

Aus der Medizinischen Fakultät zu Köln
Durchgeführt im:
Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung III Bewegungs- und Gesundheitsförderung
Leiterin der Abteilung: Prof. Dr. med. Dr. Sportwiss. Christine Joisten

Über den Einfluss einer Magnesiumsupplementierung auf Inflammation, Blutzuckerstoffwechsel und Blutdruck bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sophia Anna Kisters
aus Münster

promoviert am 27.05.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Reuter
2. Gutachter: Professor Dr. med. V. R. Burst

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. K. Kisters
Herr Prof. Dr. H.-G. Predel
Herr Prof. Dr. H. Reuter
Herr Prof. Dr. T. Westhoff

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Begonnen wurde mit der Aufstellung der Arbeitshypothese, der Entwicklung des Studiendesigns und Konzepts durch die Promotionsstudentin S. Kisters gemeinsam mit Doktorvater Prof. Dr. H. Reuter. Durchgeführt hat S. Kisters mit Prof. Dr. H. Reuter und Prof. Dr. K. Kisters eine doppelblinde kontrollierte Studie. Dabei wurden 54 Patient*innen mit 400 mg Magnesiumcitrat oder Placebo supplementiert. Messungen der festgelegten Parameter nach 0, 6 und 12 Wochen wurden durch den Prüfarzt Prof. Dr. K. Kisters durchgeführt und von mir, S. Kisters, begleitet.

Bezüglich der Studienregistrierung wurde die Studie mit Übereinstimmung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und Universität Münster (20125-493-f-S) genehmigten das entwickelte Studienprotokoll. Unsere Studie wurde registriert mit der Nummer NCT03002545 bei Clinicaltrials.gov. Diese Registrierung erfolgte durch Prof. Dr. K. Kisters und S. Kisters.

Die Rekrutierung der Patient*innen erfolgte schwerpunktmäßig durch Prof. Dr. K. Kisters und Doktorandin S. Kisters in der medizinischen Klinik 1 am St. Anna Hospital in Herne.

Die Erhebung folgender Messwerte von 54 Patient*innen: Serummagnesium, Ionisiertes Magnesium, HbA1c-Werte, Interleukin 6 Spiegel, systolischer und diastolischer Blutdruck, sowie Serumkreatinin erfolgte nach entsprechender Anleitung durch Herrn Prof. Dr. K. Kisters durch die Promotionsstudentin S. Kisters. Die Nachuntersuchungen der Patient*innen wurden gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. Kisters durchgeführt.

Analysiert und statistisch ausgewertet wurden die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse mit besonderem Fokus auf den Einfluss einer Magnesiumsupplementierung auf Inflammation, Blutzuckerstoffwechsel und Blutdruck bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom ohne meine Mitarbeit durch Prof. Dr. T. Westhoff und Prof. Dr. H.-G. Predel.

Graphische Darstellungen und Abbildungen sind von S. Kisters angefertigt worden.

Die Interpretation der statistischen Auswertung und Ableitung der daraus resultierenden Ergebnisse erfolgte durch die Doktorandin S. Kisters und Prof. Dr. H. Reuter. Eine umfassende Literaturrecherche wurde durch S. Kisters durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.01.2026

Danksagung

Die von mir angefertigte Dissertation wäre ohne die Unterstützung und Begleitung vieler besonderer Menschen nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. H. Reuter und meinem Betreuer Herr Prof. Dr. H.-G. Predel für die Möglichkeit, dieses spannende Forschungsthema im Bereich der Inflammation unter Magnesiumsupplementation zu bearbeiten. Ihre fachliche Expertise, ihre hervorragende, gewissenhafte Betreuung und das immer offene Ohr haben mich durch alle Phasen dieser Arbeit begleitet und geprägt.

Für die wertvolle Anleitung, konstruktive Kritik und menschliche und herzliche Unterstützung bin ich Herr Prof. Dr. H. Reuter bei der Umsetzung und Bearbeitung der gesamten Arbeit sehr dankbar.

Ein großer Dank gilt meinen lieben Eltern, Prof. Dr. Klaus Kisters und Andrea Kisters, für ihre bedingungslose Liebe, ihr Vertrauen und ihre stete Ermutigung. Sie haben mir nicht nur den Weg in die Wissenschaft geebnet, sondern mir auch, bei der Durchführung der Arbeit, stets den Rücken gestärkt. Ohne sie wäre dieser Weg nicht möglich gewesen und ich wäre wohl nie Zahnärztin geworden. Meinem Bruder Lukas Kisters danke ich vor allem für die positiven Anregungen und Gedanken, die mich in dieser Zeit bewegt haben.

Zudem möchte ich meinem Freund Simon Kupferschmidt, der mir in schwierigen Momenten mit Verständnis, Zuspruch und Motivation zur Seite stand, meinen herzlichen Dank aussprechen. Seine Unterstützung, seine unerschütterliche Geduld und starke Ruhe waren weit mehr als selbstverständlich und haben mir Halt und Kraft gegeben.

Bei dieser Gelegenheit muss ich meinem besten Kommilitonen und Freund Constantin Justus Serwe von Herzen danken, für den langjährigen Zusammenhalt, die gemeinsamen Höhen und Tiefen im Studium, die produktiven Gespräche und die verlässliche Freundschaft und Unterstützung, die mich täglich begleitet.

Diese Arbeit ist das Ergebnis starker Unterstützung und herausragender Begleitung meines arbeitsreichen wissenschaftlichen Weges.

Allen, die mich durch diese spannende Zeit begleitet haben, gilt mein größter Dank.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ZUSAMMENFASSUNG	8
2.	EINLEITUNG	9
2.1.	Metabolisches Syndrom	9
2.1.1.	Definition	9
2.1.2.	Pathophysiologischer Hintergrund	11
2.1.3.	Therapie	11
2.2.	Dyslipidämie	13
2.2.1.	Definition	13
2.2.2.	Pathophysiologischer Hintergrund	13
2.2.3.	Therapie	14
2.3.	Arterielle Hypertonie	14
2.3.1.	Definition	14
2.3.2.	Pathophysiologischer Hintergrund	15
2.3.3.	Therapie	16
2.4.	Diabetes mellitus Typ-2	17
2.4.1.	Definition	17
2.4.2.	Pathophysiologischer Hintergrund	17
2.4.3.	Therapie	17
2.5.	Interleukine	18
2.5.1.	Definition	18
2.5.2.	Pathophysiologischer Hintergrund	18
2.5.3.	Therapie	19

2.6. Magnesium	19
2.6.1. Definition	19
2.6.2. Magnesiummangel	21
2.6.3. Therapie	24
2.7. Wissenschaftlicher Hintergrund, Stand der Forschung	25
2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	27
2.9. Patient*innencharakteristika	28
3. PUBLIKATION	30
4. DISKUSSION	42
4.1. Unterschiede und Bedeutung von Serum- und ionisiertem Magnesium	47
4.2. Calcium-Magnesium-Quotient	49
4.3. Einfluss von Magnesium auf die Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie	50
4.3.1. Calcium-Magnesium-Antagonismus	50
4.3.2. Natrium-Magnesium-Antiport	53
4.3.3. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	53
4.3.4. TRPM6 und TRPM7 Ionenkanäle	53
4.3.5. Beeinflussung vasopressorischer Hormone	54
4.3.6. Katecholamine	54
4.3.7. ATPasen und Kaliumkanäle	54
4.4. Interleukine	56
4.5. Vitamin-D	58

4.6.	Diabetes	60
4.7.	Lipide	63
4.8.	Fazit	65
5.	LITERATURVERZEICHNIS	66
6.	ANHANG	74
6.1.	Abbildungsverzeichnis	74
6.2.	Tabellenverzeichnis	75
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	76

1. Zusammenfassung

Zum metabolischen Syndrom zählt nach der International Diabetes Federation (IDF, 2005) per Definition Insulinresistenz, Adipositas, atherogene Dyslipidämie und Hypertonie. Hierbei müssen, neben dem Hauptkriterium einer vorliegenden Adipositas, mindestens zwei weitere Kriterien für die Ausprägung erfüllt sein. Das metabolische Syndrom stellt ein ernstes Gesundheitsproblem dar, aufgrund des steigenden Risikos für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, Krebs und Diabetes mellitus. Magnesium ist als Elektrolyt für den Stoffwechsel essenziell. Die Zufuhrempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) von 300 mg Magnesium für Frauen und 350 mg für Männer pro Tag in Deutschland werden häufig nicht durchgängig erreicht. Die orale Magnesiumtherapie bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom und oder Hypertonie additiv zur bestehenden Therapie hat in der klinischen Anwendung zunehmendes Interesse gefunden. Darauf deuten, besonders in den letzten Jahren, zahlreiche Untersuchungen, Metaanalysen und Studien hin. In diesem Zusammenhang wurde eine prospektive, randomisierte und doppelt verblindete Studie für ionisierte Magnesium- und Serummagnesiumkonzentrationen, systolische und diastolische Blutdruckwerte, Interleukin-6-Werte, Vitamin-D-Werte und das metabolische Profil bei 54 Patient*innen mit metabolischem Syndrom durchgeführt. 27 Proband*innen erhielten zusätzlich eine tägliche orale Magnesiumsupplementierung mit 400 mg Magnesiumcitrat. Die Parameter wurden vor Therapiebeginn, nach 6 und nach 12 Wochen bestimmt. Clinicaltrials.gov mit der Nummer NCT03002545 liegt vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Anstieg der ionisierten Magnesiumkonzentrationen in der magnesiumsupplementierten Studiengruppe, wohingegen die Serummagnesiumkonzentrationen sich nicht signifikant verändern. Unter einer Magnesiumsupplementation verbessert sich sowohl das systolische als auch das diastolische Blutdruckprofil signifikant. Zusätzlich zeigt sich in der Verumgruppe ein positiver Effekt auf Interleukin-6-Werte, sowie eine signifikante Verbesserung der Vitamin-D-Spiegel und ein positiver Effekt auf das metabolische Profil. Die Triglyceridkonzentrationen sinken signifikant. In jedem Fall sollte ein Magnesiummangel bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom verhindert werden. Die antiinflammatorische und antiarteriosklerotische Wirkung von Magnesium ist bei Metaboliker*innen besonders wichtig in Bezug auf Lebensqualität und Lebenserwartung. Hierbei sind organische Verbindungen aktuell zu bevorzugen. Generell gilt eine Magnesiumtherapie als nebenwirkungsarm und sicher. Magnesium lässt sich mit den gängigen Antihypertensiva und Antidiabetika kombinieren. Unter Berücksichtigung der in dieser Untersuchung ermittelten Ergebnisse lässt sich resümieren, dass ein intakter Magnesiumhaushalt bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom empfehlenswert ist, um kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senken zu können.

2. Einleitung

Das metabolische Syndrom ist von großer sozioökonomischer Bedeutung. Besonders bei älteren Patient*innen erhöht sich aufgrund der zunehmenden Altersverschiebung der Bevölkerung und verbesserten Lebenserwartung die Inzidenz des metabolischen Syndroms. Das metabolische Syndrom verschlechtert die Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen. Die Aktualität und Präsenz sind durch die weite Verbreitung und die schwerwiegenden Folgen bedingt. Hier gibt es vielfältige Gründe, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll. Es gibt Hinweise, dass der Biofaktor Magnesium hierbei eine wichtige Rolle spielt ¹⁻⁴.

2.1. Metabolisches Syndrom

2.1.1. Definition

Zum metabolischen Syndrom zählt nach der IDF per Definition Insulinresistenz, Adipositas, atherogene Dyslipidämie und Hypertonie. Hierbei müssen, neben dem Hauptkriterium einer vorliegenden Adipositas, mindestens zwei weitere Kriterien für die Ausprägung des multifaktoriellen und pathophysiologisch komplexen Krankheitsbildes erfüllt sein (Tab. 1) ⁵.

Tab. 1 Definition metabolisches Syndrom ⁶

Risiko-faktoren	NCEP Expert Panel (2001)	AHA/NHLBI (Grundey et al. 2005)	IDF (Alberti et al. 2005)	Joint Statement (Alberti et al. 2009)
	Mindestens 3 der 5 Risikofaktoren müssen vorliegen:	Mindestens 3 der 5 Risikofaktoren müssen vorliegen:	abdominale Adipositas plus 2 der folgenden Risiko-faktoren müssen vorliegen:	Mindestens 3 der 5 Risikofaktoren müssen vorliegen:
abdominale Adipositas	Taillenumfang: Männer > 102 cm Frauen > 88 cm	Taillenumfang: Männer > 102 cm Frauen > 88 cm	Taillenumfang (ethnisch-spezifische Grenzwerte): Männer europ. Herkunft > 94 cm Frauen europ. Herkunft > 80 cm	Taillenumfang (ethnisch-spezifische Grenzwerte empfohlen, AHA/NHLBI- oder IDF-Grenzwerte für Personen europ. Herkunft, IDF-Grenzwerte für Nicht-Europäer)
Triglyceride	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl oder Medikation	≥ 150 mg/dl oder Medikation	≥ 150 mg/dl oder Medikation
HDL-Cholesterol	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation
Blutdruck	systolisch ≥ 130 mmHg diastolisch ≥ 85 mmHg	systolisch ≥ 130 mmHg diastolisch ≥ 85 mmHg oder Medikation	systolisch ≥ 130 mmHg diastolisch ≥ 85 mmHg oder Medikation	systolisch ≥ 130 mmHg diastolisch ≥ 85 mmHg oder Medikation
Nüchtern-Plasma-glucose	≥ 110 mg/dl	≥ 110 mg/dl oder Medikation	≥ 110 mg/dl oder Diabetes mellitus Typ 2 bereits diagnostiziert	≥ 110 mg/dl oder Medikation

Diese zentralen Risikofaktoren sind eng miteinander verbunden und haben gemeinsame zugrunde liegende Mediatoren, Mechanismen und Signalwege, wie zum Beispiel Entzündung, oxidativer Stress, endotheliale Dysfunktion, beeinträchtigte Funktion von β -Zellen und viele andere ⁷⁻⁹. Die globale Prävalenz des metabolischen Syndroms kann auf ca. 25% der Weltbevölkerung geschätzt werden. Die Tendenz ist steigend aufgrund einer zunehmenden Lebenserwartung und wachsendem Wohlstand mit der Folge von Übergewicht, ebenfalls in den wirtschaftlichen Schwellenländern ^{6,8}.

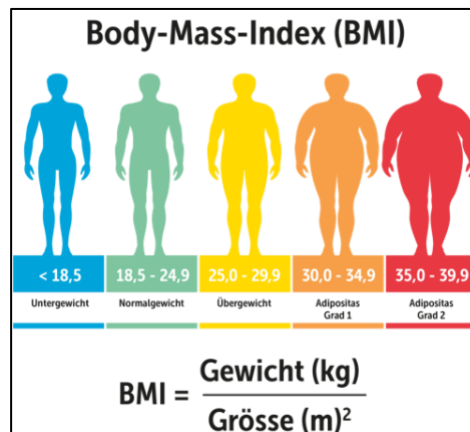


Abb. 1 BMI-Skala ¹⁰

Der Body Mass Index wird durch den Quotienten aus Körpergewicht durch die zweite Potenz der Körpergröße definiert. Dabei ist der Wert international etabliert zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos.

Dabei gibt der BMI, bekannt als Body Mass Index, den Ausprägungsgrad einer vorliegenden Adipositas oder des Übergewichts an (Abb. 1). Die international etablierte Kenngröße dient der Beurteilung des Körpergewichts in Relation zur Körpergröße. Dabei wird der BMI dimensionslos angegeben und durch den Quotienten aus Körpergewicht durch die zweite Potenz der Körpergröße bestimmt. Dabei ist kritisch zu beachten, dass lediglich zwei Größen diesen Indexwert bilden und Faktoren, wie Alter oder Geschlecht meist nicht berücksichtigt werden. Daher ist der Body Mass Index als diagnostischer Richtwert zu sehen. Eingeteilt wird der BMI in sechs verschiedene Gruppen, je nach errechnetem Wert. Beginnend bei einem BMI von kleiner als 18,5, als Untergewicht eingestuft, erstreckt sich die Skala bis zu einem Wert von größer gleich 40,0, eingestuft als Adipositas Grad 3, Adipositas permagna genannt. Bei einem vorliegenden Adipositas Grad 3 ist das Risiko für Begleiterkrankungen bedingt durch eine Adipositas als sehr hoch eingestuft. Das metabolische Syndrom stellt ein Gesundheitsproblem dar, da hierdurch das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität für Krebs und Diabetes mellitus steigt ¹¹⁻¹³. In den letzten Jahren wurden zudem weitere zahlreiche Verbindungen zu Erkrankungen, wie Demenz, Störungen der Fibrinolyse, hormonellen Veränderungen oder degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates hergestellt. Dabei ist der pathophysiologische Hintergrund noch nicht abschließend geklärt, was die Aktualität des Forschungsthemas zeigt.

2.1.2.Pathophysiologischer Hintergrund

Als zentraler pathophysiologischer Mechanismus gilt die Insulinresistenz, weswegen diese unter den Hauptkriterien der Diagnostik gelistet ist. Zusätzlich wird die Insulinresistenz durch abdominelle Adipositas, besonders viszerales Fettgewebe, verstärkt. Abdominelle Adipositas, als weiteres oben genanntes Hauptkriterium des metabolischen Syndroms, fördert die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Diese sind bei der Entstehung einer Insulinresistenz, wie sich durch zum Beispiel einen erhöhten Nüchternblutzucker zeigt, beteiligt. Hierbei hat Interleukin-6 eine große pathogenetische Bedeutung (siehe Seite (s. Seite) 10, Kapitel 1.5 Interleukine).

2.1.3.Therapie

Der Entstehung eines metabolischen Syndroms werden hyperkalorische Ernährung und Bewegungsmangel zu Grunde gelegt und sind daher in der Regel der primäre therapeutische Angriffspunkt. Sekundär kann eine medikamentöse Behandlung erfolgen, wobei verschiedene zelluläre Ebenen des Stoffwechsels moduliert werden, um die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen des metabolischen Syndroms zu beeinflussen. Dies bezieht sich unter anderem auf die mögliche medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie, des Diabetes Mellitus oder einer Dyslipidämie. Generell sollte bei allen betroffenen oder gefährdeten Patient*innen ein individualisiertes Behandlungskonzept erfolgen, um das persönliche Risikoprofil der Patient*innen berücksichtigen zu können. So können gezielt die Notwendigkeit und Intensität möglicher präventiver und therapeutischer Maßnahmen gegeneinander abgewägt und ausgewählt werden ^{6,14}. Um bereits das Auftreten der Erkrankung verhindern zu können und Sensibilität für die Entstehung, Ursachen und Risikofaktoren der Adipositas schaffen zu können, beginnt der erste Schritt der Behandlung bereits vor Auftreten der Erkrankung mit der Prävention. Dies kann durch verschiedene Wege erfolgen, wie zum Beispiel durch Schulungen für Eltern, Kinder oder ganze Familien. Dabei liegt der Fokus auf der Aufklärung über Ernährung und Gesundheit sowie der Förderung von Körpergefühl, Bewegungsfreude und einer aktiven Lebensweise ⁶. Die Prävention dient dabei als Grundlage für eine Lebensstilmodifikation, der Aufklärung in Zusammenhang mit dem Bewusstsein und der Vermeidung und Minimierung der individuellen Risikofaktoren ¹⁵. Unterschieden wird dabei zwischen einer Primär-, einer Sekundär- und einer Tertiärprävention. Die Primärprävention widmet sich der Behandlung und Vorbeugung von Risikofaktoren noch bevor eine Erkrankung, wie zum Beispiel ein Herzinfarkt im Sinne eines Endorganschadens aufgetreten ist. Sekundärprävention soll bei Erkrankungen in einem frühen Stadium ansetzen und darin unterstützen, die Erkrankung zu vermeiden oder den Krankheitsverlauf zu mildern. Besonders in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen können die Lipidsenkung, die Blutdruckeinstellung oder Nikotinentwöhnung geeignete Maßnahmen zur Minimierung oder Eliminierung vorliegender Risikofaktoren sein. Die Tertiärprävention umfasst alle Maßnahmen,

die bei Vorliegen einer Krankheit ergriffen werden können, um weiteres Fortschreiten, deren Chronifizierung oder das Auftreten von Komplikationen zu verhindern ^{6,15}.

Körperliche Bewegung verbessert nachweislich zentrale pathophysiologische Faktoren des metabolischen Syndroms, insbesondere die pathologischen Hauptpunkte Adipositas und Insulinresistenz. Dafür sind sowohl Krafttraining als auch Ausdauersport empfohlen. Während Kraftsport die Muskelmasse und Muskelkraft steigert und sich positiv auf den systolischen Ruheblutdruck und die Insulinresistenz auswirken kann, unterstützt Ausdauertraining die Insulinaktivität, den Energieverbrauch und fördert so die Reduktion des Körperfettanteils. Konsekutiv führt dies zu einer signifikanten Senkung des kardiovaskulären Risikos und reduziert die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung eines metabolischen Syndroms ¹⁰. Empfohlen werden nach Leitlinie zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW), dem Deutschen Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie e.V. (DVGS) und der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e.V. (DGSP) Ausdauertraining in moderater bis mittlerer Intensität für jeweils eine bis zwei Stunden dreimal pro Woche. Ergänzend dazu sollte ein bis dreimal pro Woche Krafttraining, besonders der großen Muskelgruppen, mit sich stufenweise steigender Intensität durchgeführt werden ¹⁴.

Neben der sportlichen Betätigung spielt die Ernährung eine wesentliche Rolle in der Vermeidung, Begünstigung und Entstehung von Krankheiten. Die DGE spricht allgemeine Empfehlungen in Form von zehn Regeln aus, die eine ausgewogene Ernährung unterstützen sollen ¹⁶. Die deutsche Hochdruckliga, sowie die europäische Hochdruckliga (ESH) empfehlen in diesem Zusammenhang eine ausgewogene Ernährung, reich an Ballaststoffen, ungesättigten Fettsäuren und antioxidativ wirkenden Biofaktoren, besonders mediterrane Kost, kaliumhaltig und magnesiumreich ¹⁵. Zudem wird ausreichend Schlaf und Stressbewältigung empfohlen (Abb. 2).



Abb. 2 Stress-Magnesium-Teufelskreis ¹⁷

Der Stress- und Magnesiumzyklus sind eng miteinander verbunden. Die Ausschüttung der Stresshormone (Katecholamine und Cortisol) induziert bei Magnesiummangel eine Hypertonie. Die Erregbarkeit der Zellen wird durch diesen Einfluss gesteigert. Dabei geht wiederum erneut Magnesium verloren.

2.2. Dyslipidämie

2.2.1. Definition

Die Dyslipoproteinämie umfasst Störungen des Lipidstoffwechsels mit Fokus auf positive und negative Abweichungen der Triglyceridwerte, niedrigen High Density Lipoprotein (HDL), erhöhten Low Density Lipoprotein (LDL) und erhöhten Gesamtcholesterinwerte. Diese Veränderungen können isoliert oder kombiniert auftreten und sind häufig asymptomatisch. Häufig liegt das Augenmerk auf den erhöhten Werten, daher wird der Begriff oft mit Hyperlipoproteinämie synonymisiert. Dyslipidämie stellt einen zentralen Risikofaktor für die Entstehung artherosklerotischer Gefäßerkrankungen dar ¹³.

2.2.2. Pathophysiologischer Hintergrund

Generell wird zwischen primären, sekundären und hereditären Formen unterschieden. Dabei entstehen die sekundären Formen auf Grundlage eines Diabetes mellitus und metabolischen Syndrom, meistens verursacht durch alimentäre Adipositas. Die Pathophysiologie beruht auf multifaktoriellen Geschehen, wie unter anderem auf einer veränderten Regulation des Lipoproteinstoffwechsels, bei der sowohl genetische als auch sekundäre Ursachen Einfluss nehmen können. Zudem nehmen Lebensstilmodifikatoren wie eine fettreiche Ernährung, Bewegungsmangel oder Alkoholkonsum Einfluss in der Pathogenese sekundärer Dyslipidämien. Häufig bleibt das Auftreten der Erkrankung in Form von Symptomen jahrelang unbemerkt und oder wird im Rahmen von auftretenden kardiovaskulären Komplikationen oder Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert ¹⁸. Die klinische Bedeutung einer frühen Diagnose und

leitliniengerechten Therapie liegt daher besonders in der erfolgreichen Limitierung und gegebenenfalls Eliminierung des kardiovaskulären Risikos ^{15,19}.

2.2.3. Therapie

Zur Therapie eignen sich diätetische Maßnahmen. Ebenfalls eine medikamentöse Therapie, beispielsweise mit Cholesterinsynthese-Enzym-Hemmern (CSE-Hemmern) ist etabliert. Dabei sorgt diese Gruppe von Medikamenten, bekannt als Statine, für eine Reduktion der Cholesterinproduktion. Die Wirkung kann durch die Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), welche an der Cholesterinsynthese in der Leber beteiligt ist, erklärt werden. Durch diese Ursprungshemmung wird die Cholesterinbildung reduziert, wodurch sich der LDL-Cholesterinspiegel im Blut senkt. Unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos sollte der LDL-Wert auf ≤ 116 bis ≤ 55 mg/dl gesenkt werden, im Einzelfall auch stärker empfohlen. In diesem Zusammenhang werden dem Biofaktor Magnesium positive Effekte zugeschrieben. Nach neueren Untersuchungen verstärkt sich ein Statineffekt durch die zusätzliche additive Gabe von oralem Magnesium ²⁰. Dies liegt an der regulatorischen Wirkung von Magnesium auf den Cytochrom-P450 3a-Spiegel, einem Enzym, das Statine abbaut. Magnesium inhibiert die Expression von Cytochrom-P450 3a in der Leber und führt dadurch zu einer höheren Konzentration der wirksamen Statine im Blut ²⁰.

2.3. Arterielle Hypertonie

2.3.1. Definition

Eine Hypertonie liegt nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der European Society of Hypertension (ESH) vor, wenn die Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg betragen (Tab. 2) ^{15,19}.

Tab. 2 Arterielle Hypertonie Grenzwerte ²¹

Kategorie	Systolischer Wert (mmHg)	und/oder	Diastolischer Wert (mmHg)
Optimal	<120	und	<80
Normal	120–129		80–84
Hochnormal	130–139		85–89
Arterielle Hypertonie Grad 1	140–159	und/oder	90–99
Arterielle Hypertonie Grad 2	160–179		100–109
Arterielle Hypertonie Grad 3	≥180		≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	und	<90
Isolierte diastolische Hypertonie	<140		≥90

Nach Subanalysen der Framingham Studie besteht das höchste kardiovaskuläre Risiko, wenn systolische und diastolische Blutdruckwerte beide erhöht sind, besonders bei Hypertonie Schweregrad 3. So ist beispielsweise das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, statistisch gesehen 8 mal höher bei Hypertoniker*innen im Vergleich zu Normotonikern. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Herzinsuffizienz und koronaren Herzkrankheit (KHK) sind um das 3-5 fache erhöht, das Risiko, eine peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zu erleiden, doppelt so hoch und eine chronische Niereninsuffizienz doppelt so häufig. Die arterielle Hypertonie ist in Deutschland die häufigste internistische Erkrankung ¹⁹. Sie gehört per Definition zum metabolischen Syndrom. Durch eine effektive Blutdrucksenkung lässt sich besonders das kardiovaskuläre Risiko signifikant senken ²². Hierzu gibt es zahlreiche Empfehlungen, so zum Beispiel durch die deutsche Bluthochdruckliga, die European Society of Hypertension (ESH), die European Society of Cardiology (ESC) und das amerikanische Joint National Committee (JNC) ^{15,23,24}.

2.3.2.Pathophysiologischer Hintergrund

In etwa 90% der Fälle lassen sich für den Bluthochdruck keine Ursachen feststellen. Dies wird eine primäre oder essenzielle Hypertonie genannt. Die Diagnose einer essenziellen Hypertonie erfolgt nach Ausschluss sekundärer Ursachen. Die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie sind renovaskuläre und renoparenchymatöse Erkrankungen, beispielsweise Nierenarterienstenose oder Formen der Glomerulonephritis ²⁵. Des Weiteren können endokrinologische Erkrankungen für das Auftreten einer sekundären Hypertonie verantwortlich sein. Hierzu zählen insbesondere adrenalinproduzierende Tumoren der

chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks (Phäochromozytome), Tumoren der Nebennierenrinde beim Hyperaldosteronismus (Conn Syndrom) und Tumoren der Nebennieren mit Hypercortisolismus (Cushing Syndrom). Genauso bei dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und der Hyperthyreose kann eine Hypertonie sekundär auftreten²⁵. Bei all diesen Formen der Hypertonie gibt es Hinweise für eine antihypertensive Wirkung durch eine Magnesiumsupplementation. Pathophysiologisch liegen beispielsweise erhöhte intrazelluläre Natrium- und Calcium-, sowie erniedrigte Magnesium- und Kaliumkonzentrationen vor, sowie eine gestörte Adenosintriphosphatasenfunktion (ATPasenfunktion), ein gestörter Calcium-Magnesium-Antagonismus und ein Natrium-Magnesium-Antiport^{2,26,27}.

2.3.3. Therapie

Die Therapie einer arteriellen Hypertonie erfolgt nach dem aktuellen Stufenschema der deutschen Hochdruckliga, entsprechend den aktuellen Positionspapieren der ESH und ESC. Primär kann in leichteren Fällen einer Hypertonie mit Lifestylemodifikation und körperlicher Betätigung therapiert werden. Diese Maßnahmen können den Blutdruck senken und gleichzeitig andere Risikoparameter positiv beeinflussen. Nach epidemiologischen Daten muss jedoch bei 60-70% der deutschen und niederländischen Bevölkerung der Einsatz einer zwei- bis dreifach antihypertensiven Therapie erfolgen, um den Zielblutdruck zu erreichen (Abb. 3)^{15,19,28}. Dadurch kann das kardiovaskuläre Risiko nachhaltig reduziert werden. Bei der antihypertensiven Therapie ist eine individualisierte Zielwertanpassung insbesondere bei älteren und oder multimorbiden Patient*innen erforderlich¹⁵.

