

Magnesiumstoffwechsel beim Diabetes mellitus (Review)

Von K. Paschen, M. G. Bachem und B. Strobel

Aus dem Zentrallaboratorium und der Blutbank [Chefarzt: Prof. Dr. K. Paschen] des Städtischen Krankenhauses, D-6750 Kaiserslautern 1

Zusammenfassung

In dieser Übersicht wird ausführlich die derzeit bekannte Literatur über die Zusammenhänge zwischen Magnesiumstoffwechsel und Diabetes mellitus besprochen.

Nach einer kurzen Einführung in die Biochemie des Magnesiumstoffwechsels wird auf die speziellen Zusammenhänge zwischen Magnesium und Diabetes mit dekompenzierter und kompensierter Stoffwechsellage sowie auf den Einfluß des Diabetes-Typs, der Therapieform, der Qualität der Stoffwechseleinstellung und der Schwangerschaft eingegangen.

Neben den Veränderungen des Magnesiums im Serum werden auch die Magnesium-Konzentrationen in Erythrozyten, Leukozyten und im Knochen sowie die Ursachen des Magnesiummangels berücksichtigt.

Abschließend werden Auswirkungen des Magnesiummangels auf diabetische Folgekrankheiten diskutiert.

Aus den dargestellten Befunden ergibt sich, daß dem Magnesiumstoffwechsel bei Diabetikern in Diagnose und Therapie erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte.

Summary

This review takes into account all recently known literature of magnesium metabolism and diabetes mellitus. After a short introduction to the biochemistry of magnesium metabolism the relation between magnesium and diabetes under good and bad control, as well as the influence of type of diabetes and therapy, are discussed extensively.

The following topics are discussed in detail:

- the influence of good and bad control to plasma magnesium
- the types of diabetes and kind of therapy
- the magnesium concentration in plasma, erythrocytes, leucocytes and bone
- the cause of magnesium depletion in diabetes
- the effects of low magnesium to sequelae of diabetes.

To avoid the negative short and long term effects of magnesium depletion, it should be necessary to give more attention to magnesium in diabetics.

Résumé

Dans cette revue nous discutons en détail de la littérature connue à l'heure actuelle sur les rapports entre le métabolisme du magnésium et le diabète sucré.

Après une courte introduction au métabolisme du magnésium, nous abordons les rapports spéciaux entre le magnésium et le diabète avec état métabolique compensé et décompensé ainsi que l'influence du type de diabète, la forme du traitement, la qualité de l'adaptation métabolique et la grossesse.

Outre les modifications du magnésium dans le serum, nous prenons aussi en considération les concentrations du magnésium dans les érythrocytes, les leucocytes et dans l'os ainsi que les causes du déficit magnésique.

Ensuite nous discutons des effets du déficit magnésique sur les affections diabétiques consécutives.

D'après les constatations présentées, il apparaît qu'une attention renforcée doit être accordée au métabolisme du magnésium chez les diabétiques dans le diagnostic et le traitement.

Einleitung

Der Diabetes mellitus ist eine der häufigsten und am weitest verbreiteten Stoffwechselerkrankungen unserer Zeit. Definiert wird der primäre Diabetes mellitus als eine genetisch determinierte endokrine Erkrankung, die charakterisiert ist durch Störungen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels und die durch einen absoluten oder relativen Mangel an Insulin verursacht wird. Neben der genetischen Determination scheinen einige Virusinfektionen, Autoimmunreaktionen, Streß, Schwangerschaft sowie Ernährungsgewohnheiten, die zu Fettsucht führen, manifestationsfördernde Faktoren des Diabetes zu sein. Die Leitsymptome der diabetischen Stoffwechsellage sind die Hyperglykämie und als deren Folge die Glukosurie. Durch die hohe Glukose-Konzentration in Primärharn wird nicht nur die Nierenschwelle überschritten, so daß die Glukose im Urin erscheint, sondern über die osmotische Diurese gehen dadurch dem Organismus auch Elektrolyte verloren. Aus diesem Grunde werden beim Diabetiker nicht nur Veränderungen bzw. Störungen im Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel, sondern auch im Elektrolytstoffwechsel beobachtet. Im folgenden sollen insbesondere die Zusammenhänge zwischen dem Magnesium und dem Diabetes mellitus näher betrachtet werden.

Magnesium-Verteilung

Der gesamte Körperbestand an Magnesium liegt zwischen 20 und 25 g [38]. Annähernd die Hälfte davon findet sich im Skelett [23]. Vom Rest sind etwa 95% im intrazellulären Raum lokalisiert [23]. Nur etwa 0,3% des gesamten Magnesium-Bestandes befindet sich im Serum [80]. Obwohl sich das Magnesium in einem Äquilibrium zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Raum befindet und der Plasma-Magnesium-Spiegel durch empfindliche homöostatische Mechanismen konstant gehalten wird [84], d. h. im Mangel aus dem intrazellulären Raum mobilisiert wird, stellt die Plasma-Magnesium-Konzentration kein verlässliches Maß des zellulären Bestandes und des Magnesium-Versorgungsgrades dar [20, 29, 85]. Auch die erythrozytäre und leukozytäre Magnesium-Konzentration als Maß für die intrazelluläre Magnesium-Versorgung sollte mit Vorsicht beurteilt werden.

Biochemische Funktion

Das Magnesium ist nach dem Kalium das nächstwich-

tigste intrazelluläre Kation. Es aktiviert über 300 Enzymsysteme, insbesondere alle phosphatübertragenden Reaktionen. Das Magnesium erfüllt wichtige Funktionen in der Energiebereitstellung sowie der Permeabilität intrazellulärer Strukturen und der Zellmembran. Eine zentrale Bedeutung hat das Magnesium in der neuromuskulären Erregbarkeit.

Zahlreiche anabole als auch katabole Reaktionen werden durch das Magnesium katalysiert. Das bei vielen dieser Reaktionen essentiell benötigte ATP kann ohne Magnesium nicht zur Wirkung kommen.

