

Die Bedeutung von Magnesium für Insulinresistenz, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus – Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V.

The Significance of Magnesium in Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Diabetes – Recommendations of the Association of Magnesium Research e. V.

Autoren

B. von Ehrlich¹, M. Barbagallo², H. G. Classen³, F. Guerrero-Romero⁴, F. C. Mooren⁵, M. Rodriguez-Moran⁴, W. Vierling⁶, J. Vormann⁷, K. Kisters⁸

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- Magnesium
- Diabetes mellitus
- Insulinresistenz

Key words

- magnesium
- diabetes mellitus
- insulin-resistance

Zusammenfassung

Mangel an Magnesium (Mg) ist ein wichtiges und häufiges Begleitphänomen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Vorstufen eines Diabetes Typ 2 wie dem Metabolischen Syndrom. Mg-Mangel erhöht das Risiko, einen Diabetes Typ 2 zu entwickeln. Diese Empfehlungen resümieren die gegenwärtigen Kenntnisse zur Physiologie des Mg im Kohlenhydratstoffwechsel und die pathophysiologischen Folgen des Mg-Mangels bei Diabetikern. Diabetiker und Patienten mit dessen Vorstufen profitieren von vier Kategorien der Mg-Wirkmechanismen: Insulin-sensitizing-Effekt, Ca-Antagonismus, Stress-Regulation und Endothel-stabilisierender Effekt. Klinische Studiendaten mit Mg-Comedikation zeigen verminderte Insulinresistenz/verbesserte Glukose-Kontrolle und verminderte vaskuläre Langzeitschäden anhand von Surrogat-Parametern: Hohes Serum-Mg ist assoziiert mit geringerer Retinopathie-Prävalenz; der Schweregrad der Retinopathie korreliert mit dem Mg-Mangel. Hohes Serum-Mg ist auch mit einem verminderten Risiko des Nierenfunktionsverlusts verknüpft. Depression, eine häufige Diabetes-Comorbidität, ist seltener bei hohem Serum-Mg. Es wird ein standardisiertes Konzept zur Diagnose des Mg-Mangels und ein Therapieregime zur Supplementation dieser Patienten vorgelegt. Die Diagnose des Mg-Mangels ist einfach durch Synopsis von Anamnese, Klinik oder/und Laborbefund zu stellen.

Abstract

Magnesium (Mg) depletion is an important and high prevalent condition in patients with diabetes and precursor states of diabetes 2 like metabolic syndrome. Mg deficiency increases the risk of developing diabetes 2. These recommendations compile present data on the physiology of Mg in carbohydrate metabolism and pathophysiological consequences of Magnesium depletion for diabetics. Diabetes patients and candidates benefit from four categories of Mg-effects: insulin sensitizing effect, Ca antagonism, stress regulating and endothelium stabilizing effects. Clinical data with Mg comedication show improvement of insulin-resistance/blood glucose level and reduced long term vascular damages in surrogate parameters. High serum Mg is associated with lower prevalence of retinopathy, severity of retinopathy is associated with the degree of Mg depletion. High serum Mg is also associated with less deterioration of renal function in diabetics. Depression, a comorbidity of diabetes, is less prevalent in patients with high serum Mg. A standardized regimen for diagnosing Mg-depletion and a regimen for supplementing these patients is outlined. Diagnosis of Mg depletion is simple predominantly by synoptic view of anamnestic, clinical or/and laboratory data.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1366398>
Diabetologie 2014; 9: 96–100
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 1861-9002

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Klaus Kisters
Medizinische Klinik I
St. Anna Hospital
Hospitalstr. 19
44649 Herne
Tel.: ++ 49/02325/9 86-2100
Fax: ++ 49/02325/9 86-2148
Klaus.Kisters@
elisabethgruppe.de

1. Anliegen und Ziele

Die Rolle des Magnesium(Mg)-Haushalts für Patienten mit Diabetes mellitus und dessen Vorstufen ist mittlerweile Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen. Synoptisch zeigen weltweite Studien eine vielfältige Bedeutung des Mg im Rahmen der pathophysiologischen Vor-

gänge und der Therapie bei diesen Erkrankungen. Einerseits ist ein Mg-Mangel ein Risikofaktor für die Entstehung von Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus, andererseits ist der Diabetes mellitus häufig Ursache für Mg-Mangel. Um die Wahrnehmung und Umsetzung dieser Erkenntnisse zu verstärken, thematisieren diese Empfehlungen den Stellenwert von Mg bei der Behandlung von

