

혈액투석 환자에서 혈청 마그네슘과 부갑상선호르몬 치의 관계

전남대학교 의과대학 내과학교실

마성권 · 김정기 · 박미정 · 박병석 · 나명윤
염충호 · 김수완 · 김남호 · 강영준 · 최기철

〈요 약〉

배 경 : 신성 골이영양증의 발병에 부갑상선호르몬(PTH)이 중요한 역할을 하며, 이의 조절에 관여하는 인자들은 칼슘, 비타민 D 및 인 등이다. 그러나, 최근의 연구들에 의하면 마그네슘 역시 부갑상선호르몬의 조절에 중요한 역할을 할 것으로 생각되어 지고 있다. 저자들은 장기 혈액투석 환자들에서 혈청 마그네슘과 부갑상선호르몬과의 관계를 분석하고자 한다.

방 법 : 전남대학교병원 혈액투석실에서 6개월 이상 안정적으로 혈액투석을 받고 있는 66명을 대상으로 하였으며, 인 결합제로서 탄산칼슘을 복용하고 있는 환자들을 대상으로 하였다. 생화학적 지표들을 7개월 동안 3회 측정하여 평균값으로 표시하였다.

결 과 :

1) 대상 환자들의 혈청 마그네슘 치의 평균은 $2.7 \pm 0.4 \text{mEq/L}$ 이며, 전체 대상 66명 중 60명(90.1%)이 고마그네슘혈증(혈청 마그네슘 $> 2.2 \text{mEq/L}$)이었다.

2) 혈청 iPTH 치는 혈청 마그네슘 농도와 유의한 역상관 관계를 보였고($r = -0.579$; $p < 0.001$), 혈청 총 칼슘 및 이온화 칼슘 치와도 각각 유의한 역상관 관계이었으며($r = -0.743$; $p < 0.001$, $r = -0.699$; $p < 0.001$), 혈청 alkaline phosphatase 치와는 유의한 상관 관계를 보였다($r = 0.364$; $p = 0.003$).

3) 혈청 부갑상선호르몬 치가 낮은 군($iPTH \leq 120 \text{pg/mL}$)에서 높은 군에 비하여 혈청 마그네슘, 총 칼슘 및 이온화 칼슘 농도가 유의하게 높았으며(각각 $p < 0.001$), alkaline phosphatase 치가 유의하게 낮았다($p < 0.01$).

4) 부분상관관계분석에서 혈청 iPTH 치는 혈청 마그네슘 농도와 가장 강한 상관관계와 통계적 유의성을 보였다($r = -0.53$; $p < 0.001$).

5) 다중회귀분석에서 혈청부갑상선 호르몬 치에 영향을 주는 변수들 중 혈청 마그네슘 치가 가장 영향력 있는 변수였다($R^2 = 0.72$; $p < 0.001$).

결 론 : 대상 환자들의 대부분에서 고마그네슘혈증이 관찰되었으며, 혈청 마그네슘치와 부갑상선호르몬 치 사이에 유의한 역상관 관계를 보였다. 또한 혈청 마그네슘이 부갑상선호르몬에 가장 영향력이 있는 인자였다. 이 연구 결과, 고마그네슘혈증이 부갑상선호르몬 조절에 중요한 역할을 하며, 부갑상선호르몬을 억제하는 것으로 사료된다.

서 론

책임저자: 최기철 광주광역시 동구 학 1동 8번지
전남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 062)220-6271, Fax: 062)222-7673
E-mail: choikc@chonnam.chonnam.ac.kr

신성 골이영양증(renal osteodystrophy)은 말기신부전 환자에게 흔한 합병증이다. 이 대사성 골질환은 조직학적으로 부갑상선항진성 골질환(predominant hy-

perparathyroid bone disease)과 골연화증(osteomalacia), 무력 골질환(adynamic renal bone disease)을 포함하는 저교체 골질환(low turnover uremic osteodystrophy), 및 혼합형 요독성 골이영양증(mixed uremic osteodystrophy)의 세 군으로 분류된다¹¹.

이러한 말기신부전 환자의 신성 골이영양증 발병에 부갑상선호르몬(PTH)이 중요한 역할을 하며, 부갑상선호르몬의 합성 및 분비의 조절에 관여하는 인자들은 칼슘, 비타민 D 및 인이다^{2, 3}.

