



Doctoral Thesis

Magnesium deficiency in type 2 diabetes

Author(s):

Wälti, Monika Katharina

Publication Date:

2003

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004622331> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 15168

Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of
Doctor of Natural Sciences

presented by
Monika Katharina Wälti
dipl. pharm.
University of Lausanne

born 25.11.1968
citizen of Rüderswil BE, Switzerland, and
The United States of America

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Richard F. Hurrell, examiner
Dr. Michael B. Zimmermann, co-examiner
Prof. Dr. Giatgen A. Spinaz, co-examiner

2003

Summary

Background: Magnesium deficiency is a common finding in patients with type 2 diabetes. In the USA, 25 to 39 % of outpatient diabetics have low concentrations of serum magnesium. Although low serum magnesium concentrations in diabetics have also been found in several European countries, including Austria, Germany, Italy, France and Sweden, there are no published data from Switzerland. Magnesium depletion has a negative impact on glucose homeostasis and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes as well as on the evolution of complications such as retinopathy, thrombosis, and hypertension. The reasons why magnesium deficiency occurs in diabetes are not clear. They may include increased urinary loss, lower dietary intake, or impaired intestinal absorption of magnesium compared to healthy individuals.

Determination of magnesium status is problematic because magnesium is primarily an intracellular cation with less than 1 % of total body content present in the extracellular fluids. Serum magnesium concentration is a specific but insensitive measure of Mg status and can be normal despite depletion of intracellular magnesium. Other diagnostic tests, such as the assessment of intracellular magnesium in blood cells, muscle or bone, or physiologic assessment tests, either have shown equivocal results or are too invasive.

Aims: The objective of this thesis was to determine the prevalence of magnesium deficiency in Swiss type 2 diabetics, to investigate the etiology of magnesium deficiency in type 2 diabetes, and to perform a pilot study for a physiologic test for the assessment of magnesium status.

Methods: To determine magnesium status in Swiss diabetics, plasma magnesium concentrations were determined in 109 type 2 diabetics and 156 age- and sex-matched healthy controls living in the Zurich area.

To investigate the etiology of magnesium deficiency in type 2 diabetics, dietary intake, intestinal absorption and urinary excretion of magnesium were compared between type 2 diabetics and healthy controls. The magnesium intake of 97 patients with type 2 diabetes and 100 healthy, non-diabetic controls matched for age and sex

was estimated using a diet history method. During winter and summer periods, mean daily magnesium intakes were calculated from detailed information given by the test subjects about their eating habits over the previous two months. The calculations were performed using EBIS, a computer program based on a German nutrient data base (BLS 2.3), with food items specific to Switzerland added or directly analyzed when necessary. Magnesium absorption, and its excretion and retention were evaluated in 12 type 2 diabetics and 10 healthy controls using a stable isotope technique. The subjects received a test meal labeled with 10 mg of ^{26}Mg isotopic label and collected stools and urine for 10 and 6 days, respectively. Apparent absorption was calculated as the difference between the oral dose of ^{26}Mg isotopic label and the total amount of isotopic label excreted in feces. Magnesium retention was calculated from the apparent absorption and the urinary excretion of ^{26}Mg isotopic label in the 6 days after administration.

A modified version of the magnesium retention test using a small dose of ^{26}Mg was evaluated for assessment of magnesium status in 22 healthy subjects. Muscle magnesium concentration was used as reference for magnesium status. A muscle biopsy was taken from the lateral portion of the quadriceps muscle from each subject. Six to ten weeks later, 11 mg of ^{26}Mg (as MgCl_2 in 14 ml water) was injected i.v. over a period of 10 minutes and all urine was collected for the following 24 hours. Excretion of the isotopic label was expressed as percentage of the administered dose excreted in urine within 24 hours.

Results: Mean \pm SD plasma magnesium concentrations of the patients with type 2 diabetes (0.77 ± 0.08 mmol/l) were significantly lower than the controls (0.83 ± 0.07 mmol/l) ($p < 0.001$). Plasma magnesium concentrations were below the normal reference range in 37.6 % of the diabetic patients and 10.9 % of the control subjects ($p < 0.001$). Plasma magnesium was not correlated with glycemic control as measured by HbA_{1c} .

The mean \pm SD daily magnesium intake of the male diabetic and male control subjects was 423.2 ± 103.1 mg and 421.1 ± 111.0 mg, respectively. The mean daily magnesium intake of the female diabetic and female control subjects was 419.1 ± 109.7 mg and 383.5 ± 109.7 mg, respectively. There were no significant differences in daily magnesium intake between the diabetic and the non-diabetic subjects and mean intakes in both groups exceeded Swiss recommended dietary intakes. Mean

fractional magnesium absorption \pm SD in the diabetic patients and controls was 59.3 \pm 7.0 % and 57.6 \pm 8.5 %, respectively. Mean urinary magnesium excretion and mean magnesium retention \pm SD in diabetics and controls was 11.2 \pm 2.6 vs. 11.7 \pm 3.8, and 54.2 \pm 7.1 % vs. 51.4 \pm 6.1 %, respectively. There were no significant differences between the two groups neither in absorption, excretion nor retention.