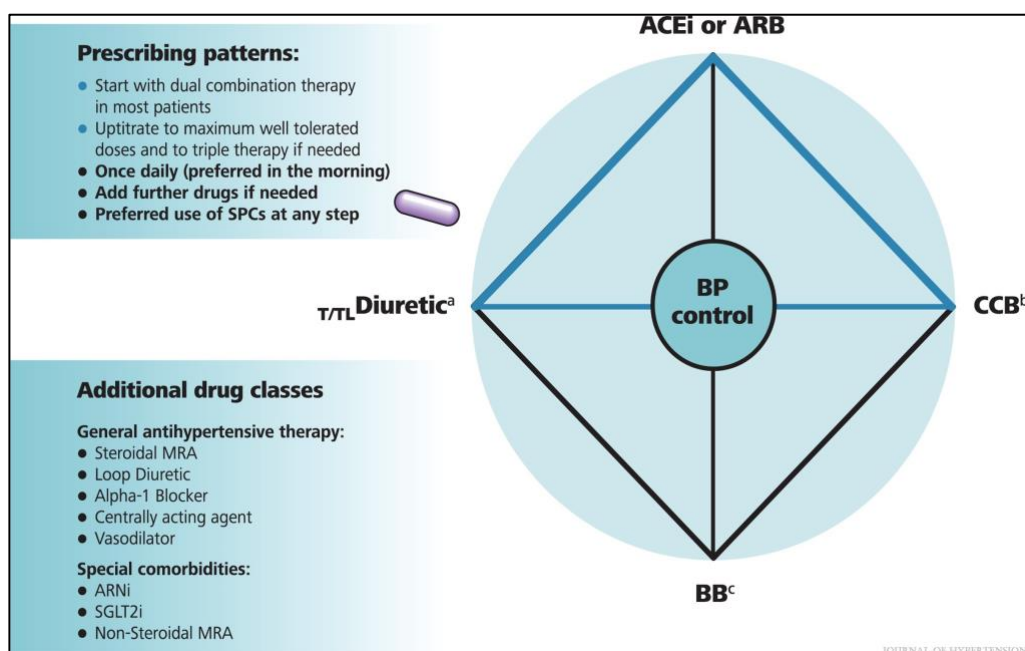


Abb. 3 Säulen der medikamentösen Therapie Hypertonie¹⁵

Die medikamentöse Therapie der Hypertonie favorisiert die Substanzklassen ACE-Hemmer oder Sartane, Calciumkanalblocker, Betablocker und oder Diuretika. All diese Substanzen sind kombiniert einsetzbar. Additiv einsetzbar sind andere Antihypertensiva, wie zum Beispiel Alphablocker oder Vasodilatoren.

2.4. Diabetes mellitus Typ-2

2.4.1. Definition

Die Prävalenz der mit Hyperglykämie assoziierten Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus ist besonders in den letzten Jahren angestiegen. Laut aktuellem Gesundheitsbericht der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2025 sind derzeit 9,1 Millionen Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt. Zusätzlich wird die Dunkelziffer nicht diagnostizierter Typ-2-Diabetiker auf ungefähr 2 Millionen geschätzt ²⁹. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das durchschnittliche Alter der Patient*innen im Jahr 2020 61 Jahre. Generell verringern mit Diabetes in Verbindung stehende Begleit- und Folgeerkrankungen die Lebensqualität und Lebenserwartung ¹. Momentan liegt die mit Diabetes assoziierte Sterberate in Deutschland bei 137.000 pro Jahr. Das entspricht knapp 16% aller Sterbefälle ²⁹. Das metabolische Syndrom definiert auch hier einen wichtigen Risikofaktor für die Ausbildung und Progression eines Typ-2-Diabetes ¹.

2.4.2. Pathophysiologischer Hintergrund

Insulinresistenz führt zu einer fehlerhaften Glukoseverwertung und kompensatorischen Hyperinsulinämie. Das wiederum hat negative Auswirkungen auf den Blutdruck und die Blutfette ³⁰. Generell wird bei Diabetes häufig von den Subtypen Typ-1 und Typ-2 gesprochen. Die Entstehung eines Diabetes ist multifaktorieller Genese. Bei Diabetiker*innen Typ-1 kommt es durch eine Autoimmunreaktion zu einer Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Daraus resultiert ein absoluter Insulinmangel ³¹. Speziell dem Typ-2-Diabetes wird ein genetischer Einfluss zugeschrieben, sowie die häufige Co-Erkrankung einer Adipositas. Hierbei kommt es durch einen zunächst peripher vorliegenden Insulinmangel zu einer kompensatorisch erhöhten Sekretion des Insulins in den Betazellen des Pankreas, was sich aber im weiteren Krankheitsverlauf durch eine abnehmende endokrine Pankreasfunktion als absoluter Insulinmangel äußert ³².

Hierdurch resultieren schwere klinische Folgen. Die diabetische Retinopathie führt häufig zur Erblindung. Die häufigste Ursache für dialysepflichtige Niereninsuffizienz in Deutschland ist aktuell die diabetische Nephropathie mit einer Inzidenz von ca. 50% ³³. Ebenso gefürchtet ist die diabetische Polyneuropathie, die häufig nur unzufriedenstellend therapiert werden kann. Ebenso treten vermehrt kardiovaskuläre Erkrankungen und Durchblutungsstörungen der Beingefäße auf ³⁴.

2.4.3. Therapie

Die Basis der Therapie ist eine Lebensstilmodifikation mit regelmäßiger körperlicher Aktivität und ausgewogener Ernährung, ähnlich wie beim metabolischen Syndrom. Sollte dies allein für die Einstellung der Blutzuckerspiegel nicht ausreichend sein, besteht die Indikation für eine zusätzliche medikamentöse Therapie. Bei der individuellen Medikation und Wirkstoffauswahl

finden häufig orale Antidiabetika, subkutan verabreichte Glukagon-like-peptide-1 receptor agonists (GLP1-Analoga) sowie eine Insulintherapie Anwendung. In der Regel beträgt die Dauer der Medikation zunächst 3-6 Monate, nach denen das individuell festgelegte Therapieziel und Risikoprofil erneut reevaluiert wird. Genauso hier ist der Biofaktor Magnesium von wichtiger pathophysiologischer und therapeutischer Bedeutung. Magnesium wirkt sowohl präventiv als auch therapeutisch. In einem Positionspapier der Gesellschaft für Magnesiumforschung wird daher allen Typ-2-Diabetiker*innen empfohlen 300-500 mg Magnesium täglich einzunehmen, um hierbei die renalen Magnesiumverluste des Diabetes auszugleichen und dadurch die gravierenden Endorganschäden und kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere die Hypertonie, zu reduzieren ³⁵⁻³⁷.

2.5. Interleukine

2.5.1. Definition

Interleukine sind Peptidhormone, die zu den Zytokinen gezählt werden. Diese vermitteln zwischen Leukozyten und den an der Immunantwort beteiligten Zellen, beispielsweise T-Helferzellen, Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen. Interleukine sind Marker für die Inflammation und an der Immunantwort beteiligt. Als natürliche lokale und systemische Reaktion des menschlichen Körpers auf einen Reiz, der ein potenzielles Risiko für physiologische Abläufe darstellt, wird das Ausmaß der Inflammation durch Faktoren, die nicht den festgelegten Normwerten des Körpers entsprechen, verstärkt ^{38,39}.

Speziell Interleukin-6 ist ein wichtiges pleiotropes Zytokin und ist bei der Immunantwort und entzündlichen Prozessen beteiligt. Interleukin-6 selbst setzt sich aus 185 Aminosäuren zusammen. Die Synthese findet in einer Vielzahl von verschiedenen Zelltypen im menschlichen Organismus statt: Makrophagen, Monozyten, T-Zellen, Keratinozyten, Mastzellen, Fibroblasten, Endothelzellen und in der quergestreiften Muskulatur (Myokin). Die Produktion von Interleukin-6 wird durch virale und bakterielle Antigene, Pilze und Fremd-DNA induziert ⁴⁰. Die Plasmakonzentration dieses Zytokins beträgt ungefähr 1 pg/ml bei Gesunden ^{41,42}.

2.5.2. Pathophysiologischer Hintergrund

Interleukin-6 spielt eine wesentliche pathophysiologische Rolle bei einer Vielzahl von Erkrankungen, unter anderem bei Diabetes mellitus Typ 2 und Arteriosklerose ⁴¹. Ebenso scheint ein erhöhter Interleukin-6 Spiegel bei der Pathogenese des Morbus Alzheimer beteiligt zu sein ⁴³. Die therapeutische Relevanz ergibt sich aus der zentralen Rolle des Interleukin-6 bei inflammatorischen Prozessen ^{42,44}.

Diabetes mellitus Typ 2 kann häufig Ursache eines Magnesiummangels sein. Gleichzeitig ist ein Magnesiummangel ein Risikofaktor für die Entstehung einer Insulinresistenz ⁴.

2.5.3. Therapie

Interleukin-6 Spiegel sind bei Magnesiummangel häufig erhöht. Nach einer einwöchigen oralen Magnesiumtherapie lassen sich erhöhte Interleukin-6 Spiegel signifikant senken⁴⁵. Dies belegt die „Strong Heart Family Study“ (n= 1924), bei der ebenfalls eine inverse Korrelation einer Magnesiumaufnahme und dem Seruminterleukin-6 Spiegel gezeigt wurde⁴⁶. In der Rheumatologie konnte ebenso durch moderne Formen der Antikörpertherapie eine Interleukin-6-Senkung erreicht werden^{47,48}. Inwieweit hierbei ein additiver Effekt einer Magnesiumtherapie besteht, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt offen. Bekanntlich führt jedoch eine Antikörpertherapie bei rheumatischen Erkrankungen über Transient Receptor Potential Melastatin 6- (TRPM6) und Transient Receptor Potential Melastatin 7- (TRPM7) Kanäle zu einem Magnesiummangel. Hierbei scheint eine Kombination einer Antikörpertherapie mit Magnesium sinnvoll².

2.6. Magnesium

2.6.1. Definition

Magnesium gehört zu den essenziellen Mineralstoffen des menschlichen Organismus. Gemeinsam mit Vitaminen und Spurenelementen zählen diese zu den Biofaktoren. Biofaktoren werden für zahlreiche physiologische Vorgänge benötigt und zeichnen sich durch gesundheitsfördernde biologische Aktivitäten aus⁴⁹. 1.200mmol oder 29g beträgt ungefähr der durchschnittliche Magnesiumgehalt eines 70 Kg schweren gesunden Menschen. Als essenzieller Cofaktor ist es an über 600 enzymatischen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels und an allen Adenosintriphosphat-abhängigen Prozessen, das heißt an der Energiebereitstellung, beteiligt (Abb. 4).

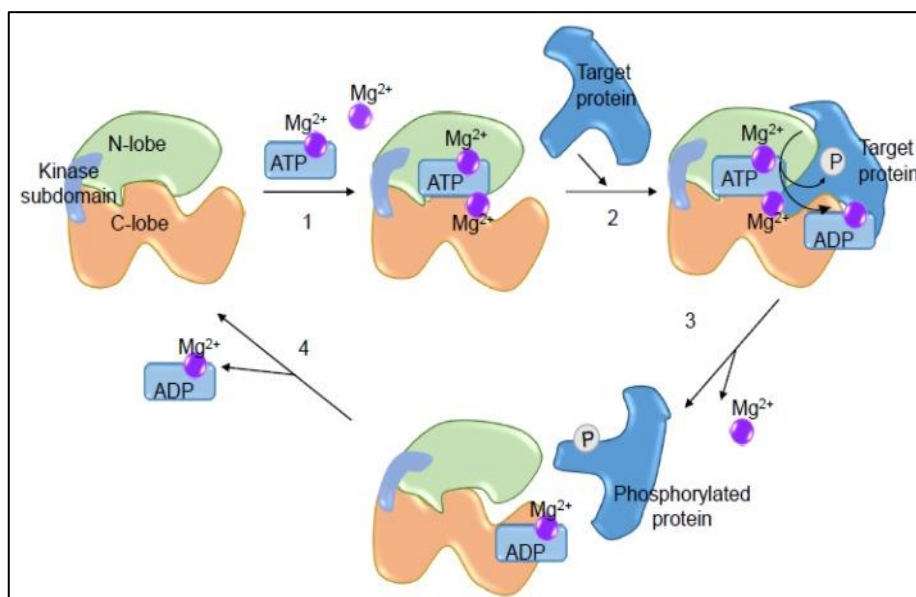


Abb. 4 Magnesium im Energiestoffwechsel⁵⁰

Magnesium nimmt im Energiestoffwechsel eine pathogenetische Rolle ein. Speziell der Magnesium-ATP-Komplex ist hierbei beteiligt, aber nur kurzzeitig wirksam. Diese Prozesse finden in den Mitochondrien statt.

Die Konzentration von Magnesium als zweiwertiges Kation extra- und intrazellulär ist exakt vom Körper festgelegt. Magnesium ist notwendig für die Energieversorgung (Abb. 5).

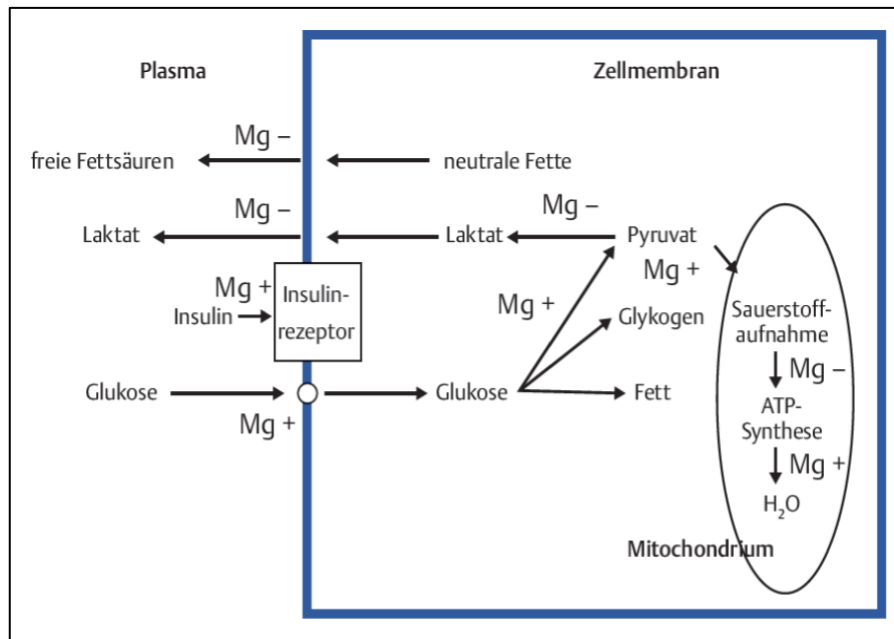


Abb. 5 Physiologische Bedeutung von Magnesium und Stoffwechsel ⁵¹

Die Abbildung 5 zeigt die Bedeutung von Magnesium im Stoffwechsel der Fettsäuren, im Glukosemetabolismus und den Einfluss auf den Laktatspiegel. Eine ausreichende Magnesiumversorgung ist für den Stoffwechsel unerlässlich.

Vor 10 Jahren waren knapp 300 magnesiumabhängige Reaktionen im menschlichen Körper bekannt. Heute sind es mindestens 600. Dies belegt das hohe wissenschaftliche Interesse an Magnesium in den letzten Jahren und in vielen aktuellen Publikationen. Das Erdalkalimetall ist als gelöste Substanz Bestandteil zahlreicher energiereicher Phosphatverbindungen und fungiert im Körper als essenzielles Elektrolyt. Der Wasser-Elektrolyt-Haushalt ist lebensnotwendig für die Flüssigkeitsverteilung im menschlichen Körper und somit Grundlage diverser Kreisläufe und Stoffwechselwege (Abb. 6) ⁵².

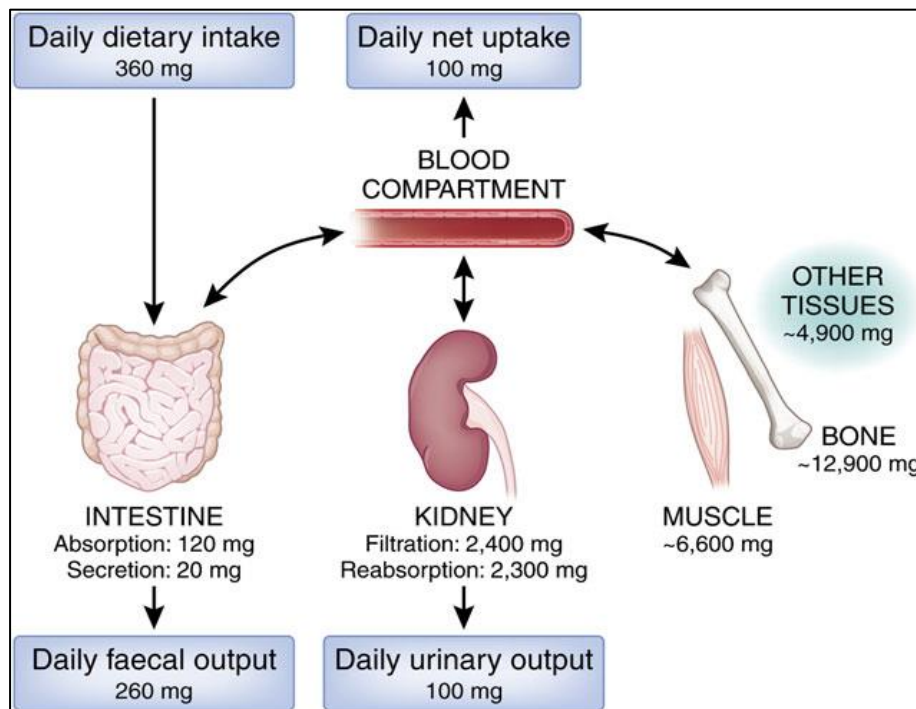


Abb. 6 Magnesiumstoffwechsel⁵³

Der in Abbildung 6 beschriebene Magnesiumstoffwechsel zeigt warum Magnesium als Stuhlion bezeichnet wird. Ca. Zweidrittel des ingestierten Magnesiums werden über den Stuhl ausgeschieden. Von dem inkorporierten Magnesium befinden sich im Blutkompartiment ca. 1-3 % des Gesamtkörpermagnesiums. Hauptspeicherorte des Magnesiums sind Knochen und Muskulatur.

2.6.2. Magnesiummangel

Unter dem metabolischen Syndrom leidende Patient*innen weisen häufiger einen Mangel an einzelnen Biofaktoren auf. Dies kann Auswirkungen auf die Progression kardiovaskulärer Erkrankungen haben^{51,54}.

Ein Magnesiummangel führt häufig zu einer Verschlechterung oder Manifestation von zahlreichen Erkrankungen. Ein wesentliches Symptom eines Magnesiummangels ist eine Hypertonie. In der „VERA-Studie“ (n=2006) wurde bei 10% der Erwachsenen in Deutschland eine deutliche Hypomagnesiämie festgestellt. Besonders bei hypertensiven geriatrischen Patient*innen ist ein Magnesiummangel nach neuesten Literaturangaben in ca. 30% der Fälle anzutreffen. In zahlreichen Publikationen wird die Magnesiummangeltheorie als pathogenetischer Faktor bei essenzieller Hypertonie diskutiert⁵⁵. Hierbei ist der Calcium-Magnesium-Antagonismus von maßgeblicher Bedeutung⁵⁶. Via Myosinleichtkettenkinase (MLCK) wirkt Magnesium über den Calcium-Calmodulin-Komplex auf die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Dieser Prozess ist ATP-abhängig. Der Calcium-Magnesium-Antagonismus konnte sowohl beim Menschen in verschiedenen Zellmodellen und -membranen als auch im Tiermodell an glatten Gefäßmuskelzellen dokumentiert werden². Ebenso existiert ein Natrium-Magnesium-Austauscher, der an der Zellmembran den Austausch zwischen intrazellulärem Natrium und Magnesium regelt⁵⁷. Daraus resultiert eine

Vasorelaxation und eine Blutdrucksenkung. Der Magnesiumtransport wird über ATPasen geregelt.

Die in den letzten Jahren gefundenen Magnesiumtransportkanäle TRPM6 und TRPM7 sind eigenständige Magnesiumtransporter und ebenfalls an der Hypertonieentstehung beteiligt (Abb. 7). Hierbei ist TRMP7 der bedeutsamste Magnesiumtransportkanal.⁵⁸

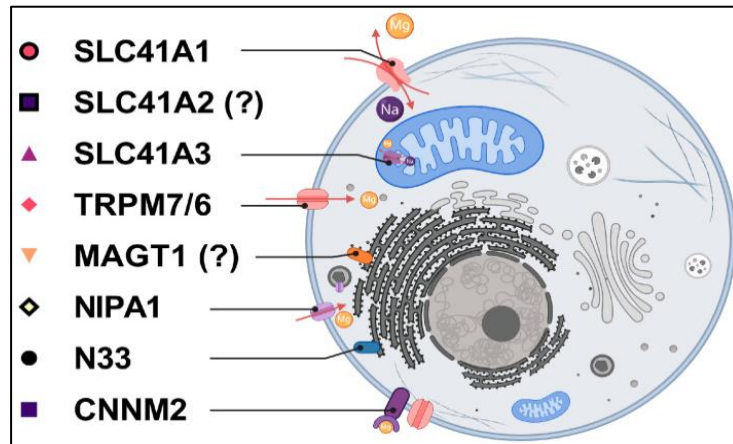


Abb. 7 Magnesiumtransportproteine³⁸

Die zu sehenden Magnesiumtransportproteine sind eine Auswahl der wichtigsten und aktuell Bedeutendsten und verantwortlich für den Magnesiumtransport. SLC41A1 ist beispielsweise beteiligt bei der Entstehung einer Präeklampsie.

Bei essenziellen Hypertoniker*innen ist die Calcium-Magnesium-Ratio signifikant erhöht, wodurch die Entstehung einer Arteriosklerose gefördert wird. Nach einer aktuellen Untersuchung konnte bei älteren essenziellen Hypertoniker*innen ein erhöhter ionisierter Calcium-Magnesium-Quotient nachgewiesen werden²⁶. Ebenso wurde kürzlich ein Calcium-Magnesium-Missverhältnis bei Patient*innen im Blut mit einem daraus resultierenden erhöhtem Auftreten von KHK beschrieben. In der genannten Studie wurde bei 2000 Proband*innen nachgewiesen, dass eine erhöhte Calcium-Magnesium-Ratio ein verlässlicher Prädiktor für eine schlechte Prognose der KHK ist⁵⁹. Ebenso konnte ein erhöhter ionisierter Calcium-Magnesium-Quotient im Blut von Hypertoniker*innen nachgewiesen werden^{56,60}. Als physiologischer Calcium-Antagonist wirkt Magnesium dem entgegen. Dies könnte teilweise die blutdrucksenkende Wirkung bedingt durch Magnesium erklären. Ebenso ist Magnesium in der Kombinationstherapie mit den gängigen eingesetzten Antihypertensiva geeignet. Dabei sind organische Magnesiumverbindungen auf Grund einer größeren Bioverfügbarkeit zu bevorzugen^{61,62}. Als therapeutische Breite einer oralen Therapie werden zwischen 300-500 mg täglich empfohlen. Dabei ist es von zwingender Bedeutung die Interaktionen eingesetzter Medikamente zu beachten⁶³.

Ein therapeutischer Nutzen der oralen Magnesiumtherapie auf kardiovaskuläre Endpunkte ist belegt. Es existiert ein Zusammenhang zwischen Hypomagnesiämie, Herzrhythmusstörungen und Arteriosklerose⁶⁴. Die Plaquebildung intravasal resultiert unter anderem aus erhöhten Calciumeinlagerungen. Neben der Arteriosklerosebildung kommt es somit auch zu einer

Verhärtung der Gefäße (arterial Stiffness). Zusätzlich findet Magnesium in der Lipidologie zunehmendes Interesse. Durch ein verbessertes Lipidprofil wird ebenfalls hier der Arterioskleroseentstehung vorgebeugt. Hierbei spielen Prostaglandine, Stickstoffmonoxid (NO) und Zytokine eine wichtige Rolle. Mit Magnesium sind diese additiv gut einsetzbar und dadurch verstärkt wirksam gegen die Arteriosklerose²⁰. Schlaganfall, Herz- und Niereninsuffizienz sind diesbezüglich harte kardiovaskuläre Endpunkte (Abb. 8).

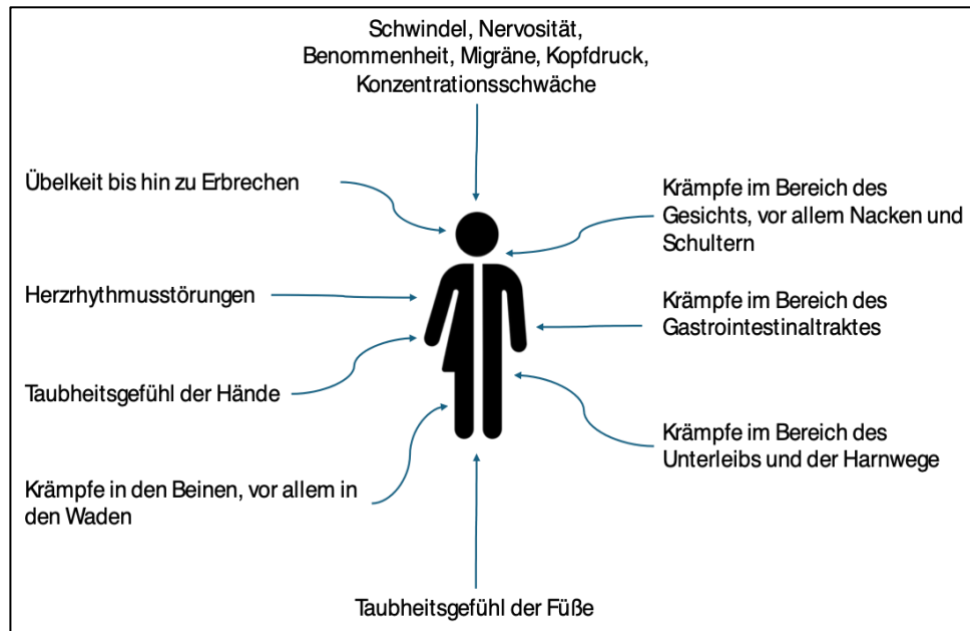


Abb. 8 Mögliche Symptome durch Magnesiummangel *eigene Darstellung*

*Die Symptome eines Magnesiummangels sind vielfältig und betreffen den ganzen Körper. Hierbei sind männliche und weibliche Patient*innen gleich stark betroffen.*

Eine Hypomagnesiämie begünstigt inflammatorische vaskuläre Prozesse und Neuroinflammation. Gleichzeitig ist ein Magnesiummangel ein Risikofaktor für die Entstehung einer Insulinresistenz (Abb. 9)^{2,65}.

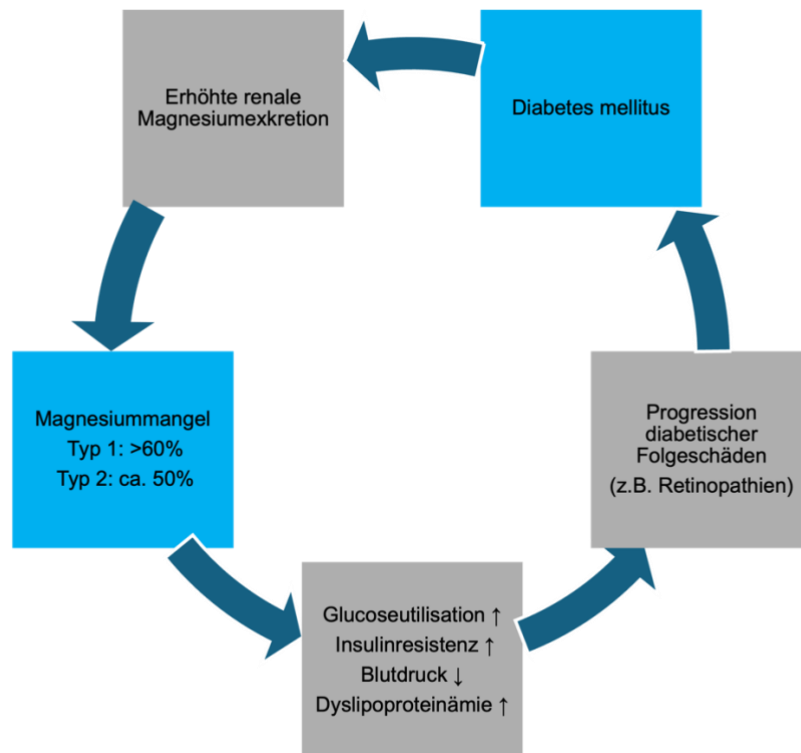


Abb. 9 Magnesiummangel Diabetes mellitus Kreislauf⁵⁴

Durch einen Magnesiummangel verschlechtert sich der Ausprägungsgrad des Diabetes Mellitus, wodurch wiederum der Magnesiummangel verstärkt wird. Diesen Kreislauf gilt es zu durchbrechen mit einer Magnesiumsupplementierung.