Trotz der zentralen Bedeutung des Magnesiums im Intermediärstoffwechsel, kommen eindeutig nur auf einen Magnesium-Mangel zurückführbare Erkrankungen selten vor. Jedoch weisen eine Reihe von Symptomen auf einen bestehenden oder latenten Magnesium-Mangel hin.

Magnesium-Mangel

Ein Magnesium-Mangel führt beim Menschen zu neuromuskulären Störungen im Sinne einer Übererregbarkeit wie z. B. bei Tetanie, generalisierten als auch fokalen Krämpfen, Ataxie, Vertigo, Muskelschwäche und Tremor. Darüber hinaus sind auch psychische Störungen wie Depression und Irritabilität häufig mit einem Magnesium-Mangel assoziiert [84]. Die Magnesium-Mangel-Tetanie kann gelegentlich auch isoliert ohne Veränderung anderer meßbarer Elektrolyte oder des Säure-Basen-Status auftreten. In der Mehrzahl der Fälle weisen Patienten mit Symptomen eines Magnesium-Mangels Serumkonzentrationen unter 0,5 mmol/l auf [84]. Meistens sind jedoch die Faktoren, die zu einer Magnesium-Mangel-Tetanie führen sehr komplex, und es scheint so, daß weder die Serum-Magnesium-Konzentration noch die Serum-Calcium-Konzentration oder das Verhältnis beider zueinander verlässliche Parameter für die Ausbildung einer Tetanie darstellen.

Einige der oben genannten Symptome eines Magnesium-Mangels werden auch bei Diabetikern hin und wieder beobachtet. Dies könnte zu der Hypothese führen, daß diese Symptome primär nicht durch den Diabetes, sondern durch die den Diabetes begleitenden Veränderungen im Magnesium-Stoffwechsel hervorgerufen werden. So wurden kürzlich von *Jain* und Mitarbeitern [40] bei Diabetikern sogenannte spezifische, magnesiumbedingte Symptome von unspezifischen unterschieden. Zu den ersten sollen Depressionen, Irritabilität, Tremor und Muskelschwäche, zu den zweiten Somnolenz, Muskelfaszikulationen und unklare abdominelle Schmerzen gehören [40]. Auch konnte in der gleichen Studie gezeigt werden, daß diabetische Patienten mit den geschilderten Symptomen deutlich niedrigere Serum-Magnesium-Spiegel aufwiesen, als Diabetiker ohne dieses Symptome.

Unter den zahlreichen Erkrankungen, die mit einer Hypomagnesiämie einhergehen können, wurde als häufigstes der Diabetes mellitus genannt. Dies konn-

ten *Jackson* und Mitarbeiter [39] eindrucksvoll in einer groß angelegten Studie an über 5000 Patienten zeigen.

Diabetische Ketoazidose

Erste Arbeiten über den Magnesium-Stoffwechsel bei Diabetes mellitus gehen bis in die 30er Jahre zurück [5]. Sie beschränken sich in erster Linie auf Zusammenhänge zwischen Serum-Magnesium-Spiegel und diabetische Ketoazidose. So wurden von zahlreichen Arbeitsgruppen eine negative Magnesium-Bilanz während der diabetischen Ketoazidose sowie erniedrigte Serum-Magnesium-Spiegel unter der Initialtherapie der Ketoazidose beobachtet [3, 4, 17, 18, 20, 41, 47, 55 – 58, 62, 68, 84, 87]. Die verschiedenen Arbeiten lassen folgenden typischen Verlauf erkennen:

Vor Beginn der spezifischen Therapie der diabetischen Ketoazidose liegen die Serum-Magnesium-Werte entsprechend den Kalium-Werten im oberen Normbereich oder sogar darüber, obwohl die Patienten zu diesem Zeitpunkt schon erhebliche Elektrolytmengen durch osmotische Diurese über die Niere verloren haben. Unter der spezifischen Therapie mit Insulin und massiver Flüssigkeitszufuhr fällt die Serum-Magnesium-Konzentration drastisch ab, so daß sich bei einem Großteil der Patienten eine eindeutige Hypomagnesiämie entwickelt. Nach *Butler* [18] können dem Organismus bei der diabetischen Ketoazidose bis 2% des gesamten Magnesium-Körperbestandes über die Niere verlorengehen. So wurden auch schwerste Komplikationen beobachtet, die dem Magnesium-Mangel zugeschrieben werden [20, 62]. *Mc Mullen* [62] beschreibt z. B. den Fall einer jüngeren Patientin, bei der unter der Therapie der diabetischen Ketoazidose das Serum-Magnesium bis auf 0,3 mmol/l abfiel und daraufhin Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand auftraten. Erst nach i.v. Gabe von 60 mmol Magnesium als Sulfat konnten diese Komplikationen beseitigt werden. In einer anderen Studie entwickelte sich eine massive Hypomagnesiämie aufgrund einer Phosphatüberladung während der Therapie der Ketoazidose [86]. In dieser Studie wurde das Kalium allein als Phosphat substituiert und nicht in einer Kombination von KCL und K_3PO_4 , was sicherer sein soll [86].

Die Mitteilungen in der Literatur deuten darauf hin, daß die früher übliche massive bolusartige Verabreichung von Insulin zu Beginn der Therapie mit besonders hohem Risiko behaftet war. Nicht nur die Gefahr von Hypoglykämien, Hypophosphatämien, Hypokaliämien, Laktazidosen und einem ausgeprägten Dysäquilibrationssyndrom mit möglicher Vertiefung des zerebralen Komas, sondern auch von Hypomagnesiämien ist hierbei besonders groß. Mit der heute üblichen „low-dose“ Insulintherapie, die viel ungefährlicher und therapeutisch effektiver ist, können diese Komplikationen deutlich vermindert werden [44, 45, 48]. Dennoch wird heute empfohlen, auch unter der „low-dose“ Insulintherapie in der Behandlung der dia-

betischen Ketoazidose nicht nur die Flüssigkeit, das Kalium und Phosphat, sondern auch das Magnesium zu substituieren. Dies geschieht am besten in Form von $\frac{1}{2}$ -isotoner NaCl-Lösung, der die Elektrolyte Kalium, Phosphat und Magnesium entsprechend dem Bedarf zugesetzt werden. Je nach Bedarf können dabei 0,5 – 2 mmol/l Magnesium notwendig werden. In der Behandlung der schweren diabetischen Ketoazidose hat sich in Studien einer Wiener Arbeitsgruppe [44, 45] die Elektrolytlösung folgender Zusammensetzung als am günstigsten erwiesen:

90 mmol Natrium, 65 mmol Chlorid, 25 mmol Kalium, 10 mmol Phosphat, 0,5 mmol Calcium, 1 mmol Magnesium und 40 mmol Azetat.

