

LE STATUT EN MAGNÉSIUM CHEZ UNE POPULATION DE DIABÉTIQUES TYPE 2 DE CONSTANTINE

HANACHI S^(1,2), BOUDAUD K^(2,3), SIFI K^(1,2), MERLAOUI R⁽¹⁾, LECHHEB R⁽¹⁾, ZEKRI S^(1,2), BENEMBAREK K^(1,2), ABADI N^(1,2).

1) Laboratoire de Biochimie CHU Constantine.

2) Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire, Faculté de Médecine Université Salah Bounider Constantine3.

3) Service d'Endocrinologie CHU Constantine.

RÉSUMÉ :

Le diabète de type 2 est un problème de santé publique et est considéré aujourd'hui comme le mal du siècle. Il est caractérisé par une combinaison de déficience et de résistance à l'insuline. Plusieurs mécanismes sont envisagés pour expliquer ces concepts. Un apport insuffisant en magnésium et par conséquent un déficit intracellulaire en magnésium favoriserait cette insulino-résistance. Le but de cette étude était de déterminer et de comparer les taux de magnésium chez les diabétiques non insulino-dépendants à ceux d'une population témoin et d'évaluer la relation entre la magnésémie et le contrôle glycémique du diabète sucré chez 60 diabétiques de type 2 et 30 témoins de la wilaya de Constantine. Les résultats de notre étude n'ont retrouvé aucune différence du taux moyen de la magnésémie entre les patients diabétiques non équilibrés, diabétiques équilibrés et témoins. Les taux moyens de la magnésémie n'ont montré par ailleurs aucune association avec l'équilibre du diabète, son ancienneté, la survenue de complications et le respect des règles diététiques spécifiques aux diabétiques. Des études à plus grande échelle seront nécessaires pour élucider le rôle de l'hypomagnésémie chez le diabétique de type 2 algérien d'une part et pour soutenir l'inclusion possible de suppléments de magnésium dans les lignes directrices pour la gestion de DT2 d'autre part ; en particulier chez les patients qui ne sont pas en mesure d'atteindre les normes glycémiques souhaitées.

Mots clés : Diabète de type 2, Magnésémie, Equilibre diabétique.

ABSTRACT : MAGNESIUM STATUS IN CONSTANTINE POPULATION WITH TYPE 2 DIABETES.

Type 2 diabetes mellitus is a public health problem and is considered the evil of the century today. It is characterized by a combination of deficiency and insulin resistance. Several mechanisms are envisaged to explain these concepts, an insufficient intake of magnesium, and therefore an intracellular deficit of magnesium would promote this insulin resistance. The aim of this study was to determine and compare the magnesium levels in non-insulin-dependent diabetics with those of a control population and to assess the relationship between magnesemia, glycemic control of diabetes mellitus in 60 type 2 diabetics and 30 witnesses from the wilaya of Constantine. The results of our study found no difference in the mean magnesemia rate between unbalanced diabetic patients, balanced diabetic patients and controls. Average magnesium levels have also shown no association with the balance of diabetes, its age, the occurrence of complications and compliance with dietary rules specific to diabetics. Larger studies will be needed to elucidate the role of hypomagnesemia in Algerian type 2 diabetics on the one hand and to support the possible inclusion of Mg supplements in the guidelines for T2D management on the other go, particularly in patients who are unable to achieve the desired blood sugar standards.

Key words: Type 2 diabetes, Magnesemia, Diabetic balance.

INTRODUCTION

Le magnésium (Mg) est un électrolyte d'une grande importance physiologique, c'est le cation divalent intracellulaire le plus abondant, le second ion cellulaire à côté du potassium [1] et le quatrième cation de l'organisme, après le sodium, le potassium et le calcium [2].

C'est un minéral essentiel pour l'organisme, particulièrement en raison de son rôle dans la régulation de processus cellulaires et sa fonction de cofacteur dans un large éventail de réactions métaboliques. De nombreuses enzymes catalysant les réactions de phosphorylation et de déphosphorylation, y compris celles impliquées dans la glycolyse, sont activées par la formation de complexes ATP-Mg²⁺, qui sont les vrais substrats pour ces enzymes [3-5].

Les altérations de la distribution intra et extracellulaire du magnésium ont été associées à plusieurs maladies et notamment au diabète [5-7].

