

# مقایسه اثر ویتامین E با دارو نماد در درمان گرفتگی عضلات پا حین حاملگی

نویسندگان:

دکتر مژگان مختاری\*

استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

دکتر مینو یغمایی

استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

مهدی محمدی

مرئی گروه اپیدمیولوژی و آمار میانی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

## The Comparison of Therapeutic Effect of Vitamin E on Leg Cramps During Pregnancy.

### Abstract:

#### Back ground:

Muscle cramp is painful, unusual and local contraction of a muscle or part of it. 5-30 % of women complain from leg cramps during pregnancy. The goal of this research was inspection of therapeutic effect of vitamin E on leg cramps during pregnancy.

#### Materials and Methods:

In this prospective double blind clinical study 80 pregnant women who had leg cramps during pregnancy were inspected for frequency, intensity and time of cramps. Then they were coincidentally given a box of 28 capsules, which contained 400 mg vitamin E, or a box of capsules which contained starch. They were advised to take one capsule daily for four weeks. Then the patients were assessed for frequency and intensity of cramps.

#### Results:

After completing the treatment frequency and intensity of the cramps were significantly lower in case group ( $p=0/003$ ,  $p=0/001$ ). There was a significant difference between two groups in evaluation of treatment ( $p= 0/012$ ). There was no side effect seen with drug or placebo.

Conclusion: It seems prescription of vitamin E is more effective than placebo in decreasing frequency and intensity of leg cramps during pregnancy.

#### Key words:

Vitamin E, Leg cramp, Pregnancy

آدرس مکاتبه:

\* زاهدان- صندوق پستی ۹۸۱۶۵-۱۸۵-۹۸۱۶۵-۳-۴-۳۲۲-۶۷۱-۳۲۲-۵۷۷۰-(۰۵۴۱)

حاملگی انجام دهیم.

#### مواد و روشها:

این مطالعه به شکل یک کار آزمایشی بالینی آینده نگر و دو سو کور طراحی شد. در این مطالعه ۸۰ زن مبتلا به گرفتگی عضلات پا مراجعه کننده به درمانگاه زایشگاه قدس زاهدان مورد بررسی قرار گرفتند. هیچکدام از این افراد دارای بیماری زمینه ای یا عارضه دیگری از حاملگی نبودند و از هیچ دارو یا مکمل دیگری به جز قرص فرسولفات در طی دوران بارداری استفاده نمی کردند.

ابتدا برای هر کدام از بیماران هدف از مطالعه توضیح داده شد و از آنها رضایت کتبی اخذ گردید. سپس از هر کدام از بیماران شرح حال کامل گرفته شد و معاینات بالینی معمول دوران حاملگی انجام شد.

یافته ها شامل سن، تعداد زایمان قبلی، طول مدت حاملگی اخیر، تورم ساق و مچ پا، مصرف فرسولفات و تعداد گرفتگی ها و شدت درد آنها در طی هفته اخیر در فرم اطلاعاتی درج گردید. برای اندازه گیری شدت درد یک خط کش ۱۰۰ میلیمتری به بیمار نشان داده و توضیح داده می شد که عدد صفر به منزله عدم وجود درد و عدد ۱۰۰ به منزله درد بسیار شدید است (visual analog scale) و از بیمار خواسته می شد که عددی را با توجه به درد خود از درد هنگام گرفتگی عضله روی آن انتخاب کند. در انتها به بیماران به صورت تصادفی آسان یک قوطی محتوی دارو یا دارونما داده می شد.

قوطیهای محتوی دارو حاوی ۲۸ کپسول صورتی که در هر کدام یک soft gel محتوی ۴۰۰ واحد بین المللی ویتامین E ساخت شرکت دارویی Vitamin world کشور آمریکا قرار داشت و قوطیهای محتوی دارونما حاوی ۲۸ کپسول همرنگ، هم شکل و هم وزن محتوی نشاسته بودند که توسط همکار طرح تهیه و کد گذاری شده بودند و لذا نه بیمار و نه پزشک از محتوای آن اطلاعی نداشتند (دو سو کور).

به بیماران گفته شد که هر شب قبل از خواب ۱ کپسول مصرف و چهار هفته بعد مجدداً مراجعه کنند.