Patienten mit Diabetes mellitus, Insulinresistenz und metabolischem Syndrom. Sie richten sich an alle Ärzte, die Patienten mit Insulinresistenz, Diabetes mellitus und/oder metabolischem Syndrom betreuen. Ihr **Ziel** ist es, die Bedeutung des Mg-Mangels in der Pathophysiologie und Behandlung dieser metabolischen Erkrankungen gemäß dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu beschreiben, **um dadurch** zur Verbesserung der Insulin-Sensitivität, Optimierung der Diabetes-Einstellungsqualität und Prävention diabetischer Endorganschäden bei Patienten beizutragen. Diese Empfehlungen sind eine Überarbeitung der 2009 publizierten „Leitlinie Magnesium und Diabetes“ der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. [1]. Evidenzklassen und Empfehlungsgrade wurden auf der Grundlage der von der European Society of Cardiology (ESC) verwendeten Klassifikation^{*,**} zugeordnet [2].

2. Magnesium – Physiologische und pathophysiologische Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel

Eine niedrige intrazelluläre Mg-Konzentration ist pathophysiologisch ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz. Durch Beeinflussung der Tyrosinkinase-Aktivität des Insulinrezeptors und der Signalweiterleitung auf Postrezeptorebene nimmt Mg Einfluss auf die glykämische Kontrolle [3–5]. Diabetiker – besonders jene mit nicht optimaler metabolischer Kontrolle – weisen aufgrund erhöhter osmotischer Diurese z. T. erhebliche renale Mg-Verluste auf, die zu chronischem Mg-Mangel führen. Zahlreiche Studien zeigen bei Diabetikern eine hohe Prävalenz von Hypomagnesiämien (bis zu 50%) [6–11]. Auch bei Serum-Mg-Konzentrationen im unteren Referenzbereich wurden bereits eine erhöhte Insulinresistenz sowie eine verminderte Glukosetoleranz beobachtet [12–14]. Bei hoher oraler Mg-Zufuhr kam es dagegen zu einer Verminderung einer Insulinresistenz [15, 16], einer Steigerung der Insulinsekretion und einer Verbesserung der Glukoseverstoffwechslung [17–19].

3. Magnesium und Diabetes-Häufigkeit: Epidemiologische Studien

Große epidemiologische Studien der letzten Jahre an unterschiedlichen Populationen zeigen übereinstimmend inverse Korrelationen zwischen der Inzidenz von Typ-2-Diabetes und der Serum-Mg-Konzentration bzw. der diätetischen Mg-Zufuhr [20–26]. In der ARIC-Studie (12 128 Personen) wurde bei niedriger Serum-Mg-Konzentration ein um 55% erhöhtes Diabetesrisiko beobachtet [26]. Die Women's Health Study (39 345 Frauen) zeigte, dass eine höhere Mg-Zufuhr mit einem geringeren Risiko für Typ-2-Diabetes verbunden war [25]. Diese Zusammenhänge wurden in weiteren Untersuchungen bestätigt, die in einer Metaanalyse mit Daten von 536 218 Personen publiziert wurden [27]. Auch der Gestationsdiabetes ist mit ausgeprägtem Mg-Mangel assoziiert [28, 29]. So weist die Deutsche Diabetes-Gesellschaft in ihrer aktuellen Praxisempfehlung darauf hin, dass bei Gestationsdiabetes auf eine ausreichende Zufuhr von Mg geachtet werden muss [30]. Schließlich wurden erniedrigte Serum-Mg-Konzentrationen auch schon bei übergewichtigen Kindern mit Insulinresistenz gefunden [31, 32].

