

Effektivität einer peroralen Magnesiumsubstitution bei Typ-I-Diabetikern mit nächtlichen Wadenkrämpfen

M. G. Bachem, K. Scheffler, U. Jastram*) und E. F. Pfeiffer

Zusammenfassung

Von 303 jugendlichen Typ-I-Diabetikern wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung 25 % eine Hypomagnesiämie auf ($< 0,7$ mmol/l). Bei 24 Patienten fanden sich gleichzeitig nächtliche Wadenkrämpfe. Die Serum-Magnesium-Spiegel dieser Patienten lagen signifikant tiefer als die der Patienten ohne Wadenkrämpfe (bei 72 % unter dem Normbereich von $0,7 - 1,05$ mmol/l). Durch eine perorale Magnesium-Substitution mit 5 mg Magnesium/kg Körpergewicht/Tag in Form von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid konnten die Serum-Magnesium-Spiegel signifikant angehoben werden (bei 75 % der Patienten in den Normbereich). Gleichzeitig verschwanden die nächtlichen Wadenkrämpfe bei 20 Patienten innerhalb weniger Tage, bei den restlichen 4 Patienten waren sie an Intensität und Frequenz deutlich vermindert. Aus den dargestellten Befunden ergibt sich, daß dem Magnesium-Stoffwechsel bei Diabetikern mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. Bei laborchemisch nachgewiesenem Magnesiummangel bzw. bei Patienten mit Magnesium-Mangel-Symptomen sollte Magnesium peroral substituiert werden.

Summary

Hypomagnesemia (< 0.7 mmol Mg/l) was detected in 25 % of totally 303 early-onset diabetics type I. 24 patients complained of nocturnal calf cramps. In these patients serum magnesium levels were significantly lower in comparison to the others and in 72 % below the normal range of 0.7 to 1.05 mmol Mg/l. On oral administration of 5 mg/kg body weight

Aus dem Zentrum für Innere Medizin, Abteilung I (Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. E. F. Pfeiffer) der Universitätsklinik, Steinhövelstraße 9, D-7900 Ulm/Donau und der Kinderklinik des Städtischen Krankenhauses, D-6750 Kaiserslautern*)

of Mg, given as the mono-magnesium-L-aspartate-hydrochloride, serum Mg significantly increased, in 75 % of the patients to normal concentrations. At the same time nocturnal calf cramps disappeared in 20 patients within a few days, in the remaining 4 patients their intensity and frequency clearly decreased. These data indicate that in diabetics Mg metabolism should be paid more attention. In patients with a proven Mg deficit or in those with symptoms of Mg deficiency Mg should be supplemented by the oral route.

Résumé

Lors de cette étude menée chez 303 adolescents souffrant de diabète de type I, 25 % des patients présentaient une hypomagnésémie ($< 0,7$ mmol/l) et 24 patients étaient également atteints de crampes nocturnes des mollets. Chez ces malades, les taux sériques de magnésium étaient significativement inférieurs à ceux enregistrés chez les sujets ne présentant pas de crampes (taux inférieur aux valeurs normales de $0,7 - 1,05$ mmol/l dans 72 % des cas). L'administration orale quotidienne de 5 mg de magnésium par kg de poids corporel, sous forme de chlorhydrate d'aspartate de magnésium, a entraîné une augmentation significative des taux sériques de magnésium (magnésémie dans les limites de la normale chez 75 % des patients). Simultanément, les crampes nocturnes des mollets ont disparu en quelques jours chez 20 sujets; chez les 4 autres, elles ont nettement diminué en intensité et en fréquence. Ces résultats montrent qu'il convient d'attacher plus d'importance au métabolisme du magnésium chez les diabétiques. En cas d'hypomagnésémie mise en évidence par les examens biologiques ou de symptômes caractéristiques d'un déficit en magnésium, il faut assurer une supplémentation en magnésium par voie orale.

