto:djabrito@uol.com.br">djabrito@uol.com.br</a>
Author #3	Cleodice Alves Martins
E-Mail	<a href="mailto:cleoalves.01@hotmail.com">cleoalves.01@hotmail.com</a>
Author #4	Elton Jonh Freitas Santos
E-Mail	<a href="mailto:eltonfreitas86@yahoo.com.br">eltonfreitas86@yahoo.com.br</a>
Author #5	Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro
E-Mail	<a href="mailto:erikacarneiro0204@gmail.com">erikacarneiro0204@gmail.com</a>
Author #6	Elisangela Milhomen dos Santos
E-Mail	<a href="mailto:elismilhomen@hotmail.com">elismilhomen@hotmail.com</a>
Author #7	Denizar Vianna Araújo
E-Mail	<a href="mailto:denizarvianna@gmail.com">denizarvianna@gmail.com</a>
Author #8	Natalino Salgado Filho
E-Mail	<a href="mailto:natalinosalgadofilho@uol.com.br">natalinosalgadofilho@uol.com.br</a>
Author #9	Mario Bernardo Filho
E-Mail	<a href="mailto:bernardofilhom@gmail.com">bernardofilhom@gmail.com</a>

ANEXO D: Formato final do 2<sup>o</sup> artigo científico submetido

Article

## Association of serum and urinary magnesium levels with body composition and inflammatory markers in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a longitudinal approach

Raimunda S. C. Dias<sup>1\*</sup>, Dyego J. A. Brito<sup>2</sup>, Cleodice A. Martins<sup>3</sup>, Elton J. F. Santos<sup>4</sup>, Erika C. R. L. Carneiro<sup>5</sup>, Elisângela M. dos Santos<sup>6</sup>, Denizar V. Araújo<sup>7</sup>, Natalino Salgado Filho<sup>8</sup>, Mário Bernardo Filho<sup>9</sup>

Citation: Raimunda S. C. Dias<sup>1\*</sup>; Dyego J. A. Brito<sup>2</sup>; Martins, C.A.; Elton J. F. Santos<sup>4</sup>; Erika C. R. L. Carneiro<sup>5</sup>; Elisângela M. dos Santos<sup>6</sup>; Araújo, D.V.; Filho, N.S.; Filho, M.B. Association of serum and urinary magnesium levels with body composition and inflammatory markers in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a longitudinal approach. *Nutrients* 2022, 14, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Academic Editor(s):

Received: date

Accepted: date

Published: date

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<sup>1\*</sup> Center for Prevention of Kidney Diseases, University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; [sheylak75@yahoo.com.br](mailto:sheylak75@yahoo.com.br)

<sup>2</sup> Center for Prevention of Kidney Diseases, University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; [djabrito@uol.com.br](mailto:djabrito@uol.com.br)

<sup>3</sup> 1. Postgraduate Program Nutrition and Health, Health Sciences, Federal University of Espírito Santo. [cleoalves.01@hotmail.com](mailto:cleoalves.01@hotmail.com)

<sup>4</sup> Center for Prevention of Kidney Diseases, University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; [eltonfreitas86@yahoo.com.br](mailto:eltonfreitas86@yahoo.com.br)

<sup>5</sup> Center for Prevention of Kidney Diseases, University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; [eltonfreitas86@yahoo.com.br](mailto:eltonfreitas86@yahoo.com.br)

<sup>6</sup> Nursing Department, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil. [elismilhomem@hotmail.com](mailto:elismilhomem@hotmail.com)

<sup>7</sup> Department of Internal Medicine, University of the State of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

[denizarvianna@gmail.com](mailto:denizarvianna@gmail.com)

<sup>8</sup> Department of Medicine I, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil. [natalinosalgadofilho@uol.com.br](mailto:natalinosalgadofilho@uol.com.br)

<sup>9</sup> Laboratory of Mechanical Vibrations and Integrative Practices, Department of Biophysics and Biometrics, Institute of Biology Roberto Alcântara Gomes, and Polyclinic Américo Piquet Carneiro, University of the State of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. [bernardofilhom@gmail.com](mailto:bernardofilhom@gmail.com)

\*Correspondence: Email: [sheylak75@yahoo.com.br](mailto:sheylak75@yahoo.com.br); Phone: +55 98 981545296

**Abstract:** (1) Background: Reduced magnesium (Mg) levels may be associated with a faster decline in renal function. The aim of this study was to evaluate the association of serum and urinary Mg levels with body composition and inflammatory markers; (2) Methods: Longitudinal study with patients with chronic kidney disease undergoing non-dialysis treatment in stages 3A, 3B and 4. Venous samples were collected after a 12-hour night fast. Body composition was evaluated by Double X-Ray Emission Absorptiometry and Air Displacement Plethysmography; (3) Results: The sample consisted of 134 patients. In the adjusted linear regression model, percentage of lean mass and alimentar intake of Mg were positively associated with the serum Mg. Triglyceride levels, uric acid, WC and fat mass percentage were negatively associated with serum Mg. For the Mg urinary, in the adjusted model, the eGFR (estimated glomerular filtration rate), IL-6 (interleukin 6), food intake of Mg and the percentage of lean mass showed a positive correlation.; (4) Conclusions: Serum Mg levels were positively associated with lean mass and negatively with total and central body fat and urinary Mg was positively associated with IL6 and lean mass.

**Keywords:** Magnesium deficiency; Body composition; Chronic kidney failure.



## 1. Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a relevant public health problem and is characterized by the slow, progressive and irreversible loss of kidney function, having great impact in the lives of patients, in health services, and in society [1,2].

In CKD patients, inflammation is highly prevalent and is activated by multiple mechanisms [3-5]. There is evidence of activation of the immune system in early and late stages of CKD [6], and minerals have been the subject of several studies to try elucidating mechanisms involved in this pathogenesis [7,8].

Magnesium (Mg) has attracted the interest of researchers, as it is a crucial cofactor for hundreds of enzymatic reactions and biological processes. It is necessary for processes of oxidative phosphorylation, energy production reactions, protein synthesis, glycolysis and nucleic acid synthesis and stability [9,10].

Reduced Mg levels may be associated with a faster decline in renal function, mortality, or adverse cardiovascular outcome in CKD. The mechanisms that explain this relationship still need to be clarified, but endothelial dysfunction, inflammation, insulin resistance, oxidative stress and hypertension may be involved [7,8].

In addition, studies have shown that there is a relationship between Mg levels and obesity [11-13]. In this sense, the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) highlights that Mg deficit is more prevalent in individuals with body mass index (BMI) in the obesity range [14]. The CARDIA longitudinal research concluded that Mg intake is inversely associated with obesity and C-reactive protein (CRP) levels [15].

