

Hypomagnesiämien und suboptimale Plasmamagnesiumkonzentrationen bei Diabetes mellitus: Häufigkeiten und Konsequenzen

M. de Lenardis^{1,2}, R. Schindler¹, H.-G. Classen¹

Zusammenfassung

Eine Hypomagnesiämie ist definiert als ein Serum-/Plasma-Mg $\leq 0,75$ mmol Mg/L, suboptimale Konzentrationen liegen bei Konzentrationen $< 0,80$ mmol Mg/L vor.

Im ersten Teil der vorliegenden Studie wurde die verfügbare Literatur unter der Fragestellung analysiert, mit welcher Häufigkeit Magnesium-Stoffwechsel-Störungen bei Diabetes mellitus beschrieben wurden. Als Parameter diente die Höhe des arithmetischen Mittels des Serum-/Plasma-Mg. Von 23 Arbeiten über Typ-1 Diabetes berichten 61 % von Hypomagnesiämien und 28 % über suboptimale Spiegel; von 22 Arbeiten über Typ-2-Diabetes berichten 50 % von Hypomagnesiämien und 35 % von suboptimalen Spiegeln. In nur 10 Studien wurde Mg an insgesamt 335 Patienten supplementiert.

In einer Allgemeinpraxis mit der Zusatzqualifikation „Diabetologe DDG“ wiesen in einem Halbjahr von 116 Diabetikern 17,2 % eine Hypomagnesiämie und 31 % suboptimale Serum-Mg-Konzentrationen auf. Es fanden sich signifikante Beziehungen zwischen Hyperglykämie bzw. HbA_{1c} und Hypomagnesiämie sowie zwischen Hypomagnesiämie und Hypertonie.

Die Hypomagnesiämie stellt folglich einen Risikofaktor bezüglich Spätkomplikationen des Diabetes dar.

Der „Ausschuss Ernährung der Deutschen Diabetes Gesellschaft“ (2000) empfiehlt bezüglich der Ernährung des Diabetikers magnesiumreiche Lebensmittel oder Mg-Supplemente bei Mg-Mangel infolge unzureichender metabolischer Kontrolle oder während der Schwangerschaft. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, kontrollierte Supplementationsstudien durchzuführen.

Summary

Hypomagnesemia is defined as serum/plasma-Mg ≤ 0.75 mmol Mg/L, suboptimal concentrations are < 0.80 mmol Mg/L.

In the first part of the present study the relevant literature was analyzed for the frequency at which disturbed magnesium status has been observed in diabetes mellitus. The arithmetic mean of serum/plasma-Mg served as parameter. Of totally 23 papers on type-1 diabetes 61% reported on hypomagnesemia and 28% of suboptimal levels; of 22 papers on type-2 diabetes 50 % reported on hypomagnesemia and 35 % on suboptimal Mg levels. There were only 10 supplementation studies on totally 335 patients.

In a general practice specialized for diabetes 17.2 % of 116 diabetics exhibited hypomagnesemia and 31 % suboptimal levels. There were significant correlations between hyperglycemia, resp. HbA_{1c} levels, and hypomagnesemia and also between hypomagnesemia and hypertension. Hence hypomagnesemia is a risk factor for diabetic complications.

The EASD-recommendation 2000 for the nutritional management of patients with diabetes mellitus recommends Mg rich food or Mg supplements for Mg-deficient diabetics caused by insufficient metabolic control or by pregnancy. This points to the necessity to conduct controlled supplementation studies.

Einleitung

Die Konzentration des Serum-/Plasma-Mg ist ein wichtiger und aussagekräftiger Parameter im Rahmen der Diagnostik des Magnesiummangels, da eine Hypomagnesiämie beweisend ist für das Vorliegen eines Defizits. Die Messung mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie ist zwar der „Goldstandard“; für die Routinediagnostik sind jedoch photometrische Methoden oder trockenchemische Systeme hinreichend verlässlich (Ryan et

al., 1998; Spätling et al., 2000). Als Referenzintervalle werden 0,75–1,0 (0,95–1,10) mmol Mg/L angegeben (Am. Diabetes Ass., 1992; Institute of Medicine, 1997). Ein Expertengremium der Gesellschaft für Magnesium-Forschung hat vorgeschlagen, eine Hypomagnesiämie bei Konzentrationen $\leq 0,75$ mmol Mg/L anzunehmen und zugleich betont, dass die wünschenswerte Mg-Konzentration höher als 0,75 mmol Mg/L liegt. Die optimale Konzentration ist $> 0,80$ mmol Mg/L (Spätling et al., 2000) wie u.a. umfangreiche Langzeitbeobachtungen während 19 Jahren an rund 12 500 Teilnehmern schließen lassen: hier hatten Personen mit Serum-Mg-Konzentrationen über 0,80 mmol Mg/L ein vergleichsweise um 21–34 % vermindertes Risiko für den Tod durch ischämische Herzerkrankung (Ford, 1999).

Vor diesem Hintergrund erschien es von Interesse, die in der Literatur für Diabetiker mitgeteilten Serum-Mg-Konzentrationen zusammenzustellen und sie – sofern vorhanden – den Werten von Vergleichskollektiven gegenüberzustellen. Hierbei wurde die – von den jeweiligen Autoren gewählte – Unterteilung in Typ-1- und Typ-2-Diabetes beibehalten. Zusätzlich wurden die vom Erstautor der vorliegenden Publikation (Facharzt für Allgemeinmedizin mit der Zusatzqualifikation „Diabetologe DDG“) in einer Allgemeinarztpraxis im ländlichen Raum in den Quartalen 2 und 3 des Jahres 1995 erfassten Daten von Diabetikern ausgewertet und Daten von Patienten ohne Diabetes gegenüber gestellt.