Teile dieser Arbeit sind Ergebnisse der Dissertation von cand. med. Klaus Scheffler, Med. Fak. der Universität Ulm

Einleitung

Patienten mit Diabetes mellitus weisen in einem hohen Prozentsatz eine Hypomagnesiämie sowie einen zellulären Magnesiummangel auf [6, 7, 13, 18, 24, 25]. Die Ursache dieses Magnesiummangels liegt in erster Linie in einer vermehrten renalen Magnesiumausscheidung im Rahmen der osmotischen Diurese [6, 8, 15, 16, 19, 21, 28, 31, 32]. Am häufigsten wird er bei jungen Typ-I-Diabetikern gefunden [6, 24, 25]. Ein Magnesiummangel führt beim Menschen zu einer motorischen und sensiblen Übererregbarkeit [11, 12, 14, 30].

In der vorliegenden Studie wurden junge Typ-I-Diabetiker auf Magnesiummangel-Symptome hin untersucht und gleichzeitig bei diesen Patienten der Serum-Magnesiumspiegel gemessen. Weiterhin wurde untersucht, ob durch eine perorale Magnesiumsubstitution der Magnesiumspiegel anzuheben ist und ob dadurch die Magnesiummangel-Symptome verschwinden.

Methodik

Patientengut

Untersucht wurden 303 junge Typ-I-Diabetiker im Rahmen ihrer $\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$ jährlichen ambulanten Kontrolluntersuchungen. Das Alter der Patienten lag zwischen

Effektivität einer peroralen Magnesiumsubstitution bei Typ-I-Diabetikern mit nächtlichen Wadenkrämpfen

7 und 44 Jahren, im Mittel bei 16,4 Jahren. Die Diabetesdauer lag zwischen 0,1 und 25 Jahren, im Mittel bei 8,2 Jahren. 162 Probanden waren weiblichen, 141 männlichen Geschlechts. Bezüglich der Zusammensetzung des Kollektivs in der sozialen Struktur, der medizinischen Betreuung und der eigenen Kooperation, muß von einer Positivauslese gesprochen werden.

Analysenmethoden

Die venöse Blutabnahme erfolgte im Rahmen der ambulanten Kontrolltermine. Es wurden 10 ml Vollblut zur Serumgewinnung sowie 5 ml EDTA-Blut zur HbA1-Analyse entnommen. Neben den routinemäßig gemessenen klinisch-chemischen Parametern wie Blutzucker, HbA1, Kreatinin, Beta-2-Mikroglobulin, Cholesterin, Triglyzeride, Natrium, Kalium und Kalzium, wurde das Serum-Magnesium atomabsorptionsspektrophotometrisch mit dem AAS-Gerät Mod. 4000 der Fa. Perkin Elmer gemessen.

Statistik

Ob der Anstieg des Magnesiumspiegels unter Therapie signifikant ist, wurde durch den Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben überprüft. Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für unverbundene Stichproben wurde getestet, ob sich die Magnesiumspiegel der Patienten mit nächtlichen Wadenkrämpfen signifikant von denen ohne Wadenkrämpfe unterscheiden.

Ergebnisse

Die Serum-Magnesiumwerte der 303 Typ-I-Diabetiker sind in Abb. 1 dargestellt. Der mittlere Serum-Magnesiumspiegel liegt bei 0,75 mmol/l (normal 0,7–1,05 mmol/l). 75 Patienten, dies

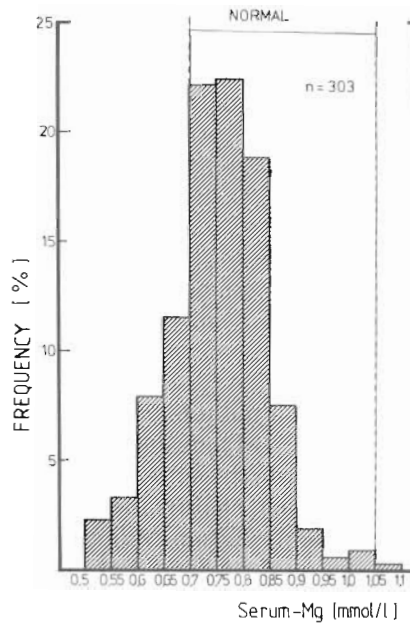


Abb. 1: Histogramm der Serum-Magnesiumspiegel bei 303 Typ-I-Diabetikern. Normalbereich 0,7–1,05 mmol/l