Bei schweren nicht ketotischen diabetischen Stoffwechselstörungen sollte eine $\frac{1}{2}$ -isotone NaCl-Lösung, der die Elektrolyte Kalium, Phosphat und Magnesium entsprechend dem Bedarf zugesetzt werden, intravenös verabreicht werden [44, 45]. Durch dieses Regime ist es möglich, bei langsamer Senkung der Blutglukose (low-dose Insulin) die extra- und intrazelluläre Rehydratation der Patienten ohne Gefahr eines Hirnödems sowie von Hypokaliämien, Hypophosphatämien und Hypomagnesiämien durchzuführen.

Hypomagnesiämie ohne Ketoazidose

Die Angaben über das Serum-Magnesium bei Diabetikern ohne Ketoazidose sind widersprüchlich. So wird von einigen Autoren über erhöhte [11], von anderen über normale [79] oder sogar deutlich erniedrigte [7, 40, 43, 59, 60, 72] Serum-Magnesium-Spiegel berichtet. Diese Widersprüche dürften sicherlich zu einem erheblichen Teil auf eine unzulängliche Analysemethodik zurückzuführen sein. Erst in den letzten Jahren, mit der Einführung der AAS, einem hochempfindlichen spezifischen und präzisen Analyseverfahren, mehren sich die Berichte über erniedrigte Serum-Magnesium-Spiegel bei diabetischen Patienten mit kompensierter Stoffwechselleage. In Tabelle 1 sind derartige Befunde zusammengestellt.

| n | Typ | Serum-Magnesium mmol/l | | | | |
|-----|--------------|------------------------|------|-----------------|-----------|------|
| | | Diabetiker | | Kontrolle | Literatur | |
| | | $\bar{x} \pm s$ | | $\bar{x} \pm s$ | | |
| 118 | Juv. Typ I | 0,74 | 0,05 | 0,86 | 0,08 | [7] |
| 50 | unselektiert | 0,75 | 0,09 | 0,85 | 0,11 | [40] |
| 582 | unselektiert | 0,74 | 0,07 | 0,81 | 0,06 | [60] |
| 44 | Typ I | 0,74 | 0,09 | 0,83 | 0,05 | [72] |
| 39 | Typ II | 0,75 | 0,09 | 0,83 | 0,05 | [72] |

Tab. 1: Serum-Magnesium-Konzentration von Diabetikern im Vergleich zu stoffwechselgesunden Kontrollen.

Erstaunlich ist die Übereinstimmung der gefundenen Mittelwerte in den Studien der verschiedenen Arbeitsgruppen. Auch in Tierversuchen ergab sich der gleiche Befund, nämlich signifikant niedrigere Serum-Magne-

sium-Werte bei den diabetischen Tieren im Vergleich zu gesunden [62, 76]. In mehreren Studien an diabetischen Ratten fiel das Serum-Magnesium als auch das Serum-Kalium nach wenigen Tagen Insulintherapie deutlich ab [14, 15, 36, 37]. Die Häufigkeit derartigen Hypomagnesiämien bei diabetischen Patienten ohne Begleiterscheinung einer Ketoazidose liegt in den Studien der verschiedenen Arbeitsgruppen zwischen 25 und 75% [7, 59, 60, 72]. Sie dürfte abhängig sein von der Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs, der Art der Therapie und der Einstellungsqualität.

Patientenalter, Diabetesdauer und Gewicht

In den verschiedenen Studien sind die Ergebnisse über Zusammenhänge zwischen dem Alter der Diabetiker und ihrem Serum-Magnesium-Spiegel kontrovers. So berichtet *Mather* und Mitarbeiter [59, 60] über eine positive Korrelation, andere Autoren [33] über eine negative Korrelation zwischen dem Patientenalter und dem Serum-Magnesium. Es zeigte sich in eigenen Studien an einem sehr homogenen Kollektiv Typ I Diabetiker weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-Magnesium und Patientenalter, noch zwischen Serum-Magnesium und der Diabetesdauer [7].

Diabetes-Typ

Nach Untersuchungen einer Wiener Arbeitsgruppe [72] weisen 75% der Diabetiker vom Typ I und 49% vom Typ II erniedrigte Plasma-Magnesium-Spiegel auf. Bei dieser Studie unterschieden sich die Serum-Magnesium-Mittelwerte der insulinpflichtigen, nicht signifikant von denen der nicht-insulinpflichtigen Patienten. Die Mehrzahl der Autoren [40, 59, 60] fand im Gegensatz dazu bei den insulinpflichtigen (Typ I) Diabetikern deutlich niedrigere Serum-Magnesium-Werte. Wie *Stutzman* und *Amatuzio* [7] zeigen konnten, soll auch eine Abhängigkeit zwischen der Insulindosis und dem Plasma-Magnesium bestehen. Die Patienten, welche Biguanide bzw. die Kombination Biguanid und Sulfonylharnstoff einnehmen, sollen nach *Mather* [59, 60] die tiefsten Magnesium-Spiegel aufweisen. Auch scheint das Geschlecht eine gewisse Rolle zu spielen, da eine Hypomagnesiämie am häufigsten bei jungen weiblichen, schlecht eingestellten Diabetikern beobachtet wird [59, 60].

