



Il magnesio, lo ione dimenticato

Magnesium, the forgotten ion

Stefano Lunetti¹ · Marina Taus² · Giorgio Arnaldi^{1,3,4}

Accettato: 31 gennaio 2023 / Pubblicato online: 26 luglio 2023
© The Author(s) 2023

Sommario

Il magnesio è il quarto elemento più abbondante dell'organismo umano e risulta fondamentale per circa l'80% delle reazioni metaboliche intracellulari; è, pertanto, necessario per il corretto sviluppo corporeo, la trasmissione degli impulsi nervosi ma anche per l'utilizzo dell'energia a livello cellulare. Sebbene presente in numerosi alimenti di origine vegetale, la sua quantità e biodisponibilità risulta influenzata da fattori legati alla coltivazione, all'associazione con altri alimenti e ioni: è per questo motivo che diete di tipo "Western" ne risultano spesso carenti, e sono tra le cause di ipomagnesemia. Questa condizione può essere presente in stati para-fisiologici o patologici: patologie metaboliche (Diabete Mellito tipo 2, Sindrome Metabolica), gravidanza, patologie gastrointestinali (diarrea, vomito, fistole) o legate all'intervento nutrizionale (s. da refeeding), così come a numerosi farmaci (inibitori pompa protonica, diuretici, antiassorbitivi, antidiabetici). La terapia prevede integrazione per e.v. nei casi gravi o a rischio di vita del paziente, integrazione orale (con forme organiche) nei casi meno gravi. L'ipermagnesemia è una condizione più rara, quasi sempre legata all'associazione di insufficienza renale e abuso di magnesio a scopo lassativo, e risulta pericolosa solo per livelli sierici elevati: in questo caso la terapia prevede l'interruzione dell'integrazione, l'idratazione forzata, l'utilizzo di diuretici e, in casi estremi, il ricorso all'emodialisi.

Parole chiave Magnesio · TRPM6 · Ipomagnesemia · SGLT2i · Ipermagnesemia

Abstract

Magnesium is the fourth most abundant element in the human body and is essential for about 80% of intracellular metabolic reactions. It is necessary for correct body development, transmission of nerve impulses but also for the use of energy at cellular level. Although magnesium is present in numerous plant-derived foods, its quantity and bioavailability are influenced by factors related to cultivation, association with other foods and ions: it is for this reason that "Western diets" are often deficient, and are among the causes of hypomagnesaemia. This condition can be present in para-physiological and pathological states: metabolic disease (type 2 diabetes mellitus, Metabolic Syndrome), pregnancy, gastrointestinal disease

Proposto da G. Arnaldi.

✉ G. Arnaldi
g.arnaldi@staff.univpm.it

¹ Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona, Italia

² S.O.D. Dietetica e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona, Italia

³ Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia

⁴ Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari (DISCLIMO), Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia

(diarrhoea, vomiting, fistulas) or linked to nutritional intervention (refeeding syndrome), as well as numerous drugs (PPI, diuretics, antiresorptives, antidiabetics). Therapy consists in intravenous integration in serious or life-threatening cases or oral supplementation in less serious cases. Hypermagnesaemia is a rare condition, almost always due to the association of renal insufficiency and abuse of magnesium for laxative purposes, and is dangerous only in very high serum levels: in this case, the therapy involves interrupting the integration, hydration, the use of diuretics and, in extreme cases, the use of haemodialysis.

Keywords Magnesium · TRPM6 · Hypomagnesaemia · SGLTi · Hypermagnesaemia

Introduzione

Il magnesio è il quarto elemento più abbondante del nostro organismo (dopo calcio, potassio e sodio) ma, nonostante questo, viene spesso definito in letteratura lo “ione dimenticato”. Infatti, il magnesio non viene spesso dosato negli esami di routine e anche la letteratura in merito è deficitaria rispetto a quella di altri ioni che spesso determinano, in caso di carenza, ben noti segni e sintomi clinici, oltre ad avere una metodica di dosaggio ben validata e di ampio utilizzo [1].