entspricht 25 % weisen einen erniedrigten Serum-Magnesiumspiegel auf ($<0,7$ mmol/l). Gleichzeitig fanden sich bei 24 Patienten (8 %) anamnestisch nächtliche Wadenkrämpfe. Die Serum-Magnesiumspiegel dieser Patienten sind in Abb. 2 dargestellt. Bei 23 Patienten liegt der Serum-Magnesiumspiegel unter 0,75 mmol/l und 17 Patienten (71 %) wiesen sogar eine eindeutige Hypomagnesiämie auf. Grob neurologisch als auch klinisch waren weitere Symptome eines Magnesiummangels nur vereinzelt zu beobachten. Durch eine perorale Magnesiumsubstitution von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag in Form von Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid-trihydrat (Magnesiocard, Verla Pharm Tutzing) ließen sich bei allen Patienten die Serum-Magnesiumspiegel anheben (im Mittel um 0,9 mmol/l). Dieser Anstieg ist hochsignifikant ($p < 0,001$). Unter Magnesiumsubstitution wiesen lediglich 6 Patienten weiterhin eine Hypomagnesiämie auf. Bei keinem der Patienten stieg

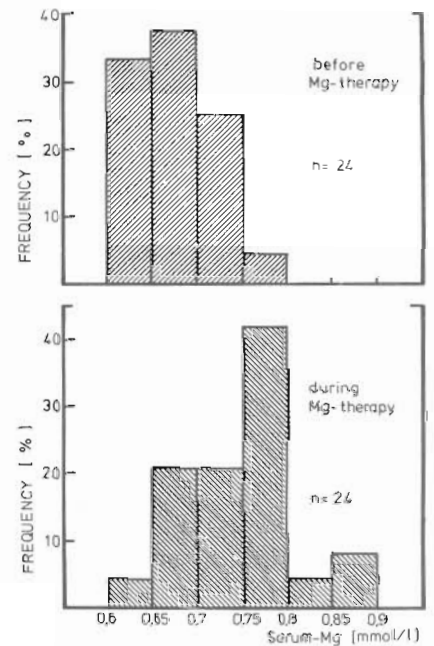


Abb. 2: Histogramme der Serum-Magnesiumspiegel von 24 Typ-I-Diabetikern mit nächtlichen Wadenkrämpfen, jeweils vor und unter einer peroralen Magnesium-Substitution mit 5 mg Magnesium/kg Körpergewicht/Tag

das Magnesium über den Normbereich hinaus an. Gleichzeitig mit dem Magnesiumanstieg verschwanden bei 20 Patienten (83 %) die nächtlichen Wadenkrämpfe innerhalb weniger Tage. Bei den restlichen 6 Diabetikern waren sie an Frequenz und Intensität deutlich vermindert.

Diskussion

Erste Arbeiten über den Magnesiumstoffwechsel bei Diabetes mellitus gehen bis in die 30er Jahre zurück [5]. Sie beschränken sich auf die Zusammenhänge zwischen der diabetischen Ketoazidose und dem Serum-Magnesium-Spiegel [4, 8, 16, 20, 21, 35, 37]. Einige Autoren führen einen Teil der Komplikationen im Rahmen der diabetischen Ketoazidose auf einen Magnesiummangel zurück [9, 26, 36]. Erst in den letzten Jahren mit Einführung der Atomabsorptionsspektrophotometrie (AAS), einem

hochempfindlichen und spezifischen Nachweisverfahren mehrten sich die Berichte über eine Hypomagnesiämie bei Patienten ohne Ketoazidose [6, 7, 13, 15, 16, 19, 23–29]. Die Häufigkeit derartiger Befunde liegt in den verschiedenen Studien zwischen 25 und 80 % [6, 13, 23, 24, 28, 29]. Sie dürfte abhängig sein von der Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs, der Art der Therapie und insbesondere der Einstellungsqualität [6, 7]. Die tiefsten Werte werden bei jungen Typ-I-Diabetikern mit schlechter Einstellungsqualität gefunden [24, 25]. Ein Magnesiummangel führt beim Menschen zu einer motorischen und sensiblen Übererregbarkeit im Sinne von Muskelfaszikulationen, isolierten Muskelkrämpfen und akralen Paraesthesien, zentral zu dem Pseudoneurasthenischen Symptomenkomplex mit Konzentrationsstörungen, depressiven Verstimmungen und einer raschen Erschöpfbarkeit [11, 12, 14, 30]. Ein Teil dieser Symptomatik findet sich auch bei Diabetikern [15].