¹ Fachgebiet „Pharmakologie und Toxikologie der Ernährung“, Universität Hohenheim

² Landarztpraxis Dr. de Lenardis, 72525 Münsingen-Buttenhausen

Methodik

Für die Literaturrecherche wurden Originalpublikationen ausgewertet unter Mitbenutzung des Literatordienstes PubMed (Internet); dies bedeutet, dass fast ausschließlich englisch- und deutschsprachige Arbeiten berücksichtigt werden.

Für die Analyse der Patientendaten wurden die im Jahr 1995 betreuten (2. und 3. Quartal) Diabetiker zugrundegelegt, bis auf 2 Ausnahmen Typ 2-Diabetiker. Zum Vergleich wurde eine im Alter und Geschlecht gleich verteilte Gruppe nicht diabetischer Patienten im gleichen Zeitraum aus dem Patiententag ausgesucht. Die Analysen erfolgten in der Ärztlichen Laborgemeinschaft Reutlingen: Glucose und Triglyceride wurden enzymatisch bestimmt, Magnesium mit der Xylidylblau-Methode und HbA_{1c} mittels Kationenaustauschchromatographie. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS für Großrechner VM/ESA der Universität Hohenheim unter Einsatz üblicher Rechenverfahren (Zöfel, 1992).

Ergebnisse

A. Literaturrecherche

In Tabelle 1 sind die bei Typ 1-Diabetikern mitgeteilten mittleren Serum-Mg Spiegel mitgeteilt, die in der Regel eindeutig niedriger liegen als die bei den jeweiligen Vergleichskollektiven gemessenen Konzentrationen. Häufig findet sich eine Beziehung zur Höhe des Blutzuckers und dem Vorliegen – wahrscheinlich auch dem Grad – einer Glucosurie. In Tabelle 2 sind die entsprechenden Daten für Typ 2-Diabetiker zusammengestellt. Auch hier lassen sich unschwer Beziehungen zur Einstellung des Diabetes ableiten. Beziehungen zu Sekundärerkrankungen wie der Retinopathie deuten sich so häufig an wie sie als „nicht vorhanden“ angegeben werden. In Tabelle 3 sind die Häufigkeiten zusammengestellt, mit denen für die Mittelwerte der einzelnen Studien Hypomagnesiämien oder suboptimale Mg-Spiegel bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern be-

Tab. 1: Hypomagnesiämie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes (IDDM)

Diabetiker (n)	Alter (J)	Assoziation mit	Diabetiker mmol Mg/L	Bezugs-kollektiv mmol Mg/L	Erstautor
71	Erw.	Retinopathie	Hypomagnesiämie	–	Mc Nair et al., 1978
118	12,4	Blutzucker, HbA _{1c}	0.74 ± 0.05	Ref. Bereich	Bachem et al., 1980
45	45	Hypermagnesiurie	0.74 ± 0.06	0.84 ± 0.05	Johansson et al., 1981
27	Erw.	normales Muskel-Mg	0.74 ± 0.01 / 0.80 ± 0.02	0.85 ± 0.90	Levin et al., 1981
44	31,6	Korrelation mit BZ, Glucosurie	0.74 ± 0.12	0.84 ± 0.09	Prager et al., 1982
27	Kinder	Dauer des Diabetes	„Hypo“	Kontrolle	Ewald et al., 1983
33	33		0.71 ± 0.02	0.85 ± 0.04	Menzel et al., 1985
303	16,4	8 % Wadenkrämpfe Besserung durch MAH-Supplement	0.75; 25 % < 0.70 0.90 nach Supplem.		Bachem et al., 1986
67	12,9	HbA _{1c}	0.786 ± 0.09	0.872 ± 0.11	Fort et al., 1986
25	Erw.	HbA _{1c} , Muskel-Mg	Hypomagnesiämie	–	Sjögren et al., 1986
60	Erw.	keine Ass. zu Retinopathie	–7.6 %	Kontrolle	Gunn et al., 1987
16	30	vermindertem Muskel-Mg	0.84 ± 0.06	0.78 ± 0.06	Dyckner et al., 1988
16	35	500 mg MgO/3 Wo: kein Effekt auf HbA _{1c} und Plasma-Mg	0.68 ± 0.05	0.78 ± 0.08	Sjögren et al., 1988
220	11,9	Glucosurie	–	–	Ponder et al., 1990
23	9,4		0.67 ± 0.13 0.86 ± 0.05	0.82 ± 0.05	Saggese et al., 1991
45	5–18	60 Tage: 6 mg Mg/kg KG p.o.	–	0.86 ± 0.03	Rohn et al., 1993
20	k. A.	Hypozinkämie	0.72 ± 0.02	Kontrolle	Isbir et al., 1994
11	36	450 Mg (Oxid)/10 Wochen: kein Effekt	0.71 ± 0.04	Referenz	De Leeuw et al., 1997
76	12		0.73 ± 0.81 0.48 ± 0.53	0.78 ± 0.83 0.51 ± 0.56	Husmann et al., 1997
		Ionisiertem Mg ²⁺ p < 0,02			



Tab. 1 (Fortsetzung): Hypomagnesiämie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes (IDDM)

Diabetiker (n)	Alter (J)	Assoziation mit	Diabetiker mmol Mg/L	Bezugs-kollektiv mmol Mg/L	Erstautor
34	< 15	Hypoalbuminämie	0.76 ± 0.05	0.83 ± 0.05	<i>Tuvemo et al., 1997</i>
12	–	erniedr. Ery-Mg!	0.90 ± 0.29	1.04 ± 0.14	<i>Gurlek et al., 1998</i>
55	35	keine Verbesserung von Serum-Mg durch Therapie	0,75–0,78 Mg ²⁺ 0,45–0,48	0,86–0,89	<i>Djurhuus et al., 1999</i>
40	Kinder	Malnutrition ohne Einfluss	0.68 ± 0.06	0.73 ± 0.03	<i>Khan et al., 1999</i>

schieben werden. Es zeigt sich, dass ein optimales Serum-Mg bei Diabetikern nur in 11–15 % der Studien vorlag, wohingegen die Kontrollkollektive diesen Wert in 72 – 82 % der Studien aufweisen. Hieraus folgt, dass Diabetes sehr häufig mit Magnesiummangel assoziiert ist.