En effet, plusieurs études ont retrouvé des taux de Mg libre intracellulaire constamment réduits chez les sujets atteints de diabète de type 2 (DT2), par rapport au non diabétiques [1,8,9]. Bien que le mécanisme n'ait pas été complètement élucidé, il a été constaté que : l'hyperglycémie diminue la réabsorption tubulaire du Mg [10] et un bon contrôle métabolique est associé à une réduction de sa fuite urinaire [11].

Le magnésium participe dans l'organisme au bon usage du glucose et à l'action de l'insuline ; en effet, il est profondément impliqué dans la régulation de la signalisation de l'insuline, dans son action post-récepteur, et dans l'absorption cellulaire du glucose induite par l'insuline [12,13].

La conséquence clinique d'un déficit chronique en Mg est une résistance post-récepteur à l'insuline et par conséquent une réduction de l'utilisation du glucose dans les cellules, aggravant la sensibilité réduite à l'insuline présente dans le diabète de type 2 [14].

La carence en Mg peut également être un facteur impliqué dans les complications du diabète de type 2. En effet, des niveaux réduits de Mg ont été associés à une prévalence accrue des arythmies chez les personnes obèses présentant un DT2 [15] et avec un déclin plus rapide de la fonction rénale. Ainsi, l'hypomagnésémie est actuellement considérée comme un prédicteur précis de la progression de la néphropathie diabétique [16-18].

Les déficits en Mg ont été également associés au déclin cognitif et à la multimorbidité [19].

Malgré les données de différentes études décrivant la survenue d'une hypomagnésémie parmi les patients diabétiques, peu d'études ont porté sur l'apport alimentaire en magnésium dans la population algérienne, et aucune n'a examiné les niveaux de magnésémie chez les patients atteints de diabète de type 2.

Les objectifs de la présente étude étaient d'évaluer et de comparer les magnésémies chez les diabétiques non insulino-dépendants à celles d'une population témoin et d'établir une éventuelle relation entre la magnésémie et le contrôle glycémique.

PATIENTS ET MÉTHODES

L'étude que nous avons entreprise de février à juin 2018, était de type cas-témoins. Elle a été réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2 sélectionnés parmi ceux admis au service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Benbadis et ceux ayant consulté au centre de diabétologie Larbi Ben M'Hidi de Constantine.

Soixante patients ont participé à cette étude, remplissant les critères d'inclusion suivants : diagnostic médical du diabète de type 2; tranche d'âge de 25 à 85 ans; femmes non enceintes et non allaitantes; absence d'insuffisance rénale et la non utilisation

de suppléments de vitamines et de minéraux ou de médicaments qui pourraient interférer avec le dosage du magnésium.

Nos patients ont été répartis en deux groupes : trente diabétiques de type 2 équilibrés et 30 diabétiques de type 2 non équilibrés. Trente témoins volontaires présumés sains ont aussi été inclus dans l'étude. Les patients et les témoins ont été appariés pour l'âge et le sexe.

Le recueil de données nécessaires à l'étude a été effectué par l'interrogatoire des patients et des témoins et la consultation des dossiers médicaux des patients suivant un questionnaire préalablement établi sur lequel ont été consignées les données générales (âge, sexe, tabagisme et antécédents) ; l'histoire du diabète (ancienneté du diabète, traitement actuel, suivi médical, activité physique, règles diététiques, complications aiguës ou chroniques du diabète...) ; les données anthropométriques (poids, taille, indice de masse corporelle, tour de taille...).

Des échantillons sanguins pour le dosage des paramètres biologiques ont été prélevés chez des sujets à jeun depuis au moins 12 heures. Deux tubes ont été prélevés pour chaque sujet : un tube contenant de l'héparinate de lithium pour le dosage des paramètres biochimiques et un tube contenant de l'EDTA (Ethylene Diamine Tetraacetic Acid), pour le dosage de l'hémoglobine glyquée.

Les tubes contenant l'héparinate de lithium ont été rapidement centrifugés à 4000 tr/mn pendant 15 mn et analysés le jour même.

1. Analyse biochimique

Tous nos sujets ont bénéficié d'un bilan biochimique qui a comporté un dosage de la glycémie à jeun, la magnésémie, la calcémie, l'albuminémie, la phosphorémie, l'urée, la créatinine, les triglycérides, le cholestérol total, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL et hémoglobine glyquée.

Le dosage de tous les paramètres biologiques à l'exception de l'hémoglobine glyquée a été réalisé sur un automate de type ADVIA 1800 des laboratoires Siemens.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée a été fait sur un appareil de type Cappilarys des laboratoires Sebia.

2. Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel Epi Info version 7.0. Les paramètres quantitatifs sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type et les paramètres qualitatifs par l'effectif suivi du pourcentage. La représentation graphique des données a été réalisée sur Excel. La significativité statistique est définie pour des valeurs de p<0.05.

RÉSULTATS

Notre étude a concerné 30 témoins, 30 diabétiques équilibrés et 30 diabétiques non équilibrés de la wilaya de Constantine. Les caractéristiques cliniques de notre population d'étude sont présentées dans le tableau I et les caractéristiques biochimiques dans le tableau II.

Par ailleurs nous avons également étudié les variations du taux moyen de la magnésémie selon le sexe, l'ancienneté du DT2, la présence de complications et le régime alimentaire. Nous n'avons constaté aucune association significative entre ces paramètres et le taux moyen de la magnésémie (tableaux III, IV, V et VI).

1. Les moyennes du magnésium selon le sexe

Nos résultats n'ont montré aucune différence significative entre le taux moyen du magnésium selon le sexe, aussi bien chez nos malades que chez nos témoins (tableau III).

Tableau I. Les caractéristiques cliniques de la population d'étude.

	Témoins	Diabétiques équilibrés	Diabétiques non équilibrés	P
Nombre	30	30	30	
Age (ans)	56.67±10.35	57.53±10.97	56.37±10.68	NS
Tabac	1 (3.33%)	0 (0.00%)	4(13.33)	
Marche régulière	27 (90.00%)	27 (90.00%)	27(90.00%)	NS
IMC (kg/m2)	26.26±3.6	26.78±3.72	28.65±4.8	NS
Ancienneté du diabète (ans)				
- <5ans		13 (43.33%)	8 (26.66%)	
- 5-9 ans		10 (33.33%)	5 (16.66%)	
- ≥ 10 ans		7 (23.33%)	17 (56.66%)	
Complications		5 (16.66%)	10 (33.33%)	
HTA		13 (43.33%)	17(56.67%)	

Tableau II. Les caractéristiques biochimiques de la population d'étude.

	Témoins	Diabétiques équilibrés	Diabétiques non équilibrés	P
Mg ²⁺ (mg/l)	21,89±1,3	22,14±3,72	21,23±2,11	NS
Glycémie à jeun (g/l)	0,91± 0,10	1,25±0,23	1,84±0,54	<0,05
HbA1c (%)	5,40±0,31	6,19±0,26	9,48±1,96	<0,05
Calcium (mg/l)	87,84±4,47	90,49±4,78	90,87±4,40	<0,05
Phosphore (mg/l)	34,26±5,96	34,03±4,55	35,18±5,62	NS
Albuminémie (g/l)	42,62±2,82	44,27±2,70	44,21±2,47	<0,05
Urée (g/l)	0,30±0,11	0,30±0,10	0,28±0,11	NS
Créatinine (mg/l)	9,66±1,44	10,71±3,73	10,55±2,59	NS
Triglycérides (g/l)	1,04±0,30	1,70±0,71	1,94±2,16	<0,05
Cholestérol TT (g/l)	1,64±0,32	1,72±0,37	1,83±0,63	NS
Cholestérol HDL (g/l)	0,42±0,10	0,41±0,09	0,40±0,14	NS
Cholestérol LDL (g/l)	1,02±0,25	0,97±0,27	1,02±0,33	NS

Tableau III. Les moyennes du magnésium selon le sexe.

	Témoins	Diabétiques équilibrés (mg/l)	Diabétiques non équilibrés (mg/l)	P
Homme	21,59 ±1,40	21,47±1,31	20,80±1,35	NS
Femme	22,18 ±1,19	22,59±4,68	21,56±2,53	NS
P	NS	NS	NS	
Total	21,91±1,3	2,14±3,71	21,23±2,11	NS

2. Les moyennes du magnésium selon l'ancienneté du DT2

Les taux moyens de magnésium n'étaient pas significativement différents selon l'ancienneté du diabète (p>0.05) (tableau IV).

Tableau IV. Les moyennes du magnésium selon l'ancienneté du DT2.