Scientific evidence has shown that the reduction of Mg levels favors the manifestation of low-grade chronic inflammation and may be associated with a faster decline in renal function and higher risk of obesity [7, 9, 11, 14]. Although explanations have been proposed with the objective of clarifying the role of mineral in these disorders, the mechanisms are not yet elucidated. Therefore, further studies on this subject might provide biochemical and pathophysiological basis to try to explain the role of Mg in the prevention and treatment of obesity, inflammation mitigation and progression of CKD.

Thus, the aim of this study was to investigate the association of serum and urinary mg levels with body composition and inflammatory markers in patients with non-dialysis CKD. The hypothesis is that reduced levels of serum and urinary Mg are associated with higher percentage of body fat, lower lean mass and higher concentration of inflammatory markers.

## 2. Materials and Methods

This is a longitudinal study, prospective for a period of 24 months, with a sample of patients with CKD undergoing non-dialysis treatment, under follow-up at the *Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CPDR-HUUFMA)*. The study approved by the Research Ethics Committee of the Universidade HUUFMA (opinion: 2.727.940) and meets the requirements required by The National Health Council Resolution n. 466/12 and its complements for research involving human beings.

Included in the study: patients with CKD in stages 3A, 3B and 4, of both sexes, aged 20 years or older and who maintained regular follow-up in 2017 at CPDR-HUUFMA. Not included: pregnant women; people with members' support; autoimmune diseases, consumptive diseases and urinary infection.

### 2.1. Data collection

The study was developed in three steps: t1 (inclusion), t2 (12 months) and t3 (24 months). At the time, the study participants answered a standardized questionnaire, containing questions related to demographic, socioeconomic characteristics, lifestyle and history of diseases, in addition to the drug therapy in use.

Age was categorized into 20-44 years, 45-59 years and  $\geq 60$  years and family income into minimum wage (MW): < 1MW; 1-2 MW and >2 MW. Marital status was classified as a marital home and single/separated/widowed. Skin color was self-reported [16] and classified each in white; black or brown and others. Schooling was evaluated in years of school attendance and classified as:  $\leq 8$  and  $> 8$  years. Every patient who declared to be a smoker or consumed alcoholic at the time of the interview was considered a smoker and/or alcoholic at the time of the interview, regardless of the amount consumed.

To assess the level of physical activity of the participants, the number of days, minutes and type of physical activities performed was discussed. Patients who performed at least 150 minutes of semanal physical activity were considered physically active [17].

Patients with hypertension and/or diabetes mellitus with previous medical diagnosis and/or who were using specific medication were considered. Blood pressure measurement was performed using the oscillometric method using the Omron 705-IT (Japan) device and followed the recommendations of the Brazilian Guidelines on Arterial Hypertension – 2020 [18]. Three measurements were performed, with an interval of 1 to 2 minutes and additional measurements when the first two readings differed  $> 10$  mmHg [18].

Venous samples were collected after a 12-hour night fast and included: creatinine, magnesium, calcium, sodium, uric acid, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), vitamin D, lipid profile (triglycerides, cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol), fasting glycemia, alkaline phosphatase, complete blood count, interleukin-6 (IL-6), TNF and ultrasensitive C-reactive protein (PCRus).

Creatinine levels (serum and urinary) were determined by the colorimetric method (Jaffé reaction). The lipid profile (total cholesterol and HDL cholesterol) was dosed by the colorimetric enzymatic method and the LDL cholesterol estimated by friedewald formula [19]. Magnesium levels (serum and urinary) were evaluated by the colorimetric method with chlorophosphane III. Phosphorus was dosed using the UV-automated molybdate method and vitamin D by electrochemiluminescence. Fasting glycemia was evaluated by UV hexokinase and hemoglobin by flow cytometry. The levels of PCRus were determined by turbidimetry. Alkaline phosphatase was determined by enzymatic colorimetric (IFCC) method. Hematological parameters were analyzed using the Advia 120 System (Siemens AG, Germany) and the other parameters using the Cobas 6000 Analyzer with reagents and controls from the manufacturer (Roche Diagnostics, USA).

The evaluation of IL-6 and TNF cytokines was performed using the Cytometric bead array technique. The results were generated in graphs and tables with the aid of a specific software.

The 24-hour urine was used to dose urinary excretion of magnesium and creatinine. The patients were carefully instructed to: pack the urine in cleaned bottles of mineral water, discard the first urine of the initial day of collection and, from there, collect all urine produced during the 24-hour period and keeping it under refrigeration. Twenty-four-hour urine samples with a volume of less than 400mL or urinary creatinine  $< 15$  mL/kg/24h (men) and  $< 10$  mL/kg/24h (women) were considered due to the possibility of error in the collection.

To define CKD, two previous evaluations of renal function were considered, with a minimum interval of 3 months, according to the orientation of the KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) (2012) [20]. GFR (glomerular filtration rate) was estimated using the formula derived from the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) study [21] using creatinine as a reference for the calculation. From the results found, it was possible to obtain the staging of CKD.

The dietary intake of magnesium was estimated by means of the 24-hour food recall (R24h) of three different days. In the measurement the participant reported all the food

and beverages consumed, schedule, quantities in units of homemade measures, preparation form, as well as place of consumption (inside or outside the home). This record, based on the report of individuals to obtain data on the diet, provides detailed information about current food intake and, using repeated measures, can provide estimates of habitual intake [22]. After data collection, the R24h were reviewed to verify if the size of the food supply was in accordance with what is generally consumed by the Brazilian population. To quantify magnesium intake, the data obtained by R24h were collected in a spreadsheet of the Microsoft Office Excel software and the variables of interest were calculated based on the *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos* [23]. The intake of macro and micronutrients was adjusted for energy using the residual method [24].

Anthropometric nutritional assessment was performed by measuring body mass, height, sagittal abdominal diameter (SAD) and waist circumference (WC), calf circumference (CC) and neck circumference (NC). Body mass was measured with the aid of a calibrated scale (Filizola®, Brazil) with a maximum capacity of 150kg and subdivisions per 100g and for height a portable stameter (Altuxata®, Brazil) with a scale of 0 to 220 cm and accuracy of 0.1 cm was used.

The weight-height assessment was performed using BMI and the classification proposed by the World Health Organization [25] for adults and Lipschitz (1994) [26] was adopted for the elderly.

The WC was measured at the midpoint between the last rib and the iliac crest, using an inelastic measuring tape (Sanny®, Brazil). NC was measured using an inelastic measuring tape (Sanny®, Brazil), measured at the base of the neck at the height of the cricoid cartilage [27]. CC was measured using an inelastic measuring tape (Sanny®, Brazil), in the maximum circumference in the plane perpendicular to the longitudinal line of the calf [28].