저칼슘혈증은 직접적으로 부갑상선호르몬 분비를 자극하며, 부갑상선호르몬 mRNA를 증가시킨다⁴). 칼시트리올은 비타민 D 수용체에 특이적 결합을 하여 부갑상선호르몬 유전자 전사를 억제한다²). 인산염의 축적은 혈중 칼슘 및 칼시트리올 농도의 감소를 초래하여 간접적으로 부갑상선 기능 항진증을 일으키고⁵), 부갑상선 호르몬에 대한 직접 작용으로 부갑상선항진증을 야기시킨다⁶).

위와 같이 잘 알려진 인자들 외에도 최근 마그네슘 역시 부갑상선호르몬 조절에 중요한 역할을 할 것이라고 보고되었다⁷⁻¹²).

투석액의 마그네슘 농도를 증가시켰을 때 혈청 부갑상선호르몬의 감소가 관찰되었으며¹³), 낮은 농도의 마그네슘 투석액으로 투석시 혈청 부갑상선호르몬이 현저히 증가하였고¹⁴), 투석 환자에게 마그네슘을 투여하여서 부갑상선항진증을 성공적으로 조절하였다는 보고가 있다^{15, 16}). 또한 투석 환자에서 혈청 마그네슘 농도와 혈청 부갑상선호르몬 농도 사이에 강한 역상관 관계가 있다는 보고들도 있다^{17, 18}).

이러한 연구 결과들은 투석 환자에서 혈청 마그네슘 농도가 부갑상선호르몬의 조절에 중요한 역할을 함을 제시하고 있지만, 이에 대해 정립된 바는 없다.

이에 저자들은 장기 혈액투석을 하는 환자에서 혈청 마그네슘과 부갑상선호르몬과의 관계를 분석하고자 한다.

대상 및 방법

전남대학교병원 혈액투석실에서 6개월 이상 안정적으로 주 2회 이상 혈액투석을 받고 있는 말기신부전증 환자들을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 총 66명이었고(남자 35명, 여자 31명), 평균 연령은 53.7±12.8(24-77)세이었다. 말기신부전증의 원인으로는 당

뇨병성 신증 24명(36.4%), 고혈압 2명(3%), 사구체신염 4명(6.1%), 다낭성 신질환 2명(3%), 폐쇄성 신증 2명(3%), 및 원인미상 32명(48.5%)이었다. 평균 혈액 투석 기간은 30.3±21.2(6-104)개월이었다. 투석액의 조성은 Na⁺ 140mEq/L, K⁺ 2.0mEq/L, Ca²⁺ 3.0mEq/L, Mg²⁺ 1.0mEq/L, Cl⁻ 110mEq/L, CH₃COO⁻ 8 mEq/L, HCO₃⁻ 30mEq/L, Dextrose 100mg/dL이었다. 인 결합제로서 탄산칼슘을 복용하고 있는 환자들을 대상으로 하였으며, aluminum hydroxide와 비타민 D를 투여하는 환자들은 제외하였다.

혈액 채취는 7개월 기간 동안 혈액요소질소, 혈청 크레아티닌, alkaline phosphatase, 단백질, 알부민, 총 칼슘, 이온화 칼슘, 마그네슘, 무기인, 및 부갑상선호르몬(iPTH)을 3회(0, 4, 7개월) 측정하여, 이 기간 동안 측정치의 평균값으로 표시하였다(통계분석시 alkaline phosphatase, 부갑상선호르몬 치는 자연로그값으로 나타내었다).

모든 측정치는 평균±표준편차(mean±SD)로 표시하였으며, 통계 분석은 SPSS 8.0 package for Windows으로 하였다. 각 변수들 간의 양 군간의 비교는 독립적 표본검사(independent samples test)로 하였고, p값이 0.05 미만 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 부갑상선호르몬과 다른 변수들과의 상관관계는 Pearson씨 상관분석(Pearson's correlation analysis)로 평가하였으며, 부분상관관계분석을 하였고, 다중회귀분석을 시행하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

본 연구에 참여한 환자들의 연령, 성별, 혈액투석 기간 및 생화학적 지표들은 Table 1에 나타내었다. 혈청 마그네슘 치의 평균은 2.7±0.4mEq/L이며, 전체 대상 66명 중 60명(90.1%)이 고마그네슘혈증(혈청 마그네슘>2.2mEq/L)이었다(Table 1).