	Diabétiques équilibrés (mg/l)	Diabétiques non équilibrés (mg/l)	P
< 5ans	21,91±4,30	21,91±2,01	NS
5 – 9 ans	20,81±1,85	20,77±2,64	NS
≥ 10 ans	22,69±2,98	20,51±2,077	NS

3. Les moyennes du magnésium des diabétiques selon les complications

Dans la présente étude, les complications étaient présentes surtout chez les patients non équilibrés. Mais la différence de la valeur moyenne de la magnésémie entre les deux populations reste non significative (tableau V).

Tableau V. Les moyennes du magnésium des diabétiques selon les complications.

	Diabétiques équilibrés (mg/l)	Diabétiques non équilibrés (mg/l)	P
Complicé	20,55±1,71	21,06±3,97,	NS
Non complicé	22,34±3,22	21,47± 2,35	NS

4. Les moyennes du magnésium des diabétiques selon le régime alimentaire

Les résultats de notre étude n'ont montré aucune association significative entre le taux moyen du magnésium et le régime alimentaire (tableau VI).

Tableau VI. Les moyennes du magnésium des diabétiques selon le régime alimentaire.

	Diabétiques équilibrés (mg/l)	Diabétiques non équilibrés (mg/l)	P
Sous régime	23,64±5,97	21,40±2,51	NS
Sans régime	21,39±1,57	21,11±1,86	NS

DISCUSSION

Le diabète sucré est la cause endocrinienne et métabolique la plus commune de la carence en Mg [20]. Un faible apport en Mg et une augmentation de sa perte urinaire semblent le plus important mécanisme provoquant une déplétion en Mg chez les patients atteints de DT2. La carence en Mg n'est peut-être pas seulement une conséquence secondaire du DT2 mais peut précéder et contribuer au développement de la résistance à l'insuline, modifier la tolérance au glucose, et même entraîner un diabète de type 2 [21]. Plusieurs études ont suggéré que la carence en Mg peut être un facteur précédant la résistance à l'insuline et à l'hyperinsulinémie [22-25]. Le mécanisme exact par lequel la carence en magnésium peut conduire à l'insulino-résistance n'a pas encore été entièrement élucidé.

Le magnésium intracellulaire joue un rôle clé dans la régulation de l'action de l'insuline et de l'absorption du glucose médiée par l'insuline. Une carence en Mg intracellulaire entraîne une activité tyrosine-kinase post-récepteur défectueuse, une altération de l'action de l'insuline et une augmentation de l'insulino-résistance. Le magnésium cellulaire est un cofacteur essentiel pour l'activité de différentes enzymes impliquées dans le transport du glucose, son oxydation, la libération d'insuline,... La

carence chronique en magnésium a également été associée à une augmentation des dommages cellulaires induits par des radicaux libres, ce qui peut également contribuer à la résistance post-récepteur à l'insuline [21,24].

Selon les résultats de notre étude, aucune différence significative des niveaux de Mg sérique entre les malades et les témoins n'a été trouvée. Masood et al.[26], Tiwari et al.[27] et Mohammed Ruhul-Kabir et al.[28] ont également retrouvé un niveau de Mg similaire chez les patients DT2 et les témoins. Contrairement à nos résultats, les patients DT2 avaient des niveaux de Mg inférieurs à ceux des témoins non diabétiques dans les études réalisées par Chutia et Lynrah [29]., Hussain [30]., Khan et al [31]., Karim et al [32]. et Sukesh [33].

Le même résultat a été retrouvé par Kulkarni et Sachin. Dans leur étude concluant que la faible teneur en magnésium est commune dans le diabète de type 2 [34], de même Mohamed Murtuza Kauser et al. et Prabhu dans leurs études ont retrouvé que le niveau de magnésium sérique était plus faible chez les diabétiques de Type 2 [35, 36].

Dong et al. ont retrouvé dans une méta-analyse d'études observationnelles une association inverse entre l'apport en magnésium et le risque de développer un diabète de type 2 [37] sans pouvoir toutefois établir de lien de causalité.

D'autres études prospectives [25,38-41] ont montré que les individus ayant un apport élevé en magnésium sont 10 à 47% moins susceptibles de développer un diabète de type 2.

De même, l'enquête sur les descendants de la Framingham Heart Study réalisée par Adela Hruby et al. [42] a montré que le risque de développer un diabète était de 51% inférieur chez les sujets qui avaient un taux de magnésium élevé par rapport à ceux dont le taux était moins élevé.