4. Therapiestudien: Magnesiumzufuhr vermindert die Insulinresistenz

Neben der klaren Evidenz aus epidemiologischen Untersuchungen erharteten auch randomisierte kontrollierte Therapiestudien die Bedeutung von Mg für den Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Insulinresistenz bzw. Typ-2-Diabetes. Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien bei Nicht-Diabetikern mit Insulinresistenz (mit und ohne apparenten Mg-Mangel) zeigen, dass es durch orale Verabreichung von Mg zu einer Verminderung des Nüchtern-Blutzuckers bzw. einer Besserung der Insulinresistenz kam [33–35] (EK B*). Bei Typ-2-Diabetikern mit Mg-Mangel konnte nicht nur ein günstiger Effekt einer oralen Mg-Substitution auf den Nüchtern-Blutzucker und die Insulinresistenz, sondern auch eine Verminderung des HbA1c nachgewiesen werden [36] (EK B*). Eine Metaanalyse von Interventionen mit oraler Mg-Therapie über etwa 12 Wochen bei Typ-2-Diabetikern zeigte eine signifikante Reduktion der Nüchtern-Glukose [37] (EK B*).

5. Prävention von diabetischen Endorganschäden und Komorbiditäten

Mehrere Untersuchungen belegen, dass ein ausgeglichener Mg-Haushalt das Risiko für die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen vermindert. So besteht z. B. eine negative Korrelation zwischen der Serum-Mg-Konzentration und der Entwicklung von **koronarer Herzkrankheit** [38]. Eine Mg-Supplementierung verbesserte die Endothelfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [39] (EK B*). Bei Patienten mit Metabolischem Syndrom führte eine Mg-Therapie zu einer Verbesserung des Lipidprofils [34, 40–42] (EK B*). Eine Metaanalyse mit Daten von 1141 Fällen ergab, dass die **diabetische Retinopathie** bei niedriger Serum-Mg-Konzentration häufiger vorkommt und der Schweregrad ausgeprägter ist als bei Patienten mit hoher Serum-Mg-Konzentration [43]. Ebenso ist die **diabetische Polyneuropathie** bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern häufig mit einem Mg-Mangel verknüpft [44–46]. Eine Supplementierung mit Mg bewirkte eine signifikante Besserung dieser Erkrankung [44, 45] (EK C*). Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Entwicklung einer **diabetischen Nephropathie** von der Serum-Mg-Konzentration abhängt: Studien ergaben, dass eine niedrige Serum-Mg-Konzentration mit einer rascheren Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert ist [47–50]. Eine negative Korrelation besteht auch zwischen der Serum-Mg-Konzentration bzw. der Mg-Zufuhr und der Entwicklung einer **Depression** bei Diabetikern [7, 51]. Die Serum-Mg-Konzentration der Diabetiker mit depressiver Symptomatik war signifikant niedriger als die der Kontroll-Diabetiker. 43,6% der Diabetiker mit depressiver Symptomatik wiesen eine Hypomagnesiämie auf im Vergleich zu 12,7% der Diabetiker der Kontrollgruppe [51]. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Depression bei Diabetikern ist bei höherer Zufuhr von Mg geringer [7]. Eine Mg-Supplementierung bei depressiven Diabetikern hatte einen ähnlichen Effekt wie das Antidepressivum Imipramin [52] (EK C*). Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang auch, dass eine Therapie mit Antidepressiva **ohne** Korrektur eines Mg-Mangels lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung, Torsade de pointes) auslösen kann [53, 54]. So gab es allein 2011 zwei Rote-Hand-Briefe, die vor Mg-Mangel bei SSRI- oder SNRI-Therapie warnen. Die Bedeutung eines ausgeglichenen Mg-Haushalts zeigt sich auch darin, dass die Mortalität intensivpflichtiger Diabetiker bei Mg-Mangel erhöht ist [55].

6. Empfehlungen

Die Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. spricht sich aufgrund der dargelegten Zusammenhänge, basierend u. a. auf Studien der Evidenzklasse B*, dafür aus, **bei Diabetikern** (ICD: E 11. ff) und **Patienten mit Insulinresistenz bzw. Metabolischem Syndrom** (ICD: E 88.9) den Mg-Status zu erfassen und einen Mg-Mangel zu therapieren.