In einer Studie zeigten 48% der Diabetiker*innen eine Hypomagnesiämie⁶⁶. Ein Magnesiummangel begünstigt das Auftreten eines metabolischen Syndroms. Daher war in der hier vorliegenden Magnesiumsupplementationsstudie von Interesse, ob sich Effekte auf den Interleukinstoffwechsel und beim metabolischen Syndrom zeigen⁶⁷.

2.6.3. Therapie

Metaanalysen zur Wirkung von Magnesium bei arterieller Hypertonie deuten auf einen positiven Effekt einer Magnesiumsupplementierung sowohl auf den systolischen als auch auf den diastolischen Blutdruck hin^{68,69}. Bei Patient*innen mit einer Hypertonie Schweregrad 1 konnte gezeigt werden, dass sich durch 300 mg Magnesium in oraler Gabe der systolische Blutdruck ungefähr um 8 mmHg und der diastolische Blutdruck ungefähr um 5 mmHg senken lassen^{2,70}. Bei arterieller Hypertonie mit dem Schweregrad 2 bis 3 war der blutdrucksenkende Effekt deutlich stärker ausgeprägt, um 15 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch⁷¹. Bei Patient*innen mit einer Hyperlipidämie wird ein positiver Effekt auf die Triglyceridkonzentration beschrieben (Tab. 3)^{1,72}.

Tab. 3 Indikationen für eine Magnesiumtherapie ⁵⁴

beteiligtes Organ, Stoffwechsel	Erkrankung
Atemwege	Asthma bronchiale, Rhinitis allergica
Fettstoffwechsel	Dyslipoproteinämie (v.a. Triglyceridämie)
Gastrointestinaltrakt	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Colon irritabile, Malabsorptionssyndrome (z.B. Zöliakie, Sprue), Laxanzientherapie
Harnwege	Urolithiasis: Calciumoxalatsteine (Einsatz als Rezidivprophylaxe)
Herz-Kreislauf-System	Hypertonie, Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmien, Digitalis-assoziierte Rhythmusstörungen), ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Therapie mit Diuretika und/oder Herzglykosiden
Knochen	Osteoporose, extraossäre Verkalkungen (Myositis ossificans)
Kohlenhydratstoffwechsel	Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, diabetische Polyneuropathie, diabetische Retinopathie (auch Kombination mit Benfotiamin), Insulinresistenz, Prädiabetes
Mineralstoffhaushalt	Magnesiummangel
Mitochondrien	Mitochondriopathien
Muskulatur	Muskelkrämpfe (z.B. Waden), Muskelspasmen, Gefäßspasmen (kardial)
Neurologische Erkrankungen	Migräne, Hörsturz, Neugeborenenkrämpfe, normokalzämische Tetanie
Neuropsychiatrische Erkrankungen	ADHS, Depressionen (auch Kombination mit DHA/EPA)
Weiblich Sexualorgane	Dysmennorrhö, PMS, Eklampsie, vorzeitige Wehen (Tokolyse)

Zudem konnten positive Auswirkungen auf den HDL-Wert durch eine Magnesiumsupplementierung gezeigt werden. Ursächlich hierfür ist, dass Magnesium ein Coenzym der Lipoproteinlipase und der Lecithin-Cholesterol-Acyl-Transferase (LCAT) ist ⁷². Ebenso kann ein Vitamin-D -Mangel durch eine Magnesiumtherapie positiv beeinflusst werden ^{67,73}.

2.7. Wissenschaftlicher Hintergrund, Stand der Forschung

Die orale Magnesiumtherapie bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom und/oder Hypertonie additiv zur bestehenden Therapie hat in der klinischen Anwendung zunehmendes Interesse gefunden. Darauf deuten zahlreiche Untersuchungen, Metaanalysen und Studien besonders der letzten Jahre hin. In der PubMed-Datenbank sind bei Eingabe des Suchbegriffes „Magnesium“ in den letzten 10 Jahren mehr als doppelt so viele Publikationen pro Jahr verfügbar als in den Jahren davor. Dies belegt das zunehmende Interesse des Elektrolyts Magnesium in der medizinischen Forschung ^{74,75}.

Grund dafür ist unter anderem die Rolle des Magnesiummangels bei der Entstehung einer essenziellen Hypertonie. Dabei wird besonders die Magnesiummangeltheorie diskutiert. Strittig ist weiterhin die Höhe der täglichen Magnesiumsupplementierung, sowie die Mindestdauer einer oralen Magnesiumtherapie. Dabei muss der Schweregrad der Erkrankung der Patient*innen beachtet werden. Es scheint so zu sein, dass eine Magnesiumsupplementierung bei Hypertonie Schweregrad 2 und 3 besonders effektiv ist. Zu

ähnlichen Ergebnissen kommen Studien, die sich mit der Thematik Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom oder Adipositas beschäftigt haben. Hier liegen Studien vor, die zeigen, dass Magnesium präventiv eingesetzt werden kann, um Diabetes mellitus Typ 2 zu verhindern. Hinsichtlich des gefäßprotektiven Effekts einer Magnesiumtherapie, neben dem bekannten Calcium-Magnesium Antagonismus, weisen neuere Untersuchungen auf die Bedeutung des Interleukin-Stoffwechsels hin. Hier scheint ein Magnesiummangel sich ebenfalls negativ auszuwirken. Therapiestudien liegen diesbezüglich nur einige wenige vor ^{38,46}.

Bei der Entstehung von Arteriosklerose ist ein Magnesiummangel pathogenetisch beteiligt ⁷⁶. Eine gestörte Magnesiumhomöostase wird zudem als einer der wichtigsten Faktoren für eine Begünstigung von Neurodegeneration angesehen ^{38,43}. Die bekanntesten neurodegenerativen Erkrankungen Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer werden mit dem Genlokus PARK16 in Verbindung gebracht. Dieser Locus beinhaltet das SLC41A1-Gen, welches für ein wichtiges Natrium-Magnesium-Austauschsystem codiert, das ubiquitär in allen menschlichen Zellen exprimiert wird. Bei Patient*innen mit einer Präeklampsie wurde bereits vor einigen Jahren die Bedeutung des SLC41A1-Gen diskutiert. Hierbei handelt es sich um ein magnesiotropes Gen, von denen Weitere sind: SLC41A2, SLC41A3, TRPM7, MAGT1, NIPA1, N33 und CNNM2. Diese sind in verschiedenen Zellkompartimenten lokalisiert, wie exemplarisch in den Mitochondrien oder in den Ribosomen. Ein Teil von diesen encodieren Magnesiumtransportkanäle. Eine weitere kritische Komponente des neurodegenerativen Prozesses, Neuroinflammation, wird von erhöhten Interleukin-6 Spiegeln begleitet. Interleukin-6 übt in Abhängigkeit von anderen Faktoren sowohl pro-inflammatorische als auch anti-inflammatorische Effekte aus. Die Anwesenheit der alpha-Untereinheit des Interleukin-6-Membranrezeptors genügt nicht, um den klassischen Signalweg auszulösen, der als entzündungshemmend gilt. Es wird zusätzlich die beta-Untereinheit des Membranrezeptors benötigt, welche hauptsächlich auf den Membranen von Hepatozyten, Megakaryozyten und Leukozyten vorkommt. In Abwesenheit der Membranform der beta-Untereinheit können Zellen auf die Anwesenheit von Interleukin-6 reagieren, nachdem dieses mit der löslichen Form der beta-Untereinheit interagiert hat. Bindet Interleukin-6 an den Rezeptor, wird die Phosphorylierung von Signal Transducer and Activator of Transcription 3-Molekülen (STAT3) durch JAK-Aktivität ausgelöst. Bei STAT3 handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der die Expression verschiedener Gene reguliert, was sich folglich auf die Zelldifferenzierung, das Zellwachstum und die Apoptose auswirkt ^{38,43}. Interleukin-6 interferiert in diesem Zusammenhang mit der Magnesiumhomöostase ^{38,43,67}.

2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Studie ist, den Einfluss einer täglichen Supplementation mit 400 mg Magnesium aus Magnesiumcitrat auf das metabolische Profil sowie auf den Blutdruck bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom und Hypertonie im Vergleich zu einer Placebo Kontrollgruppe zu erfassen.

Magnesiumcitrat wurde als organische Magnesiumverbindung auf Grund seiner sehr guten Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit ausgewählt. Organische Magnesiumverbindungen sind anorganischen (Magnesiumoxid) vorzuziehen^{62,54}.

Mit den Ergebnissen der Studie sollen Aussagen zur Bedeutung und Effektivität einer oralen Magnesiumtherapie bei den untersuchten Erkrankungen getroffen werden. Korrelierend zum aktuellen Stand der Wissenschaft kann damit eine weitere Verbesserung der Prävention und Behandlung beigetragen werden.

Diesbezüglich liegen bisher nur wenige detaillierte Studien vor. Der gezielte Einsatz von Biofaktoren additiv zur bestehenden Therapie wird im Hinblick auf die Entwicklung von Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und das metabolische Syndrom vertieft. Insbesondere ist zurzeit offen, welche Magnesiumsalze speziell hierbei von Vorteil sind. Leitgebend zur Untersuchung ist folgende Forschungsfrage:

„Wie verändern sich HbA1c-, Interleukin-6 sowie systolische und diastolische Blutdruckwerte unter dem Einfluss einer zwölfwöchigen oralen Magnesiumsupplementation bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom?“

Dem wird folgende Arbeitshypothese zugrunde gelegt:

Unter einer oralen Magnesiumtherapie steigen Serum- und ionisierte Magnesiumkonzentrationen bei den Patient*innen an. Sowohl systolische als auch diastolische Blutdruckwerte verbessern sich signifikant unter einer oralen Magnesiumsubstitution. Die HbA1c-Werte verbessern sich signifikant unter einer Magnesiumtherapie. Die Interleukin-6 Werte sind bei Patient*innen mit Hypertonie und metabolischem Syndrom erhöht. Eine schlechte Magnesiumversorgung kann zu erhöhten Interleukin-6 Spiegel führen.

2.9. Patient*innencharakteristika

Tab. 4 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Testpersonen für die Studie.
Die Studie umfasst insgesamt 54 Patient*innen ohne Drop out. *eigene Darstellung*

Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien
• Schwangerschaft, Stillzeit	• Essenzielle Hypertonie
• Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)	• Metabolisches Syndrom
• Applikation von Insulin, orale Antidiabetika	• Übergewicht
• Einnahme von Diuretika	• Diabetes mellitus Typ 2 (HbA1c > 6%)
• Einnahme von Antazida oder PPI innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Prüfung und während der Prüfung	• Prädiabetes
• Einnahme von Vitaminsupplementen, Nahrungsergänzungsmitteln, ergänzenden balanzierten Diäten, Mineralstoffproduktion	• Nierengesunde
	• Adulte im Alter von 20-70 Jahren

Tab. 5 Klinische Daten von Patient*innen mit und ohne Magnesiumsupplementierung bei metabolischem Syndrom. *eigene Darstellung*

	MG ⁺⁺ +	MG ⁺⁺ -	
Anzahl (m/w)	27 (13/14)	27 (10/17)	n.s.
Alter (Jahre)	60,2 ± 12,5	64,6 ± 13,2	n.s.
Größe (cm)	169,6 ± 7,1	169,1 ± 5,5	n.s.
Körpergewicht (kg)	89,9 ± 7,1	88,1 ± 7,9	n.s.
BMI (kg/m ²)	31,4 ± 2,8	30,8 ± 1,5	n.s.
Serumkreatinin (mg/dl)	0,89 ± 0,19	0,95 ± 0,15	n.s.
Serumcholesterol (mg/dl)	215 ± 39	221 ± 37	n.s.
HbA1c (%)	6,22 ± 0,6	5,94 ± 0,42	n.s.
Serummagnesium (mg/dl)	1,92 ± 0,17	1,97 ± 0,16	n.s.

Randomisiert wurde durch den Prüfarzt, indem doppelblind das Verum Magnesiumcitrat und Placebo zufällig verteilt wurden. Hierbei war der Karton, der die Prüfmedikation oder Placebo enthielt, mit einer Nummer versehen. Am Ende der Studie erfolgte die Entblindung ebenfalls durch den Prüfarzt. Die Begleitmedikation wurde nach Einhaltung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien beibehalten. Diese war bei allen Patient*innen während des gesamten

untersuchten Zeitraums stabil. Als antihypertensive Therapie waren erlaubt: Calciumantagonisten, Betablocker oder Renin-Angiotensin-Aldosteron-Inhibitoren (RAAS-Inhibitoren). Bei beiden untersuchten Gruppen bestand in der antihypertensiven Therapie kein signifikanter Unterschied. Die Gabe von Insulin, oralen Antidiabetika, Diuretika, Antacida, Mineral- oder Vitaminsupplementen, sowie Protonenpumpeninhibitoren war innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn nicht erlaubt. Die Kalium-, Natrium- und Calcium-Werte waren in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Ein Drop out, wie Abb. 10 zeigt, kam nicht vor.

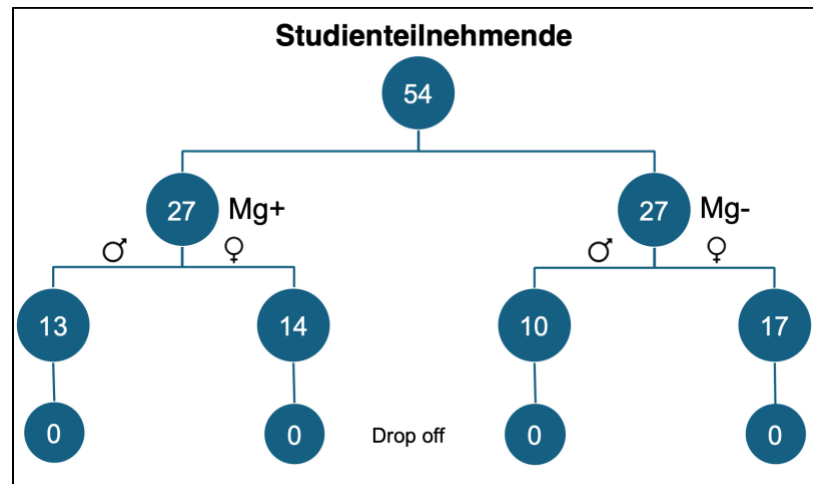


Abb. 10 Aufschlüsselung der Proband*innen ⁶⁷

Der hier gezeichnete Testpersonenbaum umfasst 54 Studienteilnehmende ohne Drop out. Dabei waren jeweils 27 Patient*innen in der Prüf- und Kontrollgruppe. Die geschlechtliche Aufteilung ist oben angegeben.

3. Publikation

Es wurden folgende Ergebnisse vorab publiziert.

Positive effects of magnesium supplementation in metabolic syndrome

Sophia Kisters¹, Klaus Kisters^{2,3,4}, Tanja Werner⁴, Jürgen Vormann⁴, Faruk Tokmak^{3,4}, Timm Westhoff⁵, Uwe Gröber^{4,6}, Hans-Georg Predel⁷, and Hannes Reuter^{8,9}

¹University Dental Clinic, Cologne, ²Medical University Policlinic, Münster, ³Operasan Dialysis Center, Herne, ⁴Society for Magnesium Research, Tutzing, ⁵Medical Clinic 1, Marienhospital, Herne, Ruhr University, Bochum, ⁶Academy for Mikronutrients, Essen, ⁷Institute of Cardiovascular Research and Sport Medicine, German Sport University, ⁸Department of Internal Medicine and Cardiology, EVK Cologne Weyertal, and ⁹University Hypertension Center, University of Cologne, Cologne, Germany

Key words

magnesium – metabolic syndrome – hypertension – interleukin-6 – vitamin D – ionized magnesium – HbA1c

Abstract. Introduction: Recent data show that magnesium supplementation decreases systolic and diastolic blood pressure values depending on the blood pressure levels and improves metabolic parameters in cardiovascular disease. **Materials and methods:** In this context, we conducted a prospective, randomized, double-blind study on serum and ionized magnesium, systolic and diastolic blood pressure values, interleukin-6, vitamin D, and metabolic profile in 27 patients (13 male/14 female, age: 60.2 ± 12.5 years) with metabolic syndrome. All patients received 400 mg of oral magnesium supplementation daily. Parameters were measured before and after 6 and 12 weeks of treatment. 27 patients served as controls without additional magnesium treatment (10 male/17 female, age: 64.6 ± 13.2 years). **Results:** There was no significant change in serum magnesium after 6 and 12 weeks of magnesium supplementation and in controls. Ionized magnesium significantly increased from 0.56 ± 0.05 to up to 0.63 ± 0.08 mmol/L (mean ± SD) ($p < 0.01$). The ionized $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ ratio was significantly increased at baseline in about 32% of all patients; after 12 weeks of magnesium supplementation, the $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ ratio decreased significantly from 2.32 ± 0.22 to 2.04 ± 0.24 at the end of

the study (mean ± SD, $p < 0.05$). In the magnesium-treated group, there was a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure values after 12 weeks (systolic: 134.6 ± 6.8 to 126.3 ± 5.6 mmHg, diastolic: 84.1 ± 3.9 to 79.4 ± 1.6 mmHg) (mean ± SD) ($p < 0.01$). Additional magnesium supplementation decreased interleukin-6 values significantly from 4.94 ± 3.30 to 4.53 ± 6.89 pg/mL after 6 weeks to 3.01 ± 1.32 pg/mL after 12 weeks (mean ± SD) ($p < 0.01$). In the control group, interleukin-6 was 3.73 ± 4.36 pg/mL before the start of the supplementation, 4.87 ± 4.35 pg/mL after 6 weeks, and 4.41 ± 3.15 pg/mL after 12 weeks (means ± SD) (n.s.). In patients receiving magnesium supplementation, vitamin D levels significantly improved from 17.93 ± 8.96 to 24.41 ± 10.20 ng/mL (mean ± SD) ($p < 0.05$). HbA1c and serum cholesterol values improved under magnesium therapy, but the improvement did not reach significance. For statistical analysis, Mann-Whitney-U-Test was used. **Conclusion:** Using supplementation with 400 mg magnesium for 12 weeks in patients with metabolic syndrome, ionized magnesium concentrations significantly increased, while serum magnesium did not change significantly. Both systolic and diastolic blood pressure values decreased sig-

Kisters S, Kisters K, Werner T,
Vormann J, Tokmak F,
Westhoff T, Gröber U, Predel
H-G, Reuter H.
Positive effects of
magnesium supplementa-
tion in metabolic syndrome.
Int J Clin Pharmacol Ther.
2024; 62: 569-578.
DOI 10.5414/CP204677

citation

Received July 15, 2024; accepted August 8, 2024
DOI 10.5414/CP204677, PMID: 39380547, e-pub: October 9, 2024

Correspondence to: Prof. Dr. Klaus Kisters, Operasan MVZ Praxisclinic and Dialysis Center, Herne, Wiescherstr. 20, 44623 Herne, Germany, k.kisters@dialyse-herne.de

nificantly in the magnesium-treated group. Magnesium supplementation also significantly decreased interleukin-6 levels and increased vitamin D in patients. HbA1c and cholesterol levels improved with magnesium supplementation, but the improvement did not reach significance. The anti-inflammatory effects of magnesium as well as anti-arteriosclerotic effects of magnesium therapy are beneficial for patients with metabolic syndrome at high risk of cardiovascular disease and mortality.

What is known about this subject:

- It is known that magnesium deficiency is involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases.
- Several randomized trials have shown that supplementation treatment with orally administered magnesium is of benefit for patients at high cardiovascular risk.
- It has been shown that in patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus magnesium deficiency often occurs.

What this study adds:

- The study provides data on metabolic syndrome showing the importance of magnesium deficiency and supplementation in patients.
- This study extends knowledge on the effectiveness and tolerability of magnesium supplementation in metabolic syndrome in regards to improving systolic and diastolic blood pressure, interleukin-6, and vitamin D values.
- The clinical impact of our study is that magnesium deficiency in metabolic syndrome has to be avoided.

The global prevalence of metabolic syndrome is ~ 25% [5].

Metabolic syndrome has become a serious economic and health problem, resulting in increase of diseases like cardiovascular disorders [6, 7, 8], cancer [9], and the development of diabetes mellitus [10].

Besides all strategies for preventing and treating diseases, changes in diet and nutrition have often been beneficial. In this context, the beneficial nutritional aspects of magnesium supplementation have been well documented [11].

Along with sodium, potassium, and calcium, magnesium is an important electrolyte for human metabolism. About 99% of total body magnesium is located in bone, muscles, and non-muscular tissue. The magnesium content of bone decreases with age, and magnesium that is stored in this way is not completely bioavailable in case of magnesium deficiency [11].

Intracellular magnesium concentrations range from 5 to 20 mmol/L; 1 – 5% is ionized, the remainder is bound to proteins, negatively charged molecules, and adenosine triphosphate (ATP). Extracellular magnesium accounts for ~ 1 – 3% of total body magnesium, which is primarily found in serum and red blood cells. The normal serum magnesium concentration is ~ 0.85 – 1.20 mmol/L. Blood magnesium is categorized into three fractions: it is either ionized (50 – 70%), bound to protein (20 – 30%), or complexed with anions (5 – 15%) such as phosphate, bicarbonate, citrate, or sulphate [11].

Magnesium homeostasis is maintained by the intestine, bone, and kidneys. Several factors can therefore lead to a decrease in human magnesium stores (Table 1), and even several drugs induce magnesium deficiency (Table 2) [11].

Therefore, magnesium deficiency is often observed in diseases like metabolic syndrome, and supplementation is beneficial for patients.

Introduction

The definition of metabolic syndrome is based on at least three of the following parameters: insulin resistance, obesity, atherogenic dyslipidemia, and hypertension [1, 2]. These parameters are interrelated and show common patterns, mechanisms, mediators, and pathways like inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, β -cell disorders, etc. [2, 3, 4].

Materials and methods

This was a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of 400-mg magnesium supplementation in the form of magnesium citrate on metabolic and physiologic parameters in patients with metabolic syndrome. 54 pa-

Kisters S, Kisters K, Werner T,
Vormann J, Tokmak F,
Westhoff T, Gröber U, Predel
H-G, Reuter H.

Positive effects of
magnesium supplementa-
tion in metabolic syndrome.
Int J Clin Pharmacol Ther.
2024; 62: 569-578.
DOI 10.5414/CP204677

citation

Table 1. Reasons for magnesium deficiency.

Increased Mg ⁺⁺ sequestration from extracellular space
Increased Mg ⁺⁺ intake in bone
Mg ⁺⁺ precipitation in tissue
Increased Mg ⁺⁺ intake in intracellular space
Respiratory alkalosis
Increased renal Mg ⁺⁺ excretion
Expansion of the extracellular space
Drugs, e.g., diuretics
Congenital defects of the tubular Mg ⁺⁺ resorption
Decreased intestinal Mg ⁺⁺ absorption
Malnutrition/subnutrition
Malabsorption
Parenteral feeding
Alcoholism

Table 2. Drug-induced magnesium deficiency.

Drug group
Aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, amikacin)
Antimicrobial medication (pentamidine)
Antiviral medication (foscarnet)
Beta-adrenergic agonists (e.g., fenoterol, salbutamol, theophylline)
Bisphosphonates (pamidronate)
Chemotherapeutic agents (cisplatin)
Immunosuppressants (cyclosporine, sirolimus)
Proton pump inhibitors
Anti-diabetics (metformin, insulin)
Diuretics
Monoclonal antibody (cetuximab, panitumumab)
Polyene antifungals (amphotericin B)
Mechanism/Effect
Increased renal magnesium loss, secondary hyperaldosteronism
Increased renal magnesium excretion, metabolic abnormalities (shift of magnesium into cells)
Nephrotoxicity, cisplatin accumulates in renal cortex
2- to 3-fold increased urinary magnesium excretion (magnesium wasting)
Reduced magnesium uptake (due to proton pump inhibitors)
Inhibition of epidermal growth factor receptor in the nephron impairs the active transport of magnesium (magnesium wasting)
Loss of active magnesium absorption via transient receptor potential melastatin-6 and -7

were present: obesity, determined as body mass index (BMI) > 25 kg/m²; hypertension; hyperinsulinemia determined by HbA1c; hyperlipidemia.

Exclusion criteria were pregnancy, lactation, renal insufficiency, anemia, or use of insulin, oral antidiabetics, diuretics, antacids, mineral or vitamin supplements, or proton pump inhibitors within 4 weeks prior to study entry.

Antihypertensive treatment in patients was performed with calcium antagonists, β -blockers, or RAAS inhibitors. The antihypertensive regimen was not changed during the study.

Table 3 shows clinical data of 54 patients with metabolic syndrome. Patients were randomly assigned to receive either 400 mg magnesium in the form of magnesium citrate or an identical looking and tasting placebo pill daily for 12 weeks. The bioavailability of magnesium citrate is better than that of inorganic magnesium supplements such as magnesium oxide [11]. There were no patient dropouts in either group.

Parameters were determined at the beginning of the study (baseline), after 6, and after 12 weeks of magnesium supplementation. BMI was calculated as body weight (kg) divided by height (m) squared. Blood pressure was measured according to US JOINT National 7 recommendations [12]. The auscultatory method of blood pressure measurement was used for patients who had sat quietly for at least 5 minutes prior to further investigations. The average of 3 measurements of blood pressure values was then documented. Blood samples for serum and plasma were collected in tubes without anticoagulant or in tubes containing ethylenediaminetetraacetic acid, respectively, and processed according to standard procedures. Analyses were carried out using a Cobas analyzer (Roche, Mannheim, Germany). Blood samples for measurement of ionized magnesium and calcium were collected in Eppendorf tubes that contained no anticoagulants and after 5 minutes subjected to measurement at room temperature using a Phox plus analyzer (NOVA Biomedical, Andover, MA, USA). The precision of this method is very high, about 99% in 10 consecutive measurements [13].

For statistical analysis, Mann-Whitney U test was used. Reported values are two-tailed, data are mean $\pm$ SD.

tients gave their written informed consent before the study was started. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The local Ethics Committee at the Medical Association (Ärztchamber) Westfalen-Lippe and University of Münster, Germany (20125-493-f-S) approved the study protocol. At clinicaltrials.gov our study was registered with No. NCT03002545.

Metabolic syndrome was diagnosed when at least three of following symptoms

Kisters S, Kisters K, Werner T,
Vormann J, Tokmak F,
Westhoff T, Gröber U, Predel
H-G, Reuter H.

Positive effects of
magnesium supplementa-
tion in metabolic syndrome.
Int J Clin Pharmacol Ther.
2024; 62: 569-578.
DOI 10.5414/CP204677

citation

Table 3. Clinical data of magnesium-supplemented patients and patients without additional magnesium supplementation in metabolic syndrome (mean $\pm$ SD).

	With magnesium supplementation	Without magnesium supplementation	
Number (m/w)	27 (13/14)	27 (10/17)	n.s.
Age (years)	60.2 $\pm$ 12.5	64.6 $\pm$ 13.2	n.s.
Height (cm)	169.6 $\pm$ 7.1	169.1 $\pm$ 5.5	n.s.
Body weight (kg)	89.9 $\pm$ 7.1	88.1 $\pm$ 7.9	n.s.
Body mass index (kg/m ²)	3.14 $\pm$ 2.8	30.8 $\pm$ 1.5	n.s.
Serum creatinine (mg/dL)	0.89 $\pm$ 0.19	0.95 $\pm$ 0.15	n.s.
Serum cholesterol (mg/dL)	215 $\pm$ 39	221 $\pm$ 37	n.s.
HbA1c (%)	6.22 $\pm$ 0.6	5.94 $\pm$ 0.42	n.s.
Serum Mg ⁺⁺ (mg/dL)	1.92 $\pm$ 0.17	1.97 $\pm$ 0.16	n.s.

n.s. = not significant.

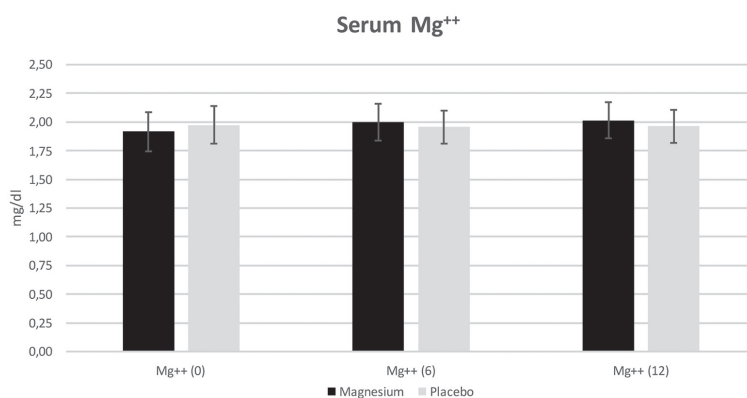


Figure 1. Serum magnesium in 27 patients with metabolic syndrome receiving magnesium supplementation vs. 27 controls (mean $\pm$ SD) (baseline and after 6 and 12 weeks).

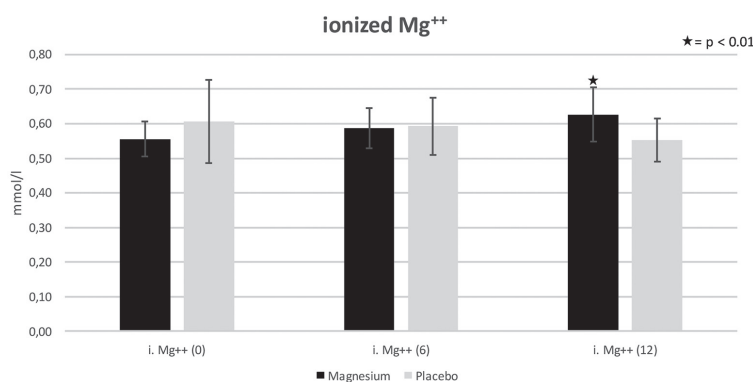


Figure 2. Ionized magnesium in 27 patients with metabolic syndrome with magnesium supplementation vs. 27 controls (* p < 0.01).

