

## Kan magnesium diabetes type 2 afremmen?

Prof. em. dr. R. Rottiers, UGent

Sinds zowat 25 jaar staat magnesium in de belangstelling van al wie met het diabetesonderzoek en –behandeling in aanraking komt. Aanvankelijk werd het nut van magnesium vooral bestudeerd bij gekende gevallen van diabetes. Recent verscheen een paar artikelen dat suggereert dat een voedingspatroon dat rijk is aan magnesium zelfs het risico op het krijgen van diabetes type 2 zou verlagen. Een geschikte aanleiding om een stand van zaken op te maken over een boeiend en tegelijk controversieel onderwerp.

### Vanwaar komt de belangstelling voor magnesium (Mg)?

Hiervoor vinden we argumenten zowel in het *biomedisch onderzoek* als in de *kliniek*. Het **biomedisch onderzoek** over de rol van Mg in diabetes mellitus (DM) is tegelijk opwindend en frustrerend. Dat het opwindend is wordt geïllustreerd door het feit dat heel wat wetenschappelijke tijdschriften bestaan die uitsluitend aan dit mineraal zijn gewijd. Dat het ook frustreert is een gevolg van het gegeven dat biomedisch onderzoek rond Mg, zeker in relatie tot de voeding, niet bepaald wordt verwend door financiële ondersteuning vanwege de industrie, en dat anderzijds niet zo zelden contradictoire resultaten aan het licht komen.

Mg heeft nochtans heel wat biochemische troeven in de hand om de interesse te prikkelen in verband met DM. Als vierde belangrijkste intracellulaire mineraal (naast  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  en  $\text{Ca}^{++}$ ) speelt het een rol bij heel wat fysiologische processen. Het is onontbeerlijk als co-factor van een hele reeks reacties waar enzymen optreden, in het bijzonder waar ATP als energiebron noodzakelijk is. Dit geldt in het bijzonder voor het verbranden - via fosforylatie - van glucose. Spieren zijn het belangrijkste lichaamssegment waar dit verbrandingsproces zich afspeelt. Zowat een kwart van het totale lichaamsmagnesium (24 g), hetzij dus 6 g bevindt zich in de spiermassa. Op basis hiervan een link zoeken met de gekende insulineresistentie bij type 2 DM – die zich vooral afspeelt in de spieren - is maar een stap. Intracellulair vrij Mg is ook vitaal voor de passage van calcium en kalium doorheen de celmembraan. Mg blokkeert de celmembraankanalen langs waar kalium de cel verlaat. Het zorgt op die manier voor een hoog intracellulair kaliumgehalte, wat o.a. de secretie van insuline door de beta-cellen van de pancreas bevordert. Van Mg zijn bij proefdieren ook onrechtstreekse antioxiderende functies beschreven: Een tekort aan Mg verhoogt o.a. de gevoeligheid van lipoproteïnen voor oxidatie en de productie van vrije radicalen. Alles bij elkaar dus heel wat eigenschappen die bij diabetes, zeker van het type 2, een belangrijke invloed zouden kunnen hebben.

Wat de **kliniek** betreft maken we een onderscheid tussen een bestaande diabetes en het risico op het krijgen van diabetes.

#### - Bestaande diabetes

Sinds een kwart eeuw wordt de aandacht gevestigd op het feit dat een groot aantal diabetici, zowel type 1 als type 2, een marginaal tekort aan magnesium zou hebben. Meestal steunt men zich hiervoor op een meting van de serumspiegels van magnesium waarvan men aanneemt dat die een goede weerspiegeling zijn van de weefselconcentratie ervan. Dit is zeker niet altijd het geval, zoals o.a. blijkt uit metingen van het magnesiumgehalte in rode bloedcellen of spiercellen. Om praktische redenen echter steunen de meeste studies zich op die serummeting. Die lage spiegels worden

meestal toegeschreven aan een verhoogd verlies aan magnesium langs de nieren. Hoe slechter de diabetesregulatie, des te hoger het verlies aan magnesium via de urine en des te lager de serumspiegels. Men meende zelfs een verband te zien tussen lage serumspiegels aan magnesium en het aanwezig zijn van complicaties, zoals retinopathie, nefropathie en neuropathie.