2. 혈청 iPTH와 혈청 마그네슘, 총 칼슘, 이온화 칼슘, 및 alkaline phosphatase와의 상관 관계

혈청 iPTH 치는 혈청 마그네슘 농도와 유의한 역상관 관계를 보였다(r=-0.579; p<0.001, Fig. 1). 또한 iPTH 치는 총 칼슘 및 이온화 칼슘 치와도 각각 유의한 역상관 관계를 나타내었으며(r=-0.743; p<0.001,

Table 1. Demographic Characteristics and Laboratory Parameters of the 66 Patients Included in the Study

		Normal Values
Age(years)	53.7±12.7	
Sex(male/female)	35/31	
Time on dialysis(months)	30.3±21.2	
No. of Diabetics(%)	24(36.4)	
iPTH(pg/mL)	58.8±63.3	9-55
ALP(IU/L)	77.7±50.2	39-117
BUN(mg/dL)	75.2±17.0	8-20
Cr(mg/dL)	10.7±2.7	0.5-1.3
protein(g/L)	6.5±0.6	6.0-8.3
albumin(g/L)	3.7±0.4	3.0-5.0
total Ca(mEq/L)	4.6±0.5	4.2-5.1
ionized Ca(mEq/L)	2.0±0.2	2.0-2.4
iP(mg/dL)	5.0±1.3	2.5-5.5
Mg(mEq/L)	2.7±0.4	1.6-2.1
Kt/V	1.5±0.3	

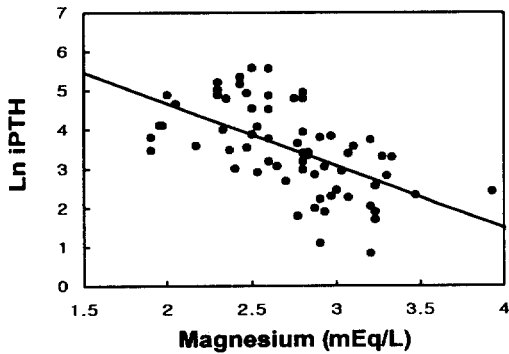


Fig. 1. Relationship between serum magnesium and iPTH levels in 66 hemodialysis patients (Pearson's $r = -0.579$; $p < 0.001$).

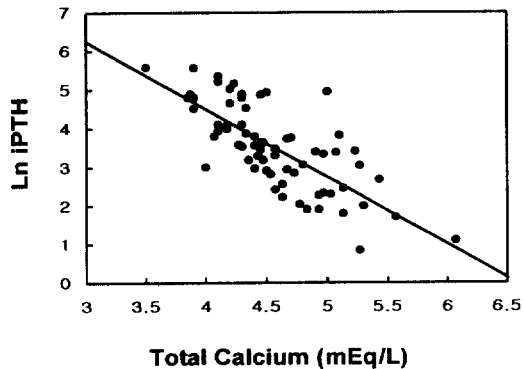


Fig. 2. Relationship between serum total calcium and iPTH levels in 66 hemodialysis patients (Pearson's $r = -0.743$; $p < 0.001$).

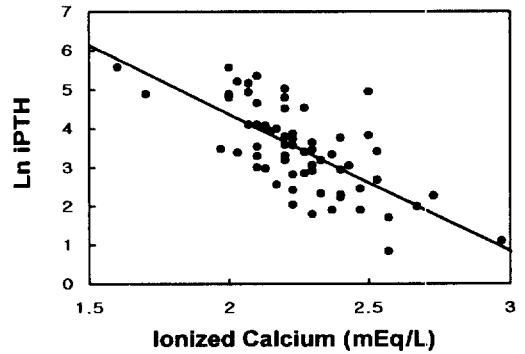


Fig. 3. Relationship between serum ionized calcium and iPTH levels in 66 hemodialysis patients (Pearson's $r = -0.699$; $p < 0.001$).