B. Eigene Daten

Es wurden 116 Altersdiabetiker einem dem Alter und Geschlecht entsprechenden Kollektiv nicht an Diabetes erkrankter Patienten gegenübergestellt. Aus den in Tabelle 4 zusammengestellten Daten ist ersichtlich, dass die Häufigkeit von Hypomagnesiämien bzw. nicht optimaler Serum-Mg-Konzentrationen bei Diabetikern deutlich, und zwar um den Faktor 5 bzw. 2,6 erhöht ist. Erhöht ist ebenfalls die Häufigkeit von Hypertriglyceridämien (50,9 % gegenüber 36,2 %), von Hypertonien (Faktor 2,2), Polyneuropathien (Faktor 12,6) und erektiler Dysfunktion (Faktor 9).

Klinisch relevante Korrelationen ergaben sich zwischen dem Ausmaß der Hyperglykämie bzw. dem HbA_{1c} und der Ausprägung der Hypomagnesiämie, auch unter Einschluss der Kontrollen (r = -0,13 bzw. r = -2,7); Hoher Blutzucker ist demnach mit niedrigen Serum-Mg assoziiert. Hervorzuheben ist weiterhin die Assoziation von suboptimalem Serum-Mg und der Häufigkeit des Auftretens einer Hypertonie im Gesamtkollektiv. Die Einzeldaten

sind aus Tabelle 5 abzulesen: Die erwarteten Korrelationen lassen sich bestätigen. Die statistisch nicht absicherbaren Korrelationen zwischen Plasma-Mg einerseits und dem Kalium- sowie der Häufigkeit von Polyneuropathien und Herzinfarkten lassen erkennen, wo zukünftiger Forschungsbedarf besteht.

Diskussion

Die vorgestellten Literaturdaten stimmen mit den eigenen Befunden überein und lassen keinen Zweifel daran, dass Diabetes mellitus häufig mit einem Mg-Mangel assoziiert ist. Mögliche Ursachen sind in Tabelle 6 zusammengestellt, am bekanntesten sind die renalen Mg-Verluste sowie die unzureichende alimentäre Mg-Zufuhr. Attraktiv ist die Hypothese, dass Hyperinsulinämie ebenfalls renale Mg-Verluste verursachen kann, wodurch sich günstige Wirkungen von Insulin-Sensitizern auf den Mg-Haushalt erklären lassen könnten.

Überraschend ist die äußerst geringe Anzahl von Supplementationsstudien: es wurden lediglich Ergebnisse gefunden, die an insgesamt 335 Diabetikern erhoben wurden! Berücksichtigt man, dass die Referenzwerte der DGE (2000) für die empfohlene Tageszufuhr für jugendliche und erwachsene Männer 400–350 mg Mg (~ 16,5–14,4

Tab. 2: Hypomagnesiämie bei Typ II-Diabetikern (NIDDM)

Diabetiker (n)	Alter (J)	Assoziation mit	Diabetiker mmol Mg/L	Bezugs-kollektiv mmol Mg/L	Erstautor
582	58	Blutzucker, Glucosurie	0.737 ± 0.071	0.810 ± 0.057	<i>Mather et al., 1979</i>
215	7–70	Hypermagnesiurie	0.743 ± 0.053	0.834 ± 0.053	<i>Mc Nair et al., 1982</i>
39	63	keine Beziehung zu HbA _{1c}	0.753 ± 0.012	0.835 ± 0.008	<i>Prager et al., 1982</i>
109	48,5	Hypermagnesiurie Retinopathie?	0.795 ± 0.065	0.825 ± 0.065	<i>Wada et al., 1983</i>
87	Erw.	Blutzucker		Neutronen-Aktivierungs-Analyse	<i>Yajnik et al., 1984</i>
34	56,5	Ausgleich durch Glipizid, nicht durch Metformin	0.720 ± 0.012	Referenz	<i>Mc Bain et al., 1988</i>
18	Erw.	Assoziation zu HbA _{1c} , Glucosurie	„Hypomagnesiämie“	Referenz	<i>Smith et al., 1988</i>
18	37–73	Hypermagnesiurie Muskel-Mg	0.70 ± 0.08	0.77 ± 0.08	<i>Sjögren et al., 1988</i>
12	52	Impaired insulin response	0.84 ± 0.02	0.88 ± 0.01	<i>Paolisso et al., 1988</i>
68	Erw.	Blutzucker, HbA _{1c}	Hypomagnesiämie	–	<i>Pun et al., 1989</i>



Hypomagnesiämien und suboptimale Plasmamagnesiumkonzentrationen bei Diabetes mellitus

Tab. 2 (Fortsetzung): Hypomagnesiämie bei Typ II-Diabetikern (NIDDM)