Einfluß der Stoffwechselqualität

Den stärksten Einfluß auf die Höhe des Serum-Magnesiums bei Diabetikern scheint die Stoffwechselqualität zu haben. Da das Insulin nicht nur im Kohlenhydratstoffwechsel eine Rolle spielt, sondern auch den Lipid-, Protein- und Elektrolytstoffwechsel beeinflusst, zeigen sich die metabolischen Störungen im Insulinmangel in einer Veränderung zahlreicher Substrate, Enzyme und Hormone. Unter diesen ist die Glukose der gebräuchlichste und am einfachsten zu messende

Parameter [66]. Die Glukose-Konzentration, welche im Blut, Urin und der Tränenflüssigkeit gemessen werden kann, stellt jedoch nur eine Momentaufnahme der Stoffwechselsituation dar. Die Ketonkörper, das Cholesterin und insbesondere die Triglyceride dienen als weitere Parameter der Stoffwechselbeurteilung. In den Studien mehrerer Arbeitsgruppen zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Höhe des Blutzuckers und dem Plasma-Magnesium-Spiegel [7, 60, 72], d.h. je schlechter die Einstellungsqualität ist und damit je höher der Blutzucker ist, desto niedriger liegt das Plasma-Magnesium. Auch im Tierexperiment an diabetischen Ratten wurde der gleiche Zusammenhang gefunden [29, 30]. Beurteilt man die Einstellungsqualität anhand der Urin-Glukose-Ausscheidung, zeigen auch hier die Patienten mit schlechter Einstellungsqualität die tiefsten Magnesium-Werte [60]. Die Triglyceride, welche beim Diabetiker mit dem Blutzucker korrelieren und bei guter Stoffwechselqualität im Normalbereich liegen, korrelieren ebenfalls negativ mit dem Serum-Magnesium-Spiegel [7]. Im Tierexperiment zeigte sich darüber hinaus eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Cholesterin und dem Plasma-Magnesium [30].

Eine relativ neue Methode in der Stoffwechselüberwachung des Diabetikers, die Bestimmung der glycosylierten Hämoglobine, hat in den letzten Jahren das Interesse zahlreicher Diabetes-Arbeitsgruppen gefunden [16, 22, 34].

Das HbA₁ soll eine längerfristige Aussage über die Stoffwechselsituation des Diabetikers liefern als die anderen Parameter [8, 12, 16, 61]. Entsprechend den kurzfristigen Parametern der Stoffwechselqualität wie Blutzucker, Urinzucker, Triglyceride und Cholesterin zeigt auch das HbA₁ eine inverse Korrelation mit dem Plasma-Magnesium [7].

Insgesamt ist aus diesen Befunden zu erkennen: je schlechter die Einstellungsqualität des Diabetikers ist, desto niedriger liegt sein Plasma-Magnesium-Spiegel, d.h. desto ausgeprägter ist seine Hypomagnesiämie.

Schwangerschaft

Einen Diabetes mellitus zu haben bedeutet immer noch ein besonderes Risiko sowohl für die Schwangere als auch für das Kind. So beträgt die Häufigkeit von Fehlgeburten bei diabetischen Frauen in den besten Zentren auch heute noch etwa 10% [70]. Es hat sich gezeigt, daß die Diabetikerinnen mit schon bestehender Nephropathie oder Retinopathie der Gruppe mit der niedrigsten Überlebenschance für das Neugeborene zuzurechnen sind [71]. Daß die Einstellungsqualität der Mutter während der Schwangerschaft den höchsten Einfluß auf die Sterblichkeit der Neugeborenen hat, gilt heute als sicher [27].

Wie eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung von *Cruikshank* und Mitarbeitern [21] zeigt, fällt das Serum-Magnesium während der Schwangerschaft ab. Insgesamt liegt das Serum-Magnesium der diabeti-

schen Schwangeren tiefer als das der stoffwechselgesunden Schwangeren. Die Unterschiede sind zwischen der 9. und 36. Woche signifikant [21]. Auch das Serum-Calcium soll deutlich während der Schwangerschaft abfallen [13, 26]. Bei diabetischen Schwangeren, wo die Inzidenz von kongenitalen Mißbildungen stark erhöht ist, könnte eine Hypomagnesiämie wegen seiner potentiellen Wirkung auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel im Knochenaufbau von Bedeutung sein [21]. In diesem Zusammenhang ist ein Tierexperiment interessant. Bei Magnesium-Mangel-Ratten sollen in einem hohen Prozentsatz die Föten nicht zur Reifung gelangen, sondern wieder resorbiert werden [35].

Nicht nur die diabetischen Schwangeren, sondern auch ihre Neugeborenen weisen metabolische Störungen auf. Neben der Hypoglykämie als Gegenregulationsreaktion nach der Geburt, werden bei ihnen häufig Hypokalzämien, Hypomagnesiämien und Hyperphosphatämien beobachtet [13, 27, 81]. Diese werden zum Teil für die hohe Inzidenz an Tremor, Hyperirritabilität, Zittern und der neonatalen Tetanie verantwortlich gemacht. Wie *Tsang* [81] zeigen konnte, wird die Hypokalzämie und Hypomagnesiämie der Neugeborenen diabetischer Mütter durch andere Mechanismen, als eine erhöhte Elimination hervorgerufen.

