

MAGNESIUM

- er der evidens for at bruge det i behandling af lækramper?

Forskningstræning, almen medicin, 2013-2014

Ida Møller Riis & Susanne Bjerre Lottrup

Indholdsfortegnelse

Forord	3
Magnesium – baggrund for hypotesen	4
Formål	7
Lægkræmper og restless legs – en definition	7
Litteratursøgning	9
Artikelgennemgang	10
Diskussion	12
Referenceliste	16

Forord

Som led i forskningstræning 2013-2014 i forbindelse med specialeuddannelsen i almen medicin, har vi valgt at undersøge, om der er evidens for at behandle lægkramper med magnesiumtilskud.

Vejleder: Professor Mogens Vestergaard, Institut for Almen Medicin, Aarhus Universitet

Susanne Bjerre Lottrup Ida Møller Riis

Magnesium – baggrund for hypotesen

Magnesium (Mg) er det fjerde-mest udbredte mineral i kroppen. Mg optages i tyndtarmen og serumkoncentrationen styres via udskillelse i nyrerne og absorption, primært i tyndtarmen. 60-65% findes i knoglerne og Mg er primært et intracellulært mineral. De højeste koncentrationer findes i hjerte- og hjerneceller, to organer med stor elektrisk aktivitet. Mg deltager i mere end 300 processer i kroppen, fordelt på 5 hovedområder: Enzymatisk aktivitet; 325 kendte enzymer er direkte Mg-afhængige. Energidannelse; magnesium-ATPase aktiverer ATP. Proteinsyntese; herunder dannelse af DNA og RNA. Nerveimpulser – Mg-mangel giver hyperexcitabilitet i den motoriske endeplade. Muskelcellekontraktion og –afslapning. (14)

Mg er en fysiologisk calciumblokker, idet det styrer calciumkanalernes aktivitet via Mg-ATPase. Mg har en koncentration 10000x større end calcium i cellen og tillader kun en bestemt mængde calcium at komme ind i cellen for derved at skabe en elektrisk impuls. Derefter hjælper det til at få calcium ud igen øjeblikkeligt, når impulsen er overstået. Hvis calcium ophobes i cellen, skabes der hyperexcitabilitet og calcification, og cellens funktion ødelægges. (15, s 13; 6, s 741 ff+743)

Koncentrationerne af calcium i de forskellige væv er nøje holdt i skak af Mg og parathyroideahormon. Hvis der ikke er nok Mg til at holde calcium ude af cellen (eller for stor mængde calcium i forhold til magnesium i kosten = i plasma) bliver cellen oversvømmet med calcium og vedholder excitationen = krampe. I en situation med magnesium mangel vil kroppen resorbere de store mineralkonglomerater fra knoglevæv bestående af bl.a. fosfor, calcium og magnesium. (15, side 20-21)

Det er desværre ikke muligt at finde studier som siger noget om incidensen af Mg-mangel, idet der ikke er nogen accepteret medicinsk standard for at måle total-indholdet af Mg i kroppen. Mindre end 1 % af kroppens total-indhold findes i blodet.

Serummagnesium kan være normal under intracellulær mangel og et lavt serumniveau indikerer oftest signifikant Mg-deficit. (6)

Mg findes i størst mængde i fødeemner som fuldkorn, nødder og grønne grøntsager (6, s 738).

Men hvorfor skulle Mg-mangel i det hele taget opstå?

Årsager til hypomagnesiæmi:

Nedsat Mg i diæt:

Får vi tilstrækkeligt i standardkost? Det er anslået at 20 % af den vestlige befolkning ikke når ADT af Mg iflg. opgørelse fra 1964 (6, s 738). Et lidt nyere estimat fra USA (1988-91) anslår at hele 75% af amerikanerne ikke får de anbefalede mængder (14). Magnesium bliver sværere og sværere at få nok af i en kost som bærer præg af høj grad af forarbejdning og faldende indhold i afgrøder (15). Det viste sig yderst vanskeligt at finde opgørelser over sidstnævnte herhjemme. Vi fandt en enkelt skrivelse som indikerede at niveauet af vitaminer og mineraler er faldet over den seneste tid. Eneste kildeangivelse var Novartis 1997. En kontakt til dette medicinalfirma var en blindgyde. Vi kontaktede derfor Fødevarerinstitutionen og fik tilsendt en større mængde rådata over Mg-indholdet i diverse fødevarer, målt med forskellige intervaller, oftest blot 2 gange. Det vil kræve avancerede statistiske metoder at analysere disse data, hvilket lå uden for

rammerne af dette projekt. Materialet viste dog i absolutte tal en tendens til faldende Mg-indhold, især i kornprodukter.

