

Anamnese gibt Hinweise auf erhöhtes Risiko für Magnesiummangel

Wolf Kirschner¹, Joachim W. Dudenhausen²

Ein Magnesiummangel tritt in der Bevölkerung nicht selten auf und ist im Besonderen unter Schwangeren häufig. Hier ist oft schon die präkonzeptionelle nutritive Magnesiumzufuhr zu gering, auch schwangerschaftsbedingte metabolische Veränderungen können zu einem Magnesiummangel führen. Ein Magnesiummangel bleibt aber häufig unentdeckt, da die entsprechenden Symptome sehr unspezifisch sind, die Labordiagnostik – sofern durchgeführt – nicht zuverlässig ist und konsentrierte Grenzwerte fehlen. Ziel der hier vorgestellten Studie war es zu überprüfen, ob mit einem Fragebogenscreening ein Magnesiummangel zuverlässig vorausgesagt werden kann.

In die Studie wurden 193 Schwangere einbezogen. Diese mussten einen Fragebogen mit 60 Fragen (inkl. Ernährungsprotokoll) ausfüllen. Anhand einer Blutprobe wurde der Magnesiumstatus bestimmt. Basierend auf einem Grenzwert von < 0,76 mmol/L ergab sich eine Prävalenz der Hypomagnesiämie von 71,5 %. Ein Vergleich der Fragebogenitems zwischen Probanden mit Hypomagnesiämie und Normomagnesiämie ergab 11 Variablen mit signifikanten oder grenzwertig signifikanten Unterschieden. Auf der Basis dieser Variablen wurde ein Scoringmodell gerechnet und ein optimaler Cut-off-Wert mit einer Sensitivität von 54 % und einer Spezifität von 89 % bestimmt. Hohe Scorewerte im Screeningtest können einen Magnesiummangel zuverlässig voraussagen. Damit kann die Diagnostik eines Magnesiummangels ergänzt und optimiert werden.

Die Schwangerschaft stellt eine physiologische Magnesiummangelsituation dar. Gründe dafür sind in erster Linie die Volumenzunahme mütterlicher und fetaler Gewebe und eine um etwa 20 % erhöhte renale Magnesiumausscheidung. Diese resultiert aus einer erhöhten Primärharnbil-

dung, die auf eine Steigerung des Herzminutenvolumens um fast 40 % zurückzuführen ist (1, 2). Stresssituationen können die renalen Magne-

siumverluste zusätzlich verstärken (3, 4, 5). In der Folge fällt der mütterliche Serum-Magnesiumspiegel bereits im ersten Trimenon ab und sinkt im

Mögliche Symptome eines Magnesiummangels

Neurovegetativ-funktionelle Störungen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reizbarkeit, innere Unruhe ■ Müdigkeit, Schwäche ■ Schlafstörungen ■ Schwindel ■ Kopfschmerzen, Migräne ■ Depressive Zustände ■ Parästhesien ■ Reduzierte Stresstoleranz
Skelettmuskulatur	<ul style="list-style-type: none"> ■ Muskelkrämpfe (insbesondere Wadenkrämpfe) ■ Muskelverspannungen ■ Muskelzuckungen ■ Muskelzittern
Spasmen glatter Muskulatur	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gastrointestinale Spasmen ■ Reizdarmsymptomatik (Durchfall, Verstopfung) ■ Dysmenorrhoe
Kardiologische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Arrhythmien (Extrasystolen, Tachykardie, Torsade de pointes) ■ Pektanginöse Störungen ■ QT-Verlängerung ■ Hypertonie
Elektrolytstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypokaliämie ■ Hypokalziämie
Stoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reduzierte Glukosetoleranz ■ Insulinresistenz
Gynäkologischer Bereich	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fehlgeburten ■ Vorzeitige Wehen, Frühgeburtlichkeit ■ Präeklampsie, Eklampsie ■ Dysmenorrhoe

nach (13, 14, 15)

Tab. 1: Die genannten Symptome und Zustände treten häufig auch in Zusammenhang mit einem Magnesiummangel auf. Sie sind jedoch unspezifisch und gleichen auch typischen Beschwerden in der Schwangerschaft.