► Diagnostik eines Mg-Mangels [53] (ICD: E 83.4)

Die Diagnostik eines Mg-Mangels basiert auf den drei Säulen 1. KLINIK (klinische Symptomatik), 2. ANAMNESE (Einschätzung des Mg-Mangel-Risikos) und 3. LABOR (Serumanalytik). Die Einbeziehung typischer Symptome und anamnestischer Hinweise für die Beurteilung des Mg-Status ist unabdingbar, da ein Mg-Mangel auch bei normaler Serum-Mg-Konzentration (0,76 bis 1,1 mmol/l) vorliegen kann. Die alleinige Betrachtung der Serum-Mg-Konzentration ist nicht ausreichend.

1. Klinik: Leitsymptome für einen Mg-Mangel

Die klinische Symptomatik des Mg-Mangels ist vielfältig und geprägt von gesteigerter neuromuskulärer Erregbarkeit [56]. Neuromuskuläre Übererregbarkeit (gekennzeichnet durch Muskelkrämpfe, Muskelverspannungen, muskuläre Faszikulationen, Hyperreflexie, Nervosität, motorische Unruhe, erhöhte Erregbarkeit, innere Unruhe), depressive Verstimmung, Schlafstörungen, gastrointestinale Spasmen, bronchiale Hyperreagibilität und Herzrhythmusstörungen sind wesentliche Leitsymptome eines Mg-Mangels.

Bei Diabetikern kann die Hyperreflexie infolge einer Polyneuropathie besonders an den unteren Extremitäten weniger stark ausgeprägt sein.

2. Anamnese: Risikofaktoren für Mg-Mangel

Reduktionskost

Die folgenden Erkrankungen bzw. Diagnosen sind häufig mit einem Mg-Mangel vergesellschaftet:

- Hypertonie (ICD: I 10.9)
- Herzinsuffizienz (ICD: I 50.9)
- Koronare Herzkrankheit (ICD: I 25.9)
- Malabsorptionssyndrome (ICD: K 90.9)
- Schwangerschaft/Gestationsdiabetes (ICD: Z 34. auch O 24.)
- Erheblicher oder regelmäßiger Alkoholkonsum (ICD: F 10.2)

Diabetes mellitus ist häufig mit Komorbiditäten und medikamentösen Therapien verbunden, die den Mg-Status negativ beeinflussen. Etwa 50 Arzneimittel können einen Mg-Mangel verursachen.

Folgende **Medikation** kann einen Mg-Mangel induzieren oder verstärken [54, 57]:

Protonenpumpenhemmer, Diuretika (Thiazide, Schleifen-diuretika), Bisphosphonate (Pamidronsäure, Alendronsäure), Laxantien, QT-verlängernde Medikamente (SSRI), Zytostatika (Cisplatin, Carboplatin, Cetuximab), Immunsuppressiva (Ciclosporin), Antibiotika (Aminoglykoside), Antimykotika (Amphotericin B).

3. Labor: Messen der Serum-Mg-Konzentration

Wir empfehlen die Messung der Serum-Mg-Konzentration. Zu beachten ist, dass eine erniedrigte Serum-Mg-Konzentration **beweisend** ist für einen Mg-Mangel. Serum-Mg-Konzentrationen im Referenzbereich (0,76–1,10 mmol/L) schließen einen Mangel jedoch nicht aus. Im unteren Referenzbereich (bis 0,85 mmol/L) ist ein Mg-Mangel häufig. Bei der Bestimmung von Mg im Serum ist darauf zu achten,

Tab. 1 Hinweise zur validen Diagnostik der Serum-Mg-Konzentration.

Präanalytisch: Vermeidung von Hämolysen bei der Blutabnahme, wie von Kalium bekannt. Vermeiden von <ul style="list-style-type: none"> – starker oder langer Blutstauung, – starkem oder schnellem Aufziehen des Blutes, – Schütteln oder starkem Abkühlen von Vollblut, – längerem Stehenlassen (> 30 min) von unzentrifugiertem Vollblut. Erkennen und Vermeiden von die Serum-Mg-Konzentration erhöhenden Stresssituationen bei der Blutabnahme

dass es zu keiner Hämolyse kommt. Diese führt durch Freisetzung von intrazellulärem Mg zu einer Verfälschung (Erhöhung) der Serumkonzentration [58]. Um dies zu vermeiden, sollten die in **Tab. 1** aufgeführten Bedingungen eingehalten werden.