Årsager til faldende Mg-indhold:

- Raffinering af kornsorter
- Pesticider (chelation + ødelæggelse af jordens mikroorganismer)
- Kunstgødning (NPK)
- Udpint landbrugsjord
- Moderne dyrkningsmetoder (ex. uden rigtig jord)

Ovenstående er blot eksempler (15), og bidrager hver med en mindre del af den samlede problemstilling.

Øget udskillelse/nedsat absorption af Mg:

Adskillige medikamina kan forårsage Mg-mangel.

Mavesyre er essentiel for at Mg kan optages fra kosten. Mg er komplekst bundet og skal bruge syre for at spaltes til ion-form. Mange er i behandling med antacida af forskellig art, og der udskrives årligt ca. 350.000 recepter på syrehæmmende midler, i hht. DSAMs vejledning om dyspepsi-behandling.

Diuretika, både i form af thiazid og furosemid, øger udskillelse af Mg (6). Det samme gælder digitalis, insulin, cisplatin, blandt andre. (6,14,15)

Jerntilskud nedsætter absorption af magnesium. Fosfater (tilstede i sodavand og kødpålæg bl.a.) bindes til Mg og danner et uopløseligt kompleks, som ikke kan optages. Fluor binder sig til Mg og gør det ubrugeligt i kroppen. D-vitamin er nødvendigt for at kunne udnytte Mg i kroppen. B1-vitamin er co-faktor i transport af Mg over cellevæggen (obs. alkoholisme) (11, 15) Se desuden citat fra reference 15 i diskussionen.

Forskellige mere eller mindre patologiske tilstande som f.eks. korttarmssyndrom, malabsorption, Mg⁺⁺-fri IV-væsketerapi, alderdom, graviditet, dysreguleret diabetes, pancreatitis, alkoholisme, kronisk diarre o.a. kan skabe ubalance i optag og elimination. (6, 14)

Massive kraftanstrengelser, f.eks. sport på højt plan, maraton etc. øger behovet for Mg, primært pga. Mg-ATPasen. Stress øger behovet for Mg pga. adrenalinfrigivelse. Alle kropsfunktionerne, der aktiveres, kræver energi, som kræver Mg. (15)

Et studium i børneastma, hvor der blev målt Mg-niveau i plasma, leukocytter og urin, viste at under et astmaanfald steg se-Mg øjeblikkeligt mens indholdet i leukocytterne faldt kraftigt. Dette kan tolkes som at under akut sygdom/stress stiger Mg i serum, måske pga. behov for Mg som buffer pga. syreophobning. (15).

Mg-tilskud og anbefalet daglig tilførsel

Orale tilskud har lav biotilgængelighed, Mg-(hydr)oxider lavest. Bedre er –citrat og -carbonat. Endnu bedre optagelighed findes på bl.a. –taurat, men disse typer er for dyre at fremstille. Den hyppigste bivirkning er diarre; jo lavere biotilgængelighed, jo hyppigere. Eksempelvis er Magnesia et afføringsmiddel som består af magnesiumhydroxid. Peroral Mg bør optimalt set være lavet som slow-release for at nyrene ikke reagerer på den pludselige kraftige stigning i serum med at udskille majoriteten (6).

IV-Mg (sulfat) har den ulempe at den meget bratte stigning i plasma øger udskillelsen væsentligt i nyrene, anslået 50% af infusionen går tabt. (6)

En tredje mulighed er transdermal Mg-chlorid, som endnu ikke har vundet indpas i konventionelle behandlinger, men som har visse fordele, idet der ikke kan overdoseres, der kan gives store mængder og man undgår de gastro-intestinale bivirkninger (16)

Anbefalet daglig tilførsel (ADT) af Mg er fastsat ud fra en standard-person, vægt måske 60 kg? ADT er den mængde af et givent næringsstof som er nødvendigt for at undgå mangelsygdomme. ADT, (forudsat at man er rask, og optag og elimination er normal), afhænger af kropsvægt. ADT er ca. 6 mg/kg og anbefalingen herhjemme er 360 mg/døgn.

Symptomer på hypomagnesiæmi:

Disse er mange og kan være til stede i større eller mindre omfang, idet bl.a. dispositioner, komorbiditet og livsstil bestemmer symptombilledet.