Kisters S, Kisters K, Werner T, Vormann J, Tokmak F, Westhoff T, Gröber U, Predel H-G, Reuter H.

Positive effects of magnesium supplementation in metabolic syndrome. Int J Clin Pharmacol Ther. 2024; 62: 569-578. DOI 10.5414/CP204677

citation

magnesium supplementation (1.92 ± 0.17 , 2.00 ± 0.16 , 2.01 ± 0.16 mg/dL) and in controls (1.97 ± 0.16 , 1.96 ± 0.14 , 1.96 ± 0.15 mg/dL) (Figure 1). However, ionized magnesium significantly increased from 0.56 ± 0.05 , 0.59 ± 0.06 to up to 0.63 ± 0.08 mmol/L after 12 weeks of magnesium supplementation (mean $\pm$ SD) (p < 0.01) compared to the control group (0.61 ± 0.12 , 0.59 ± 0.08 , 0.55 ± 0.06 mmol/L) (mean $\pm$ SD; n.s.n.s.) (Figure 2).

There was no correlation between serum and ionized magnesium concentrations in both groups.

17 of the 54 patients showed a significantly increased ionized Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ ratio of 2.26 ± 0.29 (mean $\pm$ SD) at baseline. The normal value is below 2.4. This means that ~ 32% of all patients with metabolic syndrome had significantly increased ionized Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ ratio, which is a marker for the development of arteriosclerosis (p < 0.05).

In the magnesium-supplemented group, the ionized Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ ratio significantly decreased from 2.32 ± 0.22 to 2.17 ± 0.24 after 6 weeks of treatment and to 2.04 ± 0.24 after 12 weeks of treatment (mean $\pm$ SD, p < 0.05) (Figure 3).

The ionized calcium concentrations were not significantly different in the studied groups (1.29 ± 0.04 mmol/L in controls vs. 1.27 ± 0.04 mmol/L in the magnesium-treated group).

In the magnesium-treated group, there was a significant decrease in both systolic and diastolic blood pressure values after 12 weeks (systolic: 134.6 ± 6.8 (baseline), 130.6 ± 5.5 (6 weeks) to 126.3 ± 5.6 mmHg (12 weeks), diastolic: 84.1 ± 3.9 (baseline), 80.9 ± 2.0 (6 weeks) to 79.4 ± 1.6 mmHg (12 weeks)) (mean $\pm$ SD) (p < 0.01).

In the control group, systolic blood pressure values did not change significantly (133.2 ± 9.1 (baseline), 135.3 ± 9.6 (6 weeks), and 134.7 ± 8.1 mmHg (12 weeks)) nor did diastolic blood pressure (83.7 ± 4.7 (baseline), 83.8 ± 4.5 (6 weeks), and 83.0 ± 3.8 mmHg (12 weeks)) (mean $\pm$ SD) (n.s.) (Figure 4).

Magnesium supplementation decreased interleukin-6 values significantly from 4.94 ± 3.3 to 4.53 ± 6.89 pg/mL after 6 weeks to 3.01 ± 1.32 pg/mL after 12 weeks (mean $\pm$ SD) (p < 0.01). In the control group, interleukin-6 was 3.73 ± 4.36 pg/mL before the start of the supplementation, 4.87 ± 4.35 pg/mL

Results

There was no significant change in serum magnesium concentration from the start of the study with 6 and 12 weeks of

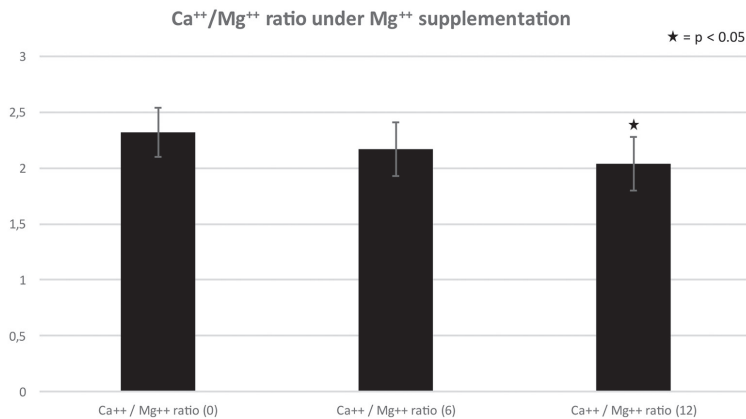


Figure 3. Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ratio in 27 patients with metabolic syndrome receiving magnesium supplementation (*p < 0.05).

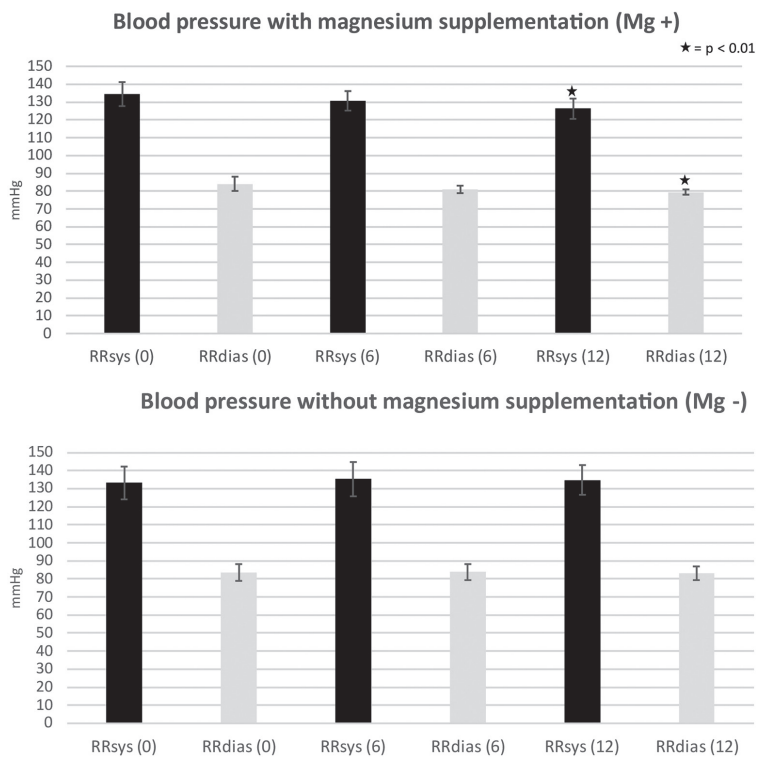


Figure 4. Systolic and diastolic blood pressure values in 27 patients with metabolic syndrome receiving magnesium supplementation vs. the placebo group (*p < 0.01).

(6 weeks), and 25.22 ± 11.21 ng/mL (12 weeks)) (n.s.) (Figure 6).

HbA1c (magnesium-supplemented group: 6.22 ± 0.6 (baseline), 6.02 ± 0.54 (6 weeks), and $5.93 \pm 0.54\%$ (12 weeks) vs. controls: 5.94 ± 0.42 (baseline), 5.97 ± 0.43 (6 weeks), and $5.94 \pm 0.43\%$ (12 weeks)) improved under magnesium therapy, but the difference did not reach significance (mean $\pm$ SD) (Figure 7).

Cholesterol (magnesium supplemented group: 214.89 ± 38.97 (baseline), 205.19 ± 35.89 (6 weeks), and 198.89 ± 32.01 mg/dL (12 weeks) vs. controls: 221.19 ± 37.06 (baseline), 221.85 ± 43.94 (6 weeks), and 222.7 ± 42.58 mg/dL (12 weeks)) also decreased but not to a statistically significant degree (mean $\pm$ SD) (Figure 8).

All parameters were equally distributed in the two groups including clinical parameters.

Therapy with magnesium was safe. No serious side effects occurred with magnesium supplementation.

Discussion

Although magnesium is essential for metabolism, the daily amounts recommended by the German Nutrition Society are still not achieved, i.e., 300 mg magnesium daily for women and 350 mg for men [14]. According to the German National Consumption Study II, 29% of women and 26% of men consume insufficient amounts of magnesium through their diet [15]. In the food chain, many nutritional products (e.g., vegetables) contain about 90% less magnesium than 100 years ago [16]. The magnesium content in drinking water varies from 0 to a maximum of 80 mg/L (average 10 mg/L), whereas the magnesium content of mineral water can reach about 1,000 mg/L. Hard water correlates with a lower risk of cardiovascular disease [11].

Besides the nutritional aspects of an inadequate magnesium supply, there are also drugs that reduce magnesium stores [11, 16] (Table 2). In this context, TRPM 6 and 7 magnesium transport channels in the kidney are of special interest [16, 17]. In the intestine, the TRPM 6 and 7 channels only open and function adequately when sufficient vitamin D is present, whereas vitamin D metabolism is dependent on sufficient magnesium supply [18].

Kisters S, Kisters K, Werner T, Vormann J, Tokmak F, Westhoff T, Gröber U, Predel H-G, Reuter H.

Positive effects of magnesium supplementation in metabolic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2024; 62: 569-578. DOI 10.5414/CP204677

citation

after 6 weeks, and 4.41 ± 3.15 pg/mL after 12 weeks (mean $\pm$ SD) (n.s.) (Figure 5).

In patients receiving magnesium supplementation, vitamin D values significantly improved from 17.93 ± 8.96 (baseline), 19.67 ± 8.7 (6 weeks) to 24.41 ± 10.2 ng/mL (12 weeks) (mean $\pm$ SD) ($p < 0.05$) vs. controls (22.96 ± 12.86 (baseline), 23.93 ± 12.2

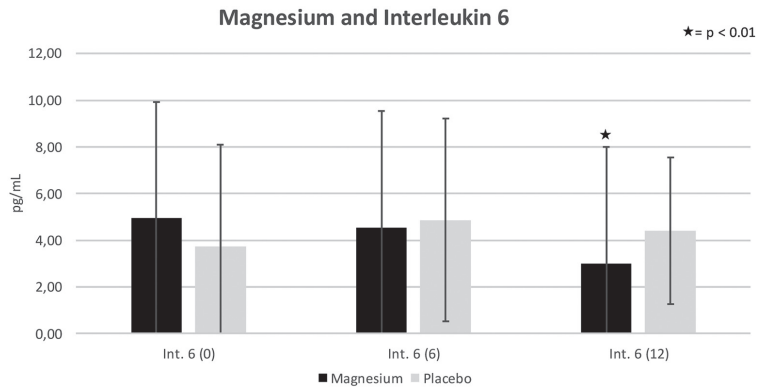


Figure 5. Interleukin-6 values in 27 patients with metabolic syndrome receiving magnesium supplementation vs. 27 controls (* $p < 0.01$).

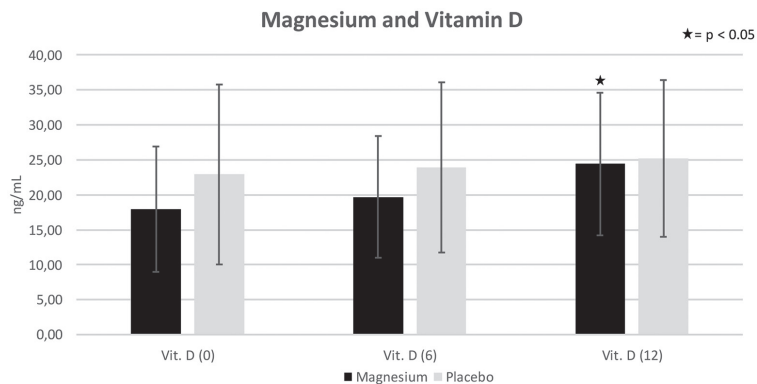


Figure 6. Vitamin D values in 27 patients with metabolic syndrome receiving magnesium supplementation vs. 27 controls (* $p < 0.05$).

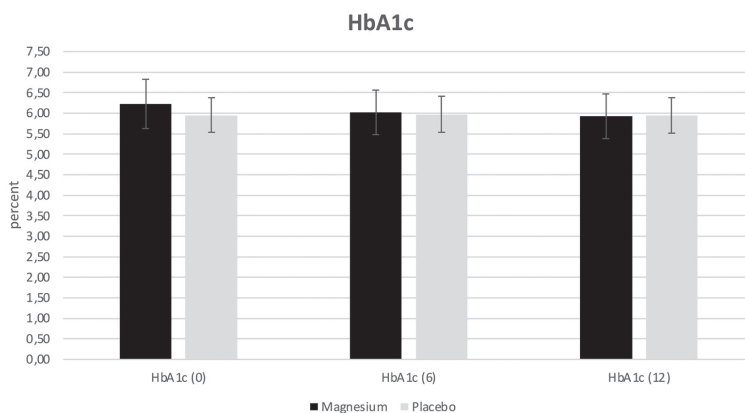


Figure 7. HbA1c levels in 27 patients with metabolic syndrome receiving magnesium supplementation vs. 27 controls (n.s.).

Kisters S, Kisters K, Werner T,
Vormann J, Tokmak F,
Westhoff T, Gröber U, Predel
H-G, Reuter H.

Positive effects of
magnesium supplementa-
tion in metabolic syndrome.
Int J Clin Pharmacol Ther.
2024; 62: 569-578.
DOI 10.5414/CP204677

citation

verse biochemical reactions in the body, including protein synthesis, muscle and nerve transmission, neuromuscular conduction, signal transduction, blood glucose control, and blood pressure regulation [13, 18, 19]. Some magnesium-dependent enzymes are N^+-K^+ -ATPase, hexokinase, creatine kinase, protein kinase, and cyclases. Magnesium is also necessary for the structural function of proteins, nucleic acids, or mitochondria. It is required for DNA and RNA synthesis, and for both aerobic and anaerobic energy production – oxidative phosphorylation and glycolysis – either indirectly as a part of magnesium-ATP complex or directly as an enzyme activator [11, 16].

Magnesium also plays a key role in the active transport of calcium and potassium ions across cell membranes, a process that is important for nerve impulse conduction, muscle contraction, vasomotor tone, and normal heart rhythm. As a natural calcium antagonist, the blockade of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor channels by external magnesium is believed to be of great physiological importance. Moreover, magnesium contributes to the structural development of bone and is required for the ATP-dependent synthesis of the most important intracellular antioxidant glutathione [16, 18, 19].

A substantial body of epidemiological and experimental research has linked magnesium deficiency and cardiovascular diseases such as hypertension and atherosclerosis. Hypertension is known to be a major risk factor for heart disease and stroke. Magnesium is involved in blood pressure regulation [13, 18, 19]. Every modification of the endogenous magnesium status leads to changes in vascular tonus and, as a consequence, changes in arterial blood pressure [11]. Magnesium deficiency increases angiotensin II-mediated aldosterone synthesis and the production of thromboxane and vasoconstrictor prostaglandins [11]. Furthermore, alterations in the metabolism of calcium and magnesium have been implicated in the pathogenesis of primary hypertension. Calcium influx across the external cellular membrane into smooth muscle cells and cardiomyocytes plays a crucial role in the control of cellular excitation contraction and impulse propagation [11].

A meta-analysis of randomized clinical trials by Jee et al. [20] described the effect of

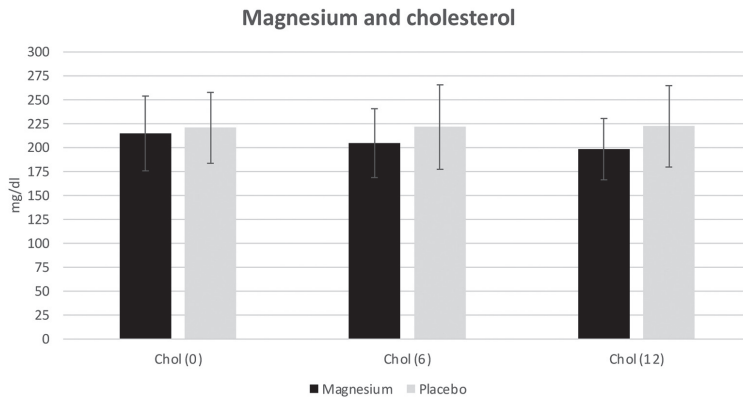


Figure 8. Cholesterol levels in 27 patients with metabolic syndrome receiving magnesium supplementation vs. 27 controls (n.s.).

magnesium supplementation on blood pressure. In these 20 studies, the dose of magnesium ranged from 10 to 40 mmol/day, i.e., 240 – 966 mg/day). There was an apparent dose-dependent effect of magnesium, with reductions of 4.3 mmHg in systolic blood pressure (95% CI 6.3 – 2.2; $p < 0.001$) and of 2.3 mmHg in diastolic blood pressure (95% CI 4.9 – 0.0; $p = 0.09$) for each 10 mmol/day increase in magnesium dose [20].

Another meta-analysis of 44 human studies involving oral magnesium supplementation for hypertension showed a mean change of -18.7 mmHg (95% CI -14.95 to -22.45) ($p < 0.0001$) in systolic blood pressure with a mean starting systolic blood pressure > 155 mmHg. Diastolic blood pressure showed a mean change of -10.9 mmHg (95% CI -8.73 to -13.1) ($p < 0.0001$) [21].

In our study, there was no significant change in serum magnesium with 6 and 12 weeks of magnesium supplementation and in controls. However, ionized magnesium significantly increased ($p < 0.01$). There was no correlation between serum magnesium concentrations and ionized magnesium concentrations.

In the magnesium-supplemented group, the ionized $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ ratio significantly decreased ($p < 0.05$), showing the beneficial anti-arteriosclerotic effects of magnesium supplementation in metabolic syndrome. About 30% of the 54 patients with metabolic syndrome showed a significantly increased $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ ratio at the start of the study. Arteriosclerosis is a well known problem in metabolic syndrome, resulting in hard endpoints like heart insufficiency or infarction or stroke, and also renal insufficiency

or peripheral artery disease are significantly increased in these patients [11, 22].

In the magnesium-treated group, there was a significant decrease in both systolic and diastolic blood pressure values after 12 weeks (systolic: 134.6 ± 6.8 (baseline), 130.6 ± 5.5 (6 weeks) to 126.3 ± 5.6 mmHg (12 weeks), diastolic: 84.1 ± 3.9 (baseline), 80.9 ± 2.0 (6 weeks) to 79.4 ± 1.6 mmHg (12 weeks)) (mean $\pm$ SD) ($p < 0.01$). These results are similar to those of the above-mentioned meta-analyses, showing a positive effect on both systolic and diastolic blood pressure in metabolic syndrome.

Additional magnesium supplementation decreased interleukin-6 values significantly in patients with metabolic syndrome ($p < 0.01$). Interleukins are involved in inflammation, metabolic processes, and development of arteriosclerosis [23, 24, 25]. In a study published in 2019, a reduction in interleukin-6 values, improved muscle function, and lower blood glucose levels after exercise were seen after only 1 week of magnesium supplementation [24], which are important observations with regard to patients with metabolic syndrome.

The magnesium-supplemented group showed a significant increase in vitamin D concentrations ($p < 0.05$). This effect might be due to the fact that enzymes involved in vitamin D metabolism are magnesium dependent [11, 26, 27, 28, 29]. Magnesium supplementation increased vitamin D concentrations in blood without any additional vitamin D supplementation [26].

In a review of 12 randomized controlled studies, Morais et al. [30] showed a positive effect of magnesium supplementation on HbA1c, which was even more pronounced in hypomagnesemic patients. This result could not be confirmed in Korean adults by Lee et al. [31].

The effect of magnesium supplementation in metabolic syndrome was summarized by Guerrero-Romero et al. [32] in a review of 27 studies. Six studies showed improvement of insulin sensitivity, and 4 showed improvement of hyperglycemia with magnesium supplementation. Importantly, out of the 9 studies that showed no positive outcome on metabolic syndrome, 7 were conducted in healthy participants, or in subjects with normal serum magnesium levels at baseline [32, 33]. Data presented here show a positive effect of magnesium supplementation

on HbA1c in metabolic syndrome without reaching statistical significance, as shown before [34]. Lower magnesium stores are associated with a faster deterioration rate of renal function in diabetes mellitus type IIb [35, 36]. The differences in results probably arise from different study settings (duration of supplementation, dosage and formulation of magnesium, ethnic background).

Furthermore, it could be experimentally shown that a lack of magnesium increases the risk of lipid peroxidation, the risk of reduction in lecithin cholesterol acyl transferase and lipoprotein lipase, and the risk of development of dyslipoproteinemia [11, 37, 38]. In this context, data show a positive effect in the magnesium-supplemented group with metabolic syndrome; however, it also did not reach statistical significance. A higher number of patients might be necessary to reach significance.

This study is of importance due to the high prevalence of magnesium deficiency as a principal driver of cardiovascular disease. In earlier studies, a positive effect (i.e., improvement of life expectancy and quality of life) of oral magnesium supplementation was shown in patients with heart failure NYHA IV due to coronary or hypertensive heart disease [39, 40, 41].

Conclusion

Magnesium supplementation is beneficial in metabolic syndrome. With long-lasting magnesium supplementation in metabolic syndrome, systolic and diastolic blood pressure values as well as interleukin 6 and vitamin D levels improve significantly. The deficiency of ionized magnesium and the ionized $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ ratio also improved significantly with magnesium supplementation. HbA1c and lipid profile improved without reaching statistical significance.

Magnesium has a blood pressure lowering and anti-arteriosclerotic effect in metabolic syndrome.

Study registration

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The local Ethics Committee at the Medical Association (Ärzttekammer) Westfalen-Lippe and Univer-

sity of Münster, Germany, (20125-493-f-S) approved the study protocol. At clinicaltrials.gov our study was registered with No. NCT03002545.

Authors' contributions

Study concept and design: Kisters S, Kisters K, Reuter; Recruitment of patients: Werner, Vormann, Tokmak; Analysis: Westhoff, Predel; Drafting and finalization of the manuscript: Kisters S, Kisters K, Gröber, Reuter

Funding

The study was supported by St. Anna Hospital, Herne, Ruhr University of Bochum, Germany.

Conflict of interest

None.

References

- [1] Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2: 231-237. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in metabolic syndrome: Novel insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020; 16: 12-18. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22: 471-476. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43: 1-23. [CrossRef PubMed](#)
- [5] Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20: 12. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1113-1132. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Zheng Y, Xie Z, Li J, Chen C, Cai W, Dong Y, Xue R, Liu C. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021; 21: 90. [CrossRef PubMed](#)
- [8] Xu JJ, Song Y, Jiang P, Jiang L, Zhao XY, Gao Z, Li JX, Qiao SB, Gao RL, Yang YJ, Zhang Y, Xu B, Yuan JQ. Effects of metabolic syndrome on onset age and long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome. *World J Emerg Med*. 2021; 12: 36-41. [CrossRef PubMed](#)

Kisters S, Kisters K, Werner T,
Vormann J, Tokmak F,
Westhoff T, Gröber U, Predel
H-G, Reuter H.
Positive effects of
magnesium supplementa-
tion in metabolic syndrome.
Int J Clin Pharmacol Ther.
2024; 62: 569-578.
DOI 10.5414/CP204677

citation

- [9] Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012; 35: 2402-2411. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Ford ES, Schulze MB, Pischon T, Bergmann MM, Joost HG, Boeing H. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2008; 7: 35. [CrossRef PubMed](#)
- [11] Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015; 7: 8199-8226. [CrossRef PubMed](#)
- [12] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-2572. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Kisters K, Gröber U, Gremmler B, Sprenger J, Wroblewski F, Deutsch A, Kisters L, Westhoff T, Kolisek M. Ionized magnesium deficiency in elderly hypertensive patients – a pilot study. *NFS J*. 2020; 3: 1229-1234.
- [14] www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/magnesium/.
- [15] Max-Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (Hrsg.). Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. 2008; p. 134-135. https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf.
- [16] Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 2094. [CrossRef PubMed](#)
- [17] Yogi A, Callera GE, Antunes TT, Tostes RC, Touyz RM. Transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) cation channels, magnesium and the vascular system in hypertension. *Circ J*. 2011; 75: 237-245. [CrossRef PubMed](#)
- [18] Kisters K, Krefting ER, Hausberg M, Kohnert KD, Honig A, Bettin D. Importance of decreased intracellular phosphate and magnesium concentrations and reduced ATPase activities in spontaneously hypertensive rats. *Magnes Res*. 2000; 13: 183-188. [PubMed](#)
- [19] Kisters K, Gröber U, Kisters S. Electrolytes and vitamins in hypertension. Update 2023. *J Hypertens*. 2023; 41 (suppl. E149): e149. [CrossRef](#)
- [20] Jee SH, Miller ER III, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 691-696. [CrossRef PubMed](#)
- [21] Rosanoff A, Plesset MR. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magnes Res*. 2013; 26: 93-99. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Kisters K, Wessels F, Küper H, Tokmak F, Krefting ER, Gremmler B, Kosch M, Barenbrock M, Hausberg M. Increased calcium and decreased magnesium concentrations and an increased calcium/magnesium ratio in spontaneously hypertensive rats versus Wistar-Kyoto rats: relation to arteriosclerosis. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 59-62. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Song Y, Xu L, Jin X, Chen D, Jin X, Xu G. Effect of calcium and magnesium on inflammatory cytokines in accidentally multiple fracture adults: A short-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101: e28538. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Steward CJ, Zhou Y, Keane G, Cook MD, Liu Y, Cullen T. One week of magnesium supplementation lowers IL-6, muscle soreness and increases post-exercise blood glucose in response to downhill running. *Eur J Appl Physiol*. 2019; 119: 2617-2627. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Kisters S, Kisters K, Werner T, Westhoff T, Predel HG, Reuter H. Magnesium supplementation reduces interleukin-6 levels in metabolic syndrome. *Magnes Res*. 2023; 36: 22. [CrossRef PubMed](#)
- [26] Kisters K, Kisters L, Werner T, Deutsch A, Westhoff T, Gröber U. Increased serum vitamin D concentration under oral magnesium therapy in elderly hypertensives. *Magnes Res*. 2020; 33: 131-132. [CrossRef PubMed](#)
- [27] Kisters K, Gremmler B, Gröber U, Tokmak F. Magnesium metabolism, vitamin D and interleukins in cardiovascular disease. *Metabolomics*. 2016; 6: 2.
- [28] Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60: 257-275. [CrossRef PubMed](#)
- [29] Gröber U. Common drugs as micronutrient disruptors: A selection for clinical practice. *Ann Epidemiol Public Health*. 2020; 3: 1014-1031.
- [30] Morais JBS, Severo JS, de Alencar GRR, de Oliveira ARS, Cruz KJC, Marreiro DDN, Freitas BJESA, de Carvalho CMR, Martins MDCCE, Frota KMG. Effect of magnesium supplementation on insulin resistance in humans: A systematic review. *Nutrition*. 2017; 38: 54-60. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Lee S, Park HK, Son SP, Lee CW, Kim IJ, Kim HJ. Effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and blood pressure in normomagnesemic nondiabetic overweight Korean adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19: 781-788. [CrossRef PubMed](#)
- [32] Guerrero-Romero F, Jaquez-Chairez FO, Rodríguez-Morán M. Magnesium in metabolic syndrome: a review based on randomized, double-blind clinical trials. *Magnes Res*. 2016; 29: 146-153. [CrossRef PubMed](#)
- [33] Afitska K, Clavel J, Kisters K, Vormann J, Werner T. Magnesium citrate supplementation decreased blood pressure and HbA1c in normomagnesemic subjects with metabolic syndrome: a 12-week, placebo-controlled, double-blinded pilot trial. *Magnes Res*. 2021; 34: 130-139. [PubMed](#)
- [34] Kisters K, Gremmler B, Kozińska J, Hausberg M. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2006; 65: 77-78. [CrossRef PubMed](#)
- [35] Pham PC, Pham PM, Pham PT, Pham SV, Pham PA, Pham PT. 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. [CrossRef PubMed](#)
- [36] Pham PCT, Pham PMT, Pham PAT, Pham SV, Pham HV, Miller JM, Yanagawa N, Pham PTT. 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. [CrossRef PubMed](#)
- [37] Kisters K, Barenbrock M, Westermann G, Rahn KH, Kosch M. Red blood cell membranes, lipid peroxidation and magnesium in renal insufficiency. *Clin Nephrol.* 2000; 53: 314-315. [PubMed](#)
- [38] Kisters K, Spieker C, Tepel M, Zidek W. New data about the effects of oral physiological magnesium supplementation on several cardiovascular risk factors (lipids and blood pressure). *Magn Res.* 1993; 6: 355-360. [PubMed](#)
- [39] Geiss KR, Stergiou N, Jester J, Neuenfeld HU, Jester HG. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998; 12 (Suppl 2): 153-156. [CrossRef PubMed](#)
- [40] Kisters K, Gremmler B, Schmidt J, Gröber U, Tokmak F. Positive effect of magnesium orotate therapy in hypertensive heart disease. *Metabolomics.* 2017; 7: 1-4.
- [41] Kisters K, Krefting ER, Kosch M, Rahn KH, Hausberg M. Intracellular Mg⁺⁺ concentrations in smooth and striated muscle cells in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 427-430. [CrossRef PubMed](#)

Magnesium supplementation reduces interleukin-6 levels in metabolic syndrome

Sophia Kisters¹, Klaus Kisters^{2,3,4}, Tanja Werner⁴, Tim Westhoff⁵,
Hans-Georg Predel⁶, Hannes Reuter^{7,8}

¹ University Dental Clinic, Cologne, ² Med. University Policlinic, Münster,

³ Operasan Dialysis Centre, Herne, ⁴ Society for Magnesium Research, Tutzing,

⁵ Med. Clinic 1, Marienhospital, Herne, Ruhr University, Bochum,

⁶ Institute of Cardiovascular Research and Sport Medicine, German Sport University, Cologne, ⁷ Dpt. of Internal Medicine and Cardiology, EVK Köln Weyertal, Cologne and

⁸ University Hypertension Center, University of Cologne, Germany

Correspondence: Prof Dr Klaus Kisters, University of Münster & Dialysis Centre Herne, Germany, Wiescherstr. 20, 44623 Herne, Germany
<k.kisters@dialyse-herne.de>

Magnesium is an essential electrolyte involved in about 600 enzymatic reactions and metabolic processes [1, 2]. Recent data show that magnesium supplementation decreases interleukin-6 levels [3, 4].