Magnesium-Konzentration in Erythrozyten und Leukozyten

In verschiedenen Studien wurde neben dem Serum-Magnesium auch die erythrozytäre Magnesium-Konzentration ermittelt. So soll vor einer spezifischen Therapie der Ketoazidose das Erythrozyten-Magnesium im Gegensatz zum Serum-Magnesium vermindert sein und nach 24 Stunden Therapie wieder ansteigen [41]. Die Befunde über die Höhe des Erythrozyten-Magnesiums bei Diabetikern ohne Ketoazidose sind kontrovers. *Jain* [41] z.B. fand keinen Unterschied im Erythrozyten-Magnesium zwischen Diabetikern und Kontrollpersonen. Er gibt einen Mittelwert von 2,5 mmol/l an. Andere Autoren fanden ein vermindertes

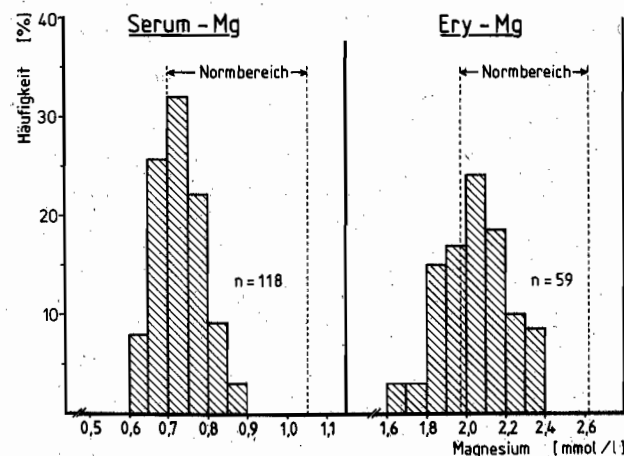


Abb. 1: Serum- und Erythrozyten-Magnesium bei Kindern mit Diabetes mellitus vom Typ 1.

Magnesium auch im Erythrozyten [7, 43] (Abb. 1). Bei Untersuchungen an einem Kollektiv stoffwechselfähig gut geführter diabetischer Kinder und Jugendlicher während eines Sommerferienlagers ergab sich ein Mittelwert von 2,04 mmol/l [7]. $\frac{1}{3}$ dieser Patienten zeigte eine verminderte Erythrozyten-Magnesium-Konzentration.

Eine russische Arbeitsgruppe [43] konnte außerdem zeigen, daß bei Diabetikern neben dem Magnesium auch das Kalium in Erythrozyten vermindert, das Natrium dagegen erhöht ist. Diese Elektrolytveränderung war im Winter sowohl im Plasma als auch im Erythrozyten stärker ausgeprägt als im Sommer. Ob dies allein durch die jahreszeitlichen Schwankungen in der Ernährung bedingt ist, sollte untersucht werden. In einer anderen Studie wurde die Magnesium-Konzentration von Leukozyten bestimmt [59]. Hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen Typ I Diabetikern und Kontrollen. Von Typ II Diabetikern liegen keine Ergebnisse vor.

Knochen-Magnesium

Umfangreiche Arbeiten über den Knochen-Magnesium-Gehalt bei Diabetikern wurden von *De Leeuw* und Mitarbeitern [49, 50] durchgeführt. Es zeigte sich, daß Diabetiker vom juvenilen Typ I (JOD) mit 1,73 µg/mg Trockengewicht die niedrigsten Magnesium-Konzentrationen aufwiesen. Bei den Diabetikern vom MOD-Typ hatten die Insulinbehandelten mit 1,86 µg/mg niedrigere Werte als die unter oraler Therapie. Insgesamt weisen alle Diabetiker ein signifikant niedrigeres Knochen-Magnesium auf als stoffwechselgesunde Kontrollpersonen. Im Tierversuch an diabetischen Ratten, wo die Zufuhr bilanziert wurde, d.h. die diabetischen Tiere die gleiche Futtermenge bekamen wie eine Kontrollgruppe, entwickelte sich neben einer ausgeprägten Hypomagnesiämie auch eine Verminderung des Knochen-Magnesiums [29, 30]. Das Knochen-Calcium und -Phosphat zeigte keine Veränderungen. In dieser Studie zeigte sich auch, daß diabetische Ratten einen vermehrten renalen Verlust kompensieren können, wenn sie ad libidum ernährt werden [29, 30]. Im Gegensatz dazu soll bei diabetischen Kaninchen das Knochen-Magnesium erhöht sein, jedoch das Magnesium im Hautgewebe vermindert [1]. In anderen Geweben konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Ursachen der Hypomagnesiämie (Magnesiummangel)

Als Ursache der Hypomagnesiämie beim Diabetiker müssen nach heutigem Kenntnisstand verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht werden.

Erhebliche Magnesiummengen verliert der Diabetiker über eine erhöhte renale Ausscheidung durch osmotische Diurese [17, 23, 41, 43, 58, 76, 78]. Dies ist besonders ausgeprägt während der diabetischen Ketoazidose, trifft jedoch auch für den Patienten mit kom-

pensierter Stoffwechsellage zu. Sogar stoffwechselgesunde Probanden zeigen schon unter Glukose-Belastung eine erhöhte renale Magnesium-Ausscheidung [51, 53] und einen Magnesium-Abfall im Serum [75]. Neben der osmotischen Diurese soll die Hyperglykämie selbst, welche die tubuläre Rückresorption von Magnesium vermindert, zu einem erhöhten Magnesium-Verlust beitragen [51, 52].

Als weiterer Faktor für die Hypomagnesiämie kann auch eine direkte Insulinwirkung auf den Magnesium-Stoffwechsel angesehen werden [54], da gezeigt werden konnte, daß hohe Insulindosen das Serum-Magnesium durch vermehrte Aufnahme in den Muskel vermindern [6, 15, 64]. Insulin soll, obwohl es die Magnesium-, Calcium- und Phosphat-Aufnahme in den Knochen hemmt, über eine Erhöhung der Magnesium-Aufnahme in Muskel- und Lebergewebe, insgesamt das Serum-Magnesium vermindern [64]. Die direkte Insulinwirkung auf den Magnesium-Stoffwechsel würde auch die von einigen Arbeitsgruppen beobachteten Unterschiede zwischen Typ I und Typ II Diabetikern erklären. Hierbei wird auch ein möglicher Langzeiteffekt der täglichen Insulindosis diskutiert [49, 50]. Besonders bei der Behandlung der diabetischen Ketoazidose kommt es zu einem shift des Magnesiums vom extrazellulären in den intrazellulären Raum [41]; hierbei wird eine entstehende Hypomagnesiämie noch durch die Volumenexpansion in der Beseitigung der Exsikkose verstärkt.