Symptomer er bl.a. appetittab, kvalme, udmattelse, svaghedsfølelse, følelsesløshed, muskelspasmer og –kramper, neurologiske kramper, personlighedsændringer, kardielle arrytmier og koronare spasmer. Ved svær hypomagnesiæmi ses ofte hypocalcæmi og hypokaliæmi, som fremstår behandlingsrefraktær. (6, 14)

Angst, astma, obstipation, depression, manglende afgiftning, diabetes, træthed, iskæmisk hjertesygdom, hypertension, hypoglykæmi, søvnløshed, migræne, nerveledningsforstyrrelser, svimmelhed, PMS, dysmenorrhe, præ- og eklampsi, og osteoporose er blandt de større problemstillinger, hvor Mg-mangel kan spille en rolle. (14, 15)

Grundlaget for vores hypotese

Mg er blevet brugt gennem mange år som et i det væsentligste ugiftigt middel mod bl.a. lægkramper. Det er f. eks. nævnt i den svenske udgave af Allmän Medicin. (5)

Susanne har brugt Mg-tilskud til en større gruppe patienter i almen praksis med i overvejende grad god effekt, oftest patienter med bevægeapparatsproblemer, men også ellers raske patienter med klage over restless legs eller lægkramper. Vi fik derfor tanken, om vi ville kunne finde evidens på at benytte Mg mod lægkramper, mhp. at have videnskaben i ryggen ved anbefaling af et sådant tilskud.

I litteraturen er lægkramper og restless legs beskrevet som værende to forskellige lidelser, se definitionsafsnittet. Mg er som omtalt styrende for både muskelcellekontraktion og -afslapning og nerveimpulsstyring, og muskelkramper og –sitren er beskrevet ved Mg-mangel. Måske de to begreber er to sider af samme sag?

Formål

Formålet med opgaven er at finde ud af, om der i litteraturen er grundlag for en generel anbefaling af magnesiumtilskud i behandlingen af lægkramper i almen praksis.

Lægkramper og restless legs – en definition

Lægkramper

Definition

Lægkramper defineres som pludseligt indsættende, ofte stærkt smertefulde, sammentrækninger i lægmuskulaturen, som optræder under længere periode med hvile, typisk om natten(1). Lægkramper blev første gang beskrevet i 1961 som ”pludselig tonisk eller klonisk ufrivillig og smertefuld kontraktion af m. gastrocnemius”(2). Mange, ca. 1 ud af 4, har samtidig rastløse ben (3), som adskiller sig fra lægkramper, idet tilstanden ikke er forbundet med smerte, blot ubehag. (2)

Forekomst

Natlige lægkramper er en hyppig lidelse, som ses ofte i almen praksis. 50-60% af den voksne befolkning oplever natlige lægkramper, ca. 7 % af børn. Lidelsen er mere hyppig hos kvinder, især gravide, og forekommer med stigende hyppighed i den ældre befolkning. Ca. 20 % af patienter med lægkramper er dagligt generet i en grad, som medfører lægebesøg (4).

Klinisk billede

Som nævnt er der tale om smertefuld og ufrivillig kontraktion af lægmuskulaturen, men også fodens og lårets muskulatur kan være involveret. Muskelkramperne kan være isometriske eller forårsage bevægelse som f.eks. kraftig plantarfleksion af foden. I gennemsnit varer en episode 9 minutter og kan efterfølges af flere efterfølgende episoder samt vedvarende smerte. Tilstanden medfører ofte søvnforstyrrelser (4).

Ætiologi

Man kender ikke den præcise årsag til lægkramper, og tilstanden benævnes ofte som idiopatisk. Det er foreslået at åreknuder, venøs insufficiens, B12/folatmangel, diabetes, elektrolytforstyrrelser (calcium, natrium, magnesium, kalium), iskias, uvant fysisk anstrengelse (5), polyneuropati, lumbal diskusprolaps, artrit urica, graviditet, venøs og arteriel insufficiens og hypothyreose disponerer til tilstanden (3). Nogle gange er ren muskeltivhed årsag. Nerveskade eller dysfunktion er foreslået som en årsag, da lægkramper ofte ses ved neurologiske tilstande, såsom Parkinsons sygdom. Mange lægemidler er associeret med lægkramper, f.eks. thiazider, calciumblokkere, intravenøs jern-sukrose, raloxifen (Evista), naproxen og teriparatide (Forsteo)(4).