In this context, we conducted a prospective study on magnesium and interleukin-6 levels in 27 patients (13 male/14 female; age: 60.2 ± 12.5 years) with metabolic syndrome. All patients were supplemented with 400 mg magnesium daily, administered orally. Interleukin-6 concentrations were measured before and after 6 and 12 weeks of treatment. In total, 27 patients served as controls without additional magnesium treatment (10 male/17 female; age: 64.6 ± 13.2 years).

In the magnesium-treated group, interleukin-6 concentration decreased significantly from 4.94 ± 3.30 to 4.53 ± 6.89 pg/mL after six weeks to 3.01 ± 1.32 pg/mL after 12 weeks (mean $\pm$ s.d.) ($p < 0.01$). In the control group, the concentration of interleukin-6 was 3.73 ± 4.36 before the start of supplementation, 4.87 ± 4.35 after six weeks, and 4.41 ± 3.15 pg/mL after 12 weeks (mean $\pm$ s.d.) (n.s.). For statistical analysis, the Mann-Whitney-U test was used.

In conclusion, we show that in patients with metabolic syndrome, magnesium supplementation

decreased interleukin-6 levels. The anti-inflammatory effects of magnesium, as well as its anti-arteriosclerotic effects, are of benefit to patients at high risk of cardiovascular disease and mortality.

Disclosure

Financial support: none. Conflict of interest: none.

References

1. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 2015; 7: 8199-226.
2. Kisters K, Gröber U, Gremmler B, et al. Ionized magnesium deficiency in elderly hypertensive patients in a pilot study. *Nutr Food Sci J* 2020; 3: 129-34.
3. Yongxing S, Long X, Xin J, et al. Effect of calcium and magnesium on inflammatory cytokines in accidentally multiple fracture adults. A short-term follow-up. *Medicine* 2022; 101:1(e28538).
4. Steward CJ, Zhou Y, Keane G, et al. One week of magnesium supplementation lowers IL-6, muscle soreness and increases post-exercise blood glucose in response to downhill running. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119(11-12):2617-27.

4. Diskussion

Bedeutung von Magnesiummangel und Supplementation

Obwohl Magnesium für den Stoffwechsel essenziell ist, werden die Zufuhrempfehlungen der DGE von 300 mg Magnesium pro Tag für Frauen und 350 mg pro Tag für Männer nicht durchgängig erreicht ¹⁶. Laut Nationaler Verzehrstudie II nehmen 29% der Frauen und 26% der Männer weniger als die empfohlene tägliche Magnesiumzufuhr zu sich (Abb. 11) ⁷⁷.

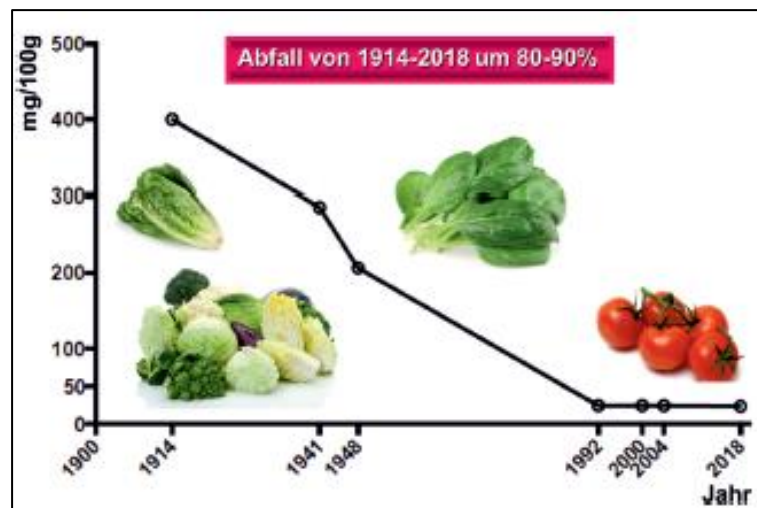


Abb. 11 Nutritiver Magnesiumverlust ⁷⁴

In den Jahren von 1914-2018 hat der Magnesiumgehalt von verschiedenen Gemüsesorten um 80-90% abgenommen. Die Ursachen für den geringeren Magnesiumgehalt im Gemüse liegt vor allem an veränderter Bodenbeschaffenheit und Anbaumethoden. Im Allgemeinen war die Versorgung mit Magnesium vor 100 Jahren in Deutschland besser.

In der Nahrungskette findet sich heute bei einer Vielzahl von Ernährungsprodukten deutlich weniger (bis zu 90% in Gemüse) Magnesium als noch vor 100 Jahren ⁶³.

Die Magnesiumzufuhr über Trinkwasser und daraus hergestellten Getränken wird in Untersuchungen zur Magnesiumzufuhr oft nicht berücksichtigt. Generell ist der Magnesiumgehalt im Trinkwasser von Quelle zu Quelle unterschiedlich und liegt in Deutschland in einem Bereich von nahe 0 bis maximal 80 mg/l Trinkwasser, im Mittel enthält Trinkwasser ca. 10 mg/l. Mineralwässer können Magnesiumkonzentrationen bis zu ca. 1000 mg/l aufweisen. Als besonders magnesiumhaltig kann ein Mineralwasser gekennzeichnet werden, wenn der Magnesiumgehalt mehr als 50 mg/l beträgt. In Softdrinks ist der Magnesiumgehalt oft nicht angegeben. Hartes Wasser korreliert mit geringerer Krankheitswahrscheinlichkeit ^{16,78}. Somit kann in Deutschland durch das hier hergestellte Mineralwasser, sowie durch Wasser aus haushaltsüblichen Leitungen bei einer Zufuhr von 2 bis 3 Litern täglich ein schwerer Magnesiummangel verhindert werden, auch wenn in der Nahrungskette deutlich weniger Magnesium enthalten ist als früher. Hierdurch sind besonders ältere Patient*innen häufiger von einem Magnesiummangel betroffen, was durch die reduzierte Nahrungsaufnahme und verminderte Flüssigkeitsaufnahme, besonders bei Betroffenen in

Altersheimen, zu erklären ist. Bei ca. 1 - 48% der älteren Patient*innen in Europa liegt ein Magnesiummangel vor ⁷⁹⁻⁸¹. Dies könnte dazu beitragen, dass ältere Patient*innen verstärkt von verschiedenen Erkrankungen betroffen sind, zum Beispiel durch das metabolische Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen, Sarkopenie, Osteoporose, rheumatische Erkrankungen, Morbus Parkinson und Demenz ^{2,63}.

Weiterhin kann ein Magnesiummangel durch eine Dauermedikation bestimmter Arzneimittel entstehen ⁷⁵. Hierzu zählen insbesondere Antidiabetika (Metformin), antimikrobielle Arzneimittel (Aminoglykoside, Polyen-Antimykotika), Beta-2-Sympathomimetika (Salbutamol), Bisphosphonate (Pamidronat), Herzglykoside (Digoxin), Chemotherapeutika (Amsacrine, Cisplatin), Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika), estimated glomerular filtration rate-(eGFR)/Tyrosinkinaseinhibitoren (Cetuximab, Panitumumab), Immunsuppressiva (mTOR-Kinase oder Calcineurin-Inhibitoren) oder Protonenpumpeninhibitoren (Pantoprazol) (Tab. 6) ^{2,63,75,82}.

Tab. 6 Arzneimittel induzierter erhöhter Bedarf bzw. Mangel an Magnesium ⁷⁴

Arzneimittel (Arzneistoff)	Beispiel	Mechanismus/Effekt
Antidiabetika	Insulin, Insulinmimetika, Metformin, Sulfonylharnstoffe	Interaktion mit Na ⁺ /Mg ⁺⁺ -Exchanger SLC41A1, erhöhter renaler Magnesium-Verlust
Antimikrobielle Arzneimittel	Aminoglykoside (z.B. Gentamicin, Tobramycin, Amikacin)	Verringerte parazelluläre Reabsorption von Magnesium, erhöhter renaler Magnesium-Verlust, sekundärer Hyperaldosteronismus
	Antiprozoenmittel (z.B. Pentamidin)	Erhöhter renaler Magnesium-Verlust
	Antiviral wirksame Arzneistoffe (z.B. Foscarnet)	Komplexierung von Magnesium, Nephrotoxizität, erhöhter renaler Magnesium-Verlust
	Polyen-Antimykotika (z.B. Amphotericin B)	Nephrotoxizität, erhöhter renaler Magnesium-Verlust
Beta-2-Sympathomimetika (z.B. Bronchodilatoren)	Fenoterol, Salbutamol, Theophyllin	Erhöhter renaler Magnesium-Verlust, metabolische Störungen (Verteilung: Shift in die Zellen)
Bisphosphonate	Pamidronat	Verschlechterung der Nierenfunktion, erhöhter renaler Magnesium-Verlust
Herzglykoside	Digoxin	Verringerte renal tubuläre Reabsorption, erhöhte Exkretion
Chemotherapeutika	Amsacrine, Cisplatin	Nephrotoxizität, Cisplatin akkumuliert im renalen Kortex, erhöhter renaler Magnesium-Verlust, verringerte TRPM6-Expression (?)
Diuretika	Thiazid-Diuretika (z.B. HCT)	Verringerte TRPM6-Expression (distal), erhöhter renaler Magnesium-Verlust, sekundärer Hyperaldosteronismus
	Schleifendiuretika (z.B. Furosemid)	Verringerte parazelluläre Reabsorption (dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife), erhöhter renaler Magnesium-Verlust, sekundärer Hyperaldosteronismus
EGFR-/Tyrosinkinase-Inhibitoren	Cetuximab, Panitumumab	Erhöhter renaler Magnesium-Verlust, verringerte TRPM6-Aktivität
Immunsuppressiva	mTOR-Kinase-Inhibitor (z.B. Rapamycin/Sirolimus)	Verringerte parazelluläre Reabsorption
	Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Cyclosporin, Tacrolimus)	Verringerte TRPM6-Expression (distal), erhöhter renaler Magnesium-Verlust
Protonpumpen-Inhibitoren, PPI	Omeprazol, Pantoprazol	Hemmung der aktiven Magnesium-Absorption durch Interaktion mit TRPM6 und TRPM7, erhöhter renaler Magnesium-Verlust (?)

Hierbei spielen eigenständige Magnesiumtransportkanäle, vor allem Transient Receptor Potential der Unterfamilie M Nummer 6 und 7 (TRPM6 und TRPM7) eine wichtige Rolle. Von besonderer Bedeutung bei Hypertonie ist hier der TRPM 7 Kanal (Abb. 12) ^{83,58}.

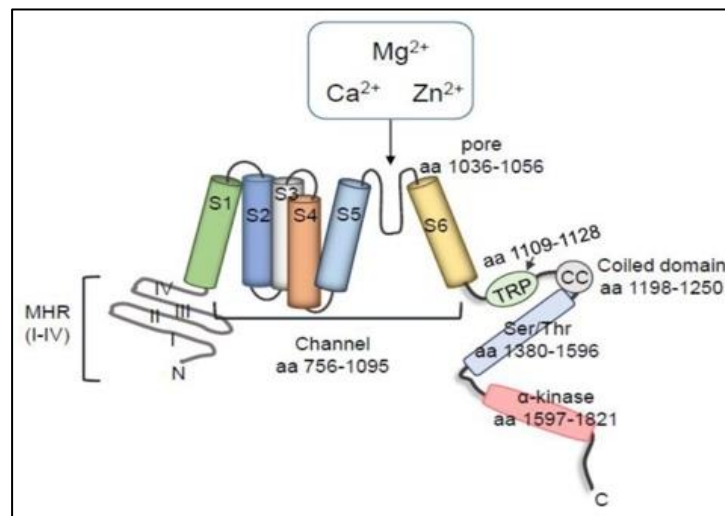


Abb. 12 Aufbau TRPM7-Kanal ⁸⁴

TRPM7-Kanäle sind bei Hypertonie beteiligt. Es handelt sich um eigenständige Magnesiumtransportkanäle, die ubiquitär im menschlichen Körper vorkommen, zum Beispiel im Bereich der Nieren, des Darms oder des Herzens. Der oben dargestellte Aufbau des Kanals ist magnesiumselektiv.

Die eigenständigen Magnesiumtransportkanäle sind seit ca. 10 Jahren bekannt, jedoch noch nicht abschließend erforscht. Vermutlich besitzen einige Menschen kongenital genetische Defekte oder Polymorphismen im Bereich dieser TRPM-Kanäle. Ein Leitsymptom bei Vielen kann eine Niereninsuffizienz oder arterielle Hypertonie sein. Einen weiteren wichtigen Aspekt stellt die Polymedikation vieler Patient*innen dar, wodurch Arzneimittelinteraktionen unumgänglich sind. In den meisten Fällen wird durch Medikamente (Magnesiumräuber) additiv ein Magnesiummangel verstärkt. Besonders häufig tritt dies bei Risikogruppen mit mehreren Erkrankungen, beispielsweise Diabetes, Rheuma und Herzinsuffizienz auf ^{63,74}. Bei geriatrischen Patient*innen wird in etwa der Hälfte der stationären Aufnahmen bereits zu Beginn ein Magnesiummangel diagnostiziert. Unter diesem Aspekt erfolgt ein systematisches Magnesiummonitoring, insbesondere in der Geriatrie, bislang nur unzureichend. Dies ist problematisch, da geriatrische Patient*innen in Deutschland bekanntermaßen durchschnittlich sieben bis acht verschiedene Wirkstoffklassen pro Tag einnehmen. Erschwerend kommt hinzu, dass geriatrische Patient*innen häufig einen ausgeprägten Vitamin-D-Mangel haben. Dieser kann Veränderungen des Knochenstoffwechsels verursachen, wie etwa eine Osteoporose mit konsekutiv erhöhtem Frakturrisiko, vor allem im Bereich Femurs ^{49,85}. Dieser kann zu Knochenkrankheiten, wie der Osteoporose mit konsekutiv erhöhtem Frakturrisiko im Bereich der Schenkelhalse führen ⁸⁵. Die früher häufig eingesetzte Supplementation von Calcium wird heute regelmäßig durch das Elektrolyt Magnesium ersetzt ⁴⁹. Neuere Untersuchungen zeigen vor allem die Wechselwirkung von Magnesium und Vitamin-D, wie sie hier in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden konnte. Die oben erwähnten TRPM6- und 7-Kanäle im

Darm können sich nur komplett öffnen, wenn eine ausreichende Magnesiumversorgung gewährleistet ist. Über diese Kanäle wird Magnesium in die Blutbahn aufgenommen. Auf der anderen Seite ist Magnesium als Coenzym an 5 enzymatischen Prozessen im Vitamin-D-Metabolismus beteiligt (Abb. 13) ⁸⁶.

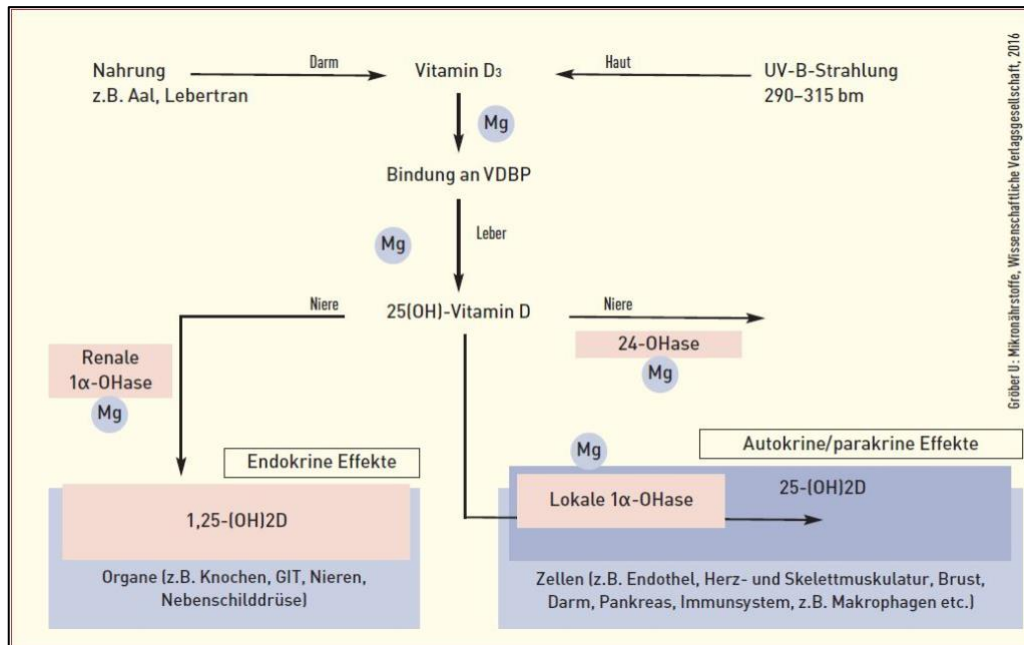


Abb. 13 Magnesium und Vitamin-D ⁸⁶

Magnesium und Vitamin-D wirken synergistisch. Im Vitamin-D-Stoffwechsel ist Magnesium enzymatisch bei 5 Prozessen beteiligt. Die oben abgebildeten Abläufe finden vor allem im Bereich der Leber und der Nieren statt.

Magnesium ist bedeutsam für die Knochengesundheit ⁸⁵. Ausgehend von diesen Kenntnissen erwächst die Komplexität eines intakten Mikronährstoffhaushalts. Viele der oben genannten Medikamentenstoffklassen sind zusätzlich an Störungen im Vitamin-D-Haushalt beteiligt, wodurch wiederum ein negativer Effekt auf den ohnehin schlechten Magnesiumhaushalt erwachsen kann ^{30,63,82,87}. Magnesium ist ein essenzielles Elektrolyt und ist an mehr als 650 enzymatischen Reaktionen im menschlichen Organismus beteiligt. Im Jahr 2010 waren erst etwa 300 dieser Reaktionen als magnesiumabhängig identifiziert. In den vergangenen 15 Jahren hat sich das Verständnis über die funktionelle Bedeutung von Magnesium deutlich erweitert, was sich durch den signifikanten Anstieg der entsprechenden wissenschaftlichen Publikationen in PubMed belegen lässt.

Die Bestimmung des Serum-magnesiums ist derzeit in der alltäglichen Routine Methode der Wahl. Dies ist begründet, da durch eine Blutentnahme ein Serum-magnesiumwert erhalten wird, was für die Patient*innen wenig belastend ist. Des Weiteren ist die Bestimmung des Serum-magnesiums kostengünstig mit ungefähr 2 Euro. Es ist kritisch anzumerken, dass es bei unsachgemäßer Blutentnahme oder zu langem stehen der entnommenen Blutröhrchen auf Grund der stattfindenden Hämolyse, ähnlich wie bei Kalium, zu fälschlicherweise erhöhten Serum-magnesiumspiegeln kommen kann. Der so vorliegende methodische Fehler führt häufig dazu, dass besonders im unteren Normalbereich der Serumkonzentrationsmessung bereits

ein Magnesiummangel unbemerkt vorliegen kann. Das heißt, es kann in der üblichen Routinediagnostik der Magnesiumkonzentrationsbestimmung ein Magnesiummangel häufig übersehen werden ⁸⁸. Somit tritt ein Magnesiummangel häufiger auf als lange vermutet. In einer wissenschaftlichen Arbeit, die sich zum ersten Mal grundlegend weltweit, unter Beteiligung aller lokalen Magnesiumgesellschaften und vieler Experten, mit der Thematik unterer Normalwert des Serummagnesiums beschäftigt hat, wurde vor ca. 2 Jahren als unterer Normalwert der Serumkonzentration 0,85 mmol/l angegeben ^{89,90}. Dieser untere Normalwert basiert auf der aktuellen Studienlage. Früher geltende untere Normbereiche von 0,7 mmol/l sind somit nicht mehr zu rechtfertigen, da viele Patient*innen mit einem vorliegenden Magnesiummangel sicherlich früher hätten erkannt werden können ⁸⁸⁻⁹⁰. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Konzentration von Magnesium im Blut nur ungefähr 1% des Gesamtkörpermagnesiums ausmacht. Der größte Teil liegt mit ca. 55-60% in ionisierter Form vor. Das ionisierte Magnesium ist das wirksame, aktive Magnesium, was dem Körper zur freien Verfügung steht zur Regulation der enzymatischen Prozesse (Abb. 14) ⁹¹.

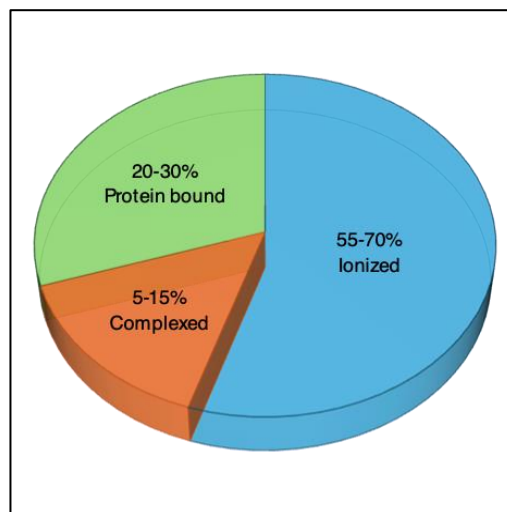


Abb. 14 Verteilung von Magnesium im Blut ⁹¹

Magnesium liegt im Blut zu 50-70% in ionisierter Form vor. Dies bildet, wie oben zu sehen, den größten Anteil. 20-30% sind proteingebunden und 5-15% sind komplexgebunden. Das ionisierte Magnesium ist hierbei der vasoaktive Teil.

Daher empfiehlt die Gesellschaft für Magnesiumforschung neben der Magnesiumbestimmung im Serum, die Anamnese und Klinik eines möglichen Magnesiummangelpatient*innen zu berücksichtigen ⁸⁸.

4.1. Unterschiede und Bedeutung von Serum- und ionisiertem Magnesium

In vorliegender Untersuchung wurden sowohl in der placebokontrollierten und der Verumgruppe der Metaboliker*innen im Normbereich liegende Serumkonzentrationen zu Studienbeginn und am Studienende gemessen. Unter der Therapie mit Magnesium kam es nicht zu einem signifikanten Anstieg der Serummagnesiumkonzentration, was an der Verteilung in andere Kompartimente des Körpers liegt. Beträgt die orale Zufuhr 300 mg täglich, werden davon nur 1-2 mg inkorporiert, wobei 200 mg über den Darm und der Rest renal eliminiert werden. Im Einzelfall kann die Speicherkapazität für Magnesium über passive Resorptionsmechanismen erhöht werden ^{2,82}. Eine Steigerung der aktiven Magnesiumresorption ist ab einem bestimmten Sättigungsgrad nicht mehr möglich ⁵⁴. Eine Aufsättigung mit Magnesium ist dann nur noch in oraler oder unter intravenöser Therapie möglich. Dies ist pathophysiologisch darin begründet, dass nur die passive Magnesiumaufnahme über den Darm oder durch intravenöse Gaben noch gesteigert werden kann. Für die aktive Magnesiumaufnahme ist ab einem bestimmten Sättigungspunkt keine weitere Aufsättigung möglich ². Interessanterweise zeigte sich in unseren Untersuchungen unter einer 12-wöchigen Magnesiumsupplementierung, dass das ionisierte Magnesium signifikant anstieg (Abb. 15).

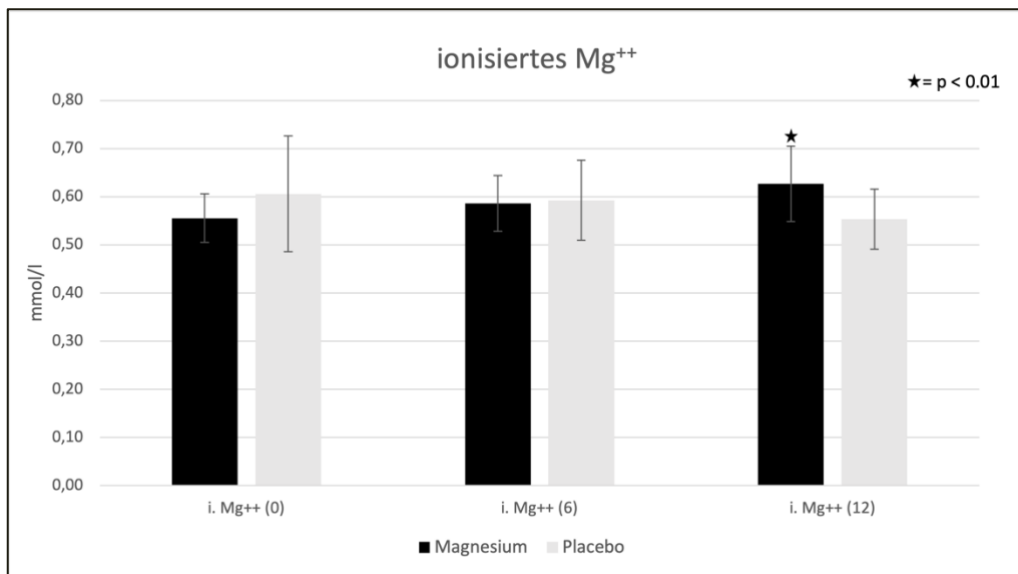


Abb. 15 Einfluss einer Magnesiumsupplementierung auf ionisiertes Magnesium ⁶⁷

Unter einer 12-wöchigen Magnesiumsupplementierung steigen die Werte des ionisierten Magnesiums im Blut signifikant an.

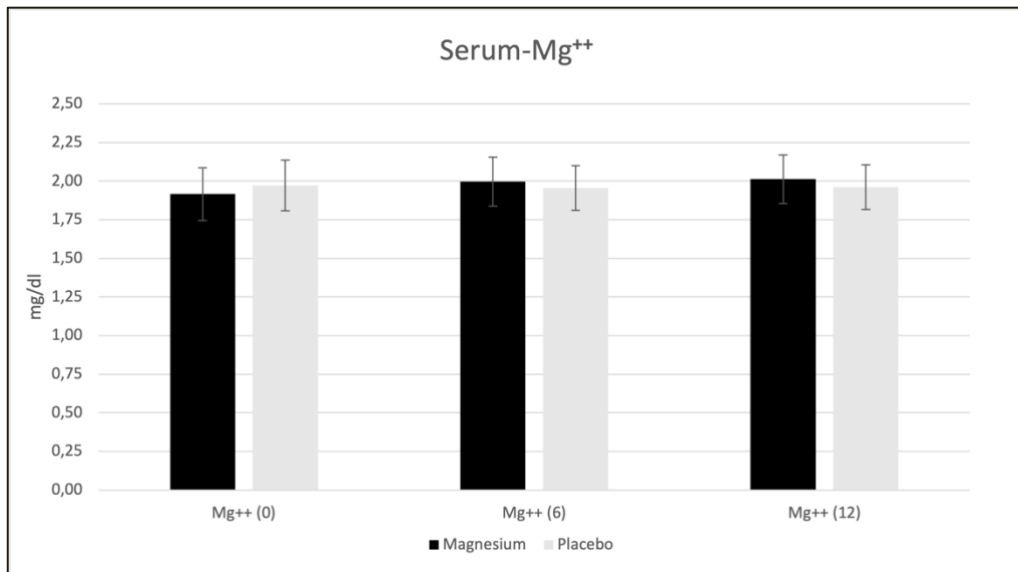


Abb. 16 Einfluss einer Magnesiumsupplementation auf Serummagnesium ⁶⁷

Die Serummagnesiumwerte waren nach einem Messzeitpunkt von 6 und 12 Wochen ohne und mit Magnesiumsupplementation nicht signifikant unterschiedlich.

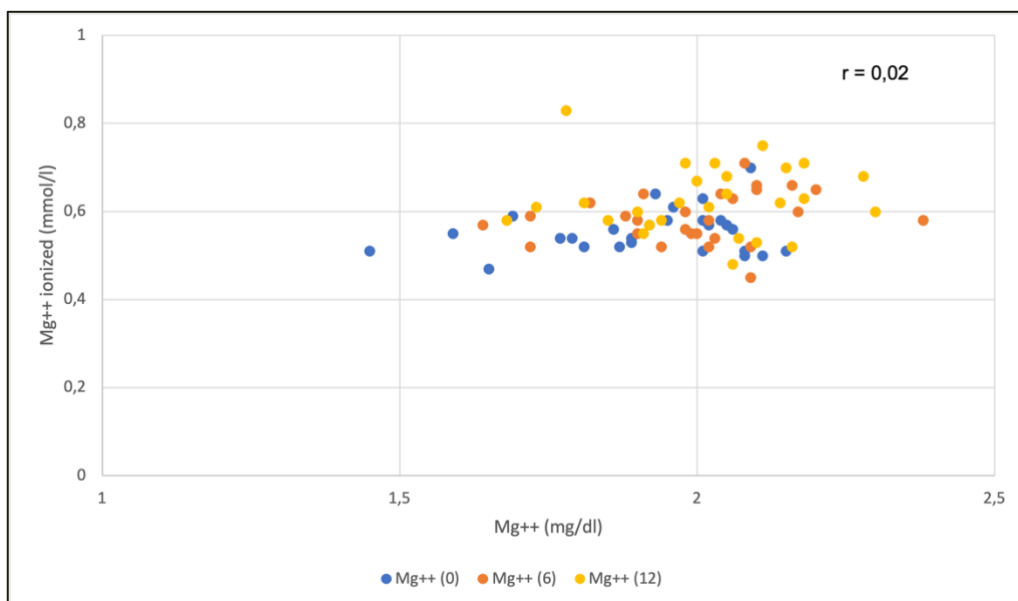


Abb. 17 Korrelationsanalyse zwischen Serummagnesium und ionisiertem Magnesium ⁹²

Die Korrelationsanalyse unserer Daten zeigt, dass eine Korrelation zwischen Serummagnesium und ionisiertem Magnesium nicht vorliegt.