Il magnesio risulta coinvolto in circa l'80% delle reazioni metaboliche intracellulari conosciute ed è quindi responsabile di numerose funzioni corporee, incluso lo sviluppo osseo e neuromuscolare, la trasmissione di impulsi nervosi, lo stoccaggio e utilizzo di energia intracellulare e proliferazione cellulare (figura 1). Il magnesio è fondamentale per il funzionamento delle polimerasi necessarie alla replicazione del DNA e alla trascrizione dell'RNA; risulta essere cofattore di tutte le reazioni che coinvolgono l'utilizzo di energia immagazzinata nell'ATP (inclusa la capacità di risposta cellulare a fattori di crescita); è un antagonista intracellulare del calcio, con il quale compete per i siti di legame in proteine e trasportatori; a questo proposito, determina un blocco dei canali ionici del calcio dei recettori NMDA, con riduzione della trasmissione glutammatergica. Infine, il suo continuo scambio dalla superficie ossea al plasma promuove la proliferazione degli osteoblasti e, quindi, l'apposizione ossea [2].

Magnesio: origine e steady state

Le principali fonti di magnesio sono i cibi di origine vegetale ma quantità e biodisponibilità sono influenzate da numerosi fattori, tra cui il suo contenuto nel suolo e i fertilizzanti utilizzati durante la coltivazione; naturalmente è più presente in cibi poco raffinati come cereali (frumento, avena, miglio) e pseudocereali (quinoa), legumi, semi oleosi (mandorle, pistacchi, arachidi) e cacao. Alcuni fattori ne aumentano la biodisponibilità come, ad esempio, la presenza nella dieta di fibre solubili (es. inulina o amido resistente) e la presenza di alcuni peptidi di derivazione latteica (da caseina e proteine del siero) mentre altri le riducono, come la presenza di

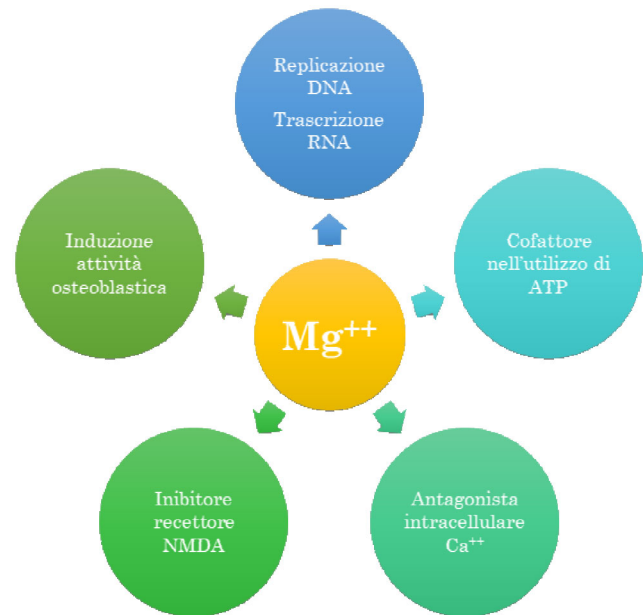
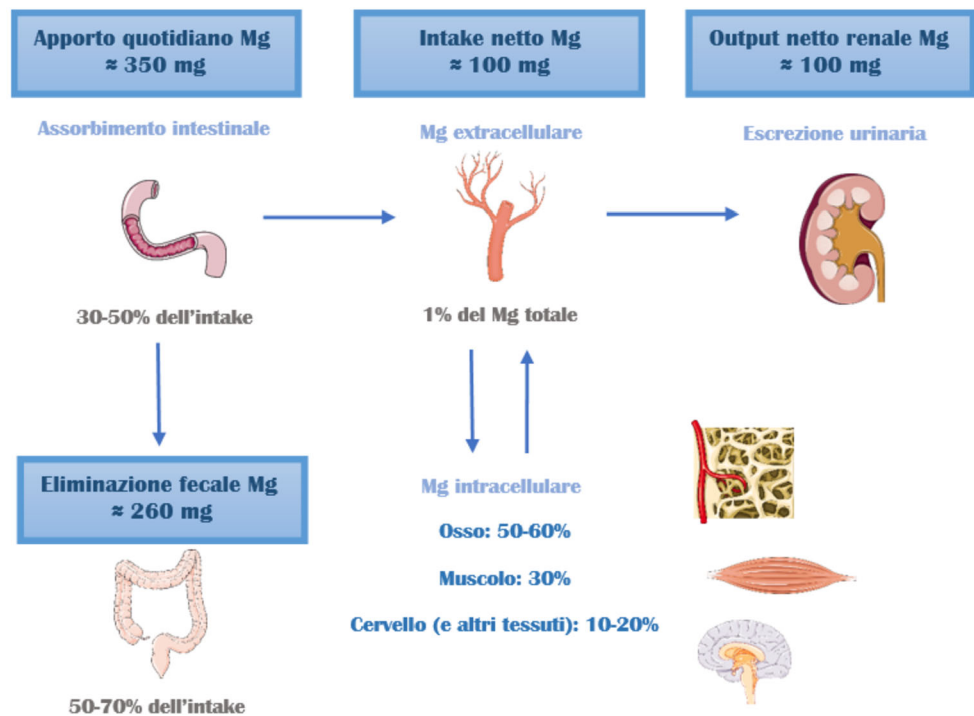