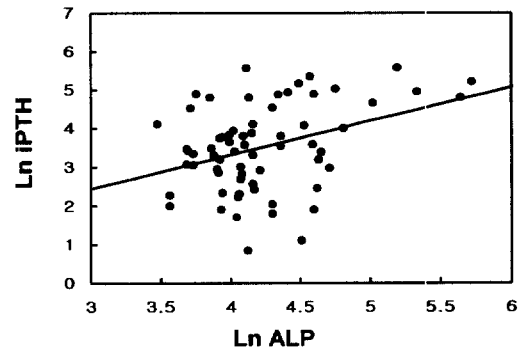


Fig. 4. Relationship between serum alkaline phosphatase and iPTH levels in 66 hemodialysis patients (Pearson's $r = 0.364$; $p = 0.003$).

$r = -0.699$; $p < 0.001$, Fig. 2, 3), alkaline phosphatase 치와는 유의한 상관 관계를 보였다($r = 0.364$; $p = 0.003$, Fig. 4).

3. 혈청 부갑상선호르몬 치에 따른 양 군간의 비교

이전의 연구들에 의하면, 투석 환자에서 혈청 iPTH 치가 120pg/mL 이하인 경우를 부적절하게 낮은 iPTH 치로 나타내고 있다¹⁹⁻²¹⁾. 그래서, 이 연구에서도 대상 환자들을 혈청 iPTH 120pg/mL을 기준으로 하여 대상 환자들을 두 군으로 나누고, 양 군간 비교를 하였다(Table 2). 부갑상선호르몬 치가 낮은 군(group 1) 이 높은 군(group 2)에 비하여 혈청 마그네슘, 총 칼슘 및 이온화 칼슘 농도가 유의하게 높았으며(각각 $p < 0.001$), alkaline phosphatase 치가 의의있게 낮았다($p < 0.01$).

Table 2. Characteristics of the 66 Patients Classified according to Serum Intact PTH Level

	Group 1* (n=52)	Group 2† (n=14)
age	54.3±11.7	51.4±16.6
sex(male/female)	29/23	6/8
HD duration	31.5±22.1	25.5±17.3
diabetics/nondiabetics	20/32	4/10
BUN	74.7±16.2	77.2±20.1
Cr	10.7±2.9	10.5±1.6
protein	6.5±0.5	6.5±0.8
albumin	3.7±0.4	3.6±0.4
total calcium	4.7±0.4	4.2±0.4‡
ionized calcium	2.3±0.2	2.0±0.2‡
iP	4.9±1.2	5.4±1.6
Mg	2.8±0.4	2.5±0.2‡
Ln ALP	4.1±0.3	4.6±0.6†
Kt/V	1.5±0.3	1.4±0.2

*group 1: iPTH ≤ 120 pg/mL, †group 2: iPTH > 120 pg/mL, ‡p < 0.01, group 1 vs group 2, §p < 0.001, group 1 vs group 2

Table 3. Partial Correlation Coefficients Between iPTH vs Calcium, Phosphorus, ALP and Magnesium levels After Controlling for the Effect of the Other Variables

	All Patients(n=66)
total calcium	r = -0.37†
ionized calcium	r = -0.17
phosphorus	r = 0.32*
ALP	r = 0.35†
magnesium	r = -0.53‡

*p < 0.05, †p = 0.01, ‡p < 0.01, §p < 0.001

4. 부분상관관계분석

다른 변수들을 통제한 후 부분상관관계분석을 하였다(Table 3). 혈청 부갑상선호르몬 치와 혈청 마그네슘 치 사이에 역상관 관계(r = -0.53; p < 0.001)를 나타내었다. 혈청 부갑상선호르몬 치는 총 칼슘 치와도 역상관 관계(r = -0.37; p < 0.01)를 보였으며, 인 및 alkaline phosphatase 치와는 각각 양의 상관 관계를 나타내었다(r = 0.32; p < 0.05, r = 0.35; p = 0.01). 그러나, 혈청 마그네슘 농도가 가장 강한 상관 관계와 통계적 유의성을 보여주었다.

Table 4. A Forward Stepwise Multiple Regression Analysis was Performed Using iPTH as the Dependent Variable

	B	Std. Error	Beta	t	Sig.
Constant	9.40	1.30		7.25	0.000
Mg	-0.98	0.24	-0.36	-4.14	0.000
total Ca	-0.74	0.31	-0.32	-2.41	0.019
ionized Ca	-1.50	0.63	-0.30	-2.40	0.020
Phosphorus	0.17	0.06	0.20	2.75	0.008
ALP	0.47	0.18	0.19	2.61	0.012

R² = 0.72, p < 0.001

5. 다중회귀분석

다중 회귀분석에서 혈청 마그네슘, 총 칼슘, 이온화 칼슘, 인, 및 alkaline phosphatase 치가 혈청 부갑상선호르몬 치에 영향을 주는 변수였다. 이들 변수 중에서도 혈청 마그네슘 치가 다른 변수들보다 가장 영향력 있는 변수였다(R² = 0.72; p < 0.001, Table 4).