Eine Korrelation zwischen ionisiertem und Serummagnesium bestand nicht (Abb. 17).

Diese Daten decken sich mit Magnesiumsupplementationsstudien anderer Arbeitsgruppen, bei denen in den meisten Fällen das Serummagnesium ebenso nicht signifikant angestiegen und somit kein verlässlicher Parameter zur Verlaufskontrolle ist. Möglicherweise können ionisierte Magnesiumkonzentrationsmessungen hier von Vorteil sein ^{62,81,93}.

4.2. Calcium-Magnesium-Quotient

Ein erhöhter Calcium-Magnesium-Quotient gilt in der Literatur als Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose und kann somit als ein Marker zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität gesehen werden ^{56,59,94}. In der hier präsentierten Untersuchung wurde anhand der gemessenen ionisierten Calcium- und Magnesiumkonzentrationen im Serum dieser Quotient berechnet. Die Messwerte des ionisierten Calciums der Proband*innen veränderten sich über den Zeitraum der 12-wöchigen Supplementationsstudie nicht (Abb.18).

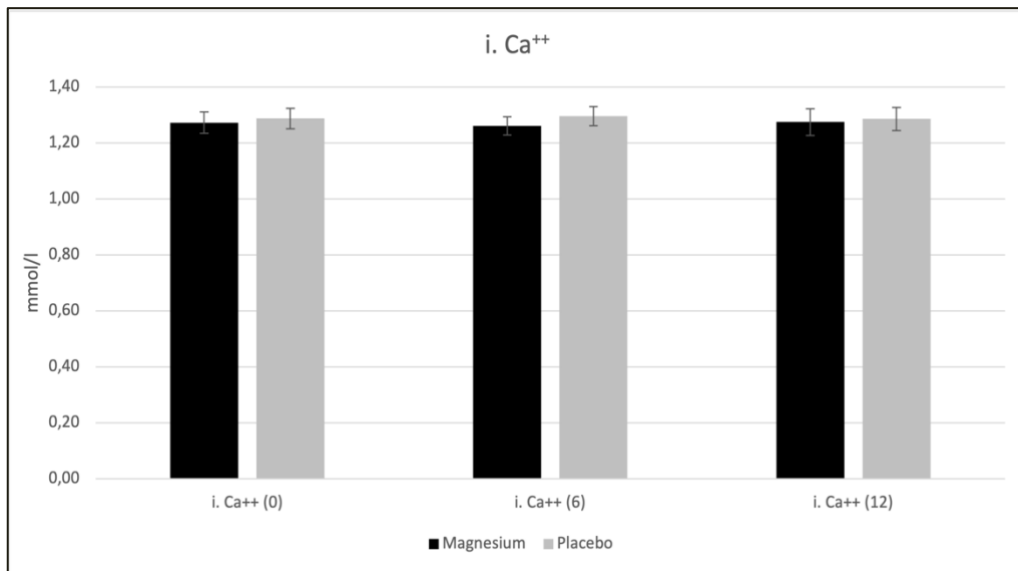


Abb. 18 Einfluss von Magnesium auf ionisiertes Calcium ⁶⁷

Veränderungen des ionisierten Calciums unter Magnesiumsupplementation traten nicht auf.

Da jedoch das ionisierte Magnesium anstieg, besserte sich die Calcium-Magnesium-Ratio über die 12 Wochen einer Magnesiumsupplementierung bei Proband*innen mit metabolischem Syndrom kontinuierlich (Abb. 19).

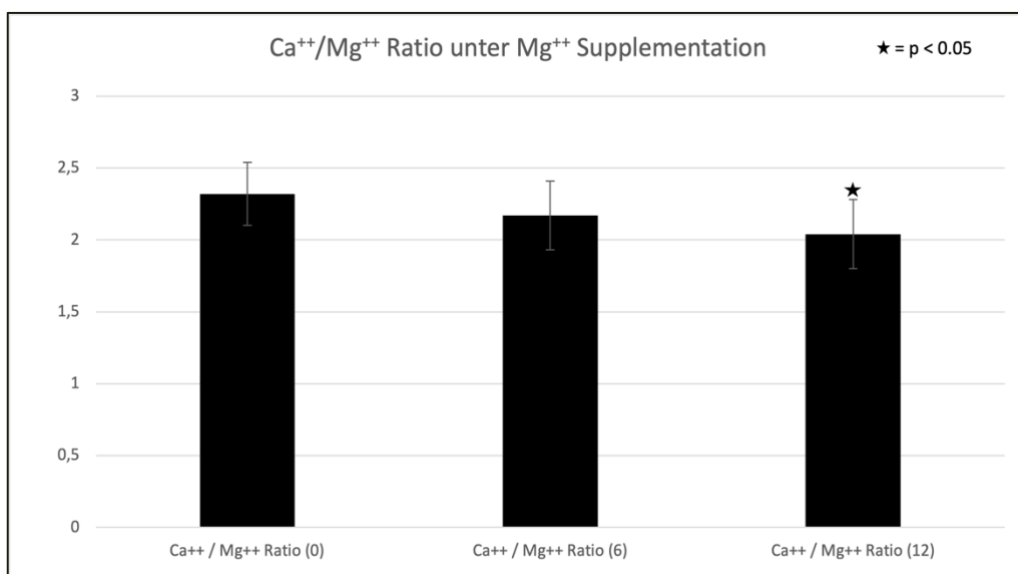


Abb. 19 Calcium-Magnesium-Quotient ⁶⁷

Die Calcium-Magnesium-Ratio verbesserte sich nach 12 Wochen Magnesiumsupplementation signifikant.

Die vorliegende Arbeit dokumentiert einen erhöhten Calcium-Magnesium-Quotienten bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom. Eine aktuell aus Qatar vorliegende Publikation findet ähnliche Ergebnisse. Bei 9693 untersuchten Patient*innen mit metabolischem Syndrom fand sich ein erhöhter Calcium-Magnesium-Quotient mit $2,33 \pm 0,09$ (Qatar Biobank) ⁹⁵. In einer aktuellen Studie aus China, bei der ungefähr 2000 Proband*innen mit einem erhöhten Calcium-Magnesium-Quotienten im Serum gemessen wurden, war das Risiko zum Auftreten eines akuten Koronarsyndroms signifikant erhöht. Der Calcium-Magnesium-Quotient war in den schlechtesten Gruppen bei 2,38-2,69. Je höher der gemessene Quotient, desto geringer war das Outcome ⁵⁹. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Bestimmung des Calcium-Magnesium-Quotienten bei Patient*innen mit KHK ein prognostischer Marker sein könne. Amerikanische Autor*innen beschrieben bereits 2016 erhöhte Calcium-Magnesium-Quotienten als prognostisch ungünstig bei kardiovaskulären Erkrankungen und favorisierten einen Normwert von ungefähr 2,0 ⁹⁶. Zudem finden sich erhöhte Calcium-Magnesium-Ratios bei essenziellen Hypertoniker*innen ²⁶.

4.3. Einfluss von Magnesium auf die Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie

Bei der kardiovaskulären Regulation, insbesondere bei der Pathogenese einer arteriellen Hypertonie ist Magnesium von großer Bedeutung ^{76,97-100}.

Durch ein Magnesiummangel kann es sowohl zu einer Abnahme der intrazellulären Magnesiumkonzentration kommen als auch zu einem gleichzeitigen Anstieg der intrazellulären Natrium- und Calciumkonzentrationen, während die Kaliumwerte sinken. Dies ist durch mehrere Studien belegt ^{57,100}. Diese Veränderungen sind pathophysiologisch relevant für die Entstehung und das Fortbestehen einer Hypertonie. Dabei wirkt Magnesium als physiologischer Calciumantagonist ². Die wesentlichen Mechanismen und zahlreichen pathophysiologischen Erklärungsmodelle, über die Magnesium Einfluss auf den Blutdruck nehmen kann, werden im Folgenden diskutiert.

4.3.1. Calcium-Magnesium-Antagonismus

Der Calcium-Magnesium-Antagonismus ist ein etabliertes Modell zur Erklärung für die antihypertensive Wirkung von Magnesium. Abb. 20 (s. Seite 32) zeigt hier die Wirkung von Magnesium als Calciumantagonist. Über die Myosin-Leichtkettenkinase (MLCK) wirkt Magnesium über den Calcium-Calmodulin-Komplex ATP-abhängig auf die Muskelkontraktilität, indem es die Aktivität der MLCK hemmt. An der glatten Muskulatur der Gefäße kommt es dadurch zu einer Relaxation. Die Gefäße weiten sich und gemäß dem Gesetz von Hagen-Poiseuille zur Strömungsdynamik resultiert daraus eine Abnahme des peripheren Widerstands in einer Blutdrucksenkung ². Dieser Calcium-Magnesium-Antagonismus konnte in verschiedenen humanen in vitro Modellen und zusätzlich in Gefäßmodellorganismen spontan

hypertensiver Ratten (SHR) dokumentiert werden ^{2,56,101}. Somit sind erhöhte intrazelluläre Calcium und/oder erniedrigte Magnesiumkonzentrationen bei Patient*innen mit essenzieller Hypertonie von Nachteil. Dies wird zum einen durch eine mögliche Erhöhung des Calciumspiegels durch eine vermehrte Natriumzufuhr und zum anderen durch eine Erhöhung der Calciumkonzentration durch einen Kalium- bzw. Magnesiummangel begründet, woraus essenzielle therapeutische Maßnahmen resultieren. In Zellmembranen von Erythrozyten essenzieller Hypertoniker*innen konnte in diesem Zusammenhang eine erhöhte Calcium-Magnesium-Ratio gemessen werden. Das Risiko einer Arterioskleroseentstehung wird hierdurch begünstigt ^{60,102}. Möglicherweise kommt es durch eine Magnesiumsupplementation trotz normaler extrazellulärer Magnesiumspiegel zu einer Blutdrucksenkung durch Einflussnahme der intrazellulären Calciumaktivität. Dieser Mechanismus wird über den Calmodulinkomplex und die Kontraktion der Muskelfilamente der glatten Gefäßmuskulatur, die ebenso über ATPasen magnesium- und phosphatabhängig sind, begründet (Abb. 20).

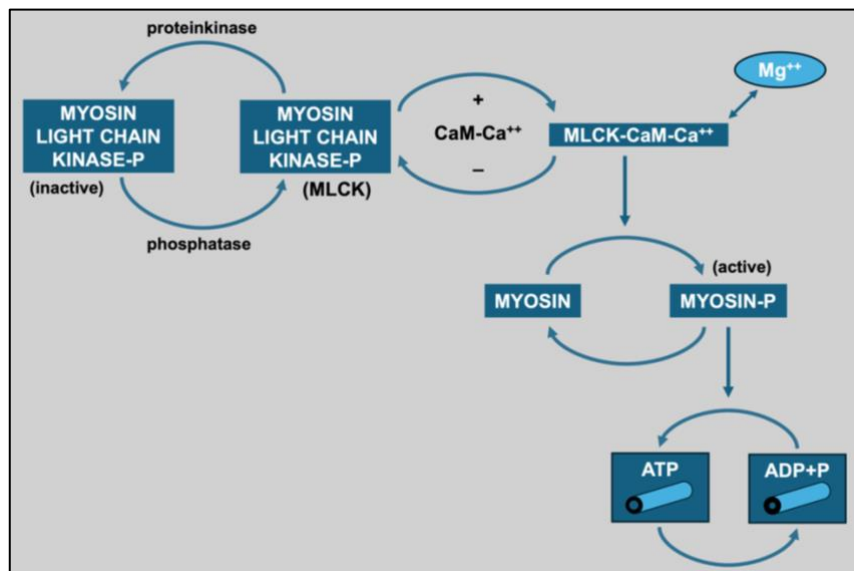


Abb. 20 Calcium-Magnesium-Antagonismus an der glatten Gefäßmuskulatur ⁵¹

Magnesium wirkt als physiologischer Calciumantagonist. Hieraus resultiert der blutdrucksenkende Effekt einer Magnesiumtherapie. Hierbei wird die Myosinleichteinkettenkinase über den Calcium-Calmodulin-Komplex aktiviert. Die Kontraktion der Myosinfilamente wird somit durch Magnesium inhibiert.

Der Blutdruck senkende Effekt durch Magnesium erfolgt systolisch stärker als diastolisch ^{69,103}. Zytosolische und mitochondriale Enzyme benötigen Magnesium, so z.B. die Na⁺-K⁺-ATPase oder die Ca⁺⁺-ATPase und H⁺-ATPase. Des Weiteren werden Ca⁺⁺- und K⁺-Kanäle in ihrem Gleichrichtungsverhalten durch Magnesium auf der zytosolischen Seite kontrolliert. In der Gruppe der Metaboliker*innen ohne zusätzliche Magnesiumgabe blieb ein blutdrucksenkender Effekt sowohl systolisch als auch diastolisch aus (systolisch: 133,15(±9,11) auf 134,70(±8,14) mmHg, diastolisch: 83,67(±4,67) auf 82,96(±3,76) mmHg) (ns.) (Abb. 21). Im Gruppenvergleich waren Alter, Serumkreatinin, BMI, Serumcholesterin, HbA1c sowie das Serummagnesium zu Beginn der Studie nicht unterschiedlich.

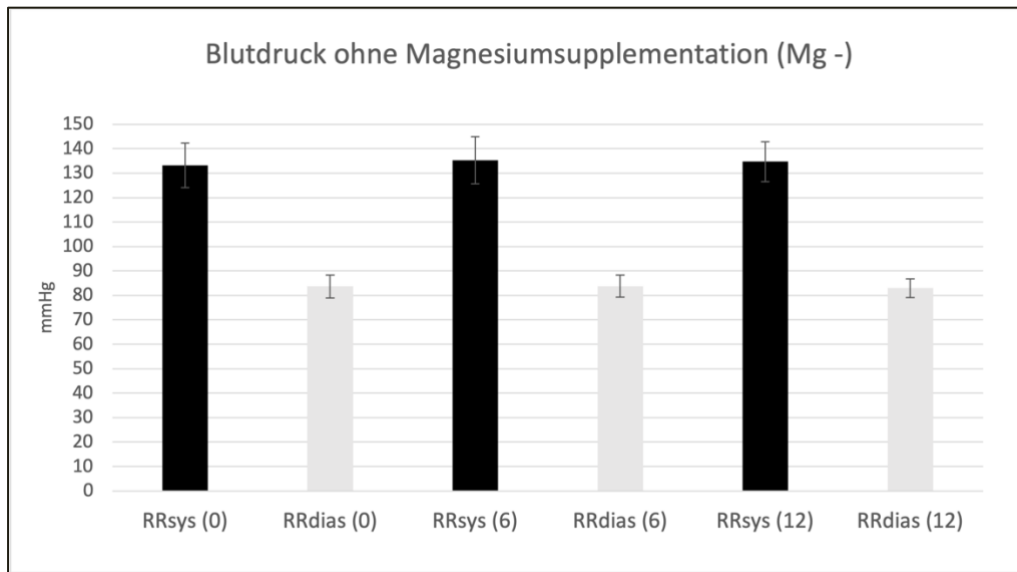


Abb. 21 Blutdruck ohne Magnesiumsupplementation ⁶⁷

Ohne eine Magnesiumsupplementation fand keine zusätzliche systolische und diastolische Blutdrucksenkung statt.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde der Effekt einer oralen Magnesiumsupplementation bei Proband*innen mit metabolischem Syndrom untersucht. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck wurde in der Gruppe unter Magnesiumgabe nach 12 Wochen gesenkt (systolisch: $134,6 \pm 6,8$ auf $126,3 \pm 5,6$ mmHg ($p < 0,01$), diastolisch: $84,1 \pm 3,9$ auf $79,4 \pm 1,6$ mmHg ($p < 0,01$)) (Abb. 22 ³⁵).

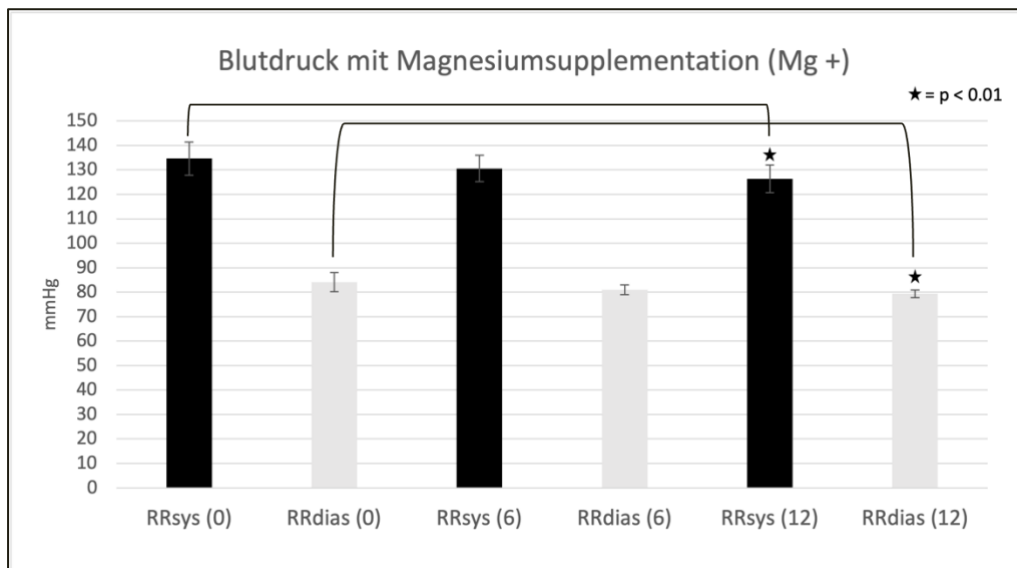


Abb. 22 Einfluss einer Magnesiumsupplementation auf den Blutdruck ⁶⁷

Der positive Effekt einer langfristigen Magnesiumsupplementierung über 12 Wochen resultiert in einer signifikanten systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung. Nach 6-wöchiger Therapie tritt ein solcher Effekt noch nicht auf.

Die systolische Blutdrucksenkung in der Gruppe der Magnesiumsupplementierten beträgt 8,2 mmHg und die diastolische Blutdrucksenkung beträgt 5,1 mmHg. Im Durchschnitt waren diese Proband*innen bezüglich der vorliegenden Hypertonie normal bis hochnormal eingestellt.

Durch diese erzielte additive Blutdrucksenkung ergibt sich eine weitere Minimierung des kardiovaskulären Risikos, insbesondere im Rahmen einer multifaktoriellen Blutdrucktherapie.

4.3.2.Natrium-Magnesium-Antiport

Ebenso gibt es eine Regulation des Hypertonus an der glatten Gefäßmuskelzelle durch einen gestörten Natrium-Magnesium-Austausch^{57,104}. Erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentrationen können über einen veränderten Natrium-Magnesium-Austausch zur intrazellulären Magnesiumverarmung führen und finden sich daher in hypertensiven Zellen. Dabei sind die hypertensiven Zellen definiert als vaskuläre glatte Gefäßmuskelzellen, die durch den chronisch erhöhten Blutdruck folgende Veränderungen zeigen. In diesem Zusammenhang sind die sogenannte Blaustein-Hypothese und diätetische Kochsalzrestriktion als nicht medikamentöser Therapieansatz bei essenzieller Hypertonie zu sehen^{15,19}. Magnesium geht durch den Natrium-Magnesium-Austausch nach intrazellulär und Natrium nach extrazellulär. Im Tiermodell konnte in Erythrozyten ebenfalls eine Korrelation zwischen dem Natriuminflux und dem Magnesiumefflux beobachtet werden¹⁰⁵.

4.3.3.Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Ältere Untersuchungen beschreiben einen regulatorischen Effekt von Magnesium auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Magnesium stimuliert die Reninfreisetzung. Dies geschieht über die Erhöhung von Prostaglandinen und Suppression der Aldosteronproduktion via intrazellulärer Calcium Mobilisation¹⁰⁶. Magnesium verhindert den intrazellulären Calciumeinstrom in die Zona Glomerulosa. Über die Aldosteronreduktion kommt es folglich zu einer Blutdrucksenkung durch Abnahme des Plasmavolumens und direkte periphere Vasodilatation². In SHR-Modellen konnte gezeigt werden, dass eine Magnesiumsupplementation zu einer signifikanten Reduktion von Angiotensin 2 und Aldosteron führt³. Diese Wirkung spricht für eine blutdruckmodulierende Wirkung von Magnesium im hormonellen Kontext.

4.3.4.TRPM6 und TRPM7 Ionenkanäle

Mit der Entdeckung der TRPM6- und TRPM7-Kanäle wurden eigenständige spezifische Magnesiumtransportkanäle identifiziert. Diese wurden zuerst im Darm entdeckt, später unter anderem im Bereich der Nieren, der Gefäße und des Herzens⁵⁸. Besonders TRPM 7 scheint im Zusammenhang mit der Entstehung von Hypertonie der stärker Einfluss nehmende Kanal zu sein^{58,83,84}. Zahlreiche Medikamente, zum Beispiel Diuretika, führen zu Störungen der Magnesiumaufnahme durch TRPM6 und TRPM7. Dadurch treten enterale und renale Magnesiumverluste auf. Hierdurch wird die Entstehung essenzieller Hypertonie begünstigt, sowie endotheliale Dysfunktion und strukturelle Veränderungen der Gefäßwand (Remodeling)

4.3.5.Beeinflussung vasopressorischer Hormone

Hohe Magnesiumkonzentrationen inhibieren den Effekt von Vasopressin und Plättchenaggregation auf die glatte Gefäßmuskulatur ^{107,108}. Die Effekte von Magnesium, als Inhibitor von Vasopressin, laufen vermutlich über verminderte intrazelluläre Calciummobilisation, zum Beispiel in den Sammelrohren der Nieren. Der Vasopressin vermittelte Calciumeinstrom in glatte Gefäßmuskelzellen wird durch Magnesium inhibiert, was einen möglichen Mechanismus zur Reduktion des vasopressorischen Tonus widerspiegelt ^{2,102}.

4.3.6.Katecholamine

Magnesium verhindert die stressinduzierte Katecholaminsekretion ¹⁰⁹. Im Tiermodell (SHR) zeigte sich eine signifikante Reduktion des Plasmaspiegels von Adrenalin und Noradrenalin, sowie eine gesteigerte Stressresistenz der Tiere unter einer 10-tägigen magnesiumreichen Ernährung ¹⁷. Der Resilienz betroffener Menschen wird in diesem Zusammenhang eine Bedeutung in diesem Zusammenhang zugeschrieben. Bei Patient*innen mit Phäochromozytom wurde Magnesium bei der Blutdruckstabilisierung und Diagnostik mit Erfolg eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus ist hierbei bislang jedoch unklar, dennoch hinweisend auf sympatholytische Eigenschaften ¹¹⁰.

4.3.7.ATPasen und Kaliumkanäle

Ein Magnesiummangel führt über direkte zelluläre Effekte zu Veränderungen der Natrium-Kalium-ATPase in der Zellmembran. Ebenso kommt es zu einer Verminderung des Natrium-Kalium-Chlorid-CO-Transportes ¹¹¹. Homöostase von Magnesium und Kalium sind funktionell eng miteinander verbunden. So tritt eine Mangelsituation beider Kationen häufig gemeinsam auf und wirkt sich, besonders bei Hypertonie, prognostisch ungünstig aus. Magnesium wird daher für die Aufrechterhaltung eines normalen stabilen Kaliumgehaltes benötigt ¹¹². Weitere Magnesium-abhängige Kaliumkanäle sind: einwärtsgerichtete Kaliumkanäle, ATP-sensitive Kaliumkanäle, Acetylcholin-sensitive Kaliumkanäle und Calcium-aktivierende Kaliumkanäle in Drüsenzellen ¹¹³.

Patient*innen mit metabolischem Syndrom profitieren demnach von einer Magnesiumgabe hinsichtlich ihres Blutdruckprofils. Um diese Ergebnisse unserer Untersuchung einzuordnen, liegen Daten vor, bei denen unter einer Gabe von 300 mg Magnesium täglich ein ähnlich blutdrucksenkender Effekt systolisch und diastolisch bei essenziellen Hypertoniker*innen mit hochnormaler Ausgangslage des Blutdrucks oder Hypertonie Schweregrad 1 untersucht wurde. In früheren Studien, die mit 200 mg Magnesium durchgeführt wurden, zeigte sich ein deutlich schwächerer Effekt auf den Blutdruck. Es wird diskutiert, dass dies möglicherweise an einer zu niedrigen Dosierung der Magnesiumzufuhr gelegen haben könnte. Interessanterweise zeigt sich bei Patient*innen mit einer essenziellen Hypertonie

Schweregrad 2 bis 3 ein wesentlich stärkerer blutdrucksenkender Effekt, systolisch wie diastolisch im Vergleich zu Patient*innen mit Hypertonie Schweregrad 1 ⁹⁰.

In diesem Zusammenhang liegt lediglich eine nur sehr kleine Metaanalyse von sieben Studien vor, an denen insgesamt 135 Hypertoniker*innen teilnahmen, die mindestens sechs Monate lang kontinuierlich blutdrucksenkende Medikamente einnahmen, mit höchstens zweiwöchiger Pause und einem mittleren systolischen Blutdruck (SBP) von mehr als 155 mmHg zu Beginn. Diese hatten eine mittlere Veränderung von -18,7 mmHg [95% CI=-14,95 bis -22,45] $p<0,0001$ und einen Effektgrößentest (Cohen's d)=1,19, d.h. einen großen und hoch signifikanten Effekt. Die Proband*innen erhielten in den einzelnen Studien zwischen 300-400 mg Magnesium täglich. Die Meta-Analyse des diastolischen Blutdrucks (DBP) für dieselben sieben Studien ergab eine mittlere Veränderung des DBP von -10,9 mmHg [95% CI=-8,73 bis -13,1], $p<0,0001$, mit einem Effektgrößentest (Cohen's d)=1,19. Ähnliche Daten fanden sich bei Patient*innen mit Grenzwerthypertonie, wobei sich hier ebenso eine Blutdrucksenkung systolisch um 5,6 mmHg und diastolisch um 2,8 mmHg fanden unter einer Supplementierung von 600 mg organischem Magnesium ¹¹⁴.

Zusammengefasst ist der antihypertensive Effekt einer Magnesiumsupplementation zwischen 300 und 500 mg von organischen Magnesiumverbindungen bei essenziellen Hypertoniker*innen und Grenzwerthypertoniker*innen gut dokumentiert ^{71,103,114}. Ähnliche Ergebnisse konnten wir mit den hier vorliegenden Daten sowohl bei den systolischen als auch diastolischen Blutdruckwerten zeigen. Als neuer Aspekt ergibt sich hierbei, dass wir erstmalig Patient*innen mit metabolischem Syndrom untersucht haben. Insgesamt sollte auf jeden Fall ein Magnesiummangel bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom ausgeglichen werden. Genaue Dosierungsempfehlungen können auf Grund der fehlenden Datenlage noch nicht ausgesprochen werden. Jedoch scheint eine Magnesiumsupplementierung mit 300-500 mg nach jetzigem Wissensstand sinnvoll ⁶⁶. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass eine messbare Wirkung einer Supplementierung mit 400 mg Magnesiumcitrat bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom erst nach ca. 12 Wochen zu erwarten ist. Es gibt zurzeit keinen Hinweis auf Wechselwirkungen mit den gängigen antihypertensiven Substanzen und Magnesium ^{63,82}. Möglicherweise liegt die Ursache dieses Ergebnisses für die Langzeitwirkung einer oralen Magnesiumsupplementierung darin, dass die Magnesiumspeicher, sollten diese nicht vollständig gefüllt sein, in Einzelfällen bis zu 90 Tage benötigen, um sich wieder vollständig aufzuladen ². Hauptspeicherorte des Magnesiums sind Knochen und Muskulatur. Dabei ist der Gehalt des Magnesiums in der quergestreiften Muskulatur des Herzens doppelt so hoch wie in der glatten Gefäßmuskulatur ¹¹⁵. In der glatten Gefäßmuskulatur läuft wie oben beschrieben via Calcium-Calmodulin-Komplex der Prozess der Vasokonstriktion ab (s. Seite 31, Kapitel 2.3.1 Calcium-Magnesium-Antagonismus). Unter dieser Therapie traten keine signifikanten Nebenwirkungen bei allen untersuchten Proband*innen auf.

4.4. Interleukine

Interleukin-6 gehört zu den Zytokinen. Erhöhte Interleukin-6 Werte werden bei allen Entzündungsreaktionen im Serum oder Plasma nachgewiesen. Bei septischen Erkrankungen finden sich oft sehr hohe Interleukin-6 Werte, ebenfalls bei rheumatischen Erkrankungen, Knochenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Lymphomen, dem Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), sowie bei Gewebeschäden finden sich je nach Ausprägung erhöhte Serumspiegel ¹¹⁶. Dabei ist Interleukin-6 unabhängig vom Erreger bei bakteriellen, viralen oder bei Pilzinfektionen nachzuweisen. Bei organtransplantierten Patient*innen ist Interleukin-6 bei Abstoßungsreaktionen erhöht. Somit stellt Interleukin-6 ein interessantes Target für antiinflammatorische Therapieansätze dar. Gegen Interleukin-6 gerichtete Antikörper werden bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis und anderen autoimmunologischen Erkrankungen eingesetzt. 2019 wurde unter einer 1-wöchigen Magnesiumtherapie ein Abfall der Interleukin-6 Werte gemessen, die Muskelfunktion verbesserte sich und steigerte die post-Exercise Blutglukose bei sportlicher Betätigung signifikant ⁴⁵.