Fig. 1 Azioni principali del magnesio

elevate quantità di calcio nella dieta o la carenza di vitamina D. Le raccomandazioni circa il fabbisogno giornaliero di magnesio non sono uniformi tra i vari Paesi: ad esempio, i LARN italiani (che raccomandano un apporto quotidiano di 240 mg in uomini e donne) si discostano in maniera significativa dalle RDA statunitensi (che invece raccomandano un apporto di circa 320 mg per le donne e 420 mg per gli uomini) [3]; allo stesso modo anche i livelli raccomandati dalla European Food Safety Agency (EFSA) sono superiori a quelli di riferimento italiani: all'interno del MEAL Study, circa un terzo del campione non raggiunge l'introito raccomandato dall'EFSA, mentre secondo i LARN soltanto il 9% dello stesso campione risulta avere un apporto inadeguato di magnesio [4].

Il magnesio viene introdotto con l'alimentazione e assorbito a livello del tenue mediante un meccanismo paracellulare (meccanismo di diffusione semplice) o a livello del colon mediante un passaggio transcellulare mediato dai canali TRPM6 e TRPM7 [5]: solo una quantità variabile tra il 24 e il 76% viene assorbito a livello intestinale, il resto invece lo ritroviamo a livello fecale. In genere, circa 100 mg al giorno fluiscono nel torrente ematico (al netto dei 120 mg assorbiti e dei 20 mg secreti nel lume): nel plasma i normali livelli di

Fig. 2 Omeostasi del magnesio



Mg si attestano tra 0,75 e 0,95 mmol/l (pari, rispettivamente, a 1,8 e 2,3 mg/dl) e nel torrente ematico viaggia per lo più ionizzato (55–70%), mentre è in parte legato a proteine plasmatiche (20–30%) e solo una piccola quantità risulta legato ad anioni. Viene filtrato a livello del glomerulo renale (2400 mg/die) e successivamente riassorbito in minima parte a livello del tubulo prossimale (15–20%) e maggiormente dell'ansa ascendente di Henle (60–70% del magnesio filtrato), in assenza di una vera e propria regolazione endocrina (figura 2) [6].