The SAD was measured in duplicate with a portable abdominal calibrator, with a subdivision of measurements of 0.1 cm (Holtain Kahn Abdominal Caliper®) [29].

The evaluation of the functional state of the skeletal muscle was performed by hand grip strength (HGS) with a manual hydraulic pressure dynamometer type Smedley (Jamar®), with a scale from 0 to 100kg and resolution of 1.0 kg, was used for the disease in the dominant arm [30].

Body composition was evaluated by Double X-Ray Emission Absorptiometry (DEXA) (Lunar DPX NT-GE healthcare®, Brazil) and Air Displacement Plethysmography (ADP) (BOD POD – COSMED®, Itália). The equipment used in the performance of the tests was calibrated daily, before the beginning of the measurements, following the recommendations of the manufacturers [31, 32].

DEXA is based on the attenuation by the patient's body of a radiation beam generated by an X-ray source with two energy levels. This beam crosses the individual in the remandoanterior direction and is captured by a detector. The software calculates the density of each sample from the radiation that reaches the detector at each energy peak [33]. The positioning in the equipment was done so that the sagittal line demarcated in this area passed under the center of the skull, spine, pelvis and legs [32]. The equipment used was lunar prodigi model – GE Healthcare® brand).

The PDA consists of a densitometric means of determining body composition, with the body weight obtained through the scale and the body volume provided by the application of gas laws inside two chambers. The technique estimates body volume based on Boyle's air displacement law, in which the volume varies inversely with the pressure while the temperature remains constant [33]. The estimation was performed using the BOD POD (BOD POD – COSMED®, Italy) device.

Initially the individual was weighed on a scale belonging to the BOD POD and then requested to enter into the measuring chamber and sit, remain immobile during the examination, and to perform three respiratory incursions, so that the equipment could measure the volume occupied by the patient, observing the Boyle principle [34]. Thus, the variations between pressure and volume were measured to determine body density. From

this, body composition is measured, specifically the percentage of body fat (%BF) based on the Siri equation (1993) [35] through the specific software of the equipment itself.

To classify %BF, obtained through DEXA and PDA, we used the references established by Jackson and Pollock (1980) [36] according to gender and age group.

## 2.2. Statistical analysis

Descriptive analyses were performed to characterize the patients. Categorical variables were presented by means of frequencies and percentages and quantitative variables by means of mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD) or median and interquartile difference (Quartile 3- Quartile1). The normality of the variables was tested by the Shapiro-Wilk test. The association between serum magnesium and 24-hour urine levels with CKD stages and study moments was performed by the ANOVA variance test.

A linear regression model with random effects was adjusted to investigate the impact of serum and urinary magnesium levels on body composition and inflammatory state. For the effect of laboratory factors and food intake not confounding the analysis of the effect of serum and urinary magnesium, such factors were considered in the adjustment. The independent variables with a value of  $p < 0.20$  in the unadjusted analysis were included in the final model. The significance level considered in all analyses was 5%. The analyses were performed in the version 14 of the STATA (Data Analysis and Statistical Software) program.

## 3. Results

The sample consisted of 189 patients with CKD undergoing non-dialysis treatment followed at the CPDR-HUUFMA. The follow-up time was 24 months. During the follow-up period, there were 6 deaths (3.2%), mainly related to cardiovascular diseases. There were 49 censure due to progression of CKD to stage V with initiation of dialysis treatment (10.6%), diagnosis of cancer (3.2%), acquired immunodeficiency syndrome (0.5%) and refusal to participate in stages of the research (11.6%). One hundred, thirty-four patients (70.9%) remained until the end of the study. The mean age was  $60.2 \pm 12.0$  years and female individuals (52.2%), married or in marital union (65.7%), black or brown (79.1%), with a maximum of eight years of schooling (92.5%) and family income of up to two minimum wages (48.5%) prevailed. Regarding lifestyle characteristics, 14.9% were vegetarians, 6.7% were smokers and 55.2% practiced physical activity. Hypertension was present in 88.8% of patients, 43.3% were diabetic and 72.4% were in stages 3A and 3B of CKD (Table 1).

The median Mg intake was 173 (120-238) mg/day for men and 204.5 (116-286) mg/day for women, with no statistically significant difference between genders ( $p=0.54$ ). (Data not shown). There was no statistically significant difference between serum and urinary mg levels at different steps of data collection ( $p>0.05$ ). The means of basal serum Mg, at 12 months and at 24 months were  $2.02 \pm 0.26$  mg/dL,  $1.96 \pm 0.25$  mg/dL and  $2.13 \pm 0.27$  mg/dL, respectively. Regarding urinary Mg, the mean values were: at baseline ( $71.82 \pm 35.53$  mg/dL), at 12 months ( $67.45 \pm 33.45$  mg/dL) and at 24 months ( $84.82 \pm 34.34$  mg/dL).

**Table 1.** Sociodemographic, lifestyle and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease under non-dialysis treatment.

Variables	n	%
<b>Age (years)</b>		
20-44	14	4.2
45-59	36	11.0
≥ 60	84	84.8
Mean ±SD	60.2±12.0	
<b>Sex</b>		
Female	70	52.2
<b>Marital Status</b>		
Married/marital union	88	65.7
Single/separated/widowed	46	34.3
<b>Self-referred color</b>		
White	25	18.7
Black/brown	106	79.1
Others	3	2.2
<b>Education</b>		
≤ 8	124	92.5
> 8	10	7.5
<b>Income (in minimum wages)</b>		
< 1	36	26.9
≥1 and ≤ 2	65	48.5
>2	33	24.6
<b>Alcohol consumption</b>		
Present	20	14.9
<b>Smoking</b>		
Present	9	6.7
<b>Physical activity</b>		
Present	74	55.2
<b>Arterial hypertension</b>		
Present	119	88.8
<b>Diabetes</b>		
Present	58	43.3
<b>Stages of chronic kidney disease</b>		
3A	45	33.6
3B	52	38.8
4	37	27.6

There was no statistically significant difference between serum and urinary magnesium levels according to CKD progression (Table 2).

**Table 2.** Baseline, 12-month and 24-month baseline, 24-hour serum and urine magnesium levels of study participants by stage of chronic kidney disease

Variables	Serum magnesium			24-hour urine magnesium		
	Mean ± SD			Mean ± SD		
	Basal	12 months	24 months	Basal	12 months	24 months
Stage 3A	1.95±0.22	1.88±0.22	2.05±0.29	78.55±33.32	74.77±34.34	79.75±33.14
Stage 3B	2.02±0.28	1.99±0.25	2.12±0.23	71.01±37.50	67.33±34.88	94.83±37.26
Stage 4	2.04±0.25	2.00±0.26	2.21±0.29	66.10±33.80	61.54±33.45	77.66±29.38
<i>p value*</i>	0.222	0.551	0.158	0.630	0.632	0.283

\*: Analysis of variance (ANOVA)

The coefficients of the longitudinal linear regression model of laboratory parameters and body composition associated with serum magnesium are shown in table 3.