For the evaluation of the status assessment method, mean \pm SD magnesium concentration in muscle was 3.85 \pm 0.17 mmol/100g fat-free dried solids. Mean \pm SD excretion of the injected dose within 24 hours was 7.9 \pm 2.1 %. No correlation was found between muscle magnesium concentration and excretion of the isotopic label ($r^2=0.061$, $p=0.27$).

Conclusions: Lower plasma magnesium concentrations are common in type 2 diabetics in Zurich, Switzerland, similar to reports from the USA and other European countries. The reasons for magnesium deficiency in type 2 diabetes do not appear to include lower intestinal absorption or insufficient dietary intake of magnesium. Moreover, in reasonably well-controlled diabetics urinary magnesium excretion is not different from controls. The main causes for impaired magnesium status in patients with type 2 diabetes may therefore include increased urinary magnesium excretion in patients with poor metabolic control and in those using diuretics, and decreased cellular uptake of magnesium due to insulin resistance.

The modified magnesium retention test did not correlate with muscle magnesium and did therefore not discriminate magnesium status. Further studies would be necessary to determine its potential role in the assessment of magnesium status.

Zusammenfassung

Hintergrund: Magnesiummangel ist ein häufiger Befund bei Typ 2 Diabetikern. In den USA weisen 25 bis 39 % der ambulanten Diabetiker erniedrigte Serummagnesiumspiegel auf. Obwohl auch in verschiedenen europäischen Ländern wie z. B. Österreich, Deutschland, Italien, Frankreich und Schweden erniedrigte Serummagnesiumspiegel bei Diabetikern gefunden wurden, gibt es keine publizierten Daten für die Schweiz.

Magnesiummangel hat einen negativen Einfluss auf den Glukosehaushalt und die Insulinsensibilität in Typ 2 Diabetikern, sowie auf die Entstehung von Komplikationen wie Retinopathie, Thrombose und Hypertonie. Die Gründe für die Entstehung von Magnesiummangel bei Diabetikern sind bisher unklar. Mögliche Ursachen sind erhöhte Ausscheidung mit dem Urin, geringere Zufuhr mit der Nahrung oder verminderte Absorption im Darm im Vergleich zu gesunden Individuen.

Die Bestimmung des Magnesiumstatus ist nicht einfach, da Magnesium hauptsächlich intrazellulär vorkommt und sich weniger als 1 % des totalen Körpergehalts in den extrazellulären Flüssigkeiten befindet. Die Messung des Serummagnesiumspiegels ist eine spezifische aber wenig empfindliche Methode um den Magnesiumstatus zu bestimmen. Dabei kann trotz normalem Magnesiumspiegel ein intrazelluläres Magnesiumdefizit vorliegen. Andere diagnostische Tests wie z. B. die Bestimmung von intrazellulärem Magnesium in Blutzellen, Muskeln oder Knochen oder physiologische Tests haben entweder nicht eindeutige Resultate gezeigt oder sind zu invasiv.

Zielsetzung: Das Ziel dieser Dissertation war die Abschätzung der Prävalenz von Magnesiummangel bei Typ 2 Diabetikern in der Schweiz und die Untersuchung der Ursachen von Magnesiummangel bei Diabetikern. Weiterhin wurde eine Pilotstudie für einen physiologischen Test zur Bestimmung des Magnesiumstatus durchgeführt.

Methoden: Um den Magnesiumstatus von Diabetikern in der Schweiz zu bestimmen, wurden die Serummagnesiumspiegel von 109 Typ 2 Diabetikern und 156 gesunden Kontrollpersonen vergleichbar in Alter und Geschlecht in der Region Zürich bestimmt.