در ویزیت دوم از بیمار در مورد تعداد گرفتگی عضلات و شدت آنها طی هفته آخر درمان، نظر کلی ایشان راجع به درمان و عوارض جانبی احتمالی سوال و بر اساس آنها ادامه فرمهای قبلی تکمیل شد.

نتایج حاصله بر اساس آزمونهای آماری t جفت برای متغیرهای کمی در هر گروه قبل و بعد از درمان، آزمون

مقدمه:

گرفتگی عضله، انقباض دردناک، غیرعادی و موضعی یک عضله یا قسمتی از یک عضله بوده که قابل لمس و گاهی قابل رویت می باشد.

محل معمول این انقباضات اندام تحتانی و شروع آنها ناگهانی است و مدت زمان کوتاهی، از چند ثانیه تا چند دقیقه طول می کشد (۲۰۱).

الکترومیوگرافی در طی یک حمله گرفتگی نشان دهنده الگویی مشابه با حالت حداکثر انقباض ارادی در یک عضله می باشد (۳).

گرفتگی عضله میتواند بوسیله برخی اختلالات متابولیک، تغییرات آب و الکترولیت و یا مصرف داروهای مانند مدرها، مسهل ها، بتا ۲ آگونیست ها، سایتمتیدین و فنوتیازین ها ایجاد شود و یا علت آن ناشناخته باشد (۴ و ۵).

ممکن است این حالت در افراد کاملاً طبیعی با افزایش سن و یا انجام فعالیت های ورزشی دیده شود (۶ و ۷). گاهی رفع علت زمینه ای تنها درمان مورد نیاز است (۵).

مطالعات مختلف اثر پیشگیری کننده سولفات کینین (۸ و ۷)، منیزیم (۹ و ۱۰) و ویتامین E (۱ و ۸ و ۱۱ و ۱۲) را نشان داده است.

بین ۵٪ تا بیشتر از ۳۰٪ از زنان حامله از گرفتگی عضلات پا در حین حاملگی شکایت دارند (۴ و ۱۳). گرفتگی اغلب در نیمه دوم حاملگی و در شب اتفاق می افتد (۱۴ و ۱۵).

میانگین سن و تعداد زایمان این افراد نسبت به افراد حامله طبیعی بالاتر بوده و ارتباطی بین وقوع گرفتگی عضله با عوارض حین حاملگی یا عواقب نامطلوب جنینی وجود ندارد (۱۶ و ۱۳).

از علل ناشایع گرفتگی عضله در حاملگی اورمی، هیپوتیروئیدسم، هیپوآدرنالیزم و کاهش حجم آب خارج سلولی میباشد ولی اغلب بدون هیچ علت زمینه ای قابل تشخیص رخ می دهد. درمان شامل ماساژ و کشش غیر فعال (passive stretching) عضلات درگیر می باشد (۳).

با توجه به مطالعات مختلفی که اثر ویتامین E را در پیشگیری از وقوع حملات گرفتگی عضلات پا در افراد غیر حامله نشان داده اند (۱ و ۸ و ۱۱ و ۱۲)، ارزان و بی خطر بودن مصرف ویتامین ها حین حاملگی (۱۷) و پذیرش خوب بیماران برای مصرف ویتامینها ما بر آن شدیم که مطالعه ای در مورد اثر درمانی ویتامین E روی گرفتگی عضلات پا در دوران

مجذور کای برای مقایسه متغیرهای کیفی دو گروه قبل از درمان و آزمون E برای مقایسه متغیرهای کمی دو گروه قبل و پس از درمان استفاده شد.