Als dritter Faktor für Störungen im Magnesium-Stoffwechsel von Diabetikern werden Darmschleimhaut-Veränderungen, die zu einer Magnesium-Malabsorption führen, diskutiert [65]. In Tierversuchen an Alloxan- bzw. Streptozotocin-diabetischen Ratten zeigte sich eine verminderte duodenale Resorption von Calcium und Magnesium [23]. Nach *Schneider* [76] könnte dies durch den sekundären Hyperparathyreoidismus, der häufig bei diabetischen Ratten beobachtet wird, hervorgerufen werden.

Insgesamt müssen diese drei Faktoren als Ursache der Magnesium-Veränderungen beim Diabetiker angesehen werden. Obwohl man davon ausgehen kann, daß bei den heute üblichen Diabetes-Diätformen die Magnesium-Zufuhr über der Norm liegt, führen die eben dargestellten Faktoren zu Veränderungen des Magnesium-Stoffwechsels von Diabetikern im Sinne niedriger Konzentrationen, sowohl im Blut als auch im Knochen.

Magnesium und Diabetische Folgekrankheiten

Durch die heute mögliche Diabetes-Therapie stieg die Lebenserwartung des Diabetikers ganz erheblich an. Vor dem Beginn der Insulinära verstarben rund $\frac{2}{3}$ der Patienten an einer Stoffwechselentgleisung im Coma diabeticum. Im Gegensatz zu früher werden heute die aktuellen Stoffwechselentgleisungen weitgehend vermieden, gleichzeitig gewannen damit die Folgekrankheiten an Bedeutung, sie wurden nunmehr

schicksalbestimmend [25, 32, 69]. So muß man nach 40jähriger Insulintherapie bei fast 70% der Patienten mit einer Retinopathie, bei über 40% mit peripheren Gefäßerkrankungen, bei über 30% mit einer Neuropathie und ischämischen Herzkrankheiten sowie bei fast 25% mit einer Nephropathie rechnen [74]. Einige dieser Krankheiten werden mit einem Magnesiummangel in Verbindung gebracht. Zur klinisch-pathologischen Relevanz der Hypomagnesiämie sind die Beobachtungen von *Mc Nair* und Mitarbeitern [63] von besonderem Interesse. Anhand des Schweregrades der diabetischen Retinopathie, teilten sie Diabetiker vom Typ I in zwei Gruppen auf. Sie konnte zeigen, daß die Gruppe mit den stärksten Augenhintergrundveränderungen die niedrigsten Serum-Magnesium-Konzentrationen aufweist, und daß keine Unterschiede in den zwei Gruppen bezüglich der Rauchergewohnheiten, der Insulindosis, der Krankheitsdauer, der Serum-Triglyceride, des Serum-Cholesterins und des Serum-Kreatinins sowie der Stoffwechseleinstellung bestanden. Ob wirklich kein Zusammenhang zwischen der Stoffwechselqualität und der Entstehung einer Retinopathie besteht, muß bezweifelt werden. So konnten *Job* und Mitarbeiter [42] zeigen, daß Patienten mit 2 Insulininjektionen/Tag im Vergleich zu den Patienten mit einer Injektion/Tag, eine deutlich verminderte Progression der diabetischen Retinopathie aufweisen. In einer anderen Studie an Hunden fanden sich retinale Abnormalitäten in gleicher Häufigkeit bei Kontrollen und Tieren die über 5 Jahre gut eingestellt waren, dagegen waren die retinalen Veränderungen bei schlecht eingestellten Tieren um ein vielfaches erhöht [24]. Daraus folgerte man, daß eine optimale Einstellung mit physiologischen Blutzucker-Werten die Entwicklung der diabetischen Retinopathie nicht nur verhindern, sondern sogar Frühstadien rückgängig machen kann [46]. Andere Autoren [15a, 19, 54, 60, 77] diskutieren die Möglichkeit, daß die Hypomagnesiämie die erhöhte Inzidenz und Morbidität der ischämischen Herzkrankheiten diabetischer Patienten prädisponiert. Auch sollen Zusammenhänge zwischen dem Magnesium-Spiegel und dem Blutdruck diabetischer Patienten bestehen [2, 83].

Die häufig beobachtete diabetische Neuropathie, soll bei älteren Patienten Folge einer Ischämie sein [67, 73]. Die Mononeuropathie jüngerer Patienten z.B. während der Ketoazidose wird mehr auf biochemische Veränderungen im Metabolismus der Schwann'schen Zelle oder der Akkumulation von Sorbitol im Nerven [31] zurückgeführt. Auch hierbei könnten Störungen im Magnesium-Stoffwechsel eine gewisse Rolle spielen [28]. Die Thrombozytenaggregationszeit [20a], sowie die Höhe des von -Willebrand Faktors [71a], welche in der Pathogenese diabetischer Spätkomplikationen von Bedeutung sein könnten, korrelieren mit der Einstellungsqualität (HbA_1) und damit auch mit dem Magnesium.

Ob wirklich ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Magnesium-Stoffwechsel und Gefäßveränderun-

gen, der diabetischen Neuropathie sowie des Gerinungssystems besteht, bedarf noch weiterer klinischer Studien. Ein möglicher Zusammenhang könnte über HDL-Cholesterin bestehen, das bei Typ I Diabetikern mit der Einstellungsqualität korreliert [10] und einen proportionalen Zusammenhang mit dem Magnesium-Spiegel erkennen läßt [7]. Bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen, ohne Diabetes, konnte die positive Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und Magnesium nicht bestätigt werden [9]. Offensichtlich wirkt sich die Höhe des Serum-Magnesium-Spiegels nicht direkt auf den HDL-Cholesterin-Spiegel aus, sondern beide Parameter werden indirekt über die Stoffwechselqualität beeinflusst.