Patofysiologi

Elektromyografiske studier tyder på, at lægkramper begynder i de lavere motorneuroner med hyperaktive, højfrekvente nerveudladninger (4). Den eksakte patogenese ved tetani og neuromuskulær irritabilitet er dog ukendt men kan hænge sammen med Mg og Ca's interaktion i det neuromuskulære apparat. Eksperimentel magnesiummangel hos mennesker forårsager neuromuskulær irritabilitet såsom tremor, fascikulationer, tetani og muskelkramper. (6)

Behandling

Ved anfald anbefales at muskulaturen strækkes og masseres før sengetid, evt. støttestrømpe ved gener i dagtid. Anbefalede lægemidler er levodopa (ved tilfældigt besvær) eller dopaminstimulatorer (ved mere kontinuerligt besvær). Kinin er et præparat, som tidligere blev brugt, men som ikke er indikeret længere pga. potentielle bivirkninger og manglende dokumentation. Man kan bruge benzodiazepiner som muskelafslappende med risiko for tilvænning. Nogle får hjælp af magnesiumtilskud, calciumkanalblokkere, eller vitamin B12 (7) (3).

Restless legs syndrome (uroelige ben)

Er en tilstand som kan ses samtidig med lægkramper og som derfor ofte forveksles med denne. Det er dog vigtigt, ifølge litteraturen, at skelne mellem de to tilstande da der er tale om to forskellige sygdomme men forskellig behandling.

Restless legs syndrome er en neurologisk sygdom, som er karakteriseret ved:

1. Bevægetrang ledsaget eller udløst af ubehagelige sensoriske oplevelser i ekstremiteterne
2. Symptomerne begynder eller forværres af inaktivitet
3. Symptomerne letter ved bevægelse
4. Symptomerne forværres om aftenen/natten

Der er intet krav om søvnforstyrrelse, men dette ses ofte (8). Restless legs syndrome inkluderer ikke smerte (2) eller muskelkontraktioner men i stedet en uimodståelig trang til at bevæge benene (9). På trods af disse forskelle viser det sig ofte at være svært at skelne disse to tilstande fra hinanden.

Litteratursøgning

Vores søgning blev foretaget vha. Pubmed, hvor vi benyttede søgeordene magnesium, restless legs og leg cramps i advanced search. Det stod hurtigt klart, at man i litteraturen skelnede mellem restless legs og leg cramps.

Vi søgte på magnesium og leg cramps og fik 29 hits, som omfattede flere baggrundsartikler og kliniske forsøg. Vi gennemlæste alle abstrakts og udvalgte 1) alle randomiserede kontrollerede undersøgelser (referencerne nr. 1, nr. 4 og nr. 5), 2) 2 baggrundsartikler (nr. 7 og nr. 8). Vi gennemgik referencernes referencelister manuelt. Herved identificerede vi yderligere 2 artikler (nr. 2, 3 og 6).

Det stod hurtigt klart, at mange havde brugt hinandens undersøgelser til at referere til, og derfor var udvalget ikke stort. Vi måtte derfor ty til at bruge undersøgelser på gravide med lægkramper, ellers ville materialet blive for småt.

Vi har valgt at tage udgangspunkt i 5 undersøgelser, samt enkelte baggrundsartikler og reviews. Herudover en "grundbog" i magnesium, skrevet af en amerikansk læge.

Artikeltabel

Årstal:	Navn:	Design:	Resultater:	Diskussion/Problemer:
2010	Garrison et al. The Effect of Magnesium Infusion on Rest Cramps.	Dobbelt blindet, placebokontrolleret randomiseret undersøgelse Inklusionskriterier: ældre voksne som kunne føre dagbog over kramper og generelt ikke havde andre konkurrerende lidelser. Eksklusionskriterier: brede og omfattede generelt andre medicinske og kirurgiske lidelser.	IV Mg ændrede ikke frekvensen af lægkramper hos en gruppe ældre mennesker. Graden af Mg-optagelse korrelerede ikke med behandlingsresultatet.	46 personer med 22 i hver gruppe. Givet 5 gram magnesium-sulfat iv. over 4 timer i 5 døgn. Placebo ukendt.
2006	Nygaard et al. Does oral magnesium substitution relieve pregnancy-induced leg cramps?	Dobbelt blindet randomiseret kontrolleret undersøgelse Inklusionskriterier: Gravide med lægkramper mindst 2 om ugen og uden grav. komplikationer eller andre konkurrerende medicinske lidelser. Eksklusionskriterier: tvillingegraviditet, ødemer, præeklampsi og magnesiumtilskud ud over forsøget.	Ingen signifikant effekt på frekvens eller intensitet af lægkramper hos de gravide.	38 pers. deltog 120 + 240 mg Mg oralt dagligt i 14 dage. Placebo ukendt. Bivirkninger samme i placebo-grp.
2001	Roffe et al. Randomised, crossover, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic..	Randomiseret, krydset, dobbeltblindet, placebokontrolleret. Inklusionskriterier: voksne > 18 år, stabilt krampemønster, to eller flere lægkramper per uge i tre mdr. Eksklusionskriterier: brede, omfattede generelt andre konkurrerende medicinske, psykiatriske og kirurgiske lidelser.	Færre lægkramper med magnesium end med placebo, men forskel ikke signifikant. Stærk periodeeffekt med færre kramper i den første fase, uanset given behandling.	47 deltagere fuldførte forsøget. 300 mg Mg oralt givet én gang i døgnet. Spørgeskema 3 mdr. efter afsluttet forsøg.