**نتایج:**

از ۴۰ نفر گروه دارو نما ۵ نفر (۱۲٫۵٪) بعلت عدم مراجعه و ۱ نفر بعلت عدم مصرف دارو) و از ۴۰ نفر گروه دارو E (۲ نفر بعلت عدم مراجعه و ۲ نفر بعلت عدم مصرف دارو) از مطالعه خارج شدند. جدول شماره ۱ نشان دهنده شاخصهای افراد دو گروه، قبل از شروع درمان و جدول شماره ۲ نشان دهنده تعداد وقوع گرفتگی عضلات پا قبل و بعد از تجویز دارو و دارو نما بر حسب تعداد بیماران میباشد. بررسیهای آماری نشان می دهد که دو گروه از نظر سن ( $P=0/854$ )، تعداد زایمان ( $P=0/866$ )، طول مدت حاملگی ( $P=0/893$ )، تورم ساق پا و مچ پا ( $P=0/222$ )، مصرف فرسولفات ( $P=0/710$ )، شدت درد گرفتگی عضلات پا قبیل از درمان ( $P=0/237$ ) و تعداد گرفتگی عضلات پا قبل از درمان ( $P=0/844$ ) تفاوت معنی داری با هم نداشتند و همسان انتخاب شده بودند (جدول شماره ۱)

بررسیهای آماری نتایج این مطالعه نشان می دهد که هم دارو نما ( $P<0/001$ ) و هم دارو ( $P<0/001$ ) اثر معنی داری روی کاهش شدت درد گرفتگی های عضلات پا حین حاملگی داشته اند.

البته کاهش شدت درد با مصرف دارو ( $21/39 \pm 27/92$ ) در مقایسه با دارو نما ( $17/67 \pm 13/71$ ) بطور معنی داری بیشتر بوده است. ( $P<0/003$ )

همچنین بررسیهای آماری نشان داد که هم دارو نما ( $P<0/001$ ) و هم دارو ( $P<0/001$ ) اثر معنی داری روی کاهش تعداد گرفتگی های عضلات پا حین حاملگی داشته اند.

البته کاهش تعداد گرفتگی ها با مصرف دارو ( $2/22 \pm 1/67$ ) در مقایسه با دارو نما ( $1/35 \pm 1$ ) بطور معنی داری بیشتر بوده است ( $P<0/001$ ) در جدول ۳ ارزیابی کلی بیمار از اثر درمانی دارو نما و دارو نشان داده شده است.

بررسی آماری دال بر وجود اختلاف معنی دار بین این دو گروه است ( $P<0/012$ ). در این مطالعه هیچگونه عارضه جانبی با مصرف دارو و دارو نما توسط بیماران گزارش نشد.

**بحث:**

با توجه به اینکه بین ۵٪ تا بیشتر از ۳۰٪ زنان حامله از گرفتگی عضلات پا در زمان حاملگی شکایت دارند (۱۳ و ۴) لذا یافتن راه حل مناسبی جهت درمان این عارضه ضروری به نظر می رسد.

یافته های این مطالعه نشان می دهد که ویتامین E روی کاهش شدت درد ( $P<0/001$ ) و تعداد گرفتگی های عضلات پا ( $P<0/001$ ) حین حاملگی موثر بوده و این تاثیر بیشتر از دارو نما می باشد ( $P<0/003$ ) ( $P<0/001$ ) هم چنین در این مطالعه هیچ مورد عارضه جانبی در کسانی که ویتامین E مصرف کرده بودند دیده نشد و ۳/۳٪ آنها اظهار کردند که علایمشان کاملاً از بین رفته است و ۴۷/۲٪ نیز اظهار کردند که علایمشان بهتر شده است.

با توجه به مطالب فوق این مطالعه استفاده از ویتامین E را در درمان گرفتگی عضلات پا در زمان حاملگی پیشنهاد می کند. در یک کار آزمایشی بالینی دو سو کور که روی ۶۰ بیمار همودیالیزی انجام شد این افراد بصورت تصادفی به ۴ گروه درمانی تقسیم شدند.

بسیار افراد هر گروه (۱۵ نفر) روزانه ویتامین E (۴۰۰ واحد)، ویتامین C (۲۵۰ میلی گرم)، ترکیب آنها و یا دارو نما داده شد. در پایان تعداد و شدت گرفتگی عضلات این افراد در سه گروه اول در مقایسه با گروه دارو نما و در مقایسه با شروع درمان کاهش بیشتری نشان داد.

کاهش تعداد گرفتگی ها نسبت به شروع درمان به ترتیب ۵۴٪، ۶۱٪، ۹۷٪ و ۷٪ بود (۱).