Ipomagnesemia: cause e legame con altri ioni

La “Western Diet” è considerata povera in magnesio; pertanto, una certa parte della popolazione dei Paesi occidentali risulta a rischio di sviluppare ipomagnesemia (livelli di magnesio sierico inferiori a 0,75 mmol/l). Oltre al ridotto apporto, esistono numerose altre cause di ipomagnesemia, ad esempio un'eccessiva introduzione di calcio con la dieta ma anche patologie di tipo metabolico, come il Diabete Mellito, oltre che numerosi farmaci (Tabella 1). L'ipomagnesemia è poi in stretta relazione con la carenza di vitamina D, che favorisce l'assorbimento del magnesio come quello del calcio; tuttavia, la stessa vitamina D ha bisogno per essere idrossilata (e quindi attivata) di enzimi di idrossilazione (25-idrossilasi, 1- α idrossilasi) che necessitano di magnesio come cofattore [6, 7].

I livelli di magnesio, inoltre, influenzano quelli di altri ioni e viceversa: infatti, l'ipokalemia comporta magnesuria, mentre l'ipomagnesemia determina kaluria; nello specifico, si ritiene che il canale del potassio ROMK a livello delle cellule del nefrone distale tenda a rispondere a logiche di gradiente ionico in caso di mancanza di magnesio, mentre per concentrazioni intracellulari normali inibisce l'efflusso di potassio [8]. L'ipomagnesemia determina un ridotto rilascio di paratormone (PTH) ma anche una sorta di resistenza all'azione dello stesso a livello del tessuto osseo, con risultante grave ipocalcemia (relativamente frequente in corso di terapia cronica con inibitori della pompa protonica). L'effetto sulla secrezione di PTH viene mostrato da uno studio in vitro, nel quale ghiandole paratiroidi di cavie venivano poste in soluzioni a diverse concentrazioni di calcio: le concentrazioni di magnesio risultavano inversamente proporzionali al rilascio di PTH per basse concentrazioni di calcio, mentre per concentrazioni di calcio più elevate il loro effetto sul rilascio di PTH risultava meno evidente [9].

Determinate condizioni cliniche che causano ipomagnesemia risultano strettamente correlate alla nutrizione clinica: ad esempio, la sindrome da refeeding (RFs), condizione di improvviso anabolismo in cui si trovano le cellule dopo un lungo periodo di digiuno, comporta una richiesta di ioni necessari al funzionamento delle molecole di accumulo di energia. I sintomi della RFs severa comprendono anche manifestazioni dovute a ipomagnesemia (come astenia, tremori, convulsioni, aritmie cardiache, tabella 2); pertanto, l'ASPEN raccomanda di monitorare il magnesio sierico ogni

Tabella 1 Cause di ipomagnesemia

Nutrizione clinica
- Dieta tipo “Western”
- Elevato apporto di calcio
- Ipovitaminosi D
- Sindrome da refeeding
- Elevato apporto di calcio
- Abuso di alcol
Gravidanza
Gastroenterologia
- Perdita (vomito, diarrea, fistole, ecc.)
- Malassorbimento (es. Crohn)
Patologie metaboliche
- Diabete mellito tipo 2
- Sindrome metabolica
- Patologie cardiovascolari
- Osteoporosi
- Stress cronico (?)
Farmaci
- Diuretici dell'ansa
- Inibitori pompa protonica
- Insulina/metformina
- Teriparatide
- Denosumab/bisfosfonati (?)
- Anti-EGF/cisplatino/carboplatino

Tabella 2 Effetti dell'ipomagnesemia

Disordini cardiovascolari
Modificazioni ECG (prolungato PR, appiattimento onda T, ecc.)
Aritmie (torsione di punta, tachicardia sopraventricolare)
Ipertensione arteriosa
Disordini endocrini
Alterato rilascio e resistenza all'azione del PTH
Osteoporosi e osteomalacia
Disordini neuromuscolari
Crampi muscolari, tetania, atassia, vertigini
Disordini elettrolitici
Ipokalemia
Ipocalcemia
Ipofosfatemia