Weiterführende Laboranalysen (ionisierte Serum-Mg-Konzentration, intrazelluläre Mg-Konzentration, Mg-Belastungstest, Genanalytik, Bilanzstudien, Urin-Mg, Mg-Dynamik unter Physio- oder Psychostress etc.) erfordern einen erhöhten Aufwand und bleiben Einzelfällen vorbehalten [3, 4, 59–61].

► Therapie eines Mg-Mangels

Wenn eines der Kriterien aus den drei Säulen der Mg-Mangel-Diagnostik zutrifft, ist eine Mg-Supplementierung erforderlich (RC I**). Zur Mg-Therapie empfehlen wir eine tägliche orale Supplementierung mit 240–480 mg (10–20 mmol) Mg (RC I**); bei Kindern entsprechend 6 mg Mg/kg Körpergewicht. In Einzelfällen kann eine höhere Dosierung oder eine parenterale Zufuhr erforderlich sein. In vielen Fällen ist eine Dauertherapie sinnvoll.

Die Mg-Supplementierung ist auch bei hoher oraler Dosierung nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden; weiche Stühle sind möglich und oft passager. Als relative Kontraindikation ist eine Niereninsuffizienz ab Schweregrad IV (GFR < 30 ml/min, [62]) zu beachten; eine Dosisanpassung ist unter Kontrolle der Serum-Mg-Konzentration zu erwägen. Mg ist mit Antidiabetika (Metformin, DPP-4-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Glitazonen, Insulin) und Antihypertensiva kombinierbar.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen.

*Evidenzklasse (EK) nach ESC Guidelines. Eur Heart J 2010;31:2369–2429

Definition Evidenzklasse (EK)

Evidenzklasse A: Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen.

Evidenzklasse B: Daten aus einer einzigen randomisierten klinischen Studie oder großen nicht-randomisierten Studien.

Evidenzklasse C: Meinungskonsens von Experten und/oder kleine Studien, retrospektive Studien, Eintragungen

**Empfehlungsgrad (RC) nach ESC Guidelines. Eur Heart J 2010;31:2369–2429

Definition Empfehlungsgrad (RC)

Klasse I: Evidenz und/oder generelle Übereinstimmung, dass eine Behandlung oder Maßnahme günstig, nützlich, wirksam ist

Klasse II: Widersprüchliche Evidenz und/oder Meinungsverschiedenheit über Nutzen/Wirksamkeit einer Behandlung oder Maßnahme.

Klasse IIa: Evidenz/Meinung spricht für Nutzen/Wirksamkeit

Klasse IIb: Nutzen/Wirksamkeit ist weniger gut etabliert durch Evidenz/Meinung

Klasse III: Evidenz und/oder generelle Übereinstimmung, dass eine Behandlung oder Maßnahme nicht nützlich/wirksam ist und in manchen Fällen schädlich

Institute

¹ Facharzt für Innere Medizin, Kempten

² Institute for Internal Medicine and Geriatrics, University of Palermo, Palermo, Italien

³ ehemals Universität Stuttgart-Hohenheim, Stuttgart

⁴ Biomedical Research Unit, Mexican Social Security Institute, Durango, Mexico

⁵ Institut für Sportwissenschaften, Abteilung für Sportmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen

⁶ Institut für Pharmakologie und Toxikologie, TU München, München

⁷ Institut für Prävention und Ernährung, Ismaning

⁸ Medizinische Klinik I, St. Anna Hospital, Herne, Präsident der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V.

Interessenskonflikt: Die Autoren erklären, dass sie innerhalb der vergangenen 3 Jahre entweder in der Beratung der Firmen Protina, Verla-Pharm oder Wörwag tätig waren oder Gutachterhonorare dieser Firmen oder Vortragshonorare der Firma Hermes erhalten haben.