고 찰

마그네슘은 체내의 양이온 중 네 번째, 세포내 양이온 중 두 번째로 많은 전해질이다²²⁾. 신부전 환자들에서 신기능이 감소함에 따라 여과된 마그네슘의 분획 배설이 증가하지만, 심한 신기능의 소실시에는 이러한 배설 증가에 의한 보상기전이 불충분하기 때문에, 말기신부전 환자에서는 마그네슘의 배설 장애로 인해 체내의 마그네슘이 증가된다²³⁾.

투석 치료를 받는 말기신부전 환자들의 경우에도 고마그네슘혈증이 흔히 관찰된다. 본 연구에서 혈청 마그네슘의 평균은 2.7 ± 0.4 mEq/L이며, 전체 대상 66명 중 60명(90.1%)이 고마그네슘혈증(혈청 마그네슘 > 2.2 mEq/L)이었다. 이전의 연구들에서도, 혈액투석(표준 투석액 마그네슘 함량, 1.2 mg/dL)을 시행하고 있는 말기신부전 환자들은 고마그네슘혈증을 보였다. Nilsson 등²⁴⁾, Gonella 등¹⁴⁾은 평균 혈청 마그네슘 농도가 각각 3.15 mg/dL, 2.74 mg/dL라고 하였고, Saha 등²⁵⁾도 혈액투석 환자들의 혈청 마그네슘 치가 대조군보다 현저하게 높게 나타났다고 보고하였다. 이러한 결과들은 본 연구에서와 비슷하였다.

부갑상선호르몬의 조절에 대한 칼슘의 역할은 이미 정립되어 있다. 부갑상선호르몬에 대해 칼슘은 음성

되먹임 조절을 하는 것으로 알려져 있다. 저칼슘혈증은 직접적으로 부갑상선호르몬 분비를 자극하며 부갑상선 mRNA를 증가시키고, 고칼슘혈증은 부갑상선 mRNA 치를 감소시킨다⁴⁾. 근래에 소의 부갑상선으로부터 칼슘 감지 수용체가 확인되었는데, 이 수용체는 칼슘의 부갑상선 분비 억제 조절 작용을 매개할 것으로 생각되고 있다²⁶⁾. 저자들의 연구에서도 이전의 연구들에서처럼 혈청 부갑상선호르몬과 혈청 총 칼슘 및 이온화 칼슘 사이에 유의한 역상관 관계를 나타내었다.

또한 본 연구에서 iPTH 치는 alkaline phosphatase 치와 유의한 상관 관계를 보였다. Alkaline phosphatase는 골 합성의 표지자로서 부갑상선호르몬과는 양의 상관 관계를 나타낸다고^{27, 28)} 한 이전의 보고들과 일치하는 결과이다.

이전의 연구들에서 보면, 혈액투석 치료를 받고 있는 말기신부전 환자에서 투석액의 마그네슘 농도와 혈청 마그네슘 농도와 평행하며, 투석액의 마그네슘 농도가 마그네슘 항상성 유지에 중요한 역할을 한다²²⁾. 또한, 투석액의 마그네슘 농도를 증가시켰을 때 혈청 부갑상선호르몬 치의 감소가 관찰되었으며¹³⁾, 낮은 농도의 마그네슘 투석액으로 투석시 혈청 부갑상선호르몬 농도가 현저히 증가하였다¹⁴⁾. 또한, 투석 환자에게 마그네슘을 투여하여서 부갑상선항진증을 성공적으로 조절하였다는 보고가 있고^{15, 16)}, 투석 환자에서 혈청 마그네슘 농도와 혈청 부갑상선호르몬 농도 사이에 역상관 관계가 있다는 보고들도 있다^{17, 18)}. 이러한 결과들로 볼 때, 혈중 마그네슘 농도가 부갑상선호르몬 치의 조절에 중요한 역할을 할 것으로 생각되나, 그 이전에 대해서는 아직 정립된 바가 없다.