¹ FBE Forschung Beratung Evaluation GmbH c/o Charité Berlin

² Klinik für Geburtshilfe, Charité, Berlin (Prof. em.)

weiteren Verlauf zunehmend, insgesamt um 10 bis 15 % (1, 6).

Ebenso relevant für den Magnesiumhaushalt ist die Ernährung. Bis zu 38 % der Frauen im Alter von 19–34 Jahren erreichen die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlene Magnesiumzufuhr nicht (7). Daher muss bereits zu Beginn einer Schwangerschaft mit einer defizitären Magnesiumversorgung gerechnet werden.

Symptome des Magnesiummangels

Ein Magnesiummangel kann mit einer Vielzahl an Symptomen verbunden sein (s. Tab. 1). Typische Erscheinungsbilder in der Schwangerschaft sind Uteruskontraktionen und vorzeitige Wehen (2), zudem kommt es vermehrt zu Frühgeburten und Aborten (8, 9, 10) sowie zu einer erhöhten Neigung für Hypertonie bzw. Präeklampsie (11, 12). Diese teils schwerwiegenden Folgen verdeutlichen die Bedeutung einer optimalen Magnesiumversorgung in der Schwangerschaft.

Die Beurteilung der Magnesiumversorgung erfolgt über die klinische Symptomatik, die Anamnese und den Serum-Magnesiumspiegel. Das Serum-Magnesium wird im Rahmen der routinemäßig bestimmten Laborparameter jedoch nicht erhoben. Ziel der Machbarkeitsstudie war es daher zu klären, ob mit Hilfe eines Fragebogenscreenings erhobene Parameter wie gesundheitsrelevante Verhaltensweisen, Ernährungsweisen oder psychosoziale Beschwerden mit einer Hypomagnesiämie korrelieren, um dadurch einen Magnesiummangel vorherzusagen und so dessen Diagnostik bei Schwangeren zu optimieren.

Methoden

Die schwangeren Studienteilnehmerinnen wurden aus den Patientenkollektiven niedergelassener Frauen-

ärzte gewonnen. Sie wurden von den Frauenärzten und ihren Teams eingeladen, an der Studie und gleichzeitig am BabyCare-Vorsorgeprogramm teilzunehmen. Dazu war eine schriftliche Zustimmung mit einer Einverständniserklärung zu einer Blutabnahme für die Labordiagnostik erforderlich. Ziel des BabyCare-Programms ist es, durch Aufklärung, Information und Analyse der Lebensgewohnheiten von Schwangeren mögliche Risiken aufzuzeigen, diese frühzeitig zu verringern oder bestenfalls ganz zu vermeiden. Zentraler Bestandteil des Programms ist ein Fragebogen (<https://www.baby-care.de/downloads/de-de/bcfragebogen-neu.pdf>), der alle Faktoren prüft, die einen Einfluss auf Schwangerschaftskomplikationen bzw. die Wahrscheinlichkeit ihres Eintritts haben. Zudem deckt er Risikofaktoren und Symptome eines Magnesiummangels ab und umfasst auch eine Ernährungsanalyse in Form eines 7-Tage-Ernährungsprotokolls, mit dem die nutritive Versorgung mit Mikronährstoffen und damit auch mit Magnesium recht zuverlässig bestimmt werden kann.

Neben dieser Datenerhebung wurden Blutproben entnommen und die Serum-Magnesiumwerte photometrisch bestimmt (Labor 28, Berlin). Als Grenzwert für eine Hypomagnesiämie

wurde ein Wert von 0,76 mmol/l (1,85 mg/dl) festgelegt (14).

Für die Gruppen „Probandinnen mit Hypomagnesiämie“ bzw. „Probandinnen ohne Hypomagnesiämie“ wurden durch Bestimmung der Odds-Ratios (OR) diejenigen Fragebogenitems identifiziert, die sich zwischen beiden Gruppen signifikant oder grenzwertig signifikant unterschieden. Bei Vorliegen eines Risikofaktors wurde die jeweilige OR eingesetzt, bei Nichtvorliegen der Kehrwert (1/OR). Daraus wurde für alle Probandinnen über die signifikanten und grenzwertig signifikanten Variablen ein Summenscore berechnet und geprüft, ob sich für die Gruppen mit und ohne Magnesiummangel Unterschiede ergeben.