Diabetiker (n)	Alter (J)	Assoziation mit	Diabetiker mmol Mg/L	Bezugs-kollektiv mmol Mg/L	Erstautor
82	51	kein Bezug zu Retinopathie	0.789 ± 0.01	0.810 ± 0.01	Erasmus et al., 1989
100	Erw.	Hypomagnesiämie – Retinopathie	Hypomagnesiämie	–	Hatwal et al., 1989
37	74,5	HbA _{1c}	0.82 ± 0.01	0.875 ± 0.05	Corica et al., 1991
50	Erw.	kein Bezug zu HbA _{1c} + Insulin-Therapie	0.79 ± 0.01	0.88 ± 0.01	Schnack et al., 1992
22	60	Ionisiertes Mg ²⁺	0.81 ± 0.05 Mg ²⁺ ; 0.552 ± 0.008	0.86 ± 0.01 0.630 ± 0.008	Resnick et al., 1993
28	Erw.	kein Bezug zu HbA _{1c}	0.67 ± 0.09	0.72 ± 0.07	Crook et al., 1994
197	Erw.		0.790 ± 0.095	0.850 ± 0.070	Lefebvre et al., 1994
11	54	HbA _{1c} gestörte Wirkung von Insulin auf Plasma-Mg	0.79 ± 0.03	0.86 ± 0.02	Alzaid et al., 1995
65	Erw.	Hypermagnesiurie	NS	NS	Chen et al., 1995
371	60 ± 12	keine Korrr. Zu HbA _{1c}	0.790 ± 0.90	0.88 ± 0.08	Eibl et al., 1995
199	Erw.	MgCl ₂ ohne Effekt	0,592	0,74–0,99	Garber. A.J., 1996
1942	45–64	Hypomagnesiämie: bei Typ-2-Diabetes, weiße Patienten!	0,25–0,75	0,80–0,95	Kao et al., 1999

Tab. 3: Häufigkeiten von Hypomagnesiämien (0,75 mmol Mg/L), suboptimalen Mg-Konzentrationen (0,75 bis < 0,80 mmol Mg/L) und optimalen Mg-Konzentrationen (> 0,80 mmolMg/L) bei Typ 1-Diabetikern (n = 1.388) bzw. Typ 2-Diabetikern (n = 4.336)

Zugrundegelegt wurden die arithmetischen Mittelwerte aus 18 bzw. 20 Studien (vergleiche Tab. 1 und 2)

	Typ 1-Diabetiker (%)	Zugehörige Kontroll-Kollektive (%)
Hypomagnesiämie	61	7
Suboptimales Serum-Mg	28	21
Optimales Serum-Mg	11	72

	Typ 2-Diabetiker (%)	Zugehörige Kontroll-Kollektive (%)
Hypomagnesiämie	50	12
Suboptimales Serum-Mg	35	6
Optimales Serum-Mg	15	82

mmol), für Frauen 350–300 mg Mg (~ 14,4–12,3 mmol) betragen, so sind zudem die zur Supplementation eingesetzten Dosen niedrig (siehe Tabelle 7). Schließlich ist die Dauer der Supplementation insgesamt gesehen sehr kurz bzw. zu kurz, legt man eine Auffüllzeit von mindestens 90 Tagen zugrunde (Golf, 1993).

Angesichts der Häufigkeit des Diabetes mellitus bzw. seiner zunehmenden Häufigkeit ist der Erkennung sowie nach Möglichkeit der Elimination von Risikofaktoren größte Aufmerksamkeit zu schenken. Bekannt ist der Begriff des sogenannten „Metabolischen Syndroms“, d. h. gleichzeitiges Auftreten von Adipositas, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und gestörte Glucosetoleranz. Die vorgestellten Daten sollten Anlass dazu sein, die Hypomagnesiämie als zusätzlichen Risikofaktor in diesem Geschehen zu betrachten. Die klinische und epidemiologische Relevanz ist eindeutig (Classen et al., 1994; von Ehrlich, 1997; Smetana, 1997; Wink et al., im Druck); die MAGIC-Studie zum Wirksamkeitsnachweis beim akuten Herzinfarkt ist angelaufen (Antman, 2000). Als Konsequenz ist zu fordern, dass zumindest die von der American Diabetes Association (1993) formulierten Empfehlungen auch im deutschsprachigen Raum beachtet werden, nämlich:

- Bestimmung des Serum-/Plasma-Mg beim Vorliegen von Risikofaktoren für einen Mg-Mangel
- Ausgleich eines nachgewiesenen Defizits durch orale Mg-Supplemente, ggf. einleitend mit parenteralen Mg-Gaben.

In einer Stellungnahme der DNSG der EASD (2000) und des Ausschusses Ernährung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Ernährungsumschau 47 (2000) 182–186) wird dieser Forderung in etwa entsprochen: „... Jedoch können einige insulinbehandelte Diabetiker mit unzureichender Kontrolle oder während der Schwangerschaft einen Magnesiummangel entwickeln, der eine Kompensation, bevorzugt mit Lebensmitteln, die reich an Mg

sind, oder mit Supplementen erfordert.“

Es sei aber ausdrücklich betont, dass hierdurch die allgemein anerkannte Forderung nach optimaler Einstellung des Diabetes mellitus nicht eingeschränkt werden soll.