**Table 3.** Longitudinal linear regression model of laboratory parameters and body composition associated with serum magnesium levels.

Variables	Unadjusted				Adjusted			
	$\beta$	CI [95%]		<i>p</i> value	$\beta$	CI [95%]		<i>p</i> value
TfGe <sup>1</sup> , mg/min/1,73m <sup>2</sup>	-0.0020	-0.0031	-0.0031	<b>0.000</b>	-0.0006	-0.0007	-0.0020	0.345
RAC <sup>2</sup>	-0.0000	-0.0000	-3.4106	<b>0.028</b>	-0.0000	-0.0000	-5.1907	0.054
Calcium, mg/dL	0.0058	0.0001	0.0118	0.056	0.0044	0.0011	0.0101	0.119
PTH <sup>3</sup> , pg/mL	0.0008	0.0004	0.0012	<b>0.000</b>	0.0001	0.0003	0.0005	0.566
Alkaline phosphatase, mg/dL	0.0013	0.0004	0.0022	<b>0.003</b>	0.0006	0.0003	0.0016	0.166
HDL <sup>4</sup> -cholesterol, mg/dL	0.0020	0.0002	0.0037	<b>0.025</b>	0.0019	0.0002	0.0039	0.072
LDL <sup>5</sup> - cholesterol, mg/dL	-0.0009	-0.0015	-0.0002	<b>0.010</b>	-0.0004	-0.0011	-0.0002	0.224
Triglycerides, mg/dL	-0.0004	-0.0007	-0.0002	<b>0.000</b>	-0.0003	-0.0006	-0.0000	<b>0.022</b>
Uric acid, mg/dL	-0.0135	-0.0027	-0.0297	0.102	-0.0212	-0.0018	-0.0405	<b>0.032</b>
Interleukin 6, pg/mL	0.0051	0.0003	0.0105	0.066	0.0040	0.0011	0.0090	0.123
Mg food <sup>6</sup> , mg/day	0.0025	0.0011	0.0038	<b>0.000</b>	0.0021	0.0078	0.0035	<b>0.002</b>
WC <sup>7</sup> , cm	-0.0020	-0.0001	-0.0042	0.068	-0.0049	-0.0025	-0.0073	<b>0.000</b>
Lean mass, %	0.0022	0.0007	0.0052	0.137	0.0033	0.0000	0.0066	<b>0.046</b>
Body fat, %	-0.0025	-0.0056	-0.0005	0.103	-0.0038	-0.0073	-0.0004	<b>0.030</b>

<sup>1</sup>TfGe- estimated glomerular filtration rate; <sup>2</sup>RAC- albuminuria-creatinuria ratio; <sup>3</sup>PTH- parathyroid hormone; <sup>4</sup>HDL- high density lipoprotein; <sup>5</sup>LDL- low density lipoprotein; <sup>6</sup>Mg food- food consumption of magnesium; <sup>7</sup>WC – waist circumference.

In the unadjusted regression model, we found that serum magnesium was positively associated with alkaline phosphatase, HDL-c, parathyroid hormone, and dietary Mg. Serum magnesium expressed a negative correlation with TFG<sub>e</sub>, albuminuria-creatinuria ratio, LDL-c and triglycerides.

In the adjusted model, percentage of lean mass and dietary intake of magnesium were positively associated with serum magnesium. Triglyceride levels, uric acid, WC and fat mass percentage were negatively associated with serum magnesium.

Table 4 shows the coefficients of the longitudinal linear regression model of laboratory and body composition parameters associated with 24-hour urine magnesium. The unadjusted regression model showed that TFG<sub>e</sub>, hemoglobin, hematocrit, vitamin D, IL-6, magnesium dietary intake, WC, NC, CC, SAD, HGS and lean mass percentage expressed a positive correlation with 24-hour urine magnesium. The percentage of fat mass showed a negative correlation with magnesium in the urine of 24 hours. In the adjusted model, TFG<sub>e</sub>, IL-6, dietary magnesium intake and lean mass percentage showed a positive correlation with magnesium in 24-hour urine.



**Table 4.** Longitudinal linear regression model of laboratory parameters and body composition associated with 24-hour urine magnesium levels.

Variables	Unadjusted			Adjusted				
	$\beta$	CI [95%]	<i>p</i> value	$\beta$	CI [95%]	<i>p</i> value		
TFGe <sup>1</sup> , mg/min/1,73m <sup>2</sup>	0.4157	0.2763	0.5550	<b>0.000</b>	0.3096	0.1656	0.4536	<b>0.000</b>
ACR <sup>2</sup>	-0.0031	-0.0069	-0.0005	0.099	0.0002	0.0033	0.0038	0.894
Hemoglobin, g/dL	6.3571	4.4883	8.2260	<b>0.000</b>	5.2495	1.5899	12.0889	0.132
Hematocrit, %	1.9010	1.2757	2.5264	<b>0.000</b>	-0.6901	-2.9322	-1.5520	0.546
HDL <sup>3</sup> -cholesterol, g/dL	-0.1726	-0.3989	-0.0537	0.135	0.1846	0.0581	0.4274	0.136
Vitamin D, ng/mL	0.4786	0.2303	0.7269	<b>0.000</b>	0.1124	0.1503	0.3752	0.402
Interleukin 6, pg/mL	0.8390	0.1328	1.5452	<b>0.020</b>	0.7450	0.0292	1.4608	<b>0.041</b>
Mg alimentar <sup>4</sup> , mg/day	0.0366	0.0010	0.0721	<b>0.043</b>	0.0362	0.0005	0.0719	<b>0.047</b>
BMI <sup>5</sup> , kg/m <sup>2</sup>	0.5415	0.1696	1.2527	0.136	0.0010	1.8245	1.8266	0.999
WC <sup>6</sup> , cm	0.3535	0.0705	0.6364	<b>0.014</b>	0.3763	0.2929	1.0456	0.270
Neck circumference, cm	1.6805	0.7975	2.5635	<b>0.000</b>	0.9440	2.3442	0.4561	0.186
Calf circumference, cm	1.1582	0.3090	2.0074	<b>0.008</b>	0.6825	0.5853	1.9505	0.291
SAD <sup>7</sup> , cm	1.2383	0.2021	2.2746	<b>0.019</b>	1.7413	0.6455	4.1282	0.153
Hand grip strength, kg	1.0160	0.6181	1.4140	<b>0.000</b>	0.0212	0.6114	0.5688	0.944
Lean mass, %	0.7975	0.4210	1.1739	<b>0.000</b>	0.6910	0.1369	1.2450	<b>0.015</b>
Fat mass, %	-0.6756	-1.0207	-0.3304	<b>0.000</b>	-0.5708	-1.2931	-0.1514	0.121

<sup>1</sup>eGFR- estimated glomerular filtration rate; <sup>2</sup>ACR- albuminuria-creatinuria ratio; <sup>3</sup>HDL- high density lipoprotein; <sup>4</sup>Mg food-food consumption of magnesium; <sup>5</sup>BMI – body mass index; <sup>6</sup>WC – waist circumference; <sup>7</sup>SAD - Sagittal abdominal diameter.