Schließlich wurde ein Grenzwert (Cut-Off-Wert) bestimmt, ab dem das Fragebogenscreening eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Magnesiummangel angeben soll. Die Ermittlung des optimalen Grenzwerts mit möglichst hoher Sensitivität (Anteil richtig positiver Testergebnisse) und Spezifität (Anteil richtig negativer Testergebnisse) erfolgte in Anlehnung an Akobeng über eine ROC-Kurve (16). Zur weiteren Plausibilisierung wurden zusätzlich Likelihood Ratios (LR) berechnet (Angabe, wie viel wahrscheinlicher das Eintreten

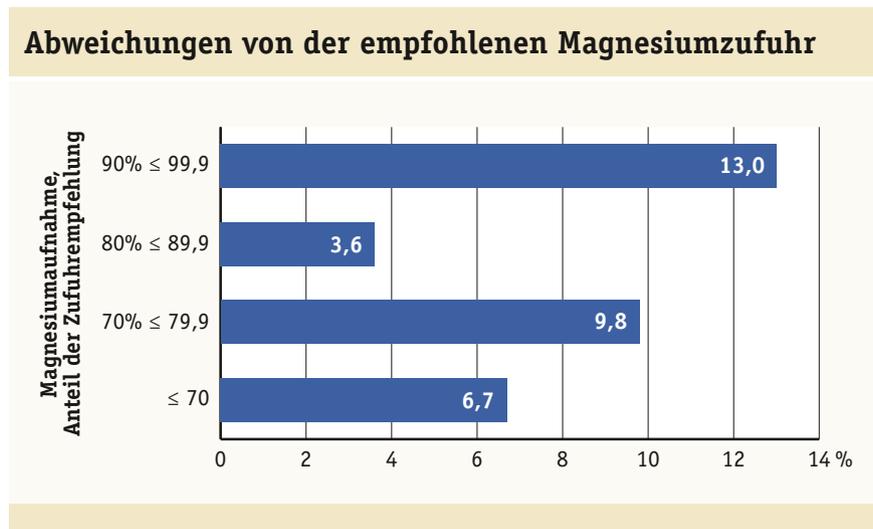


Abb. 1: Zahl der Probandinnen, die die Zufuhrempfehlung von 310 mg Magnesium täglich nicht erreichten (%).

Probandinnen mit und ohne Hypomagnesiämie

Item	OR	KI (95 %)	
Wenig positive Einstellung zu Vitamin- und Mineralstoffpräparaten	6,50	1,89	22,43
Magnesiumzufuhr lt. Ernährungsanalyse unter 70 % der empfohlenen Zufuhr	6,10	0,99	37,50
Derzeitige Raucherinnen	4,30	1,08	17,16
Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten	3,00	1,04	8,68
Kurzatmigkeit: stark/mäßig	2,94	1,01	8,55
Reizbarkeit: stark/mäßig	2,73	1,28	5,83
kein Wissen um Folsäureprävention	2,64	1,38	5,06
Übelkeit: stark/mäßig	2,50	1,26	4,99
keine Folsäureeinnahme vor der Schwangerschaft	2,23	1,17	4,26
Übelkeit seit Diagnose der Schwangerschaft: 4 Wochen und länger	2,10	0,97	4,53
Unruhe: stark/mäßig	1,90	0,92	4,11

Tab. 2: Unterschiede zwischen Probandinnen mit und ohne Hypomagnesiämie, geordnet nach der Höhe des Odds-Ratio (hell: signifikant unterschiedliche Items, dunkel: grenzwertig signifikant unterschiedliche Items)

eines positiven bzw. negativen Testergebnisses ist).

Ergebnisse

Von den 193 einbezogenen schwangeren Probandinnen wiesen 138 Serum-Magnesiumwerte unter 0,76 mmol/l auf (Mittelwert (MW) $0,70 \pm 0,05$ mmol/l), während bei 55 Probandinnen eine Normomagnesiämie vorlag (MW $0,81 \pm 0,03$ mmol/l). In der untersuchten Population ergab sich damit eine Prävalenz der Hypomagnesiämie von 71,5 %.