1999	Frusso et al. Magnesium for the Treatment of Nocturnal Leg Cramps, A Crossover Randomised Trial	Krydset, randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret undersøgelse Inklusionskriterier: Mænd og kvinder ældre end 18 år med 6 eller flere kramper i forudgående måned og samme antal kramper i den 4 uger wash-out periode med placebo. Eksklusionskriterierne var brede og omfattede generelt andre konkurrerende lidelser.	Ingen signifikant forskel mellem Mg og placebo i nogen af de evaluerede udfald. Observeret signifikant periode-effekt bias: samtlige patienter fik det bedre med tiden, uanset behandling.	42 patienter gennemførte forsøget. Peroralt 900 mg magnesium citrat givet en gang morgen og to gange aften.
1995	Dahle et al. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps	Prospektivt, dobbeltblindet, randomiseret undersøgelse. Inklusionskriterier: Gravide raske kvinder med graviditetsrelaterede lækkræmper. Eksklusionskriterier: grav.komplikationer eller medicinske konkurrerende lidelser.	Oralt givet magnesium mindskede signifikant gener fra lækkræmper hos gravide sammenlignet med placebo.	73 gravide kvinder med lækkræmper. Oral Mg 5 mmol (=120 mg) x 2. Forskel fra andre studier: flere fik multivitamin tilskud, både forud og under forsøget.

Diskussion

Hovedfundene

Ud af 5 undersøgelser var der en som viste signifikant effekt af Mg-tilskud på lækramper (Dahle, 11). Dette studie var prospektivt randomiseret dobbeltblindt og omfattede raske gravide.

I de øvrige 4 studier viste hovedanalyserne ingen signifikant forskelle.

Heraf skal nævnes følgende:

I et enkelt crossover-studie på raske voksne sås en signifikant periode-effekt som blev tolket som enten naturlig variation af symptomer, regression til middelværdi eller sand placebo-effekt. (Frusso, 12)

Et andet crossover-studie viste en tendens til færre kramper med magnesium ud fra selvrapportering med dagbogsførelse, men ikke signifikant (Roffe, 13). Her sås dog signifikant bedre effekt af Mg ud fra subjektiv oplevelse. Desuden sås ved 3 mdrs. opfølgning at 78% oplevede subjektiv bedring i kramperne, men dette, finder forfatterne, er usandsynligt at skulle kunne tilskrives Mg, idet den mængde som blev givet i forsøget, var for lille til at kunne indvirke på total krops-Mg.

Styrker og svagheder ved vores arbejde.

Vi har udvalgt 5 artikler ud fra kvalitet, dvs. helst randomiserede dobbeltblinde undersøgelser. Vi fandt sent i forløbet en Cochrane-undersøgelse, hvor abstractet ikke var tilgængeligt og den kunne vi have opsøgt. Tiden har ikke tilladt at vi er gået helt i dybden med detaljer, f. eks. har vi ved fund af interessante delkonklusioner fravalgt yderligere research. Vi kunne have sat os endnu grundigere ind i baggrundsartiklerne. En svaghed ved vores studie er også, at det er begrænset hvad der findes af nyere viden på området.

Styrker: Vi synes at vi har sat os grundigt ind i biokemisk og fysiologisk baggrundsviden, hvilket har skærpet det kritiske blik på artiklerne. Desuden kan vi bedre forstå relevansen og behovet i almen praksis.