Literatur

- [1] *Alzaid, A.A.; Dinneen, S.F.; Moyer, T.P.; Rizza, R.A.*: Effects of insulin on plasma magnesium in noninsulin-dependent diabetes mellitus: Evidence for insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **80** (1995) 1376–1381.
- [2] *American Diabetes Association*: Magnesium supplementation in the treatment of diabetes. *Diabetes Care* **15** (1992) 1065–1067.
- [3] *American Diabetes Association Scientific Sessions*: Magnesium deficiency, atherosclerosis, and health care. *Diabetes Care* **18** (1995) 1623–1627.
- [4] *Antman, E.* (chair): Rationale and design of the Magnesium in Coronaries (MAGIC) study: A clinical trial to reevaluate the efficacy of early administration of magnesium in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* **139** (2000) 10–14.
- [5] *Arakawa, K.; Ishihara, T.; Masamichi, A.; Inamasu, M.; Saito, A.; Ikezawa, K.*: Actions of novel antidiabetic thiazolidinedione, T-174, in animal models of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and in cultured muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* **125** (1998) 429–436.
- [6] *Bachem, M.G.; Strobel, B.; Jastram, U.; Janssen, E.-G.; Paschen, K.*: Magnesium und Diabetes. *Mg.-Bull.* **2** (1980) 35–39.
- [7] *Bachem, M.G.; Scheffler, K.; Jastram, U.; Pfeiffer, E.F.*: Effektivität einer peroralen Magnesiumsubstitution bei Typ-1-Diabetikern mit nächtlichen Wadenkrämpfen. *Mg.-Bull.* **8** (1986) 280–283.
- [8] *Bauer, A.; Rob, P.M.*: The possible role of magnesium deficiency in diabetic nephropathy. *Mg.-Bull.* **20** (1998) 15–17.
- [9] *Chen, M.D.; Lin, P.Y.; Tsou, C.T.; Wang, J.J.; Lin, W.H.*: Selected metals status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.* **50** (1995) 119–124.
- [10] *Classen, H.G.; Speich, M.; Schimatschek, H.F.; Rattanatarayom, W.*: Functional role of magnesium in vivo. In: *Golf, S.; Dralle, D.; Vecchiet, L.* (eds.): *Magnesium 1993*. John Libbey & Company Ltd. London (1994) 13–30.
- [11] *Corica, F.; Giacobbe, M.S.; Buemi, M.; Allegra, A.; Cristiano, F.; Cucinotta, D.; Ceruso, D.*: Serum fructosamine and magnesium in the metabolic control of elderly diabetics. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2** (1991) 247–250.
- [12] *Corica, F.; Allegra, A.; Di Benedetto, A.; Giacobbe, M.S.; Romano, G.; Cucinotta, D.; Buemi, M.; Ceruso, D.*: Effects of oral magnesium supplementation on plasma lipid concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Mag. Res.* **7** (1994) 43–47.

Tab. 4: Demographische und klinisch-biochemische Daten

	Diabetiker	Kontrollen
Anzahl	116	116
Alter (J)	67 (17–92)	68 (25–92)
Frauen: Männer	64 : 52	63 : 53
Serum-Mg (mmol Mg/L)	0,84 (0,58–1,06)	0,89 (0,64–1,10)
Mg 0,75 (%)	17,2 %	3,4 %
Mg , 0,80 (%)	31,0 %	12,1 %
S-Glucose (mmol/L)	8,6 (4,0–21,8)	5,2 (3,2 – 9,7)
HbA _{1c} (g/dL)	7,3 (4,1–19,3)	n. b.
Triglyceride (mmol/L)	1,77 (0,54–9,52)	1,30 (0,50–4,10)
1,71 mmol/L	50,9 %	36,2 %
Hypertonie	69 %	31 %
Polyneuropathie	88 %	7 %
Erektile Dysfunktionen	25 %	2,8 %

Tab. 5: Klinisch relevante Korrelationen (vgl. Tab. 4)

A. Diabetiker (n = 116)		
Hyperglykämie – Hypomagnesiämie:	r = -0,13,	p < 0,05
Hyperglykämie – Hypertriglyceridämie:	r = 0,38,	p < 0,001
Hyperglykämie – HbA _{1c} :	r = 0,66,	p < 0,001
B. Diabetiker plus Kontrollen (n = 132)		
Hyperglykämie – Hypomagnesiämie:	r = -2,7,	p < 0,001
Plasma-Mg – Plasma-K:	r = 0,13,	p < 0,05
Hyperglykämie – Hypertriglyceridämie	r = 0,37,	p < 0,01
Subopt. Plasma-Mg – Hypertonie (%):		p < 0,05
Subopt. Plasma-Mg – Polyneuropathie (%):		p < 0,07 (ns)
Subopt. Plasma-Mg – Herzinfarkt (%):		p < 0,07 (ns)

- [13] *Crook, M.; Couchman, S.; Tutt, P.; Amiel, S.; Swaminathan, R.*: Erythrocyte, plasma total, ultrafiltrable and platelet magnesium in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res.* **27** (1994) 73–79.
- [14] *Djurhuus, M.S.; Skott, P.; Hother-Nielsen, O.; Klitgaard, N.A.; Beck-Nielsen, H.*: Insulin increases renal magnesium excretion: a possible cause of magnesium depletion in hyperinsulinaemic status. *Diabetes Med.* **12** (1995) 664–669.
- [15] *Djurhuus, M.S.; Henriksen, J.E.; Kitgaard, N.A.H.; Blaabjerg, O.; Thye-Ronn, P.; Aluwa, B.M.; Aluwa, B.T.; Beck-Nielsen, H.*: Effect of moderate improvement in metabolic control on magnesium and lipid concentrations in patients with type-1 diabetes. *Diabetes Care* **22** (1999) 546–554.
- [16] *Durlach, J.*: *Magnesium in Clinical Practice*. J. Libbey, London – Paris 1988.
- [17] *Dyckner, T.; Hägg, E.; Lithner, F.; Nyhlin, H.; Wester, P.O.*: Muscle magnesium and capillary basement membrane thickness in diabetes mellitus. *Diabete et Metabolisme (Paris)* **14** (1988) 619–622.
- [18] *Eibl, N.; Scherthaner, G.*: Klinische Relevanz der Hypomagnesiämie beim Typ-2 Diabetes mellitus. *J. Miner. Stoffwechs.* **2** (1995) 14–21.
- [19] *Eibl, N.; Kopp, H.P.; Nowak, H.R.*: Hypomagnesuria in type 2 diabetes: effects of a 3 month replacement therapy. *Diabetes Care* **18** (1995) 188–192.
- [20] *Erasmus, R.T.; Oukoga, A.O.; Alanamu, R.A.; Adewoye, H.O.; Bojuwoye, B.*: Plasma magnesium and retinopathy in black African diabetics. *Trop. Geogr. Med.* **41** (1989) 234–237.
- [21] *Ewald, U.; Gebre-Medhin, M.; Tivemo, T.*: Hypomagnesemia in diabetic children. *Acta Paediatr. Scand.* **72** (1983) 367–371.
- [22] *Ford, E.S.*: Serum magnesium and ischaemic heart disease: findings from a national sample of US adults. *International J. Epidemiol.* **28** (1999) 645–651.