Die Gesellschaften für Magnesiumforschung vieler Länder, unter Führung der USA, haben kürzlich im European Journal of Nutrition empfohlen, den unteren Magnesium-Referenzbereich im Serum mit 0,85 mmol/l anzugeben ⁹⁰. Unsere Ergebnisse der vorgelegten Dissertation zeigten eine signifikante Senkung der Interleukin-6 Spiegel nach 12 Wochen Magnesiumsupplementation. Nach 6 Wochen Therapie mit Magnesium zeigte sich bereits eine leichte Senkung der Interleukin-6 Werte, ohne dass diese jedoch signifikant war (Abb. 23).

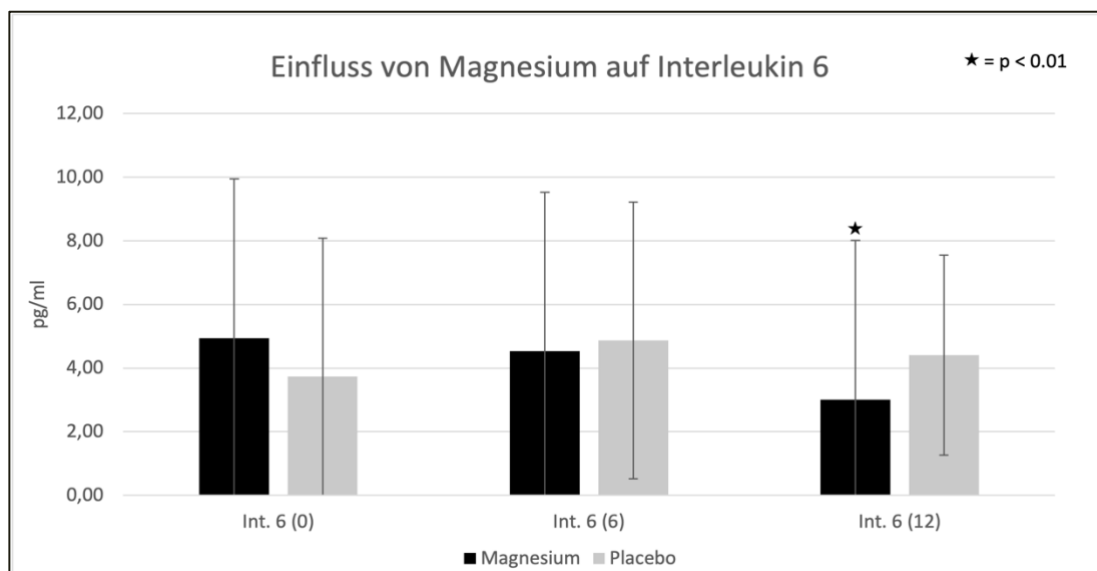


Abb. 23 Einfluss von Magnesium auf Interleukin-6 ⁶⁷

*Unter einer 12-wöchigen Magnesiumsupplementierung zeigt sich ein signifikanter Abfall erhöhter Interleukin-6 Werte bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom. Dieser Effekt ist nach 6 Wochen noch nicht zu sehen.*

Vor dem Hintergrund der bekannten Rolle von Interleukin-6 in der systemischen Inflammationskaskade erscheint eine Reduktion der Interleukin-6-Spiegel, wie sie in dieser

Untersuchung beobachtet wurde, insbesondere bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom von prognostischem Nutzen. Eine Abnahme dieses proinflammatorischen Zytokins könnte das Risiko vaskulärer und renaler Endorganschäden langfristig vermindern.

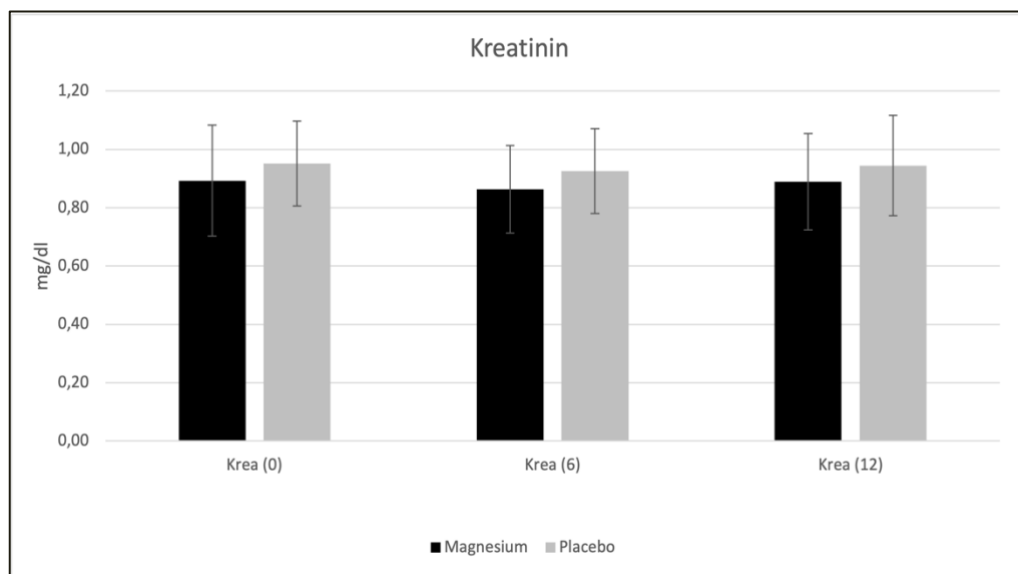


Abb. 24 Einfluss von Magnesium auf Kreatinin ⁶⁷

Die Serumkreatininwerte waren während des Studienverlaufs über 12 Wochen in beiden Behandlungsgruppen stabil.

Innerhalb der hier vorgelegten 12-wöchigen Untersuchung lagen die Kreatinin-Werte aller unserer Proband*innen im Normbereich, welcher für das männliche Geschlecht bei 0,6 bis 1,2 mg/dl und für Frauen bei 0,5 bis 1,0 mg/dl liegt (Abb. 24). In der Nephrologie stellen erhöhte Interleukin-6 Werte unter der Thematik Inflammation und chronische Nierenerkrankungen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz ein aktuell wichtiges Thema dar. Hier sind besonders zwei Studien von Interesse. In die RESCUE-Studie, eine Phase-2 Studie, wurden gezielt Patient*innen mit einer chronischen Nierenerkrankungen und einem hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) ≥ 2 mg/l eingeschlossen ¹¹⁷. Diese wurden mit Placebo oder Ziltivekimab, einem gegen IL-6 gerichtete Antikörper, behandelt. Bei diesen niereninsuffizienten Patient*innen reduzierte Ziltivekimab das hsCRP erheblich, z.B. in einer mittleren Dosis von 15 mg um 88%. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen treten hierbei nicht auf, sodass diese Therapie bei Patient*innen mit chronic kidney disease (CKD) sicher zu sein scheint. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird derzeit die ZEUS-Studie durchgeführt, eine Phase-3-Studie, die Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und einem hochsensitiven C-reaktiven Protein (hsCRP) > 2 mg/l einschließt. In dieser Studie werden die Proband*innen entweder zu Placebo oder Ziltivekimab randomisiert ¹¹⁸. Der primäre Endpunkt ist ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt ¹¹⁹. Insgesamt besteht bei Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung trotz Ausschöpfung aller aktuell verfügbarer therapeutischer Möglichkeiten ein sehr hohes residuelles Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Einen wichtigen Faktor,

der hierzu beiträgt, stellt die Inflammation dar. Ein Prozess, bei dem erhöhte Interleukin-6 Spiegel häufig auftreten und ein Magnesiummangel von Bedeutung sein könnte. Antikörpertherapien führen häufig zu einem Magnesiummangel, jedoch gibt es zurzeit diesbezüglich keine größeren Supplementationsstudien ^{75,82}. Dies gilt ebenso für das metabolische Syndrom. Unter dem Aspekt, dass sowohl Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus im längeren Verlauf häufig zu einer Niereninsuffizienz führen, ist hierbei der Einsatz von Mikronährstoffen zur Prävention eine denkbare Therapieoption, wobei vor allem Magnesium und Vitamin-D hervorzuheben sind. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass unter Supplementation von 400 mg Magnesiumcitrat täglich, Interleukin-6 Spiegel im peripheren Blut gesenkt werden können ^{41,67,120}. Das Zusammenspiel von Magnesium und Interleukin-6 ist noch weitgehend ungeklärt. Ein möglicher Erklärungsansatz, wie eine Magnesiumsupplementation die Interleukin-6-Spiegel senken könnte, wären ein gestörter Natrium-Magnesium-Austauscher oder das SLC41A1-Gen ³⁸, das bei Schwangerschaftshypertonie von pathogenetischer Bedeutung ist und auf eine Magnesiumtherapie anspricht ⁴³. Diese Zusammenhänge müssen durch weitere Studien aufgeklärt werden.

4.5. Vitamin-D

Unter der 12-wöchigen Supplementierung mit 400 mg Magnesiumcitrat ließ sich ein signifikanter Anstieg der Vitamin-D-Spiegel feststellen. Die Werte stiegen von 17,93 ± 8,96 (baseline) auf 24,41 ± 10,2 ng/ml an. Dieser positive Effekt wurde in der placebokontrollierten Proband*innengruppe nicht beobachtet (Abb. 25).

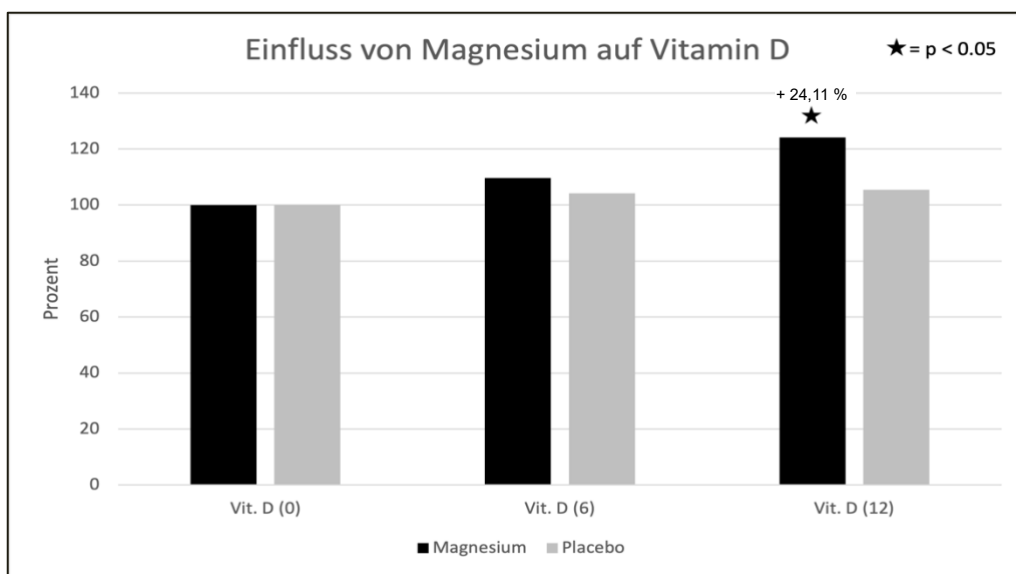


Abb. 25 Einfluss von Magnesium auf Vitamin-D ⁶⁷

Nach einer Magnesiumsupplementation von 12 Wochen zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Vitamin-D-Werte. Nach 6 Wochen Supplementierung ist der Effekt noch nicht signifikant nachweisbar. Die Werte der Placebogruppe steigen nicht signifikant.

Die pathophysiologischen Grundlagen des Vitamin-D-Stoffwechsels sind in Abbildung 13 dargestellt. Magnesium nimmt hierbei eine zentrale Rolle ein, da es an mehreren enzymatischen Reaktionsschritten des Vitamin-D-Metabolismus beteiligt ist. Die endogene Synthese von Vitamin-D erfolgt überwiegend durch UV-B-induzierte Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in der Haut, während eine exogene Zufuhr über die Nahrung über den Darm, beispielsweise durch fettreiche Fischarten oder Lebertran, möglich ist. Die Vitamin-D-Synthese unterliegt messbaren Schwankungen, da UV-Index und Sonnenbarometer bekanntermaßen als wetterabhängige Prozesse stark variieren können. In Deutschland werden im Juni bis August die höchsten Werte gemessen. Um einen Mangel vermeiden zu können, sollte in Phasen geringer oder fehlender Sonnenexposition eine suffiziente Vitamin-D-Versorgung durch diätetische Maßnahmen oder eine Supplementation erfolgen. Nach der Resorption wird Vitamin-D₃ unter Beteiligung von Magnesium an das Vitamin-D-Bindungsprotein (VDBP) gebunden und in der Leber zu 25(OH)-Vit-D (Calcidiol) hydroxyliert. Die weitere Verstoffwechselung erfolgt an 2 Stellen magnesiumabhängig in der Niere. Dies geschieht über die renale 1 α -OHase und die 24-OHase. Dem daraus entstehenden aktiven 1,25-(OH)₂D werden zahlreiche Funktionen für die Knochen, den Gastrointestinaltrakt und die Nieren zugesprochen. Darüber hinaus ist das 25-(OH)₂D entscheidend für sowohl autokrine als auch parakrine Prozesse, unter anderem im Endothel, in der Herz- und Skelettmuskulatur, im Immunsystem, im Darm und anderen epithelialen Geweben. Bei den Proband*innen unserer Studie lag in vielen Fällen ein Vitamin-D-Mangel vor. Bei vielen Studienteilnehmer*innen wurde ein Wert von < 20 ng/ml gemessen. Nach aktueller Evidenzlage werden 25(OH)D-Spiegel im Serum zwischen 30 bis 60 ng/ml empfohlen, um langfristige gesundheitliche Beeinträchtigungen zu vermeiden. Dabei werden Konzentrationen zwischen 40 bis 60 ng/ml (entsprechend 100-150 nmol/l) als optimal eingeschätzt ^{86,121}. 25(OH)D-Spiegel < 20 ng/ml sind eingestuft als ausgeprägter Vitamin-D-Mangel. 25 (OH)D-Spiegeln zwischen 21-29 ng/ml werden definiert als mäßiger Mangel. Diese werden unter anderem als Vitamin-D Insuffizienz bezeichnet. Auffallend ist, dass unter den Teilnehmern der vorliegenden Studie mit metabolischem Syndrom die Prävalenz an Vitamin-D-Mangel in der Verumgruppe mit 52% und 48% in der Placebogruppe sehr hoch war. Aktuelle Erkenntnisse weisen darauf hin, dass erniedrigte 25(OH)D-Spiegel (< 20 ng/ml) einen relevanten ätiologischen Faktor in der Entstehung zahlreicher chronischer Erkrankungen darstellen können. Hierzu zählen beispielsweise Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose oder Typ-1-Diabetes, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, erhöhte Infektanfälligkeit, insbesondere der oberen Atemwege, sowie kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod. Darüber hinaus wird ein Zusammenhang mit verschiedenen malignen Erkrankungen, etwa dem Kolon- oder Mammakarzinom, malignen Melanomen oder Non-Hodgkin-Lymphomen sowie

neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer diskutiert ¹²²⁻¹²⁴. Aktuelle Auswertungen der ESTHER-Studie, einer landesweiten Kohortenstudie aus dem Saarland mit rund 10.000 Proband*innen im Alter zwischen 54 und 74 Jahren, untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Mortalität über einen medianen Beobachtungszeitraum von 9,5 Jahren. Die Ergebnisse zeigen, dass ein erniedrigter 25(OH)D-Spiegel mit einer signifikant erhöhten allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist. Es besteht eine ausgeprägte nichtlineare inverse Verbindung zwischen der Serumkonzentration von 25(OH)D-Spiegeln und der allgemeinen Mortalität. Dabei liegt eine Risikosteigerung der allgemeinen Mortalität verstärkt ab 25(OH)D-Spiegeln unter 75 nmol/l (< 30 ng/ml) vor. Zudem war ein Vitamin-D-Mangel mit einer erhöhten Sterblichkeit und Krebsmortalität infolge von respiratorischen Erkrankungen assoziiert ¹²⁵. Die kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität ist signifikant erhöht durch niedrige Vitamin-D-Spiegel < 20 ng/ml bzw. 50 nmol/l. In der Intermountain Heart Collaborative Study, einer prospektiven Kohortenstudie mit 41.504 Testpersonen, wiesen 63,6 % der untersuchten Personen einen Vitamin-D-Mangel (< 30 ng/ml) auf. Bei Proband*innen mit einem 25(OH)D-Spiegel unter 15 ng/ml im Vergleich zu Studienteilnehmenden mit Konzentrationen über 30 ng/ml wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten zahlreicher kardiometabolischer Erkrankungen nachgewiesen. Darunter fallen zum Beispiel Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämien, periphere vaskuläre Erkrankungen, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz sowie zerebrovaskuläre Ereignisse. Eine Meta-Analyse, die die Vitamin-D-Spiegel mit dem Risiko für zerebrovaskuläre Fälle, inklusive von > 1200 Patient*innen mit Schlaganfall erfasste, stellte fest, dass ein niedriger Vitamin-D-Status ($\leq 12,4$ ng/ml), im Vergleich zu einem 25(OH)D-Status (> 18,8 ng/ml) mit einem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko von 52% assoziiert ist ¹²⁶⁻¹²⁹. Dass Vitamin-D den systolischen Blutdruck um -6,18 mmHg und den diastolischen Blutdruck um -3,1 mmHg bei Hypertoniker*innen senkt, belegt eine weitere Meta-Analyse sowie ein systematischer Review ¹³⁰.

4.6. Diabetes

Ein Magnesiummangel wird häufig bei Patient*innen mit Diabetes Mellitus Typ-2 beobachtet ^{4,65,131-136}. Diabetiker*innen profitieren von den Wirkmechanismen des Elektrolyts, nämlich Insulin-sensitizing-Effekte, Ca-Antagonismus, Stressregulation und endothelstabilisierender Effekte. Magnesium führt zur einer verminderten Insulinresistenz und verbesserte Glucosekontrolle. Des Weiteren werden weniger diabetische Spätschäden bei Patient*innen mit einer ausreichenden Magnesiumversorgung beobachtet ^{30,35,1,49}. Eine hohe Serummagnesiumkonzentration schützt Diabetiker*innen vor kardiovaskulären Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Retinopathie, Polyneuropathie und Depression ¹³⁷. Die Entwicklung einer Insulinresistenz wird durch einen Magnesiummangel gefördert ^{138,139}. Dabei beeinflusst

Magnesium die Tyrosinkinase-Aktivität des Insulin-Rezeptors und die Signalerweiterung auf Postrezeptorebene und beeinflusst die glykämische Kontrolle. Ursächlich für den Magnesiummangel bei Diabetiker*innen ist die erhöhte osmotische Diurese, die zu erheblichen renalen Magnesiumverlusten führt. Es liegen Hinweise vor, dass niedrignormale Serummagnesiumkonzentrationen bei Diabetiker*innen bereits mit erhöhter Insulinresistenz und verminderter Glucosetoleranz verbunden sind ^{30,140}. Damit führt eine ausreichende Magnesiumversorgung mit hohen Serummagnesiumspiegeln zu einer Verbesserung der Insulinresistenz, einer gesteigerten Insulinsekretion und verbesserten Blutzucker- und glykierten Hämoglobinwerten (HbA1c). Der sogenannte HbA1c-Wert gibt dabei Auskunft über den Durchschnitt des Blutzuckers der letzten 6-12 Wochen. Dabei dient dieser als Langzeitparameter und wird zur Diagnosestellung sowie zur Verlaufskontrolle von Diabetes mellitus genutzt. Der Referenzbereich für den HbA1c zeigt mit $\leq 5,7\%$ den Normbereich an, beziehungsweise die Unwahrscheinlichkeit einer Ausbildung eines Diabetes mellitus. Liegt der Wert zwischen 5,7-6,5% besteht ein erhöhtes Risiko für Diabetes oder Prädiabetes. Ein gemessener Wert von $\geq 6,5\%$ spricht für das Vorliegen eines Diabetes mellitus ¹⁴¹. Das Therapieziel für therapierte Diabetiker*innen folgt der allgemeinen Zielvorgabe $< 7,0\%$, speziell bei älteren und oder multimorbiden Patient*innen kann der Zielwert bei $< 7,5-8,0\%$ liegen. Generell können bei der Beurteilung Erkrankungen, welche die Lebensdauer von Erythrozyten verändern, Hämoglobin-Anomalien oder auch eine Eisenmangelanämie den HbA1c-Wert verzerrt wiedergeben ^{29,30,35}. In unserer Studie haben wir die HbA1c-Werte der Proband*innen baseline, nach 6 und 12 Wochen Therapiedauer mit Magnesiumcitrat bestimmt. Dabei konnten wir lediglich ein Trend einer Verbesserung der HbA1c-Werte feststellen. Eine Signifikanz lag dabei nicht vor (Abb. 26). Dieses vorherrschende Ergebnis ist nicht überraschend und kann damit erklärt werden, dass der HbA1c-Wert die durchschnittlichen Veränderungen der Blutzuckerstoffwechsellaage über die vorangegangenen 3 Monate wiedergibt.

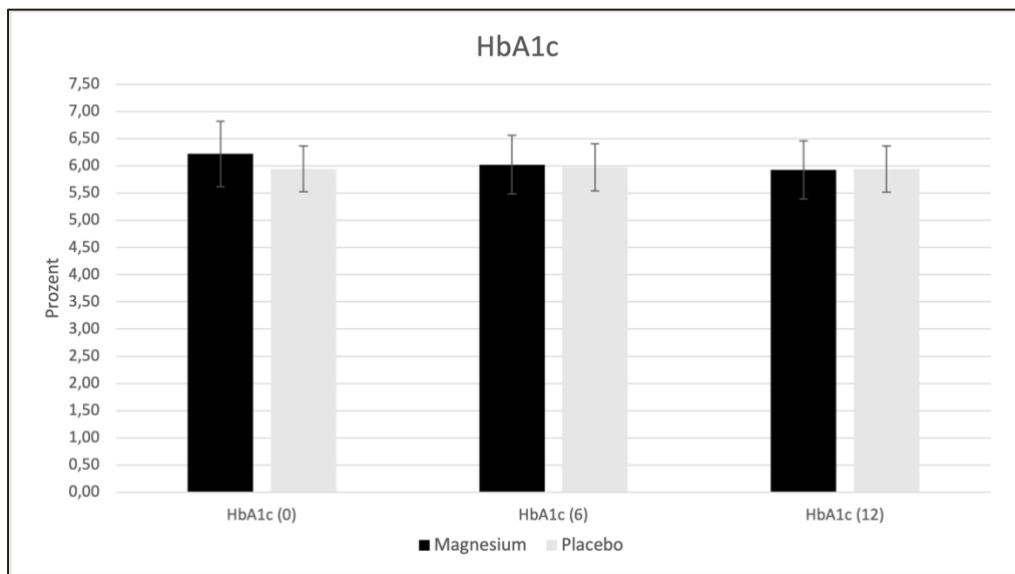


Abb. 26 Einfluss von Magnesium auf HbA1c ⁶⁷

Der HbA1c-Wert sinkt während der Magnesiumgabe über 12 Wochen nicht signifikant. Die Werte der Studienteilnehmenden bleiben über die gesamte Dauer von 12 Wochen stabil.

Entsprechend wäre für eine systematische Untersuchung des Einflusses einer Magnesium-Supplementation auf die Blutzuckerstoffwechsellage, gemessen anhand des HbA1c-Wertes, eine längere Therapie und eine größere Anzahl an Studienteilnehmer*innen erforderlich.

Die Gesellschaft für Magnesiumforschung empfiehlt bei Diabetiker*innen und Patient*innen mit Insulinresistenz, beziehungsweise metabolischem Syndrom den Magnesiumstatus zu erfassen und ein mögliches Defizit zu therapieren ^{88,142}. Zur Orientierung, Erkennung und Behandlung eines möglichen Magnesiummangels dient ein Ansatz aus Diagnostik, Therapie und Prävention, die sogenannten drei Kriterien der Behandlungssäulen der Magnesiummangeldiagnostik. Sollte eines der drei Kriterien der Behandlungssäulen der Magnesiummangeldiagnostik zutreffen, ist eine Magnesiumsupplementierung erforderlich. Die erste Behandlungssäule erfasst dabei die klinische Symptomatik im Sinne von Anamnese und typischen Symptomen. Diese können zum Beispiel Müdigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Migräne und oder Muskelkrämpfe sein ¹⁷. Generell werden in diesem Kriterium mögliche Risikofaktoren berücksichtigt, wie Stress, Schwangerschaft oder Medikamente. Zudem liegt ein besonderer Fokus auf der Erfassung der Anamnese. Darunter fällt die Ernährungsanamnese, um Hinweise auf zum Beispiel magnesiumarme Kost erfassen zu können. Die zweite Behandlungssäule ist definiert als Labordiagnostik. Die Bestimmung des Magnesiumspiegels im Serum, die Messung von ionisiertem Magnesium oder ergänzende Maßnahmen, wie die Messung im 24h-Urin können hilfreich sein ^{16,49}. Die Therapie, Prävention und Verlaufskontrolle definiert die dritte Säule der Kriterien der Magnesiummangeldiagnostik. Hier kann eine Ernährungsumstellung, die regelmäßige Kontrolle von Risikofaktoren oder die orale Supplementierung eingesetzt werden ^{6,39,88}. Die Gesellschaft für Magnesiumforschung empfiehlt hier eine tägliche orale Supplementierung zwischen 240 bis 480 mg Magnesium (10

bis 20 mmol). Eine höhere Dosierung, sowie eine parentale Zufuhr ist gelegentlich notwendig. Zusätzlich kann eine Dauertherapie von Vorteil sein ⁶⁶.

4.7. Lipide

Ein weiteres Kriterium des metabolischen Syndroms ist die Dyslipidämie. Diese ist charakterisiert durch erhöhte Plasmatriglycerid-Werte, erhöhte Lipoprotein(a)-Werte und erhöhte Cholesterin-Werte. In unserer Studie wurde das Gesamtcholesterin bei allen 54 Studienteilnehmer*innen bestimmt (Abb. 26). Das Gesamtcholesterin beschreibt die Summe der verschiedenen Lipoproteinfraktionen des Blutes, bestehend aus LDL, HDL und dem Very Low Density Lipoprotein (VLDL). Dabei lauten die allgemeinen Referenzwerte für gesunde Adulte wie folgt: Der Wert des Gesamtcholesterins sollte empfehlenermaßen ≤ 200 mg/dl betragen. Für das LDL-Cholesterin liegt der Referenzwert bei ≤ 130 mg/dl und bei ≤ 70 mg/dl bei Hochrisikopatient*innen. Der Referenzwert des HDL-Cholesterins beträgt ≥ 40 mg/dl für Männer und ≥ 50 mg/dl für Frauen ⁹. Bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom zeigen sich charakteristisch veränderte Messwerte der Blutfette. Typisch für eine atherogene Dyslipidämie, welche zu den Hauptsymptomen des metabolischen Syndroms zählt, sind erhöhtes LDL-Cholesterin und niedrigere HDL-Cholesterin Werte von ≤ 40 mg/dl für Männer und von ≤ 50 mg/dl für Frauen ¹⁴³. Bezüglich des Gesamtcholesterins bei Betroffenen des metabolischen Syndroms zeigen sich häufig keine eindeutigen Veränderungen. Dies ist durch die qualitative Veränderung verschiedener Lipoproteine begründet und äußert sich daher nicht zwangsläufig in einem stark erhöhten Gesamtcholesterin ¹³. Zum Startzeitpunkt der Supplementationsstudie sind die Cholesterinwerte als leicht erhöht (> 200 mg/dl) einzustufen. Über den Beobachtungszeitraum von 12 Wochen sanken die Cholesterinwerte zwar, jedoch nicht signifikant (Abb. 27).