12 ore nei pazienti severi, ma soprattutto di ridurre l'apporto calorico e/o glucosio del 50% nel caso in cui i livelli di elettroliti dovessero scendere nonostante la supplementazione endovenosa [10]. Tra le cause di RFs ci sono, ovviamente, i disturbi del comportamento alimentare (DCA) e, in questo caso, alcuni autori raccomandano una supplementazione profilattica con magnesio, alla dose di 0,3–0,4 mmol/kg/die [11].

Sembra che esista una relazione “reciproca” tra magnesio e risposta insulinica: lo ione è necessario al rilascio di insulina da parte della β -cellula pancreatica, poiché regola la funzione della glucochinasi e l'ingresso di calcio in seguito alla depolarizzazione di membrana; l'insulina, a sua volta, sembra essere regolatrice di una piccola parte del riassorbimento renale del magnesio a livello del tubulo contorto distale, dove determina l'esocitosi tramite vescicole plasmatiche del canale ionico TRPM6 [12]. Il ruolo del magnesio nel diabete è così importante che l'ipomagnesemia riduce il controllo glicemico dei pazienti affetti: di fatto, livelli di magnesio al di sotto di 0,75 mmol/l sono associati con un peggior controllo che si riflette sia sulla glicemia pre-prandiale che sui livelli di emoglobina glicosilata [13]. Come dimostrato recentemente, l'ipomagnesemia associata al diabete comporta un ulteriore incremento del rischio cardiovascolare, determinato dal danno che AGEs e ROS comportano ai piccoli e grandi vasi; di fatto, l'insulino-resistenza, incrementata dai ridotti livelli di magnesio, comporterebbe anche incremento della pressione arteriosa e, nel tempo, favorirebbe l'insorgenza di insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale [14, 15].

Una categoria di pazienti particolarmente esposti al rischio di sviluppare ipomagnesemia sono quelli oncologici, a causa di differenti meccanismi patogenetici: in primis uno scarso apporto, legato a iporessia tumore-correlata, ma anche aumentate perdite gastrointestinali, dovute a vomito e/o diarrea che possono essere scatenate da farmaci chemioterapici (es. gemcitabina); alcuni di questi farmaci (come gli anticorpi anti-EGF e i derivati del platino) possono, inoltre, determinare un danno tubulare renale, con scarso riassorbimento di magnesio [16].

Estremamente interessante è la relazione bidirezionale che è stata dimostrata tra stato di stress “cronico” e l'ipomagnesemia. L'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene potrebbe causare ipomagnesemia ma, a sua volta, potrebbe essere esacerbato dalla carenza di magnesio: lo ione, infatti, è necessario alla sintesi di serotonina (in quanto cofattore della triptofano-idrossilasi) che ha un ruolo inibitorio sul recettore NMDA, al centro della trasmissione eccitatoria glutammatergica. Il meccanismo attraverso il quale il magnesio verrebbe perso, tuttavia, riguarderebbe lo shift dal compartimento intra- a extracellulare determinato dalle catecolamine e dal cortisolo, con aumentata eliminazione per via renale [3].

Recentemente sono stati messi a punto dei questionari (MDQ-62, MDQ-23, MDQ-10) che permettono, attraverso uno score basato su vari quesiti anamnestici (dalle abitudini alimentari a sintomi come stanchezza, irritabilità, ecc.), di stimare l'insorgenza di ipomagnesemia con una buona sensibilità (0,8–0,9) [17].