Tab. 6: (Mögliche) Ursachen der Hypomagnesiämie bei Diabetes mellitus

Seelig, 1980; Paschen et al., 1981; Ratzmann, 1985; Durlach, 1988; Lasserre et al., 1991; Bauer et al., 1998; Am. Diab. Ass., 1992 u. 1995

Renale Verluste („Renal wasting“)

Polyurie, Glucosurie, Ketoacidose
Hemmung der tubulären Mg-Reabsorption durch Insulin¹⁾
Erhöhte Angiotensin – induzierte Aldosteron – Synthese²⁾
Arzneimittel, z. B. Diuretika

Verminderte enterale Resorption

Ungünstige Nahrungsauswahl
Verkürzte Passagezeit, z. B. infolge Diarrhoe

Periphere Insulin-Resistenz³⁾

Hyperinsulinämie, siehe¹⁾
Ausgleich einer Hypomagnesiämie durch den Insulin-Sensitizer Pioglitazon⁴⁾

Erhöhte Catecholamin – Spiegel bei Hyperglykämie⁵⁾

Erhöhung von Mg-Verlusten

¹⁾ Djurhuus et al., 1995

²⁾ Nadler et al., 1993

³⁾ Resnick et al., 1988; Paolisso et al., 1988

⁴⁾ Arakawa et al., 1998

⁵⁾ de Leeuw et al., 1997

Tab. 7: Orale Mg-Supplementation bei Diabetikern

Diabetiker, Typ	Mg-Dosis/ Tag	Dauer der Supplementation	Effekt auf Serum-Mg	Beurteilung	Erstautor
24, Typ 1	5 mg/kg KG	2–3 Wo	+ 0,9 mmol/L	++	Bachem et al., 1986
16, Typ 1	8,5 mmol	21 Wo	temp. Anstieg	+	Sjögren et al., 1988
8, Typ 2	12,5 mmol	4 Wo	+ 0.5 mmol /L	+	Paolisso et al., 1989
23, Typ 1	6 mg/kg KG	60 Tage	+ 0.2 mmol /L	+	Saggese et al., 1991
26, Typ 2	16,2 mmol	4 Wo	+ 0,04 mmol/L (NS)	(+)	Corica et al., 1994
9, Typ 2	15,8 mmol	4 Wo	+, verb. Insulin-Sens.	++	Paolisso et al., 1994
40, Typ 2	30 mmol	24 Wo	Passagerer Anstieg	(+)	Eibl et al., 1995
50, Typ 2	15 mmol	12 Wo	+ 0,04	(+)	De Valk et al., 1998
11, Typ 2	450 mg	10 Wo	Passagerer Anstieg	(+)	De Leeuw et al., 1997
128, Typ 2	21-40 mmol	30 Tage	40 mmol sind effekt.	+	Lima et al., 1998

Wirkung: ++: gut +: schwach (+): zweifelhaft

[23] Fort, P.; Lifshitz, F.: Magnesium status in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Nutr.* **5** (1986) 69–78.

[24] Garber, A.J.: Magnesium utilisation survey in selected patients with diabetes. *Clin. Ther.* **18** (1996) 285–294.

[25] Garland, H.O.: New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. *Mag. Res.* **5** (1992) 193–202.

[26] Golf, S.W.: Biochemistry of magnesium in man. In: *Golf, S. W.; Dralle, D.; Vecchiet, L.* (eds) *Magnesium 1993*. J. Libbey, London (1994) 31–41.

[27] Gunn, I.R.; Burns, E.: Plasma ultrafilterable magnesium in insulin dependent diabetes. *J. Clin. Pathol.* **40** (1987) 294–297.

[28] Gurlek, A.; Bayraktar, M.; Ozaltin, N.: Intracellular magnesium depletion relates to increased urinary magnesium loss in type-1 diabetes. *Hormon Metab. Res.* **30** (1998) 99–102.

[29] Haiwal, A.; Gujral, A.S.; Bhatia, R.P.; Agrawal, J.K.; Bajpai, H.S.: Association of hypomagnesemia with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol. (Copenh)* **67** (1989) 714–716.

[30] Husmann, M.J.; Fuchs, P.; Truttmann, A. C.; Laux-End, R.; Mullis, P.E.; Peheim, E.; Bianchetti, M.G.: Extracellular magnesium depletion in pediatric patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Miner. Electrolyte Metab.* **23** (1997) 121–124.

[31] *Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes (DRI) for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. National Academy Press, Washington D.C. 1997, pp. 201–203.