세포외액의 칼슘 감지 수용체는 부갑상선과 갑상선, 신장, 뇌, 및 골 세포 등에 존재하며, 세포외액의 칼슘 이온의 작은 변화에 의해 활성화 된다. 혈중 칼슘 농도의 작은 변화와 부갑상선호르몬 치 사이의 역상관 관계, 혈청 칼슘이 역치 이상으로 증가할 때 요증 칼슘의 증가가 칼슘 감지 수용체의 활성화에 의해 이루어 진다. 이처럼 칼슘 감지 수용체는 체내의 칼슘 항상성 유지에 중요한 역할을 한다^{10, 29)}.

그러나, 칼슘 감지 수용체는 특이성이 없기 때문에 마그네슘과 같은 이가 양이온이나, 가돌리늄(gadolinium)과 같은 삼가 양이온, 그 외 다가 양이온(polycationic compound)인 네오마이신에 의해서도 활성화 된다²⁹⁾. 이러한 칼슘 감지 수용체에 대한 마그네슘

의 친화성 때문에 고마그네슘혈증이 부갑상선호르몬 분비를 억제할 것으로 생각된다^{7, 29)}.

본 연구에서 혈액투석을 하고 있는 대상 환자들은 혈청 마그네슘이 증가되었고, 혈청 마그네슘과 부갑상선호르몬 사이에 유의한 역상관 관계를 보였다. 또한 혈청 마그네슘이 부갑상선호르몬에 영향을 주는 가장 영향력이 있는 인자였다.

이 연구 결과, 고마그네슘혈증이 장기 혈액투석을 하는 환자들에 있어서 부갑상선호르몬 조절에 중요한 역할을 하며, 부갑상선호르몬을 억제하는 것으로 생각 된다.

= Abstract =

Relationship Between Serum Magnesium and Parathyroid Hormone Levels in Hemodialysis Patients

Seong Kwon Ma, M.D., Jeong Ki Kim, M.D.
Mi Jung Park, M.D., Byoung Seok Park, M.D.
Myong Yun Nah, M.D., Chung Ho Yeum, M.D.
Soo Wan Kim, M.D., Nam Ho Kim, M.D.
Young Joon Kang, M.D. and Ki Chul Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Kwangju, Korea

The important factors involved in the regulation of PTH are calcium, vitamin D, and phosphorus. However, recent studies have suggested that magnesium may also play a significant role in the modulation of PTH. The aims of this study was to analyze the relationship between serum magnesium and PTH levels in the hemodialysis patients.

We studied 66 stable patients under maintenance hemodialysis for more than 6 months. Calcium carbonate was used as a phosphate binder in all patients. No patient had been previously treated with vitamin D and aluminum hydroxide. Biochemical parameters were evaluated 3 times during 7 months, and the mean values were computed.

The mean serum magnesium level was 2.7 ± 0.4 mEq/L. Hypermagnesemia (defined as serum Mg > 2.2 mEq/L) was found in 60 patients (90.1%). Serum magnesium levels were inversely correlated with serum iPTH levels ($r = -0.579$; $p < 0.001$). Serum total and ionized calcium levels were inversely correlated with serum iPTH levels ($r = -0.743$; $p < 0.001$, $r = -0.699$; $p < 0.001$, respectively). Serum alkaline phosphatase levels positively correlated with serum iPTH levels ($r = 0.364$; $p = 0.003$). In lower iPTH group (serum iPTH ≤ 120 pg/

mL), serum magnesium, total calcium, and ionized calcium levels were significantly higher. Alkaline phosphatase level was significantly lower in lower PTH group. After controlling for the effect of the other variables, serum magnesium and iPTH levels were inversely correlated($r=-0.53$; $p<0.001$). A stepwise multiple regression analysis showed that serum magnesium level was the most predictive variable($R^2=0.72$; $p<0.001$).

Hypermagnesemia is frequent in hemodialysis patients. There is a significant inverse relationship between serum magnesium and PTH levels. In addition, serum magnesium concentration has an important influence on PTH regulation. These results suggest that hypermagnesemia may have a suppressive effect on PTH regulation in hemodialysis patients.