در یک مطالعه دیگر به ۱۲۵ بیمار مبتلا به گرفتگی عضلات پا و ساق پا ویتامین داده شد. علایم تمام آنها بجز دو نفر بهبودی کامل یا نسبی یافت. در بیشتر موارد گرفتگی عضلات پس از قطع درمان مجدداً شروع شد (۱۲).

نتایج حاصل از این دو مطالعه در مورد اثر ویتامین E در کاهش شدت و تعداد گرفتگی عضلات با مطالعه ما همخوانی داشت.

در یک کار آزمایشی بالینی دو سو کور و متقاطع اثر درمانی ویتامین E (۸۰۰ واحد)، سولفات کینین (۵۰۰ میلی گرم) و دارو نما در درمان گرفتگی عضلات با هم مقایسه شد.

نتایج حاصل از ۲۷ نفری که مطالعه را به پایان رساندند نشان داد که سولفات کینین در مقایسه با دارو نما سبب کاهش بیشتری در تعداد گرفتگی عضلات و اختلالات خواب می شود هر چند تاثیری روی شدت

دهیم که تاثیر ویتامین E روی گرفتگی عضلات پا بعلت اثر سینترژیسم این ویتامین با منیزیم بوسیله بهبود کاربرد پذیری این یون است یا علت دیگری دارد. در این تحقیق با مصرف ویتامین E هیچ عارضه جانبی توسط بیماران گزارش نشد در حالیکه یکی از عوارض جانبی مصرف ترکیبات خوراکی منیزیم اسهال میباشد (5).

مهم ترین محدودیت ما در این مطالعه عدم امکان بررسی اثر درمان در فواصل مشخص پس از قطع دارو بعلت عدم دسترسی طولانی مدت به افراد مورد مطالعه بود.

پیشنهاد می شود که مطالعات آینده با تعداد نمونه های بیشتری انجام شود و در آنها سطح سرمی منیزیم، کلسیم (یونیزه و تام) و ویتامین E و میزان دفع ادراری ۲۴ ساعته آنها قبل و بعد از درمان سنجیده شود. به این ترتیب شاید بتوان اثر ویتامین E را روی انقباضات عضلات پا حین حاملگی به درستی تعیین کرد.

در ضمن می توان مطالعات دیگری در مورد دیگر ویتامینها و یا اثر ترکیبی آنها با کلسیم و منیزیم خوراکی انجام داد. بهتر است در مطالعات آینده جهت بررسی بقای اثر درمان روی علائم، بیماران با فواصل مشخصی بعد از قطع درمان نیز ویزیت شوند.

گرفتگی ندارد. ولی ویتامین E در تعداد و شدت گرفتگی و یا اختلالات خواب اثری نداشت (۴).

نتایج این بررسی — مطالعه ما همخوانی نداشت. مطالعه در مورد گرفتگی عضله الزاماً به منیزیم پیوند می خورد.

مطالعات مختلف اثر پیشگیری کننده منیزیم را در درمان گرفتگی عضله نشان داده اند (۹و۱۰ و ۱۳و۱۶).

منیزیم نقش مهمی در متابولیسم و فعالیت عضلانی بر عهده دارد (۱۸ و ۱۹ و ۲۰). از طرفی وجود منیزیم، انواع ویتامین و مواد معدنی کمیاب برای بسیاری از سیستمهای آنزیمی ضروری است.

برای مثال برخی سیستمهای آنزیمی به هر دو عامل منیزیم و ویتامین B1 نیازمند هستند و کمبود یکی از آنها میتواند سبب اختلالات بالینی متعدد شود که با تجویز دیگری بهبودی نسبی پیدا میکند ولی بهبودی کامل با تجویز هر دو با هم ایجاد میشود. ویتامین B6 و ویتامین D هم ویتامین های دیگری هستند که ارتباط و تداخل عملکرد آنها با منیزیم ثابت شده است.