Um die Ursachen für den Magnesiummangel in Typ 2 Diabetikern zu untersuchen, wurde die Zufuhr mit der Nahrung, die Absorption im Darm und die Ausscheidung mit dem Urin von Magnesium zwischen Typ 2 Diabetikern und gesunden Kontrollpersonen verglichen. Die Magnesiumzufuhr mit der Nahrung wurde mit Hilfe einer Ernährungserhebung (Diet History) bei 97 Typ 2 Diabetikern und 100 gesunden Nicht-Diabetikern vergleichbar in Alter und Geschlecht erfasst. Die durchschnittliche Magnesiumzufuhr wurde aufgrund detaillierter Informationen der Testpersonen über ihre Ernährungsgewohnheiten während der letzten zwei Monate berechnet. Die Berechnungen wurden mit EBIS, einem Computerprogramm basierend auf der deutschen Nährwertdatenbank BLS 2.3, durchgeführt. Lebensmittel, die spezifisch nur in der Schweiz vorkommen, wurden angefügt oder falls nötig direkt analysiert. Die Magnesiumabsorption, Ausscheidung und Retention wurden in 12 Typ 2 Diabetikern und 10 gesunden Kontrollpersonen mittels einer stabilen Isotopentechnik untersucht. Dabei erhielten die Probanden eine Testmahlzeit versetzt mit 10 mg ^{26}Mg und sammelten anschliessend ihren gesamten Stuhl während 10 Tagen und den gesamten Urin während 6 Tagen. Die scheinbare Absorption wurde als Differenz zwischen der oralen ^{26}Mg Dosis und der totalen ^{26}Mg Menge im Stuhl berechnet. Die Magnesiumretention wurde anhand der scheinbaren Absorption und der Urinausscheidung des ^{26}Mg -Markers in den 6 Tagen nach der Verabreichung berechnet. Für die Bestimmung des Magnesiumstatus wurde eine modifizierte Version des Magnesiumretentionstests mit einer kleinen Dosis ^{26}Mg in 22 gesunden Probanden evaluiert. Als Referenz für den Magnesiumstatus wurde die Muskelmagnesiumkonzentration verwendet. Von jeder Testperson wurde eine Muskelprobe vom seitlichen Teil des Quadrizeps-Muskels genommen. Sechs bis 10 Wochen später wurden 11 mg ^{26}Mg (als MgCl_2 in 14 ml Wasser) intravenös über einen Zeitraum von 10 Minuten injiziert und der gesamte Urin wurde während der folgenden 24 Stunden gesammelt. Die Ausscheidung des isotopischen Markers im Urin innerhalb von 24 Stunden wurde als Prozent der injizierten Dosis ausgedrückt.

Resultate: Der durchschnittliche \pm SD Plasmamagnesiumspiegel der Typ 2 Diabetiker (0.77 ± 0.08 mmol/l) war signifikant tiefer als derjenige der Kontrollpersonen (0.83 ± 0.07 mmol/l) ($p < 0.001$). In 37.6 % der Diabetiker und 10.9 % der Kontrollpersonen waren die Plasmamagnesiumspiegel unterhalb des normalen

Bereichs ($p < 0.001$). Der Plasmamagnesiumspiegel korrelierte nicht mit der Blutzuckerkontrolle (gemessen als HbA_{1c}).

Die durchschnittliche \pm SD tägliche Magnesiumzufuhr mit der Nahrung der männlichen Diabetiker und Kontrollpersonen war 423.2 ± 103.1 mg beziehungsweise 421.1 ± 111.0 mg. Die durchschnittliche tägliche Magnesiumzufuhr der weiblichen Diabetiker und Kontrollpersonen war 419.1 ± 109.7 mg beziehungsweise 383.5 ± 109.7 mg. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern und die durchschnittliche Magnesiumaufnahme beider Gruppen übertraf die Schweizerischen Referenzwerte für die Magnesiumzufuhr. Die durchschnittliche \pm SD prozentuale Absorption war 59.3 ± 7.0 % bei den Diabetikern und 57.6 ± 8.5 % bei den Kontrollpersonen. Die durchschnittliche Magnesiumausscheidung mit dem Urin und die durchschnittliche Magnesiumretention bei Diabetikern und Kontrollpersonen war 11.2 ± 2.6 vs. 11.7 ± 3.8 beziehungsweise 54.2 ± 7.1 % vs. 51.4 ± 6.1 %. Weder in der Absorption, noch in der Ausscheidung mit dem Urin, noch in der Retention wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden.

Bei der Evaluierung der Methode für die Bestimmung des Magnesiumstatus war die durchschnittliche \pm SD Magnesiumkonzentration im Muskel 3.85 ± 0.17 mmol/100g fettfreie Trockenmasse. Die durchschnittliche \pm SD Ausscheidung der injizierten Dosis innerhalb von 24 Stunden war 7.9 ± 2.1 %. Es wurde keine Korrelation zwischen der Muskelmagnesiumkonzentration und der Ausscheidung des isotopischen Markers gefunden ($r^2 = 0.061$, $p = 0.27$).

Schlussfolgerungen: Erniedrigte Plasmamagnesiumspiegel sind häufig bei Typ 2 Diabetikern in Zürich, Schweiz, ähnlich wie in anderen europäischen Ländern und den USA. Die Gründe für Magnesiummangel bei Typ 2 Diabetikern scheinen weder eine verminderte Absorption im Darm noch eine ungenügende Magnesiumzufuhr mit der Nahrung zu beinhalten. Zudem ist die Ausscheidung von Magnesium im Urin bei gut kontrollierten Diabetikern nicht signifikant verschieden von gesunden Kontrollpersonen. Die Hauptgründe für den verminderten Magnesiumstatus bei Typ 2 Diabetikern bestehen wahrscheinlich aus einer erhöhten Magnesiumausscheidung im Urin bei Patienten mit schlechter Blutzuckerkontrolle und solchen unter Diuretika und einer verminderten Magnesiumaufnahme in die Zellen verursacht durch Insulinresistenz.

Der modifizierte Magnesiumretentionstest korrelierte nicht mit der Muskelmagnesiumkonzentration und ist deshalb nicht aussagekräftig in Bezug auf den Magnesiumstatus. Weitere Studien sind nötig, um seine potentielle Rolle in der Bestimmung des Magnesiumstatus zu beurteilen.