Die vaststellingen op basis van een beperkt aantal studies bij populaties van gekende diabetici leidden tot de idee dat heel wat diabetici baat zouden kunnen vinden bij een verhoogde inname van magnesium via de voeding of via supplementen. Dit werd uitgeprobeerd bij type 1, maar vooral bij type 2 diabetici. Het aantal proefpersonen was in de meeste studies eerder klein en bovendien waren de resultaten niet altijd overtuigend. Als positieve resultaten werden beschreven: een verhoogde gevoeligheid voor insuline, een beter bloedlipidenpatroon, een vermindering van de aggregatie van de bloedplaatjes, soms ook een daling van de bloeddruk. Kortom een veelbelovende extra aanpak van de globale diabetesbehandeling. Gezien het gebrek aan consistentie van deze resultaten wordt echter al lang aangedrongen op een multicentrische interventiestudie bij een groot aantal proefpersonen en met een controlegroep onder placebo, maar tot op heden is men daar niet in geslaagd. Blijkbaar worden daarvoor niet de nodige fondsen gevonden.

In dit verband vermelden we hier tot slot dat de ADA (American Diabetes Association) al in 1992 het volgende standpunt heeft ingenomen: "Een adequate inname van magnesium kan over het algemeen worden bereikt door een op nutritioneel vlak goed uitgebalanceerd maaltijdplan. Alleen bij diabetici die een hoog risico inhouden op hypomagnesemie is een bepaling van het serummagnesium zinvol. Magnesiumsupplementen hebben hier dan slechts een plaats als hypomagnesemie wordt aangetoond." Dit standpunt is in de voorbije jaren niet gewijzigd.

#### - Risico op type 2 diabetes

Allicht even belangrijk, zoniet veel belangrijker, is de vraag of een magnesiumtekort mede aan de basis zou kunnen liggen van het ontstaan van type 2 DM.

Heel recent verschenen de resultaten van een Zweedse en een Duitse meta-analyse van prospectieve follow-up studies bij grote populaties gezonde vrouwen en mannen. De Zweedse meta-analyse betreft zeven grote cohortenstudies, in totaal bij zowat 286.000 personen. Bij vier ervan werd het magnesium alleen via de voeding ingenomen, bij drie werd bovendien een Mg-supplement gegeven. In de Duitse meta-analyse wordt het effect vergeleken van het vezelgehalte in de voeding (9 studies) met het Mg-gehalte ervan (8 studies).

De conclusie in beide meta-analyses is gelijklopend. Op één studie na zag men altijd een omgekeerde relatie tussen de magnesiuminname en het risico op het krijgen van type 2 DM. M.a.w. zij die een voedingspatroon volgden dat het rijkst was aan magnesium bleken in de loop der jaren beduidend minder type 2 DM te krijgen. Uit de Zweedse studie bleek bovendien dat Mg-supplementen niet beter scoorden dan een magnesiumrijke voeding.

In feite zijn deze gegevens al bekend sinds begin 2004. In het januarinumnummer van Diabetes Care verschenen toen twee Amerikaanse follow-up studies bij twee verschillende grote populaties gezonde proefpersonen (ong. 128.000, resp 40.000), die gedurende minstens 6 en maximum 18 jaar werden gevolgd. Ook daar werd een duidelijk omgekeerd verband vastgesteld tussen de hoeveelheid magnesium in de voeding en het risico op type 2 DM. De tweede studie betrof de 'Women's Health Study', en daar was het nut van een magnesiumrijke voeding alleen significant in geval van overgewicht.

## Hoe ziet een magnesiumrijke voeding eruit?

In de meeste voedingsstudies schommelt de gemiddeld berekende dagelijkse inname van magnesium tussen 168 en 348 mg. Rekening houdend met de ADH (=aanbevolen dagelijkse hoeveelheid) die 300 mg bedraagt kan men dus stellen dat die in vele gevallen niet wordt gehaald. Dit heeft o.a. te maken met het feit dat men met klassiek gebruikte voedingswaren zelden een erg hoog percentage van die ADH kan behalen. Noten (walnoot, amandelnoot, pindanoot, hazelnoot) en zaden zijn relatief het rijkst aan magnesium maar die behoren zelden tot een klassiek menu. Volle granen, havervlokken, ongepelde rijst en muesli, evenals donkergroene bladgroenten, zoals spinazie die een hoog gehalte aan chlorofyl hebben, zijn ook zeer goede bronnen. Melk en zuivelproducten bevatten er minder, maar kunnen bij regelmatig voldoende verbruik een niet onbelangrijke bijdrage betekenen voor een behoorlijke hoeveelheid magnesium in de voeding. Hetzelfde geldt overigens voor vlees- en viswaren, die gemiddeld per 100 g even goed scoren als melkproducten, maar die om diverse redenen best niet elke dag en niet in grote porties op het menu staan. Peulen (erwten, witte bonen, linzen, sojabonen), sommige fruitsoorten (abrikoos, pruim, passievrucht, rozijn, dadel, vijg) en groentesoorten (peterselie, waterkers, venkel, postelein, evenals tomatenconcentraat, naast de al vermelde spinazie), zijn eveneens prima bronnen. Chocolade en cacao poeder kunnen op een bescheiden manier voor de liefhebbers een mogelijk welgekomen aanvulling zijn.