Dans notre étude, le taux moyen de magnésium a été retrouvé similaire chez les sujets atteints de DT2 équilibré et non équilibré, ce qui est discordant avec les résultats de l'étude d'Odusan et al. qui ont trouvé un taux de magnésium plus bas chez les diabétiques non équilibrés [43]. Une corrélation positive entre l'équilibre du diabète et le taux de magnésium a été retrouvée dans certaines études [30,44-47].

Plusieurs études ont montré également que l'hypomagnésémie est connue pour se produire chez le diabétique en particulier celui qui a un faible contrôle glycémique [37,48-52].

Les travaux de H. Zahra et al. [53] ont montré que l'hypomagnésémie était liée à un mauvais contrôle métabolique du diabète de type 2 résultant principalement d'une perte urinaire accrue stimulée par des taux élevés de glycémie. Au contraire, notre étude n'a pas démontré d'association entre le taux de Mg et l'équilibre du diabète. Tiwari et al. [27] et Mohammed Ruhul-Kabir et al. [28] n'ont également observé aucune association significative entre Mg et l'équilibre du diabète.

Selon nos résultats, le taux moyen de magnésium n'est pas influencé par l'ancienneté du diabète. Ce résultat est en accord avec celui de Prabhu G et al. [36] et ne s'accorde pas avec ceux de Sales et al. et Kurstjens et al. qui retrouvent une relation inversement proportionnelle entre le taux sérique de magnésium et l'ancienneté du diabète [5,54].

Plusieurs autres études ont identifié une prévalence accrue de déficit en Mg chez les patients DT2, en particulier chez ceux avec une plus longue durée de la maladie [37,48-51].

Dans la présente étude, les complications étaient présentes surtout chez les patients non équilibrés. Mais la différence de la valeur moyenne de la magnésémie entre les deux populations reste non significative.

Nos résultats sont discordants de ceux de Dong et al. [37], Veronese N et al. [55] et Safi et al. [56] qui ont montré qu'un déficit

en magnésium est mis en cause dans le développement des complications du diabète.

De nombreuses autres études ont également identifié une prévalence accrue de déficit en Mg chez les patients DT2, en particulier ceux avec des profils glycémiques mal contrôlés, avec une plus longue durée de la maladie et avec la présence de complications chroniques micro et macrovasculaires [37,48-51].

Nos résultats retrouvent des taux moyens de magnésium similaires chez les diabétiques avec ou sans régime alimentaire adapté. Or, le respect des règles hygiéno-diététiques est un volet thérapeutique indispensable confirmé par plusieurs travaux [57]. En effet, il a été démontré leur intérêt non négligeable dans la prévention des complications du diabète de type 2. Le même résultat a été constaté par l'étude Malmö menée sur 6 ans, dont le but était de comparer l'impact d'une modification du style de vie (régime et exercice physique) chez les diabétiques de type 2 et les intolérants au glucose. Le résultat a montré une normalisation de la tolérance au glucose chez plus de 50% des intolérants, et une rémission du diabète chez plus de 50% des diabétiques [58].

De plus, la comparaison des différents paramètres biochimiques de la population d'étude a montré que la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, le calcium, l'albumine et les triglycérides étaient significativement élevés chez les malades comparativement aux témoins.

Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude de Kaur P [59].

LIMITES DE L'ÉTUDE

La taille de notre échantillonnage était petite. L'évaluation de l'apport alimentaire en Mg n'a pas été quantifiée et le dosage du magnésium intracellulaire et urinaire n'ont pas été fait.

CONCLUSION

Un déficit en magnésium peut représenter un facteur d'insulino-résistance susceptible de contribuer au cercle vicieux conduisant à l'aggravation progressive des altérations métaboliques. Nos résultats n'ont pas montré de différence entre les taux moyens du magnésium sérique chez les patients ayant un diabète non équilibré par rapport aux malades équilibrés et aux témoins. Les taux moyens de magnésium n'ont montré par ailleurs aucune association avec l'équilibre du diabète, son ancienneté, la survenue de complications et le respect des règles diététiques spécifique aux diabétiques. Des études à plus grande échelle seront nécessaires pour élucider le rôle de l'hypomagnésémie chez les diabétiques de type 2 algérien d'une part et pour soutenir l'inclusion possible de suppléments de Mg dans les lignes directrices pour la gestion de DT2 d'autre part ; en particulier chez les patients qui ne sont pas en mesure d'atteindre les normes glycémiques souhaitées.