Die Analyse der Ernährungsprotokolle ergab, dass 33,2% der Teilnehmerinnen die von der DGE empfohlene Zufuhr-

menge von 310 mg Magnesium täglich nicht erreichten (s. Abb. 1 s. S. 545).

Bei 8 der 60 im Fragebogen erfassten Items fanden sich signifikante Unterschiede auf einem 5 %-Niveau (Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) > 1), bei drei Variablen lagen die KI geringfügig unter dem Wert von 1, was Grenzfällen entspricht (s. Tab. 2). Die Summenscores der jeweiligen Probandinnengruppen mit und ohne Magnesiummangel unterschieden sich hochsignifikant und trennscharf $p < 0,01$ (Tab. 3). Die Berechnung des optimalen Cut-off-Werts ergab einen Grenzwert von $\geq 16,5$. Die Sensitivität des Tests beträgt bei diesem Cut-Off-Wert 54 %, die Spezifität

Summenscores aus den 11 (grenzwertig) signifikant unterschiedlichen Items nach Gruppen

Gruppe	n	Summenscore (MW \pm SD)
Gesamt	193	16,3 \pm 4,7
Serum-Magnesium $> 0,76$ mmol/l	55	13,3 \pm 3,2
Serum-Magnesium $\leq 0,76$ mmol/l	138	17,5 \pm 4,7

T-Test = 7,14; $p < 0,01$ MW = Mittelwert (+/-); SD = Standardabweichung

Tab. 3: Alle Probandinnen erhielten für die 11 Items Punkte. Wenn zutreffend, wurde das Odds Ratio eingesetzt, wenn nicht, der Kehrwert.

89 %. Die positive Likelihood Ratio wurde mit 4,92 berechnet, die negative Likelihood Ratio mit 0,52.

Diskussion

■ Prävalenz der Hypomagnesiämie und Magnesiumzufuhr

Für die untersuchte Studienpopulation ergab sich eine Häufigkeit der Hypomagnesiämie von 71,5 %. Andere Erhebungen ergaben bei gleichem Grenzwert (0,76 mmol/l) Prävalenzen von 14,5 % (unselektierte Auswahl aus Gesamtbevölkerung; (17)) bzw. 16–21 % (nichts Schwangere Frauen; (18)). Bei den untersuchten Schwangeren trat damit deutlich häufiger eine Hypomagnesiämie auf als in der Allgemeinbevölkerung.

Weitere Studien mit Schwangeren zeigten bei ähnlichen Grenzwerten (0,74–0,76 mmol/l) eine breite Spanne der Häufigkeit eines Magnesiummangels: 13 % (19), 43,6 % (20) und bis zu 87 % (18). Unter Verwendung eines sehr niedrigen Grenzwerts (0,515 mmol/l) stellten Enaruna et al. (8) eine Prävalenz von 16,25 % bei Rekrutierung bzw. von 25 % bei der Geburt fest. Die in der hier vorliegenden Studie ermittelte Prävalenz von 71,5 % Hypomagnesiämien bei Schwangeren ist somit mit anderen Untersuchungen vergleichbar.

Neben den oben beschriebenen schwangerschaftsbedingten Stoffwechseleränderungen könnte dieser Mangel auf eine zu niedrige Magnesiumzufuhr mit der Nahrung zurückgeführt werden: 33,2 % der Probandinnen erreichten nicht die von der DGE für Schwangere empfohlene Zufuhrmenge von 310 mg Magnesium täglich. Dies deckt sich mit den Ergebnissen weiterer Untersuchungen, in denen die durchschnittliche Magnesiumaufnahme von Schwangeren ebenfalls unter den Zufuhrempfehlungen lag (21, 22, 23). In der vorliegenden Studie nahmen 16,5 % der Schwangeren weniger als 80 % der empfohlenen Zufuhr an Magnesium auf, so dass dadurch ein erhöhtes

Risiko für einen Magnesiummangel besteht.