#### 4. Discussion

The aim of this study was to evaluate the association between serum and urinary levels of Mg and body composition and inflammatory markers in patients with non-dialysis CKD. To our knowledge, this was the first longitudinal study to bring together this set of methods with this population group.

As it was hypothesized, the uric acid, percentage of lean mass and dietary intake of magnesium were positively associated with serum Mg. On the other hand, triglyceride, WC and fat mass percentage levels were negatively associated with serum Mg. In addition, TFG<sub>e</sub>, IL6, Mg food intake and lean mass percentage showed a positive association with urinary Mg levels.

The findings of this study demonstrate the clinical relevance of serum and urinary levels of Mg in the management of CKD patients undergoing dialysis. Mg deficiency is an emerging public health problem [37] and can be a risk factor for the development of kidney disease, cardiovascular complications [8], oxidative stress, pro-inflammatory state [7], obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and hyperglycemia [38].

The reduction of magnesium levels is not uncommon among individuals with CKD, despite its low GFR. In a cross-sectional study of 5,181 patients with CKD in stages 1 to 5, hypomagnesemia, defined as serum Mg levels below 1.8 mg/dL, was one of the most prevalent electrolyte abnormalities [39]. On the other hand, studies with this population group have demonstrated adequate serum levels of Mg [40,41] corroborating the results of the current study that also showed adequate levels of Mg at baseline, after 12 months and after 24 months of follow-up.

The justification for this finding may be multiprofessional follow-up with nutritional guidelines aiming at the consumption of magnesium-sourced foods and mineral supplementation, when necessary. The correction of unhealthy diets is a priority to meet the recommended daily need of Mg. However, due to agronomic and environmental factors, as well as food processing, the Mg content in fruits and vegetables has dropped in the last 50 years and it may be necessary to complement it [42]. In clinical practice, serum magnesium dosage because it is more viable and low cost [43] is the most used laboratory test to assess mineral status. However, serum Mg does not correlate with the body Mg quantity because it is only 1% of the total Mg in the body [44]. This is one of the reasons why Mg deficiency is the most underestimated electrolyte imbalance in Western countries, where there is a significantly high risk of latent hypomagnesemia [45,46].

It has been proposed that urinary excretion of Mg should also be considered because the clinical deficiency of Mg is accurately diagnosed with a serum Mg value of less than 1.9 mg/dL with adequate urinary excretion of the mineral between 40–80 mg/day [47,48]. In the present study, urinary mg levels were measured and showed mean values within the normal range at baseline and during the follow-up period, with no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ) in the different periods. However, the discussion about the reference values for Mg is still ongoing since there are discrepancies between the clinical symptoms of Mg deficiency and the serum and urinary concentration threshold of the mineral [49]. Moderate or subclinical deficiency of Mg induces a low-grade chronic inflammation sustained by the release of inflammatory cytokines and production of free radicals, which exacerbate a pre-existing inflammatory state [7]. For this reason, it is considered a risk factor for pathological conditions characterized by chronic inflammation, such as CKD, hypertension, cardiovascular disorders, obesity, metabolic syndrome and diabetes [50,51]. In this study, IL6 levels showed a positive association with urinary excretion of Mg, corroborating the findings of Simental-Mendial et al (2017) [52] which in studies with humans and animal models showed Mg deficiency as an beginning for the inflammatory process. Veronese et al (2022), in a systematic review with meta-analysis, [53] demonstrated the reduction of inflammatory markers when Mg levels were adequate.

One possible explanation is that hypomagnesemia stimulates macrophages and the influx of calcium ions into cells. Increased levels of cellular calcium increase the Mg needed to

block the influx of calcium ions with increased stimulation of N-methyl-D-aspartate receptors with high calcium permeability [50]. Thus, the stimulation of these receptors leads to the opening of non-selective channels for cations with increased calcium ions in neuronal cells and release of neurotransmitters and cytokines such as IL6 [54].

Mg status may affect body composition, evidence suggests that there is a negative association between body fat percentage and serum Mg levels in obese individuals [38]. In the present study, serum Mg levels were negatively associated with body fat and WC percentage. Corroborating our results, the NHANES study highlights that mg deficit is more prevalent in Americans with BMI in the obesity range [14]. Similarly, the 30-year-old CARDIA longitudinal study, conducted in more than 5,000 individuals, concluded that Mg intake is inversely associated with obesity incidence and CRP levels [15]. In addition, other studies have concluded an inverse association between Mg intake and adiposity markers, such as BMI and WC [55,56].

Mg plays an important role in controlling cell proliferation [57], protein synthesis [58,59] and effects on the secretion or action of anabolic hormones [60]. These lean mass-related functions were identified by regression analysis of the current study, which revealed a positive correlation between lean mass and serum and urinary mg levels. In this sense, a randomized placebo-controlled study revealed that supplementation of overweight women with 250 mg of Mg daily for eight weeks resulted in an increase in lean body mass and a decrease in fat mass compared to baseline values [61]. Another cross-sectional study with 396,283 participants concluded that a higher mg intake was associated with a lower chance of decreased strength and muscle mass [62]. It is noteworthy that no studies were evidenced with CKD patients.

Another interesting result evidenced in our study was a negative correlation between triglyceride levels and serum Mg. A consistent association between magnesium concentrations and lipid profile has not yet been demonstrated in the literature. It is known that in the liver a decrease in mg activity and pyruvate dehydrogenase enzyme can divert glucose metabolism to the oxidative phase of the phosphate pentoses pathway, thus generating an excess of NADPH [63] that provides redox potential for fatty acid biosynthesis, promoting an increase in the synthesis of triglycerides and LDL cholesterol [64]. A meta-analysis published by Simental-Mendia et al (2017) [52] showed in subgroups with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia the reducing effect of Mg supplementation on LDL cholesterol and triglyceride levels. Subsequently, a randomized study published by Rodriguez-Moran et al. (2018) [65] demonstrated a beneficial effect of oral magnesium supplementation on triglyceride concentrations in individuals with metabolic syndrome.