Die beobachtete Häufigkeit einer Hypomagnesiämie bei jungen Typ-I-Diabetikern stimmt mit anderen Literaturangaben gut überein. Über Symptome eines Magnesiummangels bei diesen Patienten lagen bisher keine Zahlen vor. Es wurden bei 8 % der Patienten nächtliche Wadenkrämpfe gefunden. Diese Patienten wiesen signifikant tiefere Serum-Magnesiumspiegel als die Patienten ohne nächtliche Wadenkrämpfe auf. Andere Symptome eines Magnesiummangels lagen nur vereinzelt vor. Durch eine perorale Magnesiumsubstitution mit Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid ließen sich bei allen Patienten die Serum-Magnesiumspiegel innerhalb weniger Tage anheben. Gleichzeitig verschwanden die nächtlichen Wadenkrämpfe bei fast allen Pat.

Da das Magnesium vorwiegend intrazellulär lokalisiert ist, schließen normale Serum-Spiegel einen bestehenden Mg-Mangel nicht aus. 7 % der Patienten weisen trotz eines normalen Serum-Magnesiumspiegels Symptome eines Magnesiummangels auf. Ähnliche Befunde fanden sich bei der normomagnesiämischen Tetanie, wo mit Magnesium deutliche Therapieerfolge zu verzeichnen sind [11, 12].

Zur klinisch-pathologischen Relevanz eines Magnesiummangels bei Diabetikern sind Beobachtungen einer Korrelation zwischen dem Serum-Magnesium und der diabetischen Retinopathie von besonderem Interesse [27, 28]. Diabetiker mit Retinopathie weisen signifikant tiefere Serum-Magnesiumspiegel auf als Diabetiker ohne Retinopathie [22, 27]. Bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie vom „high renin Typ“ lassen sich Spasmen der retinalen Gefäße durch eine perorale Magnesiumsubstitution beseitigen [10, 17]. Ob in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie eine vermehrte Spastik retinaler Gefäße, hervorgerufen durch einen Magnesiummangel, eine Rolle spielt, sollte untersucht werden. Wie die Arbeitsgruppe um *Altura* zeigen konnte, beeinflusst das Magnesium die Kalzium-Bindung an die Zellmembran und den Kalzium-Einstrom in die glatte Gefäßmuskulatur [2, 3]. Hohe extrazelluläre Magnesiumspiegel vermögen das intrazelluläre freie Kalzium zu vermindern [2] und dadurch den Blutdruck auch bei diabetischen Patienten zu senken [33]. Auch scheint das Magnesium, wie eine Arbeitsgruppe aus Oxford zeigen konnte, die Insulinsensitivität zu erhöhen [34]. Inwiefern sich diabetische Komplikationen durch Normalisierung des Magnesiumstoffwechsels verhindern oder zumindest verzögern lassen,

sollte in kontrollierten klinischen Studien weiter untersucht werden. Bei Diabetikern ohne Ketoazidose sollte das Magnesiumdefizit primär durch Verbesserung der Einstellungsqualität beseitigt werden. Auch die Bevorzugung magnesiumreicher Lebensmittel in der Diabetesdiät sollte angestrebt werden. Bei Patienten mit ausgeprägten Symptomen eines Magnesiummangels oder einer deutlichen Hypomagnesiämie, sollte Magnesium peroral in einer Dosis von 10–25 mmol/Tag substituiert werden. Kontraindikationen für eine Magnesiumsubstitution sind eine Niereninsuffizienz, das Vorliegen eines AV-Blocks und die Myasthenia gravis.