Ipomagnesemia e farmaci

L'ipomagnesemia può essere determinata dall'impiego cronico di diversi farmaci (Tabella 1): alla lunga lista di principi attivi il cui effetto è sicuramente noto (come diuretici e inibitori di pompa protonica) se ne aggiungono altri il cui effetto è sicuramente meno scontato: l'insulina, ad esempio, determinerebbe uno shift intracellulare come quello (molto più conosciuto) del potassio [18]; un altro farmaco utilizzato nella lotta al diabete, la metformina, determinerebbe invece (perlomeno in vitro) una riduzione dell'espressione del canale ionico TRPM6 a livello della superficie luminale intestinale e del tubulo renale, con ridotto (ri)assorbimento [19].

Altra categoria di farmaci che sembrano essere legati all'insorgenza di ipomagnesemia sono quelli attualmente utilizzati per la lotta all'osteoporosi: ad esempio la teriparatide, che in una coorte di 53 pazienti determinava ipomagnesemia in maniera progressiva fino a raggiungere circa il 35% del campione, attraverso un (ipotizzato) meccanismo che coinvolge i recettori sensibili al calcio (CaSR), attivati dall'ipercalcemia giornaliera transitoria, a livello dell'ansa di Henle con relativa magnesuria [20]. Meno evidente, invece, è il meccanismo che collega l'ipomagnesemia ai farmaci antiriassorbitivi: sebbene case-report ne riportino l'insorgenza in pazienti con ridotta funzionalità renale [21], casi di ipomagnesemia sono stati registrati anche in pazienti in prevenzione primaria con denosumab e acido zoledronico (bisfosfonato) per fratture litiche di origine oncologica, sebbene nessuno di essi veniva giudicato di forma severa (ossia con livelli inferiori a 0,9 mg/dl) [22].

Anche se non è un farmaco, l'alcol è una sostanza esogena che può determinare ipomagnesemia, tanto da renderla la più frequente disonia nei soggetti affetti da abuso cronico di bevande alcoliche. I meccanismi chiamati in causa sono molteplici: dal ridotto introito (per scarsa alimentazione), allo switch intracellulare (secondario all'alcalosi respiratoria) fino alla perdita per via renale (danno tubulare alcol-indotto) [18].

Terapia dell'ipomagnesemia e ruolo degli SGLT2i

La terapia dell'ipomagnesemia dipende in prima battuta dalla severità della stessa: livelli al di sotto di 1 mEq/l (pari a 1,2 mg/dl) sono da considerarsi severi e se accompagnati da aritmie cardiache (nello specifico *torsione di punta*) è necessaria una correzione tempestiva con 1–2 g di magnesio solfato per via endovenosa, seguita da infusione continua e stretto monitoraggio; in assenza, invece, di alterazioni elettrocardiografiche o per ipomagnesemie lievi-moderate si può optare per una integrazione orale con una delle tante forme di magnesio. Bisogna considerare, tuttavia, che le

forme inorganiche di magnesio (come magnesio idrossido, ossido, carbonato) vengono scarsamente assorbite e possono determinare diarrea per meccanismo osmotico; le forme organiche (come magnesio citrato, gluconato, glicerofosfato) sono più tollerate e più facilmente internalizzate a livello enterocitario [23].

I farmaci SGLT2 inibitori (SGLT2i) hanno dimostrato di essere efficaci nel contrastare l'ipomagnesemia refrattaria alla supplementazione (o che necessitava di continue infusioni per via endovenosa), attraverso un meccanismo ipotizzato di riduzione di insulino-resistenza e/o di un *enhancement* dell'espressione del canale TRPM6 a livello intestinale e renale [24]; questi risultati sono stati confermati anche in una recente metanalisi che sottolinea come l'utilizzo di una qualsiasi delle molecole SGLT2i comporta un incremento medio della magnesemia di 0,07 mmol/l vs placebo, mentre tra le molecole quella risultata avere una maggiore efficacia risulta essere il canaglifozin [25].