Insgesamt ist aus allen Literaturangaben zu schließen, daß bei Diabetikern dem Magnesium-Stoffwechsel, auch im Hinblick auf die verschiedenen Arten gefäßbedingter Langzeitkomplikationen bzw. Folgeerkrankungen eine größere Aufmerksamkeit gewidmet werden muß, als das bisher in der Praxis der Fall zu sein scheint.

Literatur

- [1] *Aikawa, J. K.*: Am. J. Physiol. 199, 1084 (1960).
- [2] *Altura, b. M., Altura, B. T.*: 4. Hohenheimer Magnesium Symposium, Referat M 17, 26./27. September 1980.
- [3] *Amiconi, G.*: Boll. Chim. Farm. 116, 559—571 (1977).
- [4] *Arky, R. A., Hurwitz, D.*: New Engl. J. Med. 274, 1135 (1966).
- [5] *Atchley, D. W., Loeb, R. F., Dickinson, W. R., Benedict, F. M., Driscoll, M. E.*: J. clin. Invest. 12, 297 (1933).
- [6] *Awadallah, R., Tabani, H. M., El-Dessoukey, E. A.*: Z. Ernährungswiss. 18, 1—7 (1979).
- [7] *Bachem, M. G., Strobel, B., Jastram, U., Janssen, E.-G., Paschen, K.*: Magnesium Bulletin 2, 35 (1980).
- [8] —; —; —; —: Tagung Hämoglobin A_{1c} -Bestimmung, Vortrag 16, München 25./26. April 1980.
- [9] *Bachem, M. G., Paschen, K., Strobel, B., Dati, F., Keller, H. E.*: 4. Hohenheimer Magnesium Symposium, Referat M 24, 26./27. September 1980.
- [10] *Bachem, M. G., Paschen, K., Strobel, B., Dati, F., Jastram, U., Janssen, E.-G.*: Klin. Wschr. (eingereicht).
- [11] *Beckett, A. G., Lewis, J. G.*: Clin. Sci. 18, 597—604, (1959).
- [12] *Berger, W., Sonnenberg, G. E.*: Schweiz. med. Wschr. 110, 485 (1980).
- [13] *Bergman, L., Kjellmer, J., Selstam, U.*: Biolog. Neonate. 24, 151—160 (1974).
- [14] *Berthaux, P., Maurat, J. P.*: C. R. Soc. Biol. 152, 181 (1958).
- [15] *Binet, P.*: C. R. 248, 595 (1959).
- [15a] *Bloch, M.*: Br. J. Hosp. Med. 91—98 Jan. (1973).
- [16] *Bunn, H. F., Gabbay, K. H., Gallop, P. M.*: Science 200, 21 (1978).
- [17] *Builer, A. M., Talbot, N. B., Burnett, C. H., Stanburry, J. B., Mac Lachlen, E. A.*: Trans. Assoc. Am. Phys. 60, 102—109 (1947).
- [18] *Builer, Am M.*: N. Engl. J. Med. 243, 648 (1950).
- [19] *Chipperfield, B., Chipperfield, J. R.*: Am Heart J. 93, 679 (1977).
- [20] *Clarke, B. F., Campbell, J. W.*: Acta diabet. lat. 12, 327 (1975).
- [20a] *Coller, B. S., Frank, R. N., Milton, R. C., Gralnick, H. R.*: Ann. Intern. Med. 88, 311 (1978).
- [21] *Cruikshank, D. P., Pitkin, R. M., Reynolds, W. A., Wil-*