■ Probleme der Diagnostik eines Magnesiummangels

Die Analyse des Magnesiumspiegels im Plasma oder Serum wird mangels praktikabler Alternativen am häufigsten in der Labordiagnostik des Magnesiummangels eingesetzt, ist jedoch mit Fehlermöglichkeiten und Einschränkungen behaftet. Zu lange Stauung bei der Blutabnahme und/oder zu langes Stehenlassen des entnommenen Bluts begünstigen die Hämolyse, damit die Freisetzung des intrazellulären Magnesiums und führen in der Folge zu falsch hohen Werten. Eine Hypomagnesiämie ist zwar beweisend für einen Magnesiummangel, aufgrund der homöostatischen Regulierung des Magnesiumspiegels schließt ein Magnesiumwert im Normbereich einen Mangel aber nicht aus (24); weniger als 1% des extrazellulären Magnesiums befinden sich im Blutplasma. Schließlich gibt es keine konsentierten Referenzbereiche für Magnesiumspiegel, weder für die „Normalbevölkerung“ noch für Schwangere. Die in epidemiologischen Erhebungen verwendeten Grenzwerte für Hypomagnesiämie variieren stark (0,515–0,76 mmol/l), woraus sich erhebliche Unterschiede in den Prävalenzen des Magnesiummangels ergeben. Aus präventiver Sicht wäre ein noch höherer Wert (mind. 0,80 mmol/l) anzustreben (14). Stoffwechselversuche ergaben, dass Magnesiummangelzustände selbst bei Serum-Magnesiumwerten bis 0,85 mmol/l möglich sind (25). Vor diesem Hintergrund erscheint die Verwendung des von der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. angegebenen Grenzwerts von 0,76 mmol/l in der vorliegenden Untersuchung gerechtfertigt.

■ Fragebogenscreening auf Magnesiummangel bei Schwangeren

Für 11 der abgefragten Items ergaben sich Unterschiede zwischen den Schwangeren mit und ohne Hypoma-

gnesiämie. Einige der deutlichsten Effekte fanden sich für die Variablen „Wenig positive Einstellung zu Vitamin- und Mineralstoffpräparaten“ (OR 6,50), „Magnesiumaufnahme unter 70% der empfohlenen Zufuhr (OR 6,10)“, „Rauchen“ (OR 4,30), „Wissen um die Folsäureprävention“ (OR 2,64) sowie „Folsäureeinnahme vor der Schwangerschaft“ (OR 2,23). Ausschlaggebend für diese Unterschiede könnte sein, dass die Probandinnen mit Magnesiummangel weniger auf ihren Gesundheitszustand und gesunde Ernährung achten und daher weniger Magnesium zuführen und auch keine Substitution mit Magnesiumpräparaten betreiben. Insgesamt wird bei diesen Teilnehmerinnen ein weniger ausgeprägtes Interesse an Gesundheits- und Ernährungsfragen vermutet. Epidemiologische Studien bestätigen zudem Rauchen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Hypomagnesiämie (26, 27).

Ein weiterer Zusammenhang zeigte sich für die Variable „Krankenhausaufenthalt“ (OR 3,00). Bestimmte Krankheiten und Arzneimittel können Magnesiummangelzustände verursachen (13); daher erscheint eine

höhere Morbidität der betroffenen Probandinnen als Erklärung plausibel. Daneben kommen die mit Krankenhausaufenthalt einhergehenden Stresssituationen als Ursache in Betracht, da Stress eine vermehrte Ausscheidung von Magnesium über den Urin zur Folge haben kann (3, 4, 5).

Höhere Chancen, einen Magnesiummangel aufzuweisen, zeigten sich auch bei Hyperemesis (OR 2,10) sowie mehreren unspezifischen Beschwerden (Kurzatmigkeit, Reizbarkeit, Übelkeit, Unruhe; OR zwischen 2,94 und 1,95). Diese gehören zu den möglichen Symptomen eines Magnesiummangels. Dagegen fanden sich für weitere Beschwerden, für die im Vorfeld ein Zusammenhang mit einer Hypomagnesiämie vermutet worden war (z. B. Muskelkrämpfe, Zittern), keine signifikanten Zusammenhänge. Möglicherweise ist dies der Größe der Studienpopulation geschuldet. Durch höhere Fallzahlen ließe sich die Größe der Konfidenzintervalle verringern, so dass sich mehr statistisch signifikant unterschiedliche Variablen zwischen den Studiengruppen mit und ohne Hypomagnesiämie ergäben.