## Rol van de absorptie van magnesium in het darmkanaal

Naast het magnesiumgehalte van de diverse voedingsproducten moet men ook rekening houden met de absorptie ervan in het darmkanaal. Ook al verhoogt extra vitamine D de absorptie van magnesium, toch is die in tegenstelling tot bvb calcium niet afhankelijk van de vitamine D status. De absorptiegraad is veeleer afhankelijk van de hoeveelheid Mg die wordt ingenomen. Bij een lage inname kan die 70% bedragen, bij een hoge inname slechts 20%. Neemt men erg veel magnesium in, dan zullen de nieren bovendien voor extra excretie ervan zorgen. Op die manier kan men spreken van een vrij stabiele homeostase. Dat is bvb helemaal anders met het voedingsijzer.

De magnesiumabsorptie wordt ook verhoogd door sommige koolhydraatbronnen, zoals fructose, en licht verlaagd door voedingsvezels. Daartegenover staat natuurlijk dat de meeste voedingsvezels, zeker die van graanproducten, een vrij hoog magnesiumgehalte hebben, wat compenserend werkt. Oxalaten, zoals die in spinazie voorkomen, verlagen de absorptie van magnesium uit andere voedingsbronnen of uit supplementen. Dit is niet het geval voor het magnesium dat in de spinazie zelf rijkelijk aanwezig is, omdat dit daar een complex vormt met het chlorofyl, dat immuun blijkt te zijn voor die oxalaten. Fytaten, die de absorptie van calcium en ijzer verhinderen, blijken minder invloed te hebben op de absorptie van magnesium. Een hoog calciumgehalte in de voeding blijkt de absorptie van Mg niet te verstoren, maar een hoog zinkgehalte zou dit wel doen.

## Hoe pakt men een magnesiumtekort aan?

Aan de hand van de kennis van de hierboven vermelde al dan niet magnesiumrijke voedingsmiddelen, die men gemakkelijk kan terugvinden in de Belgische Voedingsmiddelentabel, en van de genoemde negatieve factoren op de absorptie ervan, kan men door middel van een goede voedingsanamnese meestal snel achterhalen wie laag scoort. Gaat het om een diabeticus dan kan men aannemen dat hij sneller een tekort aan magnesium kan hebben, zeker als de metabole regulatie van de diabetes verre van optimaal is.

Zoals eerder vermeld kan men bij twijfel in een dergelijk geval een serumbepaling verrichten van het magnesium. De normale waarden liggen tussen 1,8-3,0 mg/dl (0,7-1,05 mmol/l), afhankelijk van het laboratorium.

Uit alle beschikbare studies blijkt dat een eventueel marginaal tekort aan magnesium in de eerste plaats moet worden aangepakt via een gecorrigeerde voeding. Alleen als er een manifest Mg-tekort bestaat, bvb. bij langdurige vermageringsdiëten met een laag KH-gehalte (type Atkins, Montignac), chronische diarree, chronisch braken, chronisch alcoholisme, sommige farmaca (diuretica, chemotherapeutica) of een manifest ongecontroleerde diabetes, zijn magnesiumsupplementen (oraal, zonodig parenteraal) op hun plaats.

## Besluit

Ondanks het gebrek aan formele bewijzen dat een Mg-gebrek extra nadelig is voor diabetici, is het aan te raden hen een Mg-rijke voeding aan te raden, ook al omdat hierdoor meteen de nadruk wordt gelegd op een vezelrijke, plantaardige voeding, die hen wel extra zal beschermen tegen ongezonde voedingsvetten.

Of een Mg-rijke voeding ook in staat is het ontstaan van type 2 DM af te remmen blijft een speculatieve maar boeiende vraag.

## Literatuur

- DiSilvestro, R.A., Handbook of minerals as nutritional supplements, CRC Press, ISBN 0-8493-1652-9, p.23-77, 2005.
- NN., Magnesium supplementation in the treatment of diabetes. *American Diabetes Association, Diabetes Care*, 15, 1065, 1992.
- Larsson, S.C., Wolk, A., Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis, *J. Intern. Med.*, 262, 2, 208-214, 2007.
- Schulze, M.B., Schulz, M., Heidemann, C., et al., Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 167, 9, 956-65, 2007.
- Lopez-Ridaura, R., Willett, W.C., Rimm, E.B., et al., Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*, 27, 1, 134-40, 2004.
- Song, Y., Manson, J.E., Buring, J.E., et al., Dietary magnesium intake in relation tot plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 27, 1, 59-65, 2004.
- Belgische Voedingsmiddelentabel, Nubel, 4<sup>o</sup> uitgave, 2004.