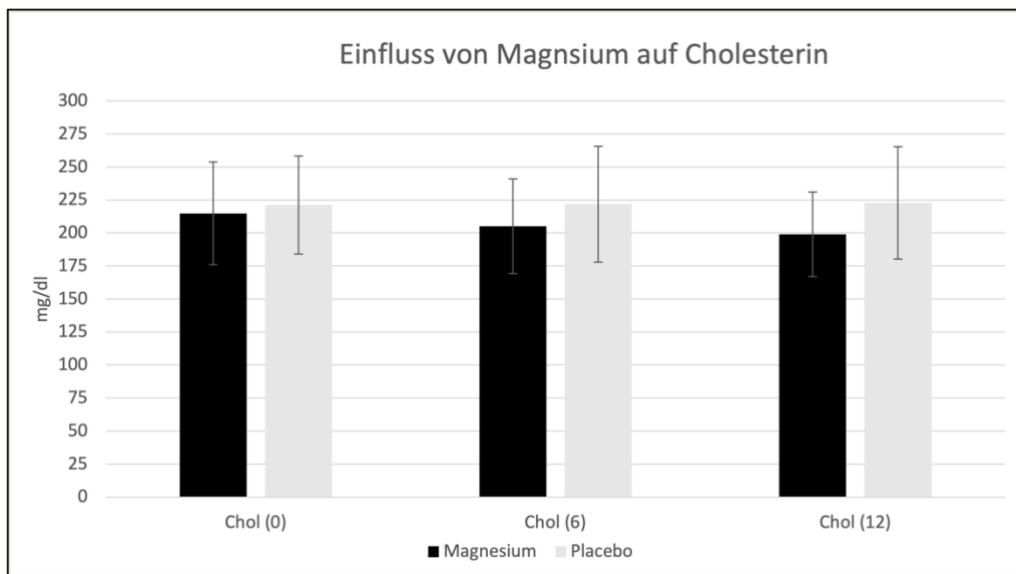


Abb. 27 Einfluss von Magnesium auf Cholesterin ⁶⁷

*Ein geringer Abfall des Gesamtcholesterins lässt sich über die 12-wöchige Supplementation erkennen, jedoch sinken die Cholesterinwerte der Proband*innen während der gesamten Studiendauer nicht signifikant.*

Die Aussagekraft ist hierbei erneut durch die geringe Stichprobengröße und die kurze Beobachtungsdauer limitiert. Da das Magnesium Coenzym der Lipoproteinlipase und der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT), einem in der Leber gebildeten Enzym, das die Veresterung von Cholesterin und einer Fettsäure des Lecithins zu Cholesterin-Ester katalysiert, ist, ergibt sich hieraus die Wirksamkeit von Magnesium im Fettstoffwechsel. LCAT nimmt eine zentrale Rolle im Fett-, beziehungsweise Cholesterinstoffwechsel ein ⁷². Dennoch liegen in der Literatur Ergebnisse vor, die belegen, dass Magnesium keinen Effekt auf das Lipidprofil hat. Daten von Lima de Souza et al. konnten keine positive Wirkung auf Cholesterin und Triglyceride bei Frauen mit einem metabolischen Syndrom nachweisen. Von diesen Frauen wiesen ca. 80% einen normwertigen Serummagnesiumspiegel auf. Die Supplementation mit Magnesium dauerte in dieser Untersuchung ebenfalls 12 Wochen ¹⁴⁴. Ebenfalls in einem Review über 7 Studien wurde keine Wirkung auf Triglycerid-Werte und HDL-Cholesterin-Werte beschrieben, was auf eine nicht bestehende Korrelation hinweisen könnte ⁴. Die Frage der Wirksamkeit einer Magnesiumtherapie auf das Lipidprofil bei Metaboliker*innen kann zurzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass sich Triglycerid- und Cholesterin-Werte bessern können, aber die Studienlage ist hierfür aktuell nicht eindeutig. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind sicherlich begründet in der Therapiedauer, der Höhe der Magnesiumdosierung und der eingesetzten Magnesiumverbindung. Organische Magnesiumverbindungen scheinen hierbei vorteilhaft zu sein ⁶².

4.8. Fazit

Eine Magnesiumsupplementation führt bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom langfristig sowohl zu einem statistisch signifikanten Abfall der systolischen als auch der diastolischen Blutdruckwerte. Die zusätzliche Magnesiumtherapie führt zudem zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Interleukin-6 Konzentrationen bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom und kann somit das Risikoprofil dieser Patient*innen positiv beeinflussen. Metaboliker*innen haben nachweislich eine höhere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Eine Magnesiumsupplementation kann hier das kardiovaskuläre Profil verbessern. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse unserer Studie darauf hin, dass bei Patient*innen mit metabolischen Syndrom ein Magnesiummangel verhindert werden sollte. Eine orale Magnesiumsupplementation scheint die Vermeidung und Schwächung pathologischer Prozesse bei Betroffenen des metabolischen Syndroms zu unterstützen.

5. Literaturverzeichnis

1. Afitska K, Clavel J, Kisters K, Vormann J, Werner T. Magnesium citrate supplementation decreased blood pressure and HbA1c in normomagnesemic subjects with metabolic syndrome: a 12-week, placebo-controlled, double-blinded pilot trial. *Magnes Res* 2021; **34**(3): 130-9.
2. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015; **7**(9): 8199-226.
3. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes Res* 2007; **20**(2): 107-29.
4. Guerrero-Romero F, Jaquez-Chairez FO, Rodríguez-Morán M. Magnesium in metabolic syndrome: a review based on randomized, double-blind clinical trials. *Magnes Res* 2016; **29**(4): 146-53.
5. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009; **2**(5-6): 231-7.
6. Brönstrup A, Hauner H. Kohlenhydratzufuhr und Prävention des Metabolischen Syndroms. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. https://www.dge.de/fileadmin/dok/wissenschaft/leitlinien/kohlenhydrate/07-Metabolisches_Syndrom-DGE-Leitlinie-KH.pdf (Zuletzt abgerufen am 15.03.2025).
7. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev* 2020; **16**(1): 12-8.
8. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; **20**(2): 12.
9. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; **43**(1): 1-23.
10. BMI. <https://herzbewegt.org/bmi/> (Zuletzt abgerufen am 15.03.2025).
11. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012; **35**(11): 2402-11.
12. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**(14): 1113-32.
13. Zheng Y, Xie Z, Li J, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; **21**(1): 90.
14. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz Kreislauferkrankungen e.V. (DGPR) in Zusammenarbeit mit: der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW) dDVfG. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clin Res Cardiol Suppl* 2009; (4): 1-44.
15. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension* 2023; **41**(12): 1874-2071.
16. Magnesiumreferenzwerte. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. . <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/magnesium/> (Zuletzt abgerufen am 15.03.2025).
17. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, et al. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients* 2020; **12**(12).
18. Xu JJ, Song Y, Jiang P, et al. Effects of metabolic syndrome on onset age and long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome. *World J Emerg Med* 2021; **12**(1): 36-41.

19. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med* 2024; **126**: 1-15.
20. Chen W, Zhang Y, Miao G, et al. The augment effects of magnesium hydride on the lipid lowering effect of atorvastatin: an in vivo and in vitro investigation. *Med Gas Res* 2025; **15**(1): 148-55.
21. Amboss. Grenzwerte Definition, Arterielle Hypertonie. <https://next.amboss.com/de/article/Xh09cf> (Zuletzt abgerufen am 08.03.2025).
22. Jordan J KC, Reuter H. Arterial hypertension—diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl* 2018; (115): 557–68.
23. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal* 2024; **45**(38): 3912-4018.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003; **289**(19): 2560-72.
25. Chen ZW, Chan CK, Lin CH, et al. Evaluations of secondary hypertension and laboratory data in the elderly population. *J Formos Med Assoc* 2025; **124 Suppl 1**: S24-s31.
26. Kisters L. GU, Kisters K. Increased ionized calcium/magnesium ratio in elderly hypertensives. *Magnesium Research* 2025; (37 (4)): 1-2.
27. Kisters K, Krefting ER, Hausberg M, Kohnert KD, Honig A, Bettin D. Importance of decreased intracellular phosphate and magnesium concentrations and reduced ATPase activities in spontaneously hypertensive rats. *Magnes Res* 2000; **13**(3): 183-8.
28. Koller A, Járαι Z, Takács J. Development of the European Society of Hypertension guidelines for the management of arterial hypertension: comparison of the helpfulness of ESH 2013, 2018, and 2023 guidelines. *J Hypertens* 2025; **43**(5): 852-8.
29. Gesellschaft DD. Typ-2-Diabetes als komplexe Erkrankung immer besser verstehen: Heterogene Subtypen eröffnen neue Perspektiven für individualisierte Therapie und Prävention. 2025. <https://www.ddg.info/presse/2025/typ-2-diabetes-als-komplexe-erkrankung-immer-besser-verstehen-heterogene-subtypen-eroeffnen-neue-perspektiven-fuer-individualisierte-therapie-und-praevention> (Zuletzt abgerufen am 26.05 2025).
30. Barbagallo M, Dominguez LJ, Resnick LM. Magnesium metabolism in hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Am J Ther* 2007; **14**(4): 375-85.
31. Mauvais FX, van Endert PM. Type 1 Diabetes: A Guide to Autoimmune Mechanisms for Clinicians. *Diabetes Obes Metab* 2025; **27 Suppl 6**(Suppl 6): 40-56.
32. Barbagallo M, Novo S, Licata G, Resnick LM. Diabetes, hypertension and atherosclerosis: pathophysiological role of intracellular ions. *Int Angiol* 1993; **12**(4): 365-70.
33. Wanner C, Lopau K. Diabetische Nephropathie: Die neue Rolle der Niere. *Dtsch Arztebl International* 2020; **117**(Diabetologie 1): -4-.
34. Schütt K, Forst T, Birkenfeld AL, Zirlik A, Müller-Wieland D, Marx N. Diabetes Mellitus and the Heart. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2024; **132**(2): 64-7.
35. Veronese N, Watutantrige-Fernando S, Luchini C, et al. Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016; **70**(12): 1354-9.
36. Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res* 2016; **111**: 272-82.

37. Dibaba DT, Xun P, Song Y, Rosanoff A, Shechter M, He K. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2017; **106**(3): 921-9.
38. Brodnanova M, Cibulka M, Grendar M, Gondas E, Kolisek M. IL-6 Does Not Influence the Expression of SLC41A1 and Other Mg-Homeostatic Factors. *Int J Mol Sci* 2024; **25**(24).
39. Arancibia-Hernández YL, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. Magnesium (Mg(2+)) Deficiency, Not Well-Recognized Non-Infectious Pandemic: Origin and Consequence of Chronic Inflammatory and Oxidative Stress-Associated Diseases. *Cell Physiol Biochem* 2023; **57**(S1): 1-23.
40. Malpuech-Brugère C, Nowacki W, Daveau M, et al. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim Biophys Acta* 2000; **1501**(2-3): 91-8.
41. Kisters S, Kisters K., Werner, T., Vormann, J., Tokmak, F., Wetshoff, T., Predel, H.G., Reuter, H. Magnesium verbessert Interleukin- 6-Spiegel und Blutdruckwerte beim metabolischen Syndrom. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2024; (53): 288-93.
42. Said EA, Al-Reesi I, Al-Shizawi N, et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021; **93**(6): 3915-24.
43. Cibulka M, Brodnanova M, Grendar M, et al. Alzheimer's Disease-Associated SNP rs708727 in SLC41A1 May Increase Risk for Parkinson's Disease: Report from Enlarged Slovak Study. *Int J Mol Sci* 2022; **23**(3).
44. Pah AM, Serban S, Mateescu DM, et al. Systemic Inflammatory Biomarkers (Interleukin-6, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio) and Prognosis in Heart Failure: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Clin Med* 2025; **14**(23).
45. Steward CJ, Zhou Y, Keane G, Cook MD, Liu Y, Cullen T. One week of magnesium supplementation lowers IL-6, muscle soreness and increases post-exercise blood glucose in response to downhill running. *Eur J Appl Physiol* 2019; **119**(11-12): 2617-27.
46. Rao ND, Lemaitre RN, Sitlani CM, et al. Dietary magnesium, C-reactive protein and interleukin-6: The Strong Heart Family Study. *PLoS One* 2023; **18**(12): e0296238.
47. Laragione T, Harris C, Gulko PS. Magnesium Supplementation Modifies Arthritis Synovial and Splenic Transcriptomic Signatures Including Ferroptosis and Cell Senescence Biological Pathways. *Nutrients* 2024; **16**(23).
48. Vera E, Vallvé JC, Linares V, Paredes S, Ibarretxe D, Bellés M. Serum Levels of Trace Elements (Magnesium, Iron, Zinc, Selenium, and Strontium) are Differentially Associated with Surrogate Markers of Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Biol Trace Elem Res* 2024.
49. Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients* 2021; **13**(2).
50. Molnár M, Vas M. Mg²⁺ affects the binding of ADP but not ATP to 3-phosphoglycerate kinase. Correlation between equilibrium dialysis binding and enzyme kinetic data. *Biochem J* 1993; **293** (Pt 2)(Pt 2): 595-9.
51. Kisters K, Classen, H.G., Vormann, J., Werner, T., Smetana, R., Micke, O. Magnesiumhaushalt und -therapie bei Hypertonie
Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2020; (5): 245-51.
52. Dr. Benjamin Abels LM, Dr. Frank Antwerpes, Bijan Fink, Andrea Adelsberger et al. Artikel Wasser-Elektrolyt-Haushalt. <https://flexikon.doccheck.com/de/Wasser-Elektrolyt-Haushalt> (Zuletzt abgerufen am 11.12.2025).
53. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012; **5**(Suppl 1): i15-i24.
54. Kisters K, Gröber, U. Magnesium Update 2010. *Deutsche ApothekerZeitung* 2010; (25): 2804-13.

55. Dominguez LJ, Gea A, Ruiz-Estigarribia L, et al. Low Dietary Magnesium and Overweight/Obesity in a Mediterranean Population: A Detrimental Synergy for the Development of Hypertension. The SUN Project. *Nutrients* 2020; **13**(1).
56. Kisters K, Wessels F, Küper H, et al. Increased calcium and decreased magnesium concentrations and an increased calcium/magnesium ratio in spontaneously hypertensive rats versus Wistar-Kyoto rats: relation to arteriosclerosis. *Am J Hypertens* 2004; **17**(1): 59-62.
57. Kisters K, Krefting ER, Spieker C, Zidek W, Barenbrock M, Rahn KH. Increased Na⁺ and decreased Mg²⁺ intracellular concentrations in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)* 1998; **95**(5): 583-7.
58. Touyz RM. Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: implications in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; **294**(3): H1103-18.
59. Jiang Y, Luo B, Chen Y, et al. Serum calcium-magnesium ratio at admission predicts adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One* 2024; **19**(11): e0313352.
60. Kosch M, Hausberg M, Westermann G, et al. Alterations in calcium and magnesium content of red cell membranes in patients with primary hypertension. *Am J Hypertens* 2001; **14**(3): 254-8.
61. Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr* 1990; **9**(1): 48-55.
62. Blancquaert L, Vervaeke C, Derave W. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. *Nutrients* 2019; **11**(7).
63. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci* 2019; **20**(9).
64. Vierling W, Liebscher DH, Micke O, von Ehrlich B, Kisters K. [Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias: recommendations of the German Society for Magnesium Research]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; **138**(22): 1165-71.
65. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003; **26**(4): 1147-52.
66. von Ehrlich B, Barbagallo, M., Classen, H.G., Guerrero-Romero, F., Mooren, F.C., Rodríguez-Morán, M., Vierling, W., Vormann, J., Kisters, K. Die Bedeutung von Magnesium für Insulinresistenz, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus – Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014; **9**(2): 96-100.
67. Kisters S, Kisters K, Werner T, et al. Positive effects of magnesium supplementation in metabolic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2024; **62**(12): 569-78.
68. Banjanin N, Belojevic G. Changes of Blood Pressure and Hemodynamic Parameters after Oral Magnesium Supplementation in Patients with Essential Hypertension-An Intervention Study. *Nutrients* 2018; **10**(5).
69. Rosanoff A, Costello RB, Johnson GH. Effectively Prescribing Oral Magnesium Therapy for Hypertension: A Categorized Systematic Review of 49 Clinical Trials. *Nutrients* 2021; **13**(1).
70. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension* 2016; **68**(2): 324-33.
71. Rosanoff A, Plesset MR. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magnes Res* 2013; **26**(3): 93-9.
72. Kisters K, Spieker C, Tepel M, Zidek W. New data about the effects of oral physiological magnesium supplementation on several cardiovascular risk factors (lipids and blood pressure). *Magnes Res* 1993; **6**(4): 355-60.
73. Kisters K GB, Gröber U, Tokmak F. Magnesium Metabolism, Vitamin D and Interleukins in Cardiovascular Disease. *Metabolomics* 2016: 177.

74. Gröber U, Kisters K, Classen H-G, Vormann J, Kolisek M. Magnesiummangel durch Arzneimittel. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2021; **50**: 131-3.
75. Gröber U. Common drugs as micronutrient disruptors: A selection for clinical practice. 2020: *Ann Epidemiol Public Health*; 2020. p. 1014-31.
76. Altura B M, T AB. Cardiovascular risk factors and magnesium: relationships to atherosclerosis, ischemic heart disease and hypertension. *Magnes Trace Elem* 1991; **10**(2-4): 182-92.
77. Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel M-R-I. Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. 2008. p. 134-5.
78. Vormann J. Magnesiumgehalt des Trinkwassers und Krankheitsrisiken. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2022; **51**: 452-5.
79. Veronese N, Barbagallo M. Magnesium and Micro-Elements in Older Persons. *Nutrients* 2021; **13**(3).
80. K. Kisters FW, A. Deutsch, L. Kisters, U. Gröber, T. Westhoff. Importance of Lowered Ionized Magnesium Concentrations in Elderly Hypertensives. *American Journal of Biomedical Science & Research* 2020: 339-40.
81. Barbagallo M, Di Bella G, Brucato V, et al. Serum ionized magnesium in diabetic older persons. *Metabolism* 2014; **63**(4): 502-9.
82. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; **60**(2): 257-75.
83. Yogi A, Callera GE, Antunes TT, Tostes RC, Touyz RM. Transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) cation channels, magnesium and the vascular system in hypertension. *Circ J* 2011; **75**(2): 237-45.
84. Zou ZG, Rios FJ, Montezano AC, Touyz RM. TRPM7, Magnesium, and Signaling. *Int J Mol Sci* 2019; **20**(8).
85. Belluci MM, de Molon RS, Rossa C, Jr., et al. Severe magnesium deficiency compromises systemic bone mineral density and aggravates inflammatory bone resorption. *J Nutr Biochem* 2020; **77**: 108301.
86. Kisters K. Vitamin-D-Mangel - besonders bei Senioren nicht selten. *Ars medici* 2016; (19): 852-60.
87. Dai Q, Zhu X, Manson JE, et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018; **108**(6): 1249-58.
88. Micke O, Vormann J, Classen HG, Kisters K. [Magnesium: Relevance for general practitioners - a position paper of the Society for Magnesium Research e.V.]. *Dtsch Med Wochenschr* 2020; **145**(22): 1628-34.
89. Micke O, Vormann J, Kraus A, Kisters K. Serum magnesium: time for a standardized and evidence-based reference range. *Magnes Res* 2021; **34**(2): 84-9.
90. Rosanoff A, West C, Elin RJ, et al. Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *Eur J Nutr* 2022; **61**(7): 3697-706.
91. Kisters K, Gröber U, Vormann J, et al. Low ionized magnesium, vitamin D, and interleukin 6 concentrations in elderly hypertensive patients. *Trace Elements and Electrolytes* 2021; **38**(2): 63.
92. Kisters S, Kisters K., Werner, T., Vormann, J., Classen, H.G., von Ehrlich, B., Micke, O., Tokmak, F., Gröber, U., Predel, H.G., Reuter, H. Serum-Magnesium und ionisiertes Magnesium im Blut korrelieren nicht miteinander – Neue klinische Aspekte. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2024; (53): 314-6.
93. Zhan J, Wallace TC, Butts SJ, et al. Circulating Ionized Magnesium as a Measure of Supplement Bioavailability: Results from a Pilot Study for Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2020; **12**(5).

94. Liao M, Bai L, He L, et al. Associations of serum calcium/magnesium ratios with coronary artery disease in diabetes: a cross-sectional study. *Postgrad Med* 2023; **135**(1): 72-8.
95. Alsheikh R, Aldulaimi H, Hinawi R, et al. Association of serum magnesium and calcium with metabolic syndrome: a cross-sectional study from the Qatar-biobank. *Nutr Metab (Lond)* 2025; **22**(1): 8.
96. Rosanoff A, Dai Q, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr* 2016; **7**(1): 25-43.
97. Durlach J, Durlach V, Rayssiguier Y, Bara M, Guet-Bara A. Magnesium and blood pressure. II. Clinical studies. *Magnes Res* 1992; **5**(2): 147-53.
98. Jee SH, Miller ER, 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; **15**(8): 691-6.
99. Lee S, Park HK, Son SP, Lee CW, Kim IJ, Kim HJ. Effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and blood pressure in normo-magnesemic nondiabetic overweight Korean adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; **19**(11): 781-8.
100. Resnick LM, Gupta RK, Laragh JH. Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: relation to blood pressure and serum divalent cations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; **81**(20): 6511-5.
101. Kisters K, Tokmak F, Gremmler B, Kosch M, Hausberg M. Increased calcium/magnesium ratio in young and old spontaneously hypertensive rats: Pathogenetic factor in the development of hypertension and vascular fibrosis. *Am J Hypertens* 2005; **18**(2 Pt 1): 295; author reply 6.
102. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci* 2018; **19**(6).
103. Argeros Z, Xu X, Bhandari B, Harris K, Touyz RM, Schutte AE. Magnesium Supplementation and Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension* 2025; **82**(11): 1844-56.
104. Günther T, Vormann J. Activation of Na⁺/Mg²⁺ antiport in thymocytes by cAMP. *FEBS Lett* 1992; **297**(1-2): 132-4.
105. Güther T, Vormann J, Förster R. Regulation of intracellular magnesium by Mg²⁺ efflux. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; **119**(1): 124-31.
106. Ichihara A, Suzuki H, Saruta T. Effects of magnesium on the renin-angiotensin-aldosterone system in human subjects. *J Lab Clin Med* 1993; **122**(4): 432-40.
107. Falkenstein D, Ribeiro CA, Figueiredo JF. Inhibitory effect of high [Mg²⁺] on the vasopressin-stimulated hydroosmotic permeability of the isolated perfused cortical collecting duct. *Braz J Med Biol Res* 1999; **32**(8): 1045-9.
108. Touyz RM, Laurant P, Schiffrin EL. Effect of magnesium on calcium responses to vasopressin in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; **284**(3): 998-1005.
109. Porta S, Emsenhuber W, Felsner P, HELBIG J, CLASSEN H. Magnesium verhindert die stressinduzierte Katecholaminsekretion—Wirkungsweise. *Magnesium-Bulletin* 1990; **12**(1): 21-6.
110. Vendrell M, Martín N, Tejedor A, Ortiz JT, Muxí À, Taurà P. Magnesium sulphate and (123)I-MIBG in pheochromocytoma: Two useful techniques for a complicated disease. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2016; **63**(1): 48-53.
111. Marktl W. Physiologie der Interaktion zwischen Kalium und Magnesium. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen* 2003; **10**(1): 5-7.
112. Ryan MP. Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. *Miner Electrolyte Metab* 1993; **19**(4-5): 290-5.
113. Matsuda H, Saigusa A, Irisawa H. Ohmic conductance through the inwardly rectifying K channel and blocking by internal Mg²⁺. *Nature* 1987; **325**(7000): 156-9.

114. Hatzistavri LS, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2009; **22**(10): 1070-5.
115. Kisters K, Krefting ER, Kosch M, Rahn KH, Hausberg M. Intracellular Mg⁺⁺ concentrations in smooth and striated muscle cells in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2000; **13**(4 Pt 1): 427-30.
116. Song Y, Xu L, Jin X, Chen D, Jin X, Xu G. Effect of calcium and magnesium on inflammatory cytokines in accidentally multiple fracture adults: A short-term follow-up. *Medicine (Baltimore)* 2022; **101**(1): e28538.
117. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; **397**(10289): 2060-9.
118. Punnanithinont N, Kambalapalli S, Iskander B, et al. "Anti-inflammatory Therapies in Atherosclerosis - Where are we going?". *Curr Atheroscler Rep* 2024; **27**(1): 19.
119. Speer T. Inflammation bei CKD. *NEPHRO-NEWS, Form für Nephrologie und Hypertensiologie* 2024; (6): 1-5.
120. Kisters S, Kisters K, Werner T, Westhoff T, Predel HG, Reuter H. Magnesium supplementation reduces interleukin-6 levels in metabolic syndrome. *Magnes Res* 2023; **36**(1): 22.
121. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013; **5**(3): 331-47.
122. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012; **95**(1): 91-100.
123. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, et al. Does the evidence for an inverse relationship between serum vitamin D status and breast cancer risk satisfy the Hill criteria? *Dermatoendocrinol* 2012; **4**(2): 152-7.
124. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**(4): 1153-8.
125. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013; **97**(4): 782-93.
126. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; **168**(12): 1340-9.
127. Anderson J L, May H. T., Horne B. D., et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; **106**(7): 963-8.
128. Mullie P, Autier P. Relation of vitamin d deficiency to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; **107**(6): 956; author reply -7.
129. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2012; **43**(6): 1470-7.
130. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; **27**(10): 1948-54.
131. Ford ES, Schulze MB, Pischon T, Bergmann MM, Joost HG, Boeing H. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Cardiovasc Diabetol* 2008; **7**: 35.
132. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; **22**(6): 471-6.

133. Pham PC, Pham PM, Pham PA, 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**(6): 429-36.
134. Pham PC, Pham PM, Pham PT, Pham SV, Pham PA, Pham PT. The link between lower serum magnesium and kidney function in patients with diabetes mellitus Type 2 deserves a closer look. *Clin Nephrol* 2009; **71**(4): 375-9.
135. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**(2): 366-73.
136. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; **27**(1): 59-65.
137. Zhang H, Kuang L, Wan Q. Higher magnesium depletion score increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in US adults with diabetes. *PLoS One* 2025; **20**(1): e0314298.
138. Morais JBS, Severo JS, de Alencar GRR, et al. Effect of magnesium supplementation on insulin resistance in humans: A systematic review. *Nutrition* 2017; **38**: 54-60.
139. Santos C, Santos BDC, de Carvalho GB, et al. Magnesium Status and Dietary Patterns Associated with Glycemic Control in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2023.
140. Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H, Alderman MH, Laragh JH. Hypertension and peripheral insulin resistance. Possible mediating role of intracellular free magnesium. *Am J Hypertens* 1990; **3**(5 Pt 1): 373-9.
141. Dr. med. Norbert Ostendorf DFA, David Wong, Joshua Soeder et al. . Artikel Glykiertes Hämoglobin: https://flexikon.doccheck.com/de/Glykiertes_H%C3%A4moglobin (Zuletzt abgerufen am 24.08.2025).
142. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; **31**(19): 2369-429.
143. Tripp B, Ludvik B. [Antihypertensive and metabolic effects of telmisartan in patients with the metabolic syndrome in primary care--a field study]. *Wien Med Wochenschr* 2007; **157**(9-10): 223-7.
144. Lima de Souza ESML, Cruz T, Rodrigues LE, et al. Magnesium replacement does not improve insulin resistance in patients with metabolic syndrome: a 12-week randomized double-blind study. *J Clin Med Res* 2014; **6**(6): 456-62.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 BMI-Skala ¹⁰	10
Abb. 2 Stress-Magnesium-Teufelskreis ¹⁷	13
Abb. 3 Säulen der medikamentösen Therapie Hypertonie ¹⁵	16
Abb. 4 Magnesium im Energiestoffwechsel ⁵⁰	19
Abb. 5 Physiologische Bedeutung von Magnesium und Stoffwechsel ⁵¹	20
Abb. 6 Magnesiumstoffwechsel ⁵³	21
Abb. 7 Magnesiumtransportproteine ³⁸	22
Abb. 8 Mögliche Symptome durch Magnesiummangel ^{eigene Darstellung}	23
Abb. 9 Magnesiummangel Diabetes mellitus Kreislauf ⁵⁴	24
Abb. 10 Aufschlüsselung der Proband*innen ⁶⁷	29
Abb. 11 Nutritiver Magnesiumverlust ⁷⁴	42
Abb. 12 Aufbau TRPM7-Kanal ⁸⁴	44
Abb. 13 Magnesium und Vitamin-D ⁸⁶	45
Abb. 14 Verteilung von Magnesium im Blut ⁹¹	46
Abb. 15 Einfluss einer Magnesiumsupplementation auf ionisiertes Magnesium ⁶⁷	47
Abb. 16 Einfluss einer Magnesiumsupplementation auf Serummagnesium ⁶⁷	48
Abb. 17 Korrelationsanalyse zwischen Serummagnesium und ionisiertem Magnesium ⁹²	48
Abb. 18 Einfluss von Magnesium auf ionisiertes Calcium ⁶⁷	49
Abb. 19 Calcium-Magnesium-Quotient ⁶⁷	49
Abb. 20 Calcium-Magnesium-Antagonismus an der glatten Gefäßmuskelzelle ⁵¹	51
Abb. 21 Blutdruck ohne Magnesiumsupplementation ⁶⁷	52
Abb. 22 Einfluss einer Magnesiumsupplementation auf den Blutdruck ⁶⁷	52
Abb. 23 Einfluss von Magnesium auf Interleukin-6 ⁶⁷	56
Abb. 24 Einfluss von Magnesium auf Kreatinin ⁶⁷	57
Abb. 25 Einfluss von Magnesium auf Vitamin-D ⁶⁷	58
Abb. 26 Einfluss von Magnesium auf HbA1c ⁶⁷	62
Abb. 27 Einfluss von Magnesium auf Cholesterin ⁶⁷	64

6.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Definition metabolisches Syndrom ⁶	9
Tab. 2 Arterielle Hypertonie Grenzwerte ²¹	15
Tab. 3 Indikationen für eine Magnesiumtherapie ⁵⁴	25
Tab. 4 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Testpersonen für die Studie. Die Studie umfasst insgesamt 54 Patient*innen ohne Drop out. ^{eigene Darstellung}	28
Tab. 5 Klinische Daten von Patient*innen mit und ohne Magnesiumsupplementierung bei metabolischem Syndrom. ^{eigene Darstellung}	28
Tab. 6 Arzneimittel induzierter erhöhter Bedarf bzw. Mangel an Magnesium ⁷⁴	43

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Es wurden folgende Ergebnisse vorabveröffentlicht.

Kisters S, Kisters K, Werner T, et al. Positive effects of magnesium supplementation in metabolic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2024; 62(12): 569-78.

Kisters S, Kisters K, Werner T, Westhoff T, Predel HG, Reuter H. Magnesium supplementation reduces interleukin-6 levels in metabolic syndrome. *Magnes Res* 2023; 36(1): 22.