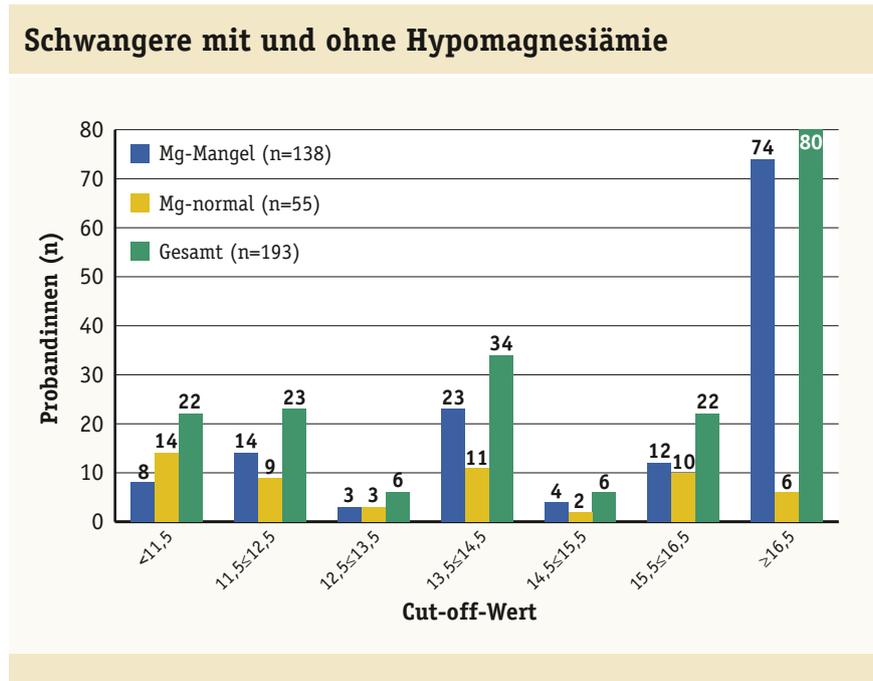


Abb. 2: Verteilung der Fragebogenscorewerte für Schwangere mit und ohne Hypomagnesiämie

Auf folgende anamnestische Hinweise sollten Sie achten:

Allgemeine Anamnese	Vor- und Begleiterkrankungen	Medikamente
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ernährung: Diät, Fasten ■ Magnesiumarme Lebensmittel ■ Körperliche Aktivität mit starkem Schwitzen ■ Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Malabsorptionssyndrome ■ Angeborene Störung der Mg-Resorption ■ Alkoholismus ■ Schlecht eingestellter Diabetes mellitus ■ Nierenerkrankungen ■ Über- und Unterfunktion der Nebenschilddrüsen ■ Hyperaldosteronismus 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diuretika (Schleifendiuretika, Thiazide) ■ Laxantien ■ Protonenpumpenhemmer ■ Aminoglykoside ■ Immunsuppressiva ■ Cisplatin

Auswahl nach (14)

Tab. 4: Anamnestische Hinweise auf einen Magnesiummangel

Die Berechnungen für den Cut-off-Wert ergaben für höhere Werte eine geringere Sensitivität (mehr falsch positive Befunde), aber eine höhere Spezifität (weniger falsch negative Befunde). Sensitivität und Spezifität können jedoch nicht gleichzeitig optimiert werden. Beim gewählten Cut-off-Wert von $\geq 16,5$ zeigt sich mit 54 % zwar eine geringe Sensitivität, mit 89 % jedoch eine zufriedenstellende Spezifität. Aus den berechneten Likelihood Ratios ist zudem ersichtlich, dass ein positives Testergebnis einen Magnesiummangel sehr verlässlich anzeigt (Wahrscheinlichkeit eines Magnesiummangels bei positivem Testergebnis um den Faktor 4,92 höher). Ein negatives Ergebnis ist jedoch nur in etwa der Hälfte der Fälle richtig. Basierend auf der hohen Prävalenz des Magnesiummangels bei Schwangeren ist bei den gegebenen Testeigenschaften der positive Prädiktionswert sehr hoch, d.h. bei hohen Scorewerten des Tests ist ein tatsächlicher Mangel sehr wahrscheinlich. Bei niedrigen Werten ist der Test dagegen nicht ausreichend trennscharf, so dass hier eine Serum-Magnesiumdiagnostik weiterhin erforderlich bzw. empfehlenswert ist (s. Abb. 2 s. S. 547).