Ipermagnesemia: cause e terapia

L'ipermagnesemia è uno stato più raro e molto meno discusso in letteratura; il suo riscontro è spesso legato all'utilizzo (a scopo per lo più lassativo) di ossido di magnesio da parte di pazienti anziani affetti da insufficienza renale cronica [26]; la gravità delle manifestazioni è ovviamente graduale, ma l'ipermagnesemia rimane spesso asintomatica o paucisintomatica almeno fino a circa 7 mg/dl, per livelli superiori invece i sintomi sono via via più gravi, fino a coinvolgere la funzione del muscolo cardiaco (aritmie) o dei muscoli ventilatori (paralisi flaccida) [27].

Se guardiamo alla prevalenza dell'ipermagnesemia, in uno studio che coinvolgeva poco più di 12000 pazienti afferenti a un reparto di Medicina Interna, gli affetti (pari a 1,78% del campione) risultano relativamente pochi rispetto invece alla diffusione dell'ipomagnesemia, e la loro suddivisione per età è meno netta [28].

L'ipermagnesemia (livelli sierici di magnesio superiori a 0,95 mmol/l) è considerata una condizione meno grave rispetto all'ipomagnesemia, sia perché paucisintomatica fino a livelli sierici elevati, sia perché questa condizione ha dimostrato di ridurre la mortalità per cause cardiovascolari nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica allo stadio terminale e sottoposti a emodialisi, anche se gli studi presi in causa dalla metanalisi risultano quantomeno eterogenei [29]. Il meccanismo attraverso cui si esplica questo effetto sembra essere riconducibile al rischio cardiovascolare determinato in questi pazienti dalla formazione di composti calcio-fosforo (entrambi sovrasaturi), che si legano alla proteina fetuina-A plasmatica a formare complessi solubili (CPP1) i quali tuttavia, in presenza di iperfosforemia, cristallizzano in composti CPP2, capaci di causare calcificazione delle cellule della tonaca dei vasi sanguigni. La presenza

di elevate concentrazioni di magnesio nel siero preverrebbe la formazione dei complessi CPP2, con salvaguardia delle pareti vasali e relativa protezione cardiovascolare [30].

La terapia dell'ipermagnesemia dipende dalla gravità della stessa, a sua volta condizionata dalla funzionalità renale del paziente: se lo stesso ha una GFR maggiore di 60 ml/min ed è paucisintomatico è sufficiente rimuovere l'apporto esogeno di magnesio, se invece i livelli dovessero risultare maggiori di 7 mg/dl sarebbe opportuno fornire cardioprotezione con infusione endovenosa di calcio gluconato o cloruro (1 g in 2–5 min) oltre che idratazione con soluzione salina e.v.; tuttavia, in caso di gravi sintomi (es. ipotensione, ipoventilazione, paralisi flaccida) è necessario forzare la diuresi mediante l'utilizzo di diuretici dell'ansa (es. furosemide e.v. 1 mg/kg) oppure, in *extrema ratio*, ricorrere all'emodialisi, facendo attenzione a non causare ipocalcemia che può determinare un peggioramento della sintomatologia [27].

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01324-4>.