[32] Isbir, T.; Taylor, A.; Isbir, M.: Zinc, copper and magnesium status in insulin-dependent diabetes. *Diab. Res.* **26** (1994) 41–45.

[33] Johansson, G.; Danielson, B.G.; Ljunghall, S.; Wibell, L.: Evidence for a disturbed magnesium metabolism in diabetes mellitus. *Mg-Bull* **2** (1981) 178–180.

[34] Kao, W.H.L.; Folsom, A.R.; Nieto, F.J.; Mo, J.-P.; Watson, R.L.; Brancati, F.L.: Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus. The ARIC-Study. *Arch. Intern. Med.* **159** (1999) 2151–2159.

[35] Khan, L.A.; Alam, A.M.; Goswami, A.L.; Hassan, Z.; Sattar, S.; Banik, N.G.; Khan, A.K.: Serum and urinary magnesium in young diabetic subjects in Bangladesh. *Am. J. Clin. Nutr.* **69** (1999) 70–73.

[36] Lasserre, B.; Theubert, M.-P.; Spoerri, M.; Luccarini, Y.: Marginal magnesium deficiency. In: *Lasserre, B.; Durlach, J.* (eds): *Magnesium – A relevant ion*. J. Libbey, London 1991, pp. 59–73.

[37] De Leeuw, I.; Engelen, W.; Vertommen, J.; Nonnemann, L.: Effects of intensive i.v. + oral magnesium supplementation on circulating ion levels, lipid parameters and metabolic control in Mg-depleted insulin-dependent patients (IDDM). *Mag. Res.* **10** (1997) 135–141.

[38] Lefebvre, P.J.; Paolisso, G.; Scheen, A.J.: Magnésium et métabolisme glucidique. *Thérapie* **49** (1994) 1–7.