In the current study, a positive correlation was observed between the food intake of Mg and its serum and urinary concentrations. In fact, the serum and urinary concentrations of Mg depend, among others, on the daily intake of this mineral [46]. In the results of the NHANES, 45% of the American population presented food deficiency in mg intake [66], and other population studies also point to inadequate intake of this mineral [55, 67].

The American National Academy of Medicine recommends the consumption of 310-360 mg and 400-420 mg for women and adult men, respectively [68]. While drinking water accounts for about 10% of the daily intake of Mg [69] chlorophyll is the main source of this mineral. Nuts, seeds and unprocessed cereals are also rich in Mg [70]. It is noteworthy that processed foods have a lower Mg content when compared to whole grains and that the dietary intake of this mineral in the Western world is decreasing due to the consumption of processed foods [71].

On the other hand, the progressive decline of TFG in patients with CKD is associated with a significant reduction in appetite and food intake, which may impair mg intake [72,73]. In the present study, the median mg consumption was below that recommended for men and women, with no statistically significant difference between genders. Of the total dietary Mg consumed, approximately 11 to 65% is absorbed into the gastrointestinal tract and the remainder is eliminated in feces [74]. As CKD progresses, the absorption of nutrients into the gastrointestinal tract eventually becomes abnormal due to uremia that

affects the microbiome and destroys the intestinal epithelium. In addition, active vitamin D, which can increase intestinal absorption of Mg, is decreased in CKD patients [75].

In the present study, a negative correlation was also observed between uric acid levels and serum Mg. Uric acid is the final product of purine metabolism, with an increase in serum urate concentration as TFG decreases, triggering several physiological mechanisms, such as inflammation, oxidative stress and endothelial injury [76]. There is an essential and potentially modifiable relationship between Mg intake and serum uric acid levels [77,78]. The NHANES data with 37,215 individuals showed a negative correlation between Mg consumption and hyperuricemia, suggesting that deficient intake of this mineral may increase the risk of hyperuricemia [79].

Finally, another result of the study was a positive correlation between TFG and urinary excretion of Mg. In fact, the kidneys are crucial in Mg homeostasis, because their serum concentration is mainly controlled by excretion in urine. In moderate CKD, the increase in mg excretion fraction compensates for the loss of glomerular filtration, so that serum Mg levels are kept within the normal range [80]. Based on the information presented, more studies are needed to validate and unify these findings that may be useful in the development of better, more appropriate and personalized management of CKD patients in the non-dialysis phase.

This study has some limitations: 1) It is carried out in a single center with a small sample, which, however, is statistically representative of the population studied; 2) As some patients had advanced kidney disease it was not possible to discontinue diuretics for more than 24 hours at the risk of clinical decompensation.

The strength of the current research was the fact of evaluating serum, urinary levels and food intake of Mg in patients diagnosed with CKD in the non-dialysis phase. In addition, methods considered gold standard were used in the evaluation of body composition. The longitudinal approach also contributed to the robustness of the study.

## 5. Conclusions

The results of this longitudinal study demonstrated a positive association of serum and urinary mg levels with lean body mass and negative correlation of serum Mg with indicators of total and central body fat. In addition, the marker of interleukin inflammation 6 showed a positive relationship with urinary magnesium levels.

**Author Contributions:** Author Contributions: Conceptualization, D.R.S.C and B.D.J.A.; methodology, D.R.S.C.; software, E.J.F.S; validation, D.R.S.C., S.F.N. and B.F.M.; formal analysis, M.C.A; investigation, D.R.S.C.; resources, B.D.J.A., S.E.M. and S.F.N.; data curation, D.R.S.C.; writing—original draft preparation, D.R.S.C.; writing—review and editing, B.D.J.A., S.E.M., C.E.C.R.L., E.J.F.S. and M.C.A.; visualization, A.D.V.; supervision, A.D.V., S.F.N. and B.F.M.; project administration, S.F.N. and B.F.M.; funding acquisition, S.F.N. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (parecer: 2.727.940)

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study

**Data Availability Statement:** Not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Akchurin, O.M. Chronic Kidney Disease and Dietary Measures to Improve Outcomes. *Pediatric Clin North Am* **2019**, *66*, pp. 247–267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.007>
2. Stevens, P.E.; Levin, A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine* **2013**, *158*, pp. 825–830. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
3. Czaja-Stolc, S.; Potrykus, M.; Stankiewicz, M.; Kaska, L.; Małgorzewicz, S. Pro-Inflammatory Profile of Adipokines in Obesity Contributes to Pathogenesis, Nutritional Disorders, and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* **2022**, *14*, pp. 1457. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14071457>
4. Martín-Taboada, M.; Vila-Bedmar, R.; Medina-Gómez, G. From Obesity to Chronic Kidney Disease: How Can Adipose Tissue Affect Renal Function? *Nephron* **2021**, *145*, pp. 609–613. DOI: [10.1159/000515418](https://doi.org/10.1159/000515418)
5. Silva, M. I. B.; Klein, M. R.; Cardoso, E. S.; Costa, M. S.; Martins, C. J.; Bregman, R. Synergistic effect of inflammatory cytokines and body adiposity on insulin resistance and endothelial markers in patients with stages 3–5 chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition* **2020**, *30*, pp. 36–45. DOI: [10.1053/j.jrn.2019.02.001](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.02.001)
6. Krane, V.; Wanner, C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* **2011**, *7*, pp. 385–97. DOI: [10.1038/nrneph.2011.62](https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.62)
7. Nielsen, F. H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J Inflamm Res* **2018**, *11*, pp. 25–34. DOI: [10.2147/JIR.S136742](https://doi.org/10.2147/JIR.S136742)
8. Tin, A. et al. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney International* **2015**, *87*, pp. 829–837. DOI: [10.1038/ki.2014.331](https://doi.org/10.1038/ki.2014.331)
9. Dominguez, L.J.; Veronese, N.; Guerrero-Romero, F.; Barbagallo, M. Magnésio em Doenças Infecciosas em Pessoas Idosas. *Nutrients* **2021**, *13*:180. DOI: [10.3390/nu13010180](https://doi.org/10.3390/nu13010180)
10. Liu, M.; Dudley, S.C. Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. *Antioxidants* **2020**, *9*, pp. 907. DOI: [10.3390/antiox9100907](https://doi.org/10.3390/antiox9100907)
11. Piuri, G.; Zocchi, M.; Della Porta, M.; Ficara, V.; Manoni, M.; Zuccotti, G.V.; Pinotti, L.; Maier, J.; Cazzola, R. Magnesium in obesity, metabolic syndrome, and Type 2 diabetes. *Nutrients* **2021**, *13*, pp. 320. DOI: [10.3390/nu13020320](https://doi.org/10.3390/nu13020320)
12. Oliveira, A.R. et al. Magnesium status and its relationship with c-reactive protein in obese women. *Biological Trace Element Research* **2015**, *168*, pp. 296–302. DOI: [10.1007/s12011-015-0358-8](https://doi.org/10.1007/s12011-015-0358-8)
13. Cruz, K.J. et al. Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. *Biological Trace Element Research* **2014**, *160*, pp. 305–310. DOI: [10.1007/s12011-014-0044-2](https://doi.org/10.1007/s12011-014-0044-2)
14. Jiang, S. et al. Association between dietary mineral nutrient intake, body mass index, and waist circumference in US adults using quantile regression analysis NHANES 2007–2014. *PeerJ* **2020**, *8*, pp. 9127. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.9127>
15. Lu, L. et al. Magnesium intake is inversely associated with risk of obesity in a 30-year prospective follow-up study among American young adults. *Eur J Nutr* **2020**, *59*, pp. 3745–3753. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02206-3>
16. Travassos, C.; Williams, D. R. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. *Cadernos de Saúde Pública* **2004**, *20*, pp. 660–678. DOI: [10.1590/s0102-311x2004000300003](https://doi.org/10.1590/s0102-311x2004000300003)
17. Matsudo, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde* **2001**, *6*, pp. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.6n2p5-18>
18. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **2021**; *116*(3): 516–658. DOI: [10.36660/abc.20201238](https://doi.org/10.36660/abc.20201238)
19. Friedewald, W.T.; Levy, R.I.; Fredrickson, D.S. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* **1972**, *18*, pp. 499–502.
20. KDIGO 2012. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* **2013**, *3*, pp. 5–14.
21. Levey, A. R. et al. For the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine* **2009**, *150*, pp. 604–612.
22. Tucker, K. L. Evaluation of dietary intake in population-based studies of gene-diet interaction. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **2007**, *17*, pp. 74–81. DOI: [10.1016/j.numecd.2006.07.010](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.07.010).
23. Unicamp. Tabela brasileira de composição de alimentos–TACO. *Nepa* **2011**, pp. 57.
24. Willett, W.; Stampfer, M.J. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol.* **1986**, *124*, pp. 17–27. DOI: [10.1093/oxfordjournals.aje.a114366](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114366)
25. World health organization (WHO). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee, n. 854. *Geneva* **2000**.
26. Lipschitz, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care* **1994**, *21*, pp. 55–67.
27. Ben-Noun, L. L.; Laor, A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Experimental & Clinical Cardiology* **2006**, *11*, pp. 14–20.