Gennemgang af artikler mhp. bias og confounding

Informationsbias

Informationsbias betyder en systematisk over-eller undervurdering af et estimat på grund af informationsproblemer(10). Der kan være tale om rapporterings- eller recallbias, som betyder, at deltagerne bevidst eller ubevidst undlader at nævne forhold, som kan bevirke at de inkluderes eller ekskluderes fejlagtigt i undersøgelsen, eller gennem undersøgelsens forløb ikke oplyser om forhold, der kan have betydning for udfaldet.

I 4 ud af 5 undersøgelser blev der ført dagbog samt gennemført interviews, og i et enkelt blot interview. Dagbogsførelse kan give informationsbias, idet der kan være individuelle forskelle i graden af rapportering, desuden findes formentlig en subjektivitet i forhold til sværhedsgrad af kramperne på en smerteskala fra 1-10 og en varighedsskala fra 1-5. En rapporteringsbias kan være samtidigt indtag af andet kosttilskud, hvilket ikke nævnes i eksklusionskriterier i 3 af undersøgelseerne. I vores undersøgelser ophæves bias dog af studiedesignet, og giver således kun anledning til informationsproblemer.

I 2 studier blev der gennemført interviews efter endt behandling. Der kan være recall-bias idet det kan være svært at huske, hvordan man havde det ved forsøgets start.

I begge de nævnte tilfælde er det ikke muligt at vurdere om det giver over- eller underestimering af effekten.

Imidlertid er alle undersøgelser dobbeltblindede og randomiserede, hvilket tjener til formål at minimere bias. Vi kan derfor ikke finde en systematisk skævvridning af resultatet. Studierne er imidlertid så små, at forskelle mellem de to grupper, som der ikke er taget højde for i eksklusionskriterierne, kan blive betydelige ved ulige fordeling i grupperne.

Selektionsbias

Selektionsbias betyder en systematisk over-eller undervurdering af sammenhæng på grund af selektionsproblemer(10). Der kan være forskelle i de udvalgte karakteristika, hvilket giver en risiko for, at dem man gerne vil undersøge, ikke kommer med i undersøgelsen pga. dens udformning eller indgangsvinkel. Man kan derfor risikere at undersøgelsespopulationen/stikprøven ikke er repræsentativ for den population, som man ønsker at undersøge.

I randomiserede kontrollerede undersøgelser vil skævheder i udvælgelsen ikke føre til selektionsbias som sådan, idet deltagerne fordeles tilfældigt. Det giver til gengæld problemer med generaliseringen efterfølgende.

Dette er for eksempel tilfældet i Frusso (12), hvor praktiserende læger henviser patienten til forsøget. Der kan være forskelle i hvordan hver enkelt læge visiterer til forsøget, om de har forud indfattede meninger om, hvorvidt patienten har ressourcer/tid/lyst til at deltage og måske undlader at spørge. De kan også glemme at spørge, hvis patienten har andre klager i konsultationen.

Dahle, et al (11): Kvinderne blev rekrutteret til undersøgelsen, hvis de selv klagede over lægkramper spontant; de blev ikke spurgt. Det kan give en forskel i stikprøven i forhold til baggrundsbefolkningen. Man kunne forestille sig at kvinderne, som ikke klagede, måske ville score anderledes på en VAS-skala og på den måde kunne påvirke outcome.

I 2 andre studier skete rekrutteringen gennem annoncering i lokalavis, busstoppested, apotek og venteværelse. Her kan man forestille sig at der fraselekteres personer med få ressourcer, etc.

Selektionsbias efter randomiseringen er gennemført, opstår pga. bortfald. I vores undersøgelser har der været små bortfald, men de kan være af betydning set i lyset af studierne størrelse. Bortfaldene ser tilfældige ud, uden åbenlys kausal sammenhæng med forskelle i behandling.

Confounding

Confounding betyder forveksling, sammenblanding. F.eks. hvis to eksponeringer begge kan være årsag til en sygdom, og hvis de er indbyrdes associeret, kan der ske en forveksling, f.eks. ved at den ene eksponering fejlagtigt tilskrives hele den kausale effekt(10).

2 af studierne er crossover-design, hvor forsøgspersonerne er deres egne kontroller. De er derfor fuldt sammenlignelige. Der er principielt en risiko for at forsøgspersonerne i de forskellige behandlingsperioder har haft forskellig livsførelse (motion eller kost), men sandsynligheden for at dette har påvirket resultatet vurderes at være minimal.