Literatur

- ¹ Von Ehrlich B, Barbagallo M, Classen HG et al. Leitlinie Magnesium und Diabetes. Nieren-Hochdruckkrkh 2009; 38: 633–635
- ² ESC-Guideline: Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 2369–2429
- ³ Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch Biochem Biophys 2007; 458: 40–47
- ⁴ Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. Mol Asp Med 2003; 24: 39–52
- ⁵ Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H et al. Hypertension and peripheral insulin resistance. Possible mediating role of intercellular free magnesium. Am J Hypertens 1990; 3: 373–379
- ⁶ Xu J, Xu W, Yao H et al. Association of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the chinese northeast population. PLOS ONE 2013; 8 online publication
- ⁷ Huang JH, Lu YF, Cheng FC et al. Correlation of magnesium intake with metabolic parameters, depression and physical activity in elderly type

- II diabetes patients: a cross-sectional study. Nutrition Journal 2012; 11: 41–51
- ⁸ Corica F, Corsonello A, Ientile R et al. Serum ionized magnesium levels in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. J Am Coll Nutr 2006; 25: 210–215
- ⁹ Takaya J, Higashino H, Kotera F et al. Intracellular magnesium of platelets in children with diabetes and obesity. Metabolism 2003; 52: 468–471
- ¹⁰ Wälti MK, Zimmermann MB, Spinass A et al. Low plasma magnesium in type 2 diabetes. Swiss Med Wkly 2003; 133: 289–292
- ¹¹ Sjögren A, Floren CH, Nilsson A. Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. Diabetes 1986; 35: 459–463
- ¹² Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML et al. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. Diabetes Care 2005; 28: 1175–1181
- ¹³ Rosolova H, Mayer O, Reaven GM. Insulin-mediated glucose disposal is decreased in normal subjects with relatively low plasma magnesium concentrations. Metabolism 2000; 49: 418–420
- ¹⁴ Ma J, Folsom AR, Melnick SL et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes insulin and carotid arterial wall thickness: The ARIC study. J Clin Epidemiol 1995; 48: 927–940
- ¹⁵ He K, Liu K, Daviglus ML et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation 2006; 113: 1675–1682
- ¹⁶ Rumawas ME, McKeown NM, Rogers G et al. Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the Framingham Offspring Cohort. J Am Coll Nutr 2006; 25: 486–492
- ¹⁷ Rodriguez-Moran M, Gerrero-Romero F. Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesemia. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 590–596
- ¹⁸ Paolisso G, Scheen A, Cozzolino D et al. 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 1994; 78: 1510–1514
- ¹⁹ Paolisso G, Passariello N, Pizza G et al. Dietary magnesium supplements improve B-cell response to glucose and arginine in elderly non-insulin dependent diabetic subjects. Acta Endocr 1989; 121: 16–20
- ²⁰ Weng LC, Lee NJ, Yeh WT et al. Lower intake of magnesium and dietary fiber increases the incidence of type 2 diabetes in Taiwanese. J Form Med Assoc 2012; 111: 651–659
- ²¹ Guerrero-Romero F, Rascon-Pacheco RA, Rodriguez-Moran M et al. Hypomagnesemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. Eur J Clin Invest 2008; 38: 389–396
- ²² Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. J Intern Med 2007; 262: 208–214
- ²³ Van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L et al. Dietary calcium and magnesium, major food sources, an risk of type 2 diabetes in U.S. Black Women. Diabetes Care 2006; 29: 2238–2243
- ²⁴ Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. Diabetes Care 2004; 27: 134–140
- ²⁵ Song Y, Manson JE, Buring JE et al. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2004; 27: 59–65
- ²⁶ Kao WHL, Folsom AR, Nieto FJ et al. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 1999; 159: 2151–2159
- ²⁷ Dong JY, Xun P, He K et al. Magnesium intake an risk of type 2 diabetes. Diabetes care 2011; 34: 2116–2112
- ²⁸ Bardicef M, Bardicef O, Sorokin Y et al. Extracellular and intracellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1009–1013
- ²⁹ Speich M, Murat A, Classen HG et al. Longitudinal study of concentrations of plasma, erythrocyte and urine magnesium, calcium, phosphorus, potassium, zinc and copper during insulin-dependent diabetic pregnancy. Mag Bull 1993; 15: 39–43
- ³⁰ Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge. Diabetologie 2012; 7: S174–S184
- ³¹ Jose B, Jain V, Vikram NK et al. Serum Magnesium in overweight children. Indian pediatrics 2012; 49: 109–112