Funding Open access funding provided by Università Politecnica delle Marche within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interessi Gli autori Stefano Lunetti, Marina Taus e Giorgio Arnaldi dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J (2018) Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients* 10:1202
2. Fiorentini D, Cappadone C, Farrugia G, Prata C (2021) Magnesium: biochemistry, nutrition, detection and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients* 13:1136
3. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P (2020) Magnesium status and stress: the vicious circle. *Nutrients* 12:3672
4. Castiglione D, Platania A, Conti A, Falla M (2018) Dietary micronutrient and mineral intake in the Mediterranean healthy eating, aging and lifestyle (MEAL) study. *Antioxidants* 7:79
5. Schuchardt JP, Hahn A (2017) Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium. *Curr Nutr Food Sci* 13(4):260–278
6. Pelczyńska M, Moszak M, Bogdański P (2022) The role of magnesium in the pathogenesis of metabolic disorders. *Nutrients* 14:1714
7. Dai Q, Zhu X, Manson JE et al (2018) Magnesium status and supplementation influence vitamin D status 2018. *Am J Clin Nutr* 108(6):1249–1258
8. Huang CK, Kou E (2007) Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 18(10):2649–2652
9. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, Martínez-Moreno JM (2014) Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 29(2):289–300
10. da Silva JS, Seres DS, Sabino K et al (2020) ASPEN consensus recommendations for refeeding. *Nutr Clin Pract* 35(2):1–18
11. Gallagher D, Parker A, Samavat H, Zelig R (2022) Prophylactic supplementation of phosphate, magnesium, and potassium for the prevention of refeeding syndrome in hospitalized individuals with anorexia nervosa. *Nutr Clin Pract* 37(2):328–343
12. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ (2016) Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes* 65(1):3–13
13. Ilkay HO, Sahin H, Tanriverdi F, Samur G (2019) Association between magnesium status, dietary magnesium intake, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 38(1):31–39
14. Oost LJ, Tack CJ, de Baaij JH (2022) Hypomagnesemia and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Endocr Rev* 44(3):357–378
15. Oost LJ, van der Heijden AA, Vermeulen EA et al (2021) Serum magnesium is inversely associated with heart failure, atrial fibrillation, and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 44(8):1757–1765
16. Workeneh BT, Uppal NN, Jhaveri KD (2021) Hypomagnesemia in the cancer patient. *Kidney360* 2(1):154–166
17. Orlova S, Dikke G, Pickering G et al (2020) Magnesium deficiency questionnaire: a new non-invasive magnesium deficiency screening tool developed using real-world data from four observational studies. *Nutrients* 12(7):2062
18. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H (2021) An overview of diagnosis and management of drug-induced. *Pharmacol Res Perspect* 9(4):e00829
19. Bouras H, Roig SR (2020) Metformin regulates TRPM6, a potential explanation for magnesium imbalance in type 2 diabetes patients. *Can J Physiol Pharm* 98(6):400–411
20. Bégin M-J, Ste-Marie L-G, Coupal L (2018) Hypomagnesemia during teriparatide treatment in osteoporosis: incidence and determinants. *J Bone Miner Res* 33(8):1444–1449
21. Marlow CF, Sharma S, Babar F, Lin J (2018) Severe hypocalcemia and hypomagnesemia with denosumab in advanced chronic kidney disease: case report and literature review. *Case Rep Oncol Med* 2018:2059364
22. Nguyen A, Kalis JA, Sutz TR, Jeffers KD (2018) Development of a practice standard for monitoring adult patients receiving bone-modifying agents at a community cancer center. *J Adv Pract Oncol* 9(6):601–607
23. Ayuk J, Gittoes NJ (2014) Treatment of hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 63(4):691–695
24. Shah CV, Robbins TS, Sparks MA (2022) Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and management of refractory hypomagnesemia without overt urinary magnesium wasting: a report of 2 cases. *Kidney Med* 4(10):1–4

25. Zhang J, Huan Y, Leibensperger M et al (2022) Comparative effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on serum electrolyte levels in patients with type 2 diabetes: a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney360* 3(3):477–487
26. Horibata K, Tanoue A, Ito M, Takemura Y (2016) Relationship between renal function and serum magnesium concentration in elderly outpatients treated with magnesium oxide. *Geriatr Gerontol Int* 16(5):600–605
27. Cascella M, Vaqar S (2022) *Hypermagnesemia*. StatPearls Publishing, Treasure Island
28. Catalano A, Bellone F, Chilà D et al (2019) Magnesium disorders: myth or facts? *Eur J Intern Med* 70:e22–e24
29. Xiong J, He T, Wang M, Nie L et al (2019) Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 32(5):791–802
30. Sakaguchi Y (2022) The emerging role of magnesium in CKD. *Clin Exp Nephrol* 26(5):379–384

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.