همچنین ارتباط و تداخل عملکرد بین منیزیم با ویتامین E، C و مواد معدنی کمیاب مانند سلنیوم و روی که همگی خاصیت آنتی اکسیدانی دارند محتمل است (۲۱). چون در مطالعه ما سطح سرمی منیزیم و ویتامین E و میزان دفع ادراری آنها قبل و بعد از درمان اندازه گیری نشده است نمی توانیم به این سوال پاسخ

جدول ۱: مشخصات زنان حامله مبتلا به گرفتگی عضلات پا که مطالعه را به پایان رساندند در دو گروه تحت درمان با ویتامین E و دارونما در بیمارستان قدس شهر زاهدان در سال ۱۳۸۲

		دارو	دارونما		
(mean,SD)		۲۲/۶۱±۵/۰۶	۲۲/۸۳±۴/۸۵	P=۰/۸۵۴	سن
(mean,SD)		۱/۶۱±۱/۱۰	۱/۶۶±۱/۱۹	P=۰/۸۶۶	تعداد زایمان
(mean,SD)		۲۸/۴۴±۲/۹۰	۲۸/۵۴±۳/۲۳	P=۰/۸۹۲	طول مدت حاملگی
(%)		%۳۰/۶	%۲۲/۹	P=۰/۳۲۲	تورم ساق و مچ پا
(%)	مرتب	%۳۰/۶	%۲۵/۷	P=۰/۷۱۰	مصرف فرو سولفات
	نامرتب	%۳۳/۳	%۴۲/۹		
	عدم مصرف	%۲۶/۱	%۳۱/۴		

جدول ۲: تعداد و شدت گرفتگی عضلات پا در زنان حامله مبتلا به این عارضه قبل و بعد از درمان با ویتامین E و دارو نما در بیمارستان قدس شهر زاهدان در سال ۱۳۷۲

دارو		دارو نما		شدت بر اساس VAS (mean, SD)
قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	
۵۱/۵۳±۱۳/۰۳	۲۳/۶۱±۲۰/۴۵	۴۸/۲۹±۹/۵۴	۳۴/۵۷±۱۵/۷۸	
۴/۰۶±۲/۴۶	۱/۸۳±۱/۸۱	۳/۹۴±۲/۳۵	۲/۹۴±۲/۰۱	تعداد گرفتگی در هفته (mean, SD)

جدول ۳: ارزیابی کلی زنان حامله مبتلا به گرفتگی عضلات پا بعد از درمان در دو گروه تحت درمان با ویتامین E و دارو نما در بیمارستان قدس شهر زاهدان در سال ۱۳۷۲

دارو	دارو نما	ارزیابی بیمار
۱۲ (۳۳/۳٪)	۳ (۸/۶٪)	کاملاً بدون علامت شده ام
۱۷ (۴۷/۲٪)	۱۴ (۴۰٪)	بهتر شده ام
۶ (۱۶/۷٪)	۱۷ (۴۸/۶٪)	هیچ تغییری نکرده ام
۱ (۲/۸٪)	۱ (۲/۸٪)	بدتر شده ام*

\* این گروه در آنالیز آماری در نظر گرفته نشد  $P=۰/۰۱۲$   $df=۳$   $X=۱۰/۹۴$

## خلاصه:

### هدف از تحقیق:

گرفتگی عضله انقباض دردناک، غیر عادی و موضعی یک عضله یا قسمتی از یک عضله است. بین ۵٪ تا بیشتر از ۳۰٪ زنان از گرفتگی عضلات پا در حین حاملگی شکایت دارند.

هدف از این مطالعه بررسی اثر درمانی ویتامین E روی گرفتگی عضلات پا در حین حاملگی است.

### روش کار:

در این کار آزمایشی بالینی دو سو کور ۸۰ زن مبتلا به گرفتگی عضلات پا از نظر تعداد و شدت گرفتگی مورد بررسی قرار گرفتند. سپس به آنها بصورت تصادفی یک قوطی محتوی ۲۸ کپسول حاوی ۴۰۰ میلی گرم ویتامین E یا ۲۸ کپسول محتوی نشاسته داده شد و به ایشان گفته شد برای چهار هفته هر شب قبل از خواب یک کپسول میل کنند. سپس بیماران مجدداً از نظر تعداد و شدت گرفتگی عضلات و ارزیابی آنها از نظر اثر درمان و عوارض درمان بررسی شدند.