- 32 Celik N, Andiran N, Yilmaz AE. The relationship between serum magnesium levels with childhood obesity and insulin resistance: a review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24 (9): 675–678
- 33 Mooren FC, Krüger K, Völker K et al. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 281–284
- 34 Hadjistavri LS, Sarafidis PA, Georgianos PI et al. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. *Med Sci Monit* 2010; 16: 13–18
- 35 Guerrero-Romero F, Tamez-Perez HE, Gonzalez-Gonzalez G et al. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab* 2004; 30: 253–258
- 36 Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 1147–1152
- 37 Song Y, He K, Levitan EB et al. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med* 2006; 23: 1050–1056
- 38 Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998; 136: 480–490
- 39 Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A et al. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Mag Res* 2010; 23: 131–137
- 40 Rasheed H, Elahi S, Ajaz H. Serum magnesium and atherogenic lipid fractions in type II diabetic patients of Lahore, Pakistan. *Biol Trace Elem Res* 2012; 148: 165–169
- 41 Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia is linked to low serum HDL-cholesterol irrespective of serum glucose values. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 272–276
- 42 Kisters K, Spieker C, Tepel M et al. New data about the effects of oral physiological magnesium supplementation on several risk factors (lipids and blood pressure). *Magnes Res* 1993; 6: 355–360
- 43 Von Ehrlich B, Wadepuhl M. Erhöhtes Risiko einer diabetischen Retinopathie bei niedrigem Serum-Magnesium. *Diabetes und Stoffwechsel* 2003; 12: 285–289
- 44 De Leeuw I, Engelen W, De Block C et al. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1dm). *Magnes Res* 2004; 17: 109–114
- 45 Engelen W, Bouten A, De Leeuw I et al. Are low magnesium levels in type 1 diabetes associated with electromyographical signs of polyneuropathy? *Magnes Res* 2000; 13: 197–203
- 46 Lima M, Cruz T, Pousada JC et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes card* 1998; 21: 682–686
- 47 Pham PC, Pham PM, Pham PT. Patients with diabetes mellitus type 2 and hypomagnesemia may have enhanced glomerular filtration via hypocalcemia. *Clin Nephrol* 2012; 78: 442–448
- 48 Prabodh S, Prakash DSRS, Sudhakar G et al. Status of copper and magnesium levels in diabetic nephropathy cases: a case-control study from south india. *Biol Trace Elem Res* 2011; 142: 29–35
- 49 Pham PC, Pham PM, Pham PT et al. The link between lower serum magnesium and kidney function in patients with diabetes mellitus type 2 deserves a closer look. *Clin Nephrol* 2009; 71: 375–379
- 50 Pham PCT, Pham PMT, Pham PAT et al. Lower serum magnesium levels are associated with more rapid decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Nephrol* 2005; 63: 429–436
- 51 Barragan-Rodriguez L, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Depressive symptoms and hypomagnesemia in older diabetic subjects. *Arch Med Res* 2008; 38: 752–756
- 52 Barragan-Rodriguez L, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res* 2008; 21: 218–223
- 53 Vierling W, Liebscher DH, Micke O et al. Magnesiummangel und Magnesiumtherapie bei Herzrhythmusstörungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 1165–1171
- 54 Classen HG, Gröber U, Kisters K. Magnesium-Mangel und Arzneimittel. *MMP* 2012; 35: 274–280
- 55 Curiel-Garcia JA, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Hypomagnesemia and mortality in patients with type 2 diabetes. *Magnes Res* 2008; 21: 163–166
- 56 Spätling L, Classen HG, Külpmann WR et al. Diagnostik des Magnesiummangels. *Fortschritte der Medizin* 2000; 118: 49–53
- 57 Atsmon J, Doley E. Drug-induced hypomagnesaemia: scope and management. *Drug Saf* 2005; 28: 763–788
- 58 Ismail Y, Ismail AA, Ismail AAA. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for “normal” results. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 323–327
- 59 Porta S, Gell H, Porta J et al. Evidence of progress and success of Magnesium substitution by correlating Mg dynamics and metabolic parameters. *Trace Elements and Electrolytes* 2013; 30: 87–93
- 60 Altura BT, Burack JL, Cracco RQ et al. Clinical studies with the NOVA ISE for IMg2+. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1994; 217: 53–67
- 61 Resnick LM, Altura BT, Bupta RK et al. Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 767–770
- 62 Cunningham J, Rodriguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J* 2012; 5 (Suppl 1): i39–i59