RÉFÉRENCES

1. **Barbagallo M, Dominguez LJ.** Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch Biochem Biophys 2007; 458: 40-47 [PMID: 16808892 DOI: 10.1016/j.abb.2006.05.007].
2. **Minetto D, Serratrice J, Stirnemann J.** Le magnésium dans la pratique clinique quotidienne. Rev Med Suisse. 2016; 12: 1761-5.
3. **Top f JM, Murray PT.** Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Rev Endocr Metab Disord. 2003; 4: 195-206.
4. **Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y.** Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes Res. 2004; 17: 126-36.

5. **Hermes Sales C, Pedrosa LFC, Gomes Lima J, Araújo Moura Lemos TM, Colli C.** Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clinical Nutrition.* 2011; 30: 359-364.
6. **American Diabetes Association.** Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31:S61-78.
7. **Sales CH, Pedrosa LFC.** Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clin Nutr.* 2006; 25: 554-62.
8. **Resnick LM, Altura BT, Gupta RK, Laragh JH, Alderman MH, Altura BM.** Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 767-770 [PMID: 8405745 DOI: 10.1007/BF00401149].
9. **Barbagallo M, Gupta RK, Dominguez LJ, Resnick LM.** Cellular ionic alterations with age: relation to hypertension and diabetes. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1111-1116 [PMID: 10983912 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04788.x].
10. **Mc Nair P, Christensen MS, Christiansen C, Madsbad S, Transbøl I.** Renal hypomagnesaemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 81-85 [PMID: 6802656 DOI: 10.1111/j.1365-2362.1982.tb00942.x].
11. **Schnack C, Bauer I, Pregant P, Hopmeier P, Scherthner G.** Hypomagnesaemia in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is not corrected by improvement of long-term metabolic control. *Diabetologia* 1992; 35: 77-79 [PMID: 1541384 DOI: 10.1007/BF00400855].
12. **Günther T.** Magnesium in bone and the magnesium load test. *Magnes Res* 2011; 24: 223-224 [PMID: 22192898 DOI: 10.1684/mrh.2011.0297].
13. **Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A.** Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; 294: 1-26 [PMID: 10727669 DOI: 10.1016/S0009-8981(99)00258-2].
14. **Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, & al.** Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003; 24: 39-52 [PMID: 12537988 DOI: 10.1016/S0098-2997(02)00090-0].
15. **Del Gobbo LC, Song Y, Poirier P, Dewailly E, Elin RJ, Egeland GM.** Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 23 [PMID: 22405520 DOI: 10.1186/1475-2840-11-23].
16. **Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, Suzuki A, Shimizu M, Mitsumoto K, & al.** Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2012; 35: 1591-1597 [PMID: 22498805 DOI: 10.2337/dc12-0226].
17. **Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, Van Biesen W, Vanholder R.** Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am J Med* 2013; 126: 825-831 [PMID: 23891286 DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.036].
18. **Tin A, Grams ME, Maruthur NM, Astor BC, Couper D, Mosley TH, & al.** Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney Int* 2015; 87:820-827 [PMID: 25272232 DOI: 10.1038/ki.2014.331].
19. **Barbagallo M, Belvedere M, Di Bella G, Dominguez LJ.** Altered ionized magnesium levels in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Magnes Res* 2011; 24: S115-S121 [PMID: 21951617 DOI: 10.1684/mrh.2011.0287].
20. **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.
21. **Barbagallo M, Dominguez LJ.** Magnesium and Type 2 Diabetes: An Update. *Int J Diabetes Clin Res.* 2015; 2:019.
22. **Nourmohammadi I, Kocheiki-Shalmani I, Shaabani M, Gohari L, Nazari H.** Zinc, Copper, Chromium, Manganese and Magnesium Levels in Serum and Hair of Insulin-dependent Diabetics. *Arch Iranian Med.* 2000; 2(3):88-100.
23. **Candilish DJ.** Minerals. *J Am Coll Nutr.* 2000; 17:286-310.
24. **Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, Bovbjerg VE, Weltman AL, Holmes VF, & al.** Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care.* 2005; 28(5):1175-81.
25. **Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR Jr, & al.** Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(12):2604-10.
26. **Masood N, Baloch GH, Ghori RA, Memon IA, Memon MA, Memon MS.** Serum Zinc and Magnesium in Type-2 Diabetic Patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009; 19(8):483-6.
27. **Tiwari D, Kumar N, Alam R, Khan MM.** Evaluation of serum magnesium and zinc levels in patients with Type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research.* 2017; 4(3):245-8. 27.
28. **Ruhul-Kabir M, Kamrul-Hasan ABM, Sayed Abdullah BU, Manojit Majumder, Habibur Rahman, Nazmul-Islam AFM.** Serum Magnesium Status and its Correlation with Insulin Resistance in Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *SRI LAN-KA Journal of Diabetes Endocrinology And Metabolism.* Volume 9 No 1 February 2019.
29. **Chutia H, Lynrah KG.** Association of serum magnesium deficiency with insulin resistance in Type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians.* 2015; 7(2):75-8.
30. **Hussain KSA.** Serum lipid profile and serum magnesium levels in newly diagnosed type 2 diabetic subjects and normal individuals: a case control study. *Int J Adv Med.* 2018; 5(4):825-7.
31. **Khan LA, Alam AMS, Ali L, Goswami A, Hassan Z, Sattar S, & al.** Serum and urinary magnesium in young diabetic subjects in Bangladesh. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69 :70-3.
32. **Karim R, Nargis W, Begum KA, Subhan SS, Uddin MN.** Serum Lipid Profile, Serum Magnesium and Fasting Serum Glucose in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Subjects. *Bangladesh. J. Med. Biochem.* 2014; 7(1):4-8.
33. **Sukesh RS.** A study of serum magnesium levels to insulin in type 2 diabetes mellitus. *IAIM.* 2018; 5(1):77-81.
34. **Kulkarni A.G., Sachin K.** Shendge, Vikramaditya shinde , Study of serum magnesium level in Type 2 Diabetes Mellitus , *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN:2279-0861. Volume 13, Issue 4 Ver. VII. (Apr. 2014), PP 115-119.
35. **Mohamed Murtuza Kauser, Asfia Afreen, Prabhakar K, Vageesh Kumar SR and Dinesh Javarappa.** Study of serum magnesium in type 2 Diabetes Mellitus and its correlation with the modality of treatment- A south Indian study, *International Journal of Biomedical And Advance Research*, SSN: 2229-3809 (Online) Journal.
36. **Prabhu G, Raadha AM, Balasubramanian S.** A study of serum magnesium level in type 2 diabetes mellitus and its significance. *International Journal of Medical Research and Review.* August, 2015/ Vol 3/Issue 7 ISSN- 2321-127 X.
37. **Dong, J.Y, Xun P, He K, Qin LQ.** Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: Meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2116-2122.