Key Words : Magnesium, Parathyroid hormone (PTH), Renal osteodystrophy, Calcium sensing receptor

참 고 문 헌

- 1) Malluche HH, Faugere MC: Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38:193-211, 1990
- 2) Naveh-Many T, Silver J: Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia and vitamin D in the rat. *J Clin Invest* 86:1313-1319, 1990
- 3) Slatopolsky E: The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 13(suppl 3):S3-S8, 1998
- 4) Yamamoto M, Igarashi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T, Ogata E: Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J Clin Invest* 83:1053-1056, 1989
- 5) Rodriguez M, Almaden Y, Hernandez D, Torres A: Effect of phosphate on the parathyroid gland: Direct and indirect? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5:213-218, 1996
- 6) Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 97:2534-2540, 1996
- 7) Cholst I, Steinberg S, Tropper P, Fox M, Segre G, Bilezikian J: The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 310: 1221-1225, 1984
- 8) Ferment O, Garnier P, Touitou Y: Comparison of the feed-back effect of magnesium and calcium on parathyroid hormone secretion in man. *J Endocrinol* 113:117-122, 1987
- 9) Gough I, Balderson G, Lloyd H, Galligan J, Willgoss D, Fryar B: The effect of intravenous magnesium sulphate on parathyroid function in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 12:463-469, 1988
- 10) Brown EM: The extracellular calcium sensing, regulation of parathyroid cell function, and the role of calcium and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71:371-411, 1991
- 11) Navarro JF, Macia M, Gallego E, Mendez M, Chahin J, Garcia-Nieto V, et al.: Serum magnesium concentration and PTH levels. Is long-term chronic hypermagnesemia a risk factor for adynamic bone disease? *Scand J Urol Nephrol* 31:275-280, 1997
- 12) Navarro JF: Magnesium in dialysis patients: Serum levels and clinical implications. *Clin Nephrol* 49:373-378, 1998
- 13) Pletka P, Bernstein D, Hampers C, Merrill J, Sherwood L: Relationship between magnesium and secondary hyperparathyroidism during long-term hemodialysis. *Metabolism* 23:619-624, 1974
- 14) Nilsson P, Johansson S, Danielson E: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 37:25-29, 1984
- 15) Parsons V, Baldwin D, Moniz C, Marsden J, Ball E, Rifkin I: Successful control of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis using magnesium carbonate and calcium carbonate as phosphate binders. *Nephron* 63:379-383, 1993
- 16) Delmez J, Kelber J, Norword K, Giles K, Slatopolsky E: Magnesium carbonate as a phosphorus binder: A prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 49:163-167, 1996
- 17) Navarro JF, Mora C, Jimenez A, Torres A, Macia M, Garcia J: Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34:43-48, 1999
- 18) Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J: Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 19:455-461, 1999
- 19) Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, Hernandez A, De Bonis E, Darias E, Gonzalez-Posadas JM, Lo-

- sada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodriguez M: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47:1434-1442, 1995
- 20) Salusky IB, Ramirez JA, Oppenheim W, Gales B, Segre GV, Goodman WG: Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 45:253-258, 1994
- 21) Hercz G, Pey Y, Greenwood C, Manuel A, Shaipoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S, Sherrard DJ: Aplastic osteodystrophy without aluminum: The role of "suppressed parathyroid function". *Kidney Int* 44:860-866, 1993
- 22) Vaporean ML, Van Stone JC: Dialysate magnesium. *Semin Dial* 6:46-51, 1993
- 23) Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR: The physicochemical state and renal handling of divalent ions in CRF. *Arch Intern Med* 124:302-311, 1969
- 24) Gonella M, Buzzigoli G, Bencivelli W, Bartolini V, Betti G: The determination of whole blood magnesium concentration in uremics on chronic dialysis. *Nephron* 28:88-89, 1981
- 25) Saha H, Harmoinen A, Pietila K, Morsky P, Pasternack A: Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 46:326-331, 1996
- 26) Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters B, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC: Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366:575, 1993
- 27) Ferreira A: Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need? *Nephrol Dial Transplant* 13(suppl 3):S29-S32, 1998
- 28) Urena P, De Vernejoul-MC: Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 55:2141-2156, 1999
- 29) Coburn JW, Elangavan L, Goodman WG, Frazao JM: Calcium-sensing receptor and calcimetric agents. *Kidney Int* 56(Suppl 73):S52-S58, 1999