28. Lohman, T.G.; Roche, A.F.; Martorel, R. Anthropometrics standardization reference manual. *Champaign: Human Kinetics Books* 1988.
29. Carneiro Roriz, A. K. et al. Methods of predicting visceral fat in Brazilian adults and older adults: a comparison between anthropometry and computerized tomography. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 2011, 61, pp. 5-12.
30. Schlüssel, M. M. et al. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clinical Nutrition* 2008, 27, pp. 601-607. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.04.004
31. Lewiecki, E.M. et al. Melhores práticas para medição e relatórios de absorciometria de raios X de dupla energia: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *Journal of Clinical Densitometry* 2016, 19, pp. 127-140.
32. McCrory, M.A. et al. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995, 27, pp. 1686-1691.
33. Lasky, M.A. et al. Comparison of the effect of different reference data on Lunar DPX and Hologic QDR-1000 dual-energy X-ray absorptiometers. *British Journal of Radiology* 1992, 65, pp. 1124-1129.
34. Garrow, J.S. et al. A new method for measuring the body density of obese adults. *British Journal of Nutrition* 1979, 42, pp. 173-83.
35. Siri, W. E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition* 1993, 9, pp. 480.
36. Jackson, A. S.; Pollock, M. L. Generalized equations for predicting body density of women. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1980, 12, pp. 175-183.
37. Rosanoff, A.; Weaver, C.M.; Rude, R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev* 2012, 70 pp. 153-641. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00465.x.
38. Morais, J.B.S.; Severo, J.S.; Dos Santos, L.R.; De Sousa Melo, S.R.; De Oliveira Santos, R.; De Oliveira, A.R.S.; Cruz, K.J.C.; Do Nascimento Marreiro, D. Role of Magnesium in Oxidative Stress in Individuals with Obesity. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017, 176, pp. 20-26. DOI: 10.1007/s12011-016-0793-1
39. Oka, T. et al. A perda renal de magnésio associada à proteinúria leve à hipomagnesemia: uma anormalidade eletrolítica comum na doença renal crônica. *Transplante Nephrol Dial.* 2019, 34, pp. 1154-1162. DOI: 10.1093/ndt/gfy119
40. Dias, R. S. C. et al. Correlation Between Parathyroid Hormone Levels with Urinary Magnesium Excretion in Patients with Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease. *International journal of nephrology and renovascular disease* 2020, 13, pp. 341. DOI: 10.2147/IJNRD.S282106
41. Ferrè, S. et al. Low serum magnesium is associated with faster decline in kidney function: the Dallas Heart Study experience. *Journal of Investigative Medicine* 2019, 67, pp. 987-994. DOI: 10.1136/jim-2018-000966
42. Cazzola, R.; Della Porta, M.; Manoni, M.; Iotti, S.; Pinotti, L.; Maier, J.A. Going to the roots of reduced magnesium dietary intake: A tradeoff between climate changes and sources. *Helyon* 2020, 6, pp. 05390.
43. Oh, H.E.; Deeth, H.C. Magnesium in milk. *Int. Dairy J.* 2017, 71, pp. 89-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2017.03.009>
44. Razzaque, M.S. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients* 2018, 10, pp. 1863. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10121863>
45. Nielsen, F.H. The Problematic Use of Dietary Reference Intakes to Assess Magnesium Status and Clinical Importance. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019, 188, pp. 52-59. DOI: 10.1007/s12011-018-1573-x
46. Gröber, U.; Schmidt, J.; Kisters, K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 2015, 7, pp. 8199-8226. DOI: 10.3390/nu7095388
47. Malinowska, J.; Małecka, M.; Ciepiela, O. Variations in Magnesium Concentration Are Associated with Increased Mortality: Study in an Unselected Population of Hospitalized Patients. *Nutrients* 2020, 12, pp. 1836. DOI: 10.3390/nu12061836.
48. Costello, R.B. et al. Perspective: The Case for an Evidence-Based Reference Interval for Serum Magnesium: The Time Has Come. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* 2016, 7, pp. 977-993.
49. Liebscher, D.H.; Liebscher, D.E. About the misdiagnosis of magnesium deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* 2004, 23, pp. 730S-731S. DOI: 10.1080/07315724.2004.10719416
50. Maier, J.A.; Castiglioni, S.; Locatelli, L.; Zocchi, M.; Mazur, A. Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2020.11.002>
51. Dinicolantonio, J.J.; O'Keefe, J.H.; Wilson, W. Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis Coronary artery disease. *Open Hear.* 2018, 5, pp. 668. DOI: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>
52. Simental-Mendia, L.E.; Sahebkar, A.; Rodriguez-Moran, M.; Zambrano-Galvan, G.; Guerrero-Romero, F. Efeito da Suplementação de Magnésio nas Concentrações de Proteína C-Reativa no Plasma: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise de Controlado Randomizado Ensaio. *Atual Farmácia. Des.* 2017, 23, pp. 4678-4686. DOI: 10.2174/1381612823666170525153605.
53. Veronese, N. et al. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2022, 14, pp. 679. DOI: 10.3390/nu14030679
54. Asemi Z., Karamali M., Jamilian M., Foroozand F., Bahmani F., Heidarzadeh Z., Benisi-Kohansal S., Surkan PJ, Esmailzadeh A. A suplementação de magnésio afeta o estado metabólico e os resultados da gravidez no diabetes gestacional: Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *J. Clin. Nutr.* 2015, 102, pp. 222-229.