- liams, G. A., Hargis, G. H.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 50/2, 264—267 (1980).
- [22] Dolhofer, R., Städele, A., Wieland, O. H.: Klin. Wschr. 55, 945 (1977).
- [23] Ebel, H., Güntber, T.: J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18, 257—270 (1980).
- [24] Engerman, R., Bloodworth, jr., J. M., Jr., Nelson, S.: Diabetes 26, 760 (1977).
- [25] Epstein, F. H.: Circulation 36, 609 (1967).
- [26] Essex, N. L., Pyke, D. A., Watkins, P. J., Brudenell, J. M., Gamsu, H. R.: Brit. Med. J. i. v. 89—93 (1973).
- [27] Farquar, J. W.: Clin. Endocrin. Metab. 5, 237—264 (1976).
- [28] Feblinger, R.: Persönliche Mitteilung (1979).
- [29] Fort, P., Lifshitz, F., Wapnir, J. L., Wapnir, R. A.: Diabetes 25, 363 (1976).
- [30] —; —; —: Diabetes 26, 882 (1977).
- [31] Gabbay, K. H., O'Sullivan, J. B.: Diabetes 17, 239 (1968).
- [32] Garcia, M. J., Mc Namara, P. M., Gordon, T., Kannel, W. B.: Diabetes 23, 105 (1974).
- [33] Gligore, V., Boerin, J. N., Hincin, N., Sopon, E., Caprioara, M.: Med. Interne. 26, 745—752 (1974).
- [34] Gonen, B., Rubenstein, A. H.: Diabetologia 15, 1 (1978).
- [35] Güntber, T.: 3. Hohenheimer Magnesium Symposium 1979.
- [36] Halim, D., Kbalifa, K., Awadallah, R.: Z. Ernährungswiss. 16, 22—26 (1977).
- [37] —; —; —: Z. Ernährungswiss. 16, 39—43 (1977).
- [38] Hänze, S.: Der Magnesium-Stoffwechsel. Physiologie und Klinik. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1964).
- [39] Jackson, C. E., Meier, D. W.: Ann. Intern. Med. 69, 743—748 (1968).
- [40] Jain, A. P., Gupta, N. N., Kumar, A.: Jr. Asso. Phys. Ind. 24, 827 (1976).
- [41] Jain, A., Gupta, N. N., Kumar, A., Sircar, A. R.: Clinician 41, 31—34 (1977).
- [42] Job, D., Eschwege, E., Guyot-Argenton, C., Aubry, J., Tchobrowsky, G.: Diabetes 25, 463 (1976).
- [43] Kailakov, A. M.: Probl. Endokrinol. 25, 7—11 (1979).
- [44] Kleinberger, G., Waldhäusl, W., Korn, A., Dudczak, R., Pall, H., Pichler, M., Gafner, A.: Intensiv med 15, 175 (1978).
- [45] Kleinberger, G., Waldhäusl, W., Pall, H., Pichler, M., Gafner, A., Magometschnigg, D.: Infusionstherapie 5, 190 (1978).
- [46] Kobner, E. M.: Metab. Pediat. Ophthal. 3, 249 (1979).
- [47] Kumar, D., Leonard, E., Rude, R. K., Heber, D., Molitch, M. E., Sperling, M. A.: Arch. Internal Med. 138, 660 (1978).
- [48] Landgraf, R., Dieterle, C.: Internist 18, 509—519 (1977).
- [49] Leeuw de, I., Vertommen, J.: Biomed. Express 29, 16—17 (1978).
- [50] Leeuw de, I., Vertommen, J., Abs, R.: Diabetologia 12, 386 (1976).
- [51] Lemann, J. Jr., Lennon, E. J., Piering, W. R., Prien, E. L. Jr., Ricanati, E. S.: J. Lab. Clin. Med. 75, 578—585 (1970).
- [52] Lennon, E. J., Lemann, J., Piering, W. F., Larson, L. S.: J. Clin. Invest. 53, 1424—1433 (1974).
- [53] Lindeman, R. D., Adler, S., Yiengst, M. J., Beard, E. S.: J. Lab. Clin. Med. 70, 236—245 (1967).
- [54] Lindsay, R.: Curr. Med. Res. Opin. 4, 296—302 (1976).
- [55] Lostrub, A. J., Krabl, M. E.: Adv. Enzyme Regul. 12, 73—81 (1974).
- [56] Martin, H. E., Wertman, M.: J. Clin. Invest. 26, 217—228 (1947).
- [57] Martin, H. E., Smith, K., Wilson, M. L.: Amer. J. Med. 24, 376 (1958).
- [58] Martin, H. E.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 162, 891—900 (1969).
- [59] Mather, H. M., Levin, G. E.: Lancet I, 924 (1979).
- [60] Mather, H. M., Nisbeth, J. A., Burton, G. H., Poston, G. J., Bland, J. M., Bailey, P. A., Pilkington, T. R. E.: Clin. Chim. Acta 95, 235—242 (1979).
- [61] Mc Donald, J. M., Davis, J. E.: Hum. Path. 10, 279 (1979).
- [62] Mc Mullen, J. K.: Brit. Med. J. I, 690 (1977).
- [63] Mc Nair, P., Christiansen, C., Madsbad, S., Lauritzen, E., Faber, O., Binden, C., Transbol, J.: Diabetes 27, 1075—1077 (1978).
- [64] Møllerup, E. T., Rafaelsen, O. J.: Eur. J. Clin. Invest. 3, 255 (1973).
- [65] Miller, D. L., Schedl, H. P.: Am. J. Physiol. 231, 1039—1042 (1976).
- [66] Molnar, G. D., Marien, G. J., Hunter, A. N., Harley, C. H.: Diabetologia 17, 5 (1979).
- [67] Mulder, D. W., Lambert, E. H., Bastron, J. A., Sprague, R. G.: Neurology (Minneapolis) 11, 275 (1961).
- [68] Nabarro, J. D. N., Spencer, A. G., Stowers, J. M.: Quart. J. Med. 21, 225—243 (1952).
- [69] Palumbo, P. J., Elveback, J. R., Chu, C. P.: Diabetes 25, 566 (1976).
- [70] Pedersen, J.: The Pregnant Diabetic and her Newborn. Copenhagen: Munksgaard (1967).
- [71] Pedersen, L. M.: Acta Endocrinologica 75, 65 (1974).
- [71a] Peterson, C. M., Jones, R. L., Koenig, R. J., Melvin, E. T., Lebrmann, M. L.: Ann. Intern. Med. 86, 425 (1977).
- [72] Prager, R., Scherntbaner, G., Meisinger, V., Mühlhäuser, J.: Akt. endocr. 1, 194 (1980).
- [73] Raff, M. C., Asbury, A. K.: New Engl. J. Med. 279, 17 (1968).
- [74] Raskin, P.: Metabolism 27, 235 (1978).
- [75] Rosenbloom, A. L.: Metabolism 26, 1033 (1977).
- [76] Schneider, L. E., Schedel, H. P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 147, 494—497 (1974).
- [77] Seelig, M. S., Heggveit, A.: Am. J. Clin. Nutr. 27, 59 (1974).
- [78] Stutzman, F. L., Amatuzio, D. S.: J. Lab. Clin. Med. 41, 215—219 (1953).
- [79] Sullivan, J. F., Blotcky, A. J., Jehon, M. F., Hahn, H. K. J., Burch, R. E.: J. Nutr. 109, 1432—1437 (1979).
- [80] Szelenyi, J.: World Rev. Nutr. Diet. 17, 189 (1973).
- [18] Tsang, R. C., Kleinman, L. J., Sutherland, J. M., Light, J. J.: J. Pediatr. 80, 384—385 (1972).
- [82] Tsang, R. C., Strub, R., Brown, D. R., Streichen, J., Hartman, C., Chen, J.-W.: J. Pediatr. 89, 115—119 (1976).
- [83] Turlapaty, P. D. M. V., Altura, B. M.: Artery 6, 375 (1980).
- [84] Wacker, W. E. C., Parisi, A. T.: N. Engl. J. Med. 278, 654, 712, 772 (1968).
- [85] Walser, M.: in I. Int. Symp. on Mg Deficit in Human Pathology (Durlach, J. ed.), pp 55—63, Vittel (1971).
- [86] Winter, R. J., Harris, C. J., Phillips, L. S., Green, O. C.: Am. J. Med. 67, 897—900 (1979).
- [87] Ziff, N. B., Bacon, G. E., Spencer, M. L.: Diabetic Care 2, 265 (1979).