I alle studier foreligger der god matchning mht. basale karakteristika for forsøgspersoner og kontroller, hvilket minimerer risiko for confounding.

I det hele taget er risiko for confounding minimal, når studierne er randomiserede. Igen kan de små behandlingsgrupper give et hypotetisk problem, idet en enkelt betydende confounder, som f. eks. motion, som var skævt fordelt ville kunne give falske resultater. I 2 studier er der oplyst indtag af multivitamintilskud, men uden oplysning om fordeling i grupperne. Dette ville kunne give falske resultater i tilfælde af skæv fordeling. Idet disse overvejelser er hypotetiske, kan vi ikke vurdere til hvilken side, det trækker resultatet. Se diskussion.

Diskussion af resultater

Populationsstørrelse

Et gennemgående problem i undersøgelserne er de meget små populationer, (Nygaard 38 pers., Roffe 46, Garrison 46, Dahle 73, Frusso 45). Stort set alt kan tilskrives tilfældigheder, set med statistiske briller.

Vitaminsynergisme

“Magnesium is extremely important for the metabolism of calcium, potassium, phosphorus, zinc, copper, iron, sodium, lead, cadmium, hydrochloric acid, acetylcholine, and nitric oxide, as well as for the activation of vitamin B1 and therefore for a wide spectrum of crucial body functions. A shift in any one of these nutrients has an impact on magnesium levels and vice versa. The interwoven nature of the body's components makes it so difficult to isolate one substance to scientifically “prove” what it can do. Magnesium cannot be taken out of context either in a research setting or in your body.” (15, s. 252)

Dahle et al har i deres diskussion et større afsnit omkring magnesiums synergisme med vitaminer og spormineraler, hvor det fremgår at interaktionen mellem disse har betydning for graden af Mg-mangel-symptomer. Det er ikke muligt at se på Mg-mangel isoleret. (11)

Begge studier på gravide havde et samtidigt indtag af multivitaminpræparat. I Nygaard et al. er der vitaminindtag, som er beskrevet ligeligt fordelt, hvilket umiddelbart modsiger vores hypotese om vitaminsynergisme som årsag til signifikant effekt i Dahles studium.

Varighed og dosering

Nygaards design er 1 tablet 360 mg dgl. i 2 uger. Dahle behandler med samme mængde men som 2 daglige doser (1+2) og i 3 uger. Roffe et al behandler i deres crossover studie med 300 mg dagligt som 1 dosis men i 4 uger. Frusso et al gav 900 mg x 2 i 4 uger.

Vi ved fra al-Ghamdi, et al (6) at magnesium optages bedre, hvis det gives flere gange dagligt, idet en stor enkeltdosis får se-Mg til at stige hurtigt og derfor øges udskillelsen. Dette kan være en forklaring i studiet med IV magnesiumsulfat. (1) Nettooptag bliver derfor mindre. I diskussionen i Roffe et al nævnes også, at de måske kunne have både forlænget tiden og øget dosis. Det var også her, hvor der sås fald i krampefrekvens selv efter wash-out og placebo i op til 4 uger efter ophør af Mg-indtag. De forklarer dette med indstilling af equilibrium mellem knoglevæv, intracellulært og i serum. Dette understøttes også af al-Ghamdi (6). Man kan derfor forestille sig at mængden bør være et sted imellem 360 mg og 1800 mg dagligt, fordelt på flere doser og over længere tid.

Restless legs vs leg cramps – eller er det to sider af samme sag? Dahle sætter en knap så stringent skelnen mellem disse to tilstande som Nygaard gør, og dette fremhæver Nygaard selv i deres diskussion som en eventuel årsag til manglende signifikans hos dem. Man kunne forestille sig at det repræsenterer forskelle i individuelle personers krampetærskel.

Placebo-indholdet er ikke angivet i 4 ud af 5 undersøgelser, blot matchet på udseende og smag, og der er i et enkelt studie (2) angivet manglende forskel i de to grupper mht. bivirkninger. Hvad er placebo sammensat af? Kan det have indvirkning på resultatet?

Graviditetsgener

I graviditetsstudierne måtte man ikke have andre graviditetsgener, hvilket selekterer de personer fra som har f.eks. præeklamsi. Præeklamsi omfatter forhøjet blodtryk, ødemer, hovedpine bl.a. Alle de nævnte symptomer kan være udtryk for Mg-mangel. Til manifest eklamsi bruges intravenøs magnesiumsulfat som behandling (17). Det virker krampeløsende. At fravælge personer med disse gener kan underrepræsentere personer med Mg-mangel.