### یافته ها:

پس از اتمام درمان تعداد و شدت گرفتگی عضلات پا در گروه دارو — طور معنی داری از گروه دارو نما کمتر بود ( $P=۰/۰۰۱$ ) و ( $P=۰/۰۰۳$ ) در ارزیابی کلی بیماران از نظر اثر درمان نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت ( $P=۰/۰۰۱۲$ ) در این مطالعه هیچ عارضه جانبی با مصرف دارو یا دارو نما دیده نشد.

### نتیجه گیری:

به نظر می رسد که تجویز ویتامین E در کاهش تعداد و شدت گرفتگی عضلات پا در حین حاملگی از دارو نما موثرتر است.

### واژه های کلیدی:

ویتامین E، گرفتگی عضلات پا، حاملگی

## References:

- 1-Khajehdehi P, Mojerlou M, Behzadi S, Rais-Jalali G. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of hemodialysis cramps. *Nephrol Dial Transplany*, 2001, 16:1448-51.
- 2-Mendel JR. Approach to patient with muscle disease. In: Braunwald E., Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, et al. *Harrison s principles of internal medicine: from McGraw-Hill*. New York: USA, 2001, 2521.
- 3-Martins ME. Disorders of striated muscles. In: Gleicher N. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy: from Appleton and lange*. Stamford: USA, 1998, 1462.
- 4-Hammer M, Larsson L, Teglar L. Calcium treatment of leg cramps in pregnancy. Effect on clinical symptoms and total serum and ionized serum calcium concentrations. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1981, 8:429-40.
- 5-Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P. Randomized, crossover, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit*, 2002, 8 (5): CR 326-30.
- 6-Griggs RC. Disorders of motor function. In: Goldman L, Bennett JC. *Cecil textbook of medicine: from Saunders Company*. Philadelphia: USA, 2000, 2202.
- 7-Connolly PS, Shirley EA, Wasson JH, Nierenberg DW. Treatment of nocturnal leg cramps. A crossover trial of quinine vs. vitamin E. *Arch Inter Med*, 1992, 152(9): 1877-80.
- 8-Riley JD, Antony SJ. Leg cramps differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 1995, 52(6): 1794-8.
- 9-Bachem MG, Scheffler K, Jastrum U, Pfeiffer EF. Magnesium for the treatment of the nocturnal leg cramps. *J Fam Prac*, 1998, 352: 391-6.
- 10-Haringer E, Shiles ME. Magnesium in health and disease. *Ann Rev Nut*, 1998, 8: 429-40.
- 11-Roca AO, Jarjoura D, Blend D, cugino A, Retecki GW, Nuchikat PS, Whittier FC. Dialysis leg cramps. Efficacy of quinine versus vitamin E. *ASAIO J*, 1992, 38(3): 481-5.
- 12-Eaton jM. Is it really a muscle cramp? *Post grad med*, 1989, 86(3); 227-32.
- 13-Riss P, Antony SJ. Leg cramps differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 1995, 52(6): 1794-8.
- 14-Vaibo A, Bohmer T. Leg cramps in pregnancy-how common are they? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1999, 119(11): 1589-90.
- 15-Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; (1):(1)
- 16-Dahle LO, Berg G, Hammer M, Hurtig M. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173(1): 175-80.
- 17-Cunningham FG, Gant NF, Levono KJ, Gilstrap LC, et al. *Teratology, Drugs, and Medications*. In: Cunningham FG, Gant NF, Levono KJ, Gilstrap LC, et al. *Williams Obstetrics: From Mc Graw - Hill*. New York: 2001-1009.
- 18-Classen HG, Achilles W, Bachem M. Magnesium: Indications concerning diagnosis and treatment in man. *Magnus Bull*, 1986, 8:117-35.
- 19-Graber TW, Yee as, Baker FJ. Magnesium: physiology, clinical disorders, and therapy. *Ann Emerge Med*, 1981, 10: 49-57.
- 20-Flink EB. Magnesium deficiency: Etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand Suppl*, 1980, 674: 125-37.
- 21-Seeling MS. Nutritional status and requirements of magnesium (with consideration of individual differences and prevention of cardiovascular disease). *Magnus Bull*, 1986, 8:170-85.