Literatur

- [1] *Aikawa, J. K.*: Magnesium: Its biologic significance. CRC-Press, Inc., 1981.
- [2] *Altura, B. M., B. T. Altura*: In: *Onishi, E.*: The mechanism of gated calcium transport across biological membranes. Academic Press, NY (1981) 137–145.
- [3] *Altura, B. M., B. T. Altura et al.*: *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **60** (1982) 459.
- [4] *Arky, R. A., D. Hurwitz*: *New Engl. J. Med.* **274** (1966) 1135.
- [5] *Atchley, D. W. et al.*: *J. clin. Invest.* **12** (1933) 297.
- [6] *Bachem, M. G. et al.*: *Magnesium Bull.* **2** (1980) 35–40.
- [7] *Bachem, M. G. et al.*: *J. Am. Coll. Nutr.* **4** (1985) 373.
- [8] *Buttler, A. M.*: *N. Engl. J. Med.* **243** (1950) 648.
- [9] *Clarke, B. F. et al.*: *Acta diab. lat.* **12** (1975) 327.
- [10] *Cohen, L. et al.*: *Magnesium* **3** (1984) 159.
- [11] *Fehlinger, R. et al.*: *Magnesium Bull.* **3**, 1a (1981) 298–306.
- [12] *Fehlinger, R. et al.*: *Magnesium Bull.* **7** (1985) 40–44.
- [13] *Fujii, S. et al.*: *Horm. Metab. Res.* **14** (1982) 161.
- [14] *Häringer, E.*: *Ärztl. Praxis* **77** (1981) 2653–2654.
- [15] *Jain, A. P. et al.*: *Jr. Assoc. Phys. Ind.* **24** (1976) 827.
- [16] *Jain, A. P. et al.*: *Clinician* **41** (1977) 31.
- [17] *Jialal, I., S. M. Joubert*: *Diab. et Metab.* **11** (1985) 262.

Effektivität einer peroralen Magnesiumsubstitution bei Typ-I-Diabetikern mit nächtlichen Wadenkrämpfen

- [18] *Johansson, G.* et al.: Magnesium Bull. **3** (1981) 178 – 180.
- [19] *Kailakow, A. M.*: Probl. Endokrinol. **25** (1979) 7.
- [20] *Kumar, D.* et al.: Arch. Internal Med. **138** (1978) 660.
- [21] *Martin, H. E.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. **162** (1969) 891.
- [22] *Martin, F., M. G. Bachem, E. F. Pfeiffer*: Association between retinopathy and plasma-magnesium levels in Type I Diabetes (in preparation).
- [23] *Mather, H. M., G. Levin*: Lancet I (1979) 942.
- [24] *Mather, H. M.* et al.: Clin. Chim. Acta **95** (1979) 235.
- [25] *Mather, H. M.* et al.: Diabetologia **22** (1982) 180.
- [26] *McMullen, J. K.*: Brit. Med. J. I (1977) 690.
- [27] *McNair, P.* et al.: Diabetes **27** (1978) 1075.
- [28] *McNair, P.* et al.: Eur. J. Clin. Invest. **12** (1982) 81.
- [29] *Prager, R., G. Schernthaner*: Akt. Endokrin. Stoffw. **1** (1980) 194.
- [30] *Riss, P.* et al.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **43** (1983) 329 – 331.
- [31] *Schneider, L. E., H. P. Schedel*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **147** (1974) 494.
- [32] *Stutzman, F. L., D. S. Amatuzio*: J. Lab. Clin. Med. **41** (1953) 215.
- [33] *Turlapaty, P. D.* et al.: Artery **6** (1980) 375.
- [34] *Vajnik, C. S.* et al.: Brit. Med. J. (Clin. Res.) **288** (1984) 1032.
- [35] *Wacker, W. E. C., A. T. Parisi*: N. Engl. J. Med. **278** (1968) 654, 712, 772.
- [36] *Winter, R. J.* et al.: Am. J. Med. **67** (1979) 897.
- [37] *Ziff, N. B.* et al.: Diabetes Care **2** (1979) 265.

(Anschrift der Autoren: Dr. M. G. Bachem, Zentrum f. Innere Medizin, Universitätsklinik, Steinhövelstr. 9, D-7900 Ulm/Donau)