Valg af crossover studie er ikke velvalgt til vurdering af vitamin/mineral-effekt pga. muligt forsinket respons, carry-over effekt. Fordelen ved crossover-studier generelt er at illustrere hurtig respons af et givent stof, og med formodet langsom indstilling af Mg's equilibrium og adaptive ændringer i kroppen kan dette underestimere effekten.

I Frusso crossover studiet blev resultaterne gjort op efter forsøgets afslutning, der blev ikke rapporteret ændringer løbende over tid som hos Roffe. I sidstnævnte visualiseres resultaterne på graf og gøres derfor op over tid. Der er der også en 3 mdrs. opfølgning.

Perspektivering

Evidensen ud fra disse studier er således sparsom, idet blot et ud af 5 viser signifikans og det gælder gravide (11). Der ses dog i et enkelt studie en tendens til færre kramper (13). Der er således ikke videnskabelige holdepunkter for at bruge magnesium mod lækkræmper.

Som nævnt ovenfor er studierne meget små og deltagerne ikke fuldt repræsentative for gennemsnitspatienten i almen praksis. Forsøgspersonerne er alle raske, og er, for at kunne sammenlignes, blevet bedre undersøgt og udspurgt, end det nås på en almindelig konsultationstid.

Der vil kræves større studier for at kunne belyse Mg's effekt på lækkræmper for at minimere tilfældigheder og for at opnå stærkere evidens. Statistik på så små tal som i de allerede foretagne studier vil være usikker. Det er dog lidet sandsynligt at sådanne forsøg gennemføres, idet der ikke er økonomiske gevinster i sigte for en eventuel producent. Magnesium er billigt og ikke muligt at tage patent på. Måske hvis man finder en formulering som er ny og effektiv mht. optagelighed, og eventuelt i kombination med et bredt og optageligt multivitamin-og mineralpræparat?

Magnesium er desuden et ugiftigt præparat i relevante doser (undtagen for svært nyreinsufficente), sammenlignet med kinin og sifrol, som af mange skrives ud uden at have den store effekt.

Således kan vi konkludere, at der ikke er lægevidenskabelig evidens for at behandle lækkræmper med magnesium i almen praksis.

Referenceliste

1. Garrison SR, Birmingham CL, Koehler BE, McCollom RA, Khan KM. The effect of magnesium infusion on rest cramps: randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66(6):661-666
2. Nygaard I H, Valby A, Pethick S V, Bøhmer T, Does oral magnesium substitution relieve pregnancy-induced leg cramps? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 141 (2008) 23-26
3. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/soeg/?action=LHSearch&searchArea=LH&searchType=2&searchTerm=l%C3%A6gkramper>
4. Richard E. Allen, MD, and Karl A. Kirby, MD. Nocturnal Leg Cramps. The American Family Physician Web site at www.aafp.org/afp
5. Steinar Hunskår Red.) *Allmän Medicin*, svensk udgave 2007 side 420
6. al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:737-752.
7. *Praktisk medicin*, 2013, Medicinsk opslagsværk for sundhedsprofessionelle, side 94
8. *Praktisk medicin*, 2013, Medicinsk opslagsværk for sundhedsprofessionelle, side 635
9. <https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-a-aa/hjerne-og-nerver/sygdomme/ovrigesygdomme/rastloese-ben/>
10. Svend Juul, *Epidemiologi og evidens*, Munksgaard, 2. udgave, side 278, 281, 286
11. Dahle, et al: The effect of Oral Magnesium on Pregnancy-induced Leg Cramps, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* – vol. 173, Issue 1 (July 1995)
12. Frusso, et al. : Magnesium for the Treatment of Nocturnal Leg Cramps – a cross-over randomized trial. *The Journal of Family Practice*, vol. 48, No. 11 (Nov) 1999
13. Roffe, et al.: Randomised, Cross-over, Placebo Controlled Trial of Magnesium Citrate in the Treatment of Chronic Persistent Leg Cramps. *Med Sci Monit*, 2002; 8(5): CR326-330
14. Guerrero, et al: Therapeutic Uses of Magnesium. *American Family Physician*, July 15, 2009
15. Carolyn Dean, M.D., N.D., *The Magnesium Miracle*, Ballantine Books 2007
16. Marc Sircus, OMD, *Transdermal Magnesium Therapy*, iUniverse, 2011
17. *Lægehåndbogen på nettet (præeklamps)*