Angesichts dieser Ergebnisse besteht mit dem vorliegenden Fragebogenscreening in der Diagnostik eines Magnesiummangels bei Schwangeren

eine akzeptable und hilfreiche Ergänzung zur Messung des Serum-Magnesiumspiegels. Wünschenswert und notwendig wäre eine Bestätigung und Differenzierung der Ergebnisse durch höhere Fallzahlen, um so die Trennschärfe und damit die Testqualität zu verbessern. Interessant wären zudem die Ergebnisse, wenn auch Probandinnen mit laborchemisch unauffälligen, aber grenzwertig niedrigen Serum-Magnesiumwerten in die Analyse miteinbezogen würden.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Für die Routinediagnostik in der ärztlichen Praxis steht als Laborparameter bisher nur die Messung des Magnesiums im Serum oder Plasma zur Verfügung. Das Fehlen konsentrierter Grenzwerte für eine Hypomagnesiämie bedeutet jedoch, dass Magnesiummangelzustände häufig nicht erkannt werden. Daher sollte die Bestimmung der Magnesiumkonzentration im Serum lediglich eine ergänzende Maßnahme darstellen; die Diagnostik eines Magnesiummangels sollte sich dagegen primär auf Anamnese (Tab. 4) und klinische Symptomatik (Tab. 1 s. S. 544) der Patienten stützen (14). Umso sinnvoller erscheint vor diesem Hintergrund die Verwendung eines Fragebogenscreenings, das durch Abfrage gesundheitsrelevanter Verhaltenswei-

sen, der Ernährungsweise und psychosozialer Beschwerden Risikofaktoren und Symptome eines Magnesiummangels und damit wesentliche anamnestische Hinweise bei Schwangeren abdeckt. Eine Magnesiumsupplementierung sollte selbstverständlich erfolgen, wenn anamnestisch ein Magnesiummangel vermutet werden muss oder bereits typische Mangelsymptome auftreten, zumal die orale Magnesiumzufuhr auch in der Schwangerschaft sicher, nebenwirkungsarm und kostengünstig ist (2).

Literatur bei den Autoren oder online unter www.frauenarzt.de

Für die Autoren



Dr. Wolf Kirschner
 FBE Forschung Beratung
 Evaluation GmbH
 c/o Charité Frauenklinik CVK
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin
wolf.kirschner@fb-e.de

Literatur

zum Beitrag „Anamnese gibt Hinweise auf erhöhtes Risiko für Magnesiummangel“, FRAUENARZT 7/2018