- [39] Levin, G. E.; Mather, H. M.; Pilkington, T. R. E.: Tissue magnesium status in diabetes mellitus. *Diabetologia* **21** (1981) 131–134.
- [40] Lima, M.; Cruz, T.; Pousada, J.C.; Rodrigues, L.E.; Barbosa, K.; Cangucu, V.: The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **21** (1989) 682–686.
- [41] Mather, H.M.; Levin, G.E.: Magnesium status in diabetes. *Lancet* **I** (1979) 924.
- [42] Mather, H.M.; Nisbet, J.A.; Burton, G.H.; Poston, G. J.; Bland, J. M.; Bailey, P. A.; Pilkington, T. R. E.: Hypomagnesaemia in diabetes. *Clinica Chimica Acta* **95** (1979) 235–242.
- [43] Mather, H.M.; Levin, G.E.; Nisbet, J.: Hypomagnesaemia and ischemic heart disease in diabetes. *Diab. Care* **5** (1982) 452–455.
- [44] Mc Bain, A.M.; Brown, I.R.F.; Menzies, D. G.; Campbell, I.W.: Effects of improved glycaemic control on calcium and magnesium homeostasis in type II diabetes. *J. Clin. Pathol.* **41** (1988) 933–935.
- [45] Mc Nair, P.; Christiansen, S.; Madsbad, S.; Lauritzen, E.; Faber, O.; Binder, C.; Transbol, I.: Hypomagnesaemia, a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes* **27** (1978) 1075–1077.
- [46] Mc Nair, P.; Madsbad, S.; Christiansen, C.; Christensen, M.S.; Faber, O.; Binder, C.; Transbol, I.: Bone loss in diabetes: effects of metabolic state. *Diabetologia* **17** (1979) 283–286.
- [47] Mc Nair, P.; Christensen, M.S.; Christiansen, C.; Madsbad, S.; Transbol, I.B.: Renal hypomagnesaemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *Eur. J. Clin. Inv.* **12** (1982) 81–85.
- [48] Menzel, R.; Pusch, H.; Ratzmann, G.W.; Besch, W.; Förster, F.; Albrecht, G.; Ruhnke, R.: Serum magnesium in insulin-dependent diabetes and healthy subjects in relation to insulin secretion and glycemia during glucose-glucagon test. *Exp. Clin. Endocrinol.* **85** (1985) 81–88.
- [49] Nadler, J.L.; Buchanan, T.; Natarajan, R.; Antonipillai, I.; Bergman, R.; Rude, R.: Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension* **21** (1993) 1024–1029.
- [50] Paolisso, G.; Sgambato, S.; Guigliano, D.; Torella, R.; Varicchio, M.; Scheen, A.J.; D'Onofrio, F.; Lefebvre, P.J.: Impaired insulin-induced erythrocyte magnesium accumulation is correlated to impaired insulin-mediated glucose disposal in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* **31** (1988) 91–915.
- [51] Paolisso, G.; Sgambato, G.; Pizzi, G.; Pussariello, N.; Varricchio, M.; D'Onofrio, F.: Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. *Diabetes Care* **12** (1989) 265–269.
- [52] Paolisso, G.; Sheen, A.; Cozzolino, D.; Di Maro, G.; Varricchio, M.; D'Onofrio, F.; Lefebvre, P.J.: Changes in glucose turnover parameters and improvement of glucose oxidation after 4-week magnesium administration in elderly noninsulin-dependent (type II) diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **78** (1994) 1510–1514.
- [53] Paolisso, G.; Barbagallo, M.: Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance. *Am. J. Hypertension* **10** (1997) 346–355.
- [54] Paschen, K.; Bachem, M.G.; Strobel, B.: Magnesiumstoffwechsel beim Diabetes mellitus (Review). *Mg.-Bull.* **3** (Suppl.) (1981) 307–313.
- [55] Ponder, S.W.; Brouhard, B.H.; Travis, L.B.: Hyperphosphaturia and hypermagnesuria in children with IDDM. *Diabetes Care* **13** (1990) 437–441.
- [56] Prager, R.; Scherthaner, G.; Kastner, G.; Mühlhauser, I.; Meisinger, V.: Hypomagnesiämie bei Diabetes mellitus. Korrelationsanalysen mit Stoffwechselkontrollgrad, Lipidstatus und Thrombozytenfunktion. *Akt. Endokr. Stoffw.* **3** (1982) 140–143.
- [57] Pun, K.K.; Ho, P.W.: Subclinical hyponatremia, hypokalemia and hypomagnesemia in patients with poorly controlled diabetes mellitus. *Diab. Res. Clin. Pract.* **18** (1989) 163–167.
- [58] Ratzmann, G.: On the insulin effect on the magnesium homeostasis. *Exp. Clin. Endocrinol.* **86** (1985) 141–145.
- [59] Resnick, L.M.; Gupta, R.K.; Gruenspan, H.; Laragh, J.H.: Intracellular free magnesium in hypertension: relation to peripheral insulin resistance. *J. Hypertension* **6** (Suppl. 4) (1988) 199–201.
- [60] Resnick, L.M.; Altura, B.T.; Gupta, R.K.; Laragh, J.H.; Alderman, M.H.; Altura, B.M.: Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* **36** (1993) 767–770.
- [61] Rohn, R.D.; Pleban, P.; Jenkins, L.L.: Magnesium, zinc and copper in plasma and blood cellular components in children with IDDM. *Clin. Chim. Acta* **215** (1993) 21–28.
- [62] Ryan, M.F.; Barbour, H.: Magnesium measurement in routine clinical practice. *Ann. Clin. Biochem.* **35** (1998) 449–459.
- [63] Saggese, G.; Federico, G.; Bertelloni, S.; Baroncelli, G.I.; Calisti, S.: Hypomagnesemia and the parathyroid hormone – vitamin D endocrine system in children with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of magnesium administration. *J. Pediatr.* **118** (1991) 220–225.
- [64] Schnack, C.; Bauer, I.; Pregant, P.; Hopmeier, P.; Scherthaner, G.: Hypomagnesemia in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is not corrected by improvement of long-term metabolic control. *Diabetologia* **35** (1992) 77–79.
- [65] Seelig, M.S.: Magnesium Deficiency in the Pathogenesis of Disease. Plenum Med. Book Comp., New York – London 1980.
- [66] Sjögren, A.; Floren, C.H.; Nilsson, A.: Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. *Diabetes* **35** (1986) 459–463.
- [67] Sjögren, A.; Floren, C.H.; Nilsson, A.: Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* **224** (1988) 461–465.
- [68] Sjögren, A.; Floren, C.H.; Nilsson, A.: Oral administration of magnesium hydroxide to subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effects on magnesium and potassium levels and on insulin requirements. *Magnesium* **7** (1988) 117–122.
- [68] Smetana, R.: Cardiovascular medicine – the importance of magnesium in coronary artery disease and acute myocardial infarction. In: Smetana, R. (Ed): *Advances in Magnesium Research: Magnesium in Cardiology*. J. Libbey, London 1997, pp. 5–11.
- [67] Smith, R.G.; Heise, C.C.; King, J.C.; Costa, F.M.; Kitzmiller, J.L.: Serum and urinary magnesium, calcium and copper levels in insulin-dependent diabetic women. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* **2** (1988) 239–243.
- [69] Spätling, L.; Classen, H.G.; Külpmann, W.R.; Manz, F.; Rob, P.M.; Schimatschek, H.F.; Vierling, W.; Vormann, J.; Weigert, A.; Wink, K.: Diagnostik des Magnesiummangels. *MMW – Fortschritte der Medizin*.
- [70] Tuvemo, T.; Ewald, U.; Kobbah, M.; Proos, L.A.: Serum magnesium and protein concentrations during the first five years of insulin-dependent diabetes in children. *Acta Paediatr. Suppl.* **418** (1997) 7–10.
- [71] de Valk, H.W.; Verkaarik, H.J.; Geerdink, R. A.; Struyvenberg, A.: Oral magnesium supplementation in insulin-requiring type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* **15** (1998) 503–507.
- [72] von Ehrlich, B.: Magnesiummangelsyndrom in der internistischen Praxis. *Mg.-Bull.* **19** (1997) 29–30.
- [73] von Ehrlich, B.: Clinical significance of magnesium in diabetes mellitus: update 1997. *Mg.-Bull.* **19** (1997) 126.
- [74] Wada, M.; Fujii, S.; Takemura, T.; Seki, J.; Akai, T.: Magnesium levels and diabetic retinopathy. *Mg.-Bull.* **5** (1983) 12–14.
- [75] Wink, K.; Classen, H.G.: Inwieweit können Beobachtungsstudien und unkontrollierte Studien im Vergleich mit den Ergebnissen kontrollierter Studien zur Therapieentscheidung mit Magnesium bei der Prävention und Therapie kardiovaskulärer Krankheiten beitragen? *Internist. Praxis: im Druck*.
- [76] Yajnik, C.S.; Smith, R.F.; Hockaday, T.D.; Ward, N.I.: Fasting plasma magnesium concentrations and glucose disposal in diabetes. *Br. Med. J.* **288** (1984) 1032–1034.
- [77] Zöfel, P.: *Statistik in der Praxis*. 3. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart – Jena 1992.

Korrespondenz an:
Dr. Manfred de Lenardis
Zwiefalter Str. 18
D-72525 Münsingen-Buttenhausen