55. McKay, J.; Ho, S.; Jane, M.; Pal, S. Overweight & obese Australian adults and micronutrient deficiency. *BMC Nutr.* **2020**, *6*, pp. 12.
56. Castellanos-Gutiérrez, A.; Sánchez-Pimienta, T.G.; Carriquiry, A.; Da Costa, T.H.M.; Ariza, A.C. Higher dietary magnesium intake is associated with lower body mass index, waist circumference and serum glucose in Mexican adults. *Nutr. J.* **2018**, *17*, pp.114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0422-2>
57. Wolf, F.I.; Cittadini, A. Magnesium in cell proliferation and differentiation. *Front. Biosci.* **1999**, *4*, pp. D607–D617. DOI: 10.2741/Wolf.
58. De Baaij, J.H.; Hoenderop, J.G.; Bindels, R.J. Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiol. Rev.* **2015**, *95*, pp. 1–46. DOI: 10.1152/physrev.00012.2014.
59. Dorup, I.; Clausen, T. Effects of magnesium and zinc deficiencies on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart. *Br. J. Nutr.* **1991**, *66*, pp. 493–504. DOI: 10.1079/BJN19910050.
60. Maggio, M. et al. Magnesium and anabolic hormones in older men. *Int. J. Androl.* **2011**, *34*, pp. 594–e600. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01193.x
61. Moslehi, N.; Vafa, M.; Sarrafzadeh, J.; Rahimi-Foroushani, A. Does magnesium supplementation improve body composition and muscle strength in middle-aged overweight women? A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Biol. Trace Elem. Res.* **2013**, *153*, pp. 111–118. DOI: 10.1007/s12011-013-9672-1.
62. Petermann-Rocha, F. et al. Factors associated with sarcopenia: a cross-sectional analysis using UK Biobank. *Maturitas* **2020**, *133*, pp. 60–67. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.01.004
63. Maguire, D.; Talwar, D.; Shiels, P.G.; McMillan, D. The role of thiamine dependent enzymes in obesity and obesity related chronic disease states: A systematic review. *Clin. Nutr.* **2018**, *25*, 8–17. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.02.007
64. Deepti, R.; Nalini, G. Anbazhagan. Relationship between hypomagnesaemia and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Asian J. Pharm. Res. Health Care* **2014**, *6*, pp. 32–36.
65. Rodríguez-Moran, M.; Simental-Mendia, L.E.; Gamboa-Gomez, C.I.; Guerrero-Romero, F. Oral Magnesium Supplementation and Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **2018**, *25*, pp. 261–266. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.02.011
66. Moshfegh Alaruna, G.J.; Jaspreet, A.; Donna, R.; Randy, L. What We Eat in America, NHANES 2005–2006: Usual Nutrient Intakes from Food and Water Compared to 1997 Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium, Phosphorus, and Magnesium. *US Department of Agriculture, Agricultural Research Service; Washington, DC, USA*: 2009.
67. Choi, M.K.; Weaver, C.M. Daily Intake of Magnesium and its Relation to Urinary Excretion in Korean Healthy Adults Consuming Self-Selected Diets. *Biol. Trace Elem. Res.* **2017**, *176*, pp. 105–113. DOI: 10.1007/s12011-016-0822-0.
68. Saris, N.E. et al. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta.* **2000**, *294*, pp. 1–26. DOI: 10.1016/s0009-8961(99)00258-2.
69. Marx, A.; Neutra, R.R. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiol. Rev.* **1997**, *19*, pp. 258–272.
70. Fox, C.; Ramsboomair, D.; Carter, C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. *South Med J.* **2001**, *94*, pp. 1195–1201.
71. Ford ES, Mokdad AH. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. *J Nutr.* **2003**, *133*, pp. 2879–2882. DOI: 10.1093/jn/133.9.2879.
72. Yuan, Q. et al. Urinary magnesium predicts risk of cardiovascular disease in Chronic Kidney Disease stage 1–4 patients. *Clinical Nutrition* **2021**, *40*, pp. 2394–2400. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.036
73. Armstrong, J.E.; Laing, D.G.; Wilkes, F.J.; Kainer, G. Smell and taste function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* **2010**, *25*, pp. 1497e504. DOI: 10.1007/s00467-010-1529-7
74. Fine, K. D.; Santa Ana, C. A.; Porter, J. L.; Fordtran, J. S. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *The Journal of clinical investigation* **1991**, *88*, pp. 396–402.
75. Vaziri, N.D.; Yuan, J.; Norris, K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* **2013**, *37*, pp. 1–6. DOI: 10.1159/000345969
76. Johnson, R. J. et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. *American Journal of Kidney Diseases* **2018**, *71*, pp. 851–865. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009
77. Wang, Y. et al. Association between dietary magnesium intake and hyperuricemia. *Plos One* **2015**, *10*, pp. 0141079. DOI: 10.1371/journal.pone.0141079
78. Navin, S.; Krishnamurthy, N.; Ashakiran, S.; Dayanand, C.D. The association of hypomagnesaemia, high normal uricaemia and dyslipidaemia in the patients with diabetic retinopathy. *J. Clin. Diagn. Res.* **2013**, *7*, pp. 1852–1854. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6106.3332
79. Zhang, Y.; Qiu, H. Dietary magnesium intake and hyperuricemia among US adults. *Nutrients* **2018**, *10*, pp. 296. DOI: 10.3390/nu10030296
80. Noiri, C. et al. Clinical significance of fractional magnesium excretion (FEMg) as a predictor of interstitial nephropathy and its correlation with conventional parameters. *Chin Exp Nephrol.* **2015**, *19*, pp. 1071–1078. DOI: 10.1007/s10157-015-1099-x