1. Baerlocher K. Prävention beim Kind durch Ernährung der Schwangeren und Stillenden? *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146(Suppl1): S73-S87
2. Spätling L, Classen HG, Kisters K, Lieb-scher U, Rylander R, Vierling W, von Ehr-lich B, Vormann J. Magnesiumsupple-mentation in der Schwangerschaft. *FRAUENARZT* 2015; 56(10): 892-898
3. Galland L. Magnesium, Stress and Neuro-psychiatric Disorders. *Magnes Trace Elem* 1992; 10: 287-301
4. Ising H. Lärmstress, Elektrolytverände-rungen und Gesundheitsrisiken. *Vita Min Spur* 1988; 3(1): 32-39
5. Ising H. Wechselwirkungen zwischen Lärmstress und Magnesiumstoffwechsel. *Mag Bull* 1981; 3(1): 65-69
6. Zhang Z, Yuan E, Liu J, Lou X, Jia L, Li X, Zhang L. Gestational age-specific refe-rence intervals for blood copper, zinc, calcium, magnesium, iron, lead and cad-mium during normal pregnancy. *Clin Bio-chem* 2013; 46(9): 777-780
7. Max-Rubner-Institut, Bundesforschungs-institut für Ernährung und Lebensmittel. Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbe-richt, Teil 2. 2008; 260
8. Enaruna NO, Ande ABA, Okpere EE. Clini-cal significance of low serum magnesium in pregnant women attending the Uni-versity of Benin Teaching Hospital. *Niger J Clin Pract* 2013; 16(4): 448-453
9. Kurzel RB. Serum magnesium levels in pregnancy and preterm labor. *Am J Peri-nat* 1991; 8(2): 119-127
10. Schimatschek HF, Classen HG. Epide-miological Studies on the Frequency of Hypomagnesemia and Hypocalcemia in Children with Functional Disorders and Neurasthenia. *Mag Bull* 1993; 15(3): 85-104
11. Resnick LM, Barbagallo M, Bardicef M, Bardicef O, Sorokin Y, Evelhoch J, Damin-guez LJ, Mason BA, Cotton DB. Cellular-free magnesium depletion in brain and muscle of normal and preeclamptic pregnancy: a nuclear magnetic resonance spectroscopic study *Hypertension* 2004; 44(3): 322-326
12. Kreepala C, Kitporntheranunt M, Sangwi-pasnapaporn W, Rungsriphananon W, Wat-tanavaekin K. Assessment of preeclampsia risk by use of serum ionized magnesium-based equation. *Ren Fail* 2018; 40(1): 99-106
13. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesi-um in prevention and therapy. *Nutrients* 2015; 7(9): 8199-8226
14. Spätling L, Classen HG, Külpmann WR, Manz F, Rob PM, Schimatschek HF, Vier-ling W, Vormann J, Weigert A, Wink K. Kardiovaskuläres Risiko korreliert mit Serummagnesium. Empfehlungen zur Diagnostik des Magnesiummangels. *MMW FortschrMed* 2000; 142(20): 49-53
15. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24(2): 47-66
16. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatrica* 2007; 96(5): 644-647
17. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res* 2001; 14(4): 283-290
18. Heuer T. Magnesiumstatus nicht-schwangerer und schwangerer Frauen mit verschiedenen Ernährungsweisen. Disser-tation, Justus-Liebig-Universität Gießen, 2007
19. Tabrizi FM, Pakdel FG. Serum Level of Some Minerals during Three Trimesters of Pregnancy in Iranian Women and Their Newborns: A Longitudinal Study. *Ind J Clin Biochem* 2014; 29(2): 174-180
20. Pathak P, Kapil U, Kapoor SK, Saxena R, Kumar A, Gupta N, Dwivedi SN, Singh R, Singh P. Prevalence of multiple micro-nutrient deficiencies amongst pregnant women in a rural area of Haryana. *Indian J Pediatr* 2004; (71)11: 1007-1014
21. Dubois L, Diasparra M, Bedard B, Colapin-to CK et al. Adequacy of nutritional intake from food and supplements in a cohort of pregnant women in Québec, Canada: the 3D Cohort Study (Design, Develop, Discover). *Am J Clin Nutr* 2017; 106(2): 541-548
22. Moran VH. A systematic review of dietary assessments of pregnant adolescents in industrialised countries. *Br J Nutr* 2007; 97: 411-425
23. Turner RE, Langkamp-Henken B, Littell RC, Lukowski MJ, Suarez MF. Comparing nutrient intake from food to the estima-ted average requirements shows middle-to upper-income pregnant women lack iron and possibly magnesium. *J Am Diet* 2003; 103(4): 461-466
24. Ismail Y, Ismail AA, Ismail AAA. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(3): 323-327
25. Nielsen FH, Johnson LA. Data from Con-trolled Metabolic Ward Studies Provide Guidance for the Determination of Status Indicators and Dietary Requirements for Magnesium. *Biol Trace Elem Res* 2017; 177(1): 43-52
26. Ata MA, Shaikh SS, Iqbal T, Hina, Jamil D, Khan R, Qazi MB, Riwan T. Inverse Corre-lation between Serum C-Reactive Protein and Magnesium Levels in Smokers and Nonsmokers. *N Am J Med Sci* 2015; 7(6): 271-274
27. Khand F, Shaikh SS, Ata MA, Shaikh SS. Evaluation of the effect of smoking on complete blood counts, serum C-reactive protein and magnesium levels in healthy adult male smokers. *J Pak Med Assoc* 2015; 65(1): 59-61