38. 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: 59–65.
39. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2004; 27, 134–140.
40. Villegas R, Gao YT, Dai Q, Yang G, Cai H, Li H, Zheng W, Shu XO. Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: The Shanghai Women's Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 1059–1067.
41. Van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2238–2243.
42. Hruby A, McKeown NM, Yiqing Song 3, Djoussé L. Dietary Magnesium and Genetic Interactions in Diabetes and Related Risk Factors: A Brief Overview of Current Knowledge. *Nutrients*. 2013, 5, 4990-5011; doi: 10. 3390/ nu5124990.
43. Odusan OO, Familoni OB, Odewabi AO, Idowu AO, Adekolade AS. Patterns and correlates of serum magnesium levels in subsets of type 2 diabetes mellitus patients in Nigeria. *Indian J Endocr Metab*. 2017; 21(3):439-42.
44. Sinha S, Sen S. Status of zinc and magnesium levels in type 2 diabetes mellitus and its relationship with glycemic status. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2014; 34: 220-3.
45. El-said NH, Sadik NA, Mohammed NAE. Magnesium in type 2 diabetes mellitus and its correlation with glycemic control. *Int J Res Med Sci*. 2015; 3(8):1958-63.
46. Bertinato J, Xiao CW, Ratnayake WMN, Fernandez L, Lavergne C, Wood C, & al. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men. *Food Nutr Res*. 2015; 59:25974.
47. Keşkek SO, Kirim S, Karaca A, Saler T. Low serum magnesium levels and diabetic foot ulcers. *Pak J Med Sci*. 2013; 29(6):1329- 33.
48. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet. Med*. 2006; 23: 1050–1056.
49. Volpe SL. Magnesium, the metabolic syndrome, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2008; 48: 293–300.
50. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, De Oliveira Otto MC, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr*. 2013, doi: 10.3945/ajcn.112.053132.
51. Arnaud MJ. Update on the assessment of magnesium status. *Br. J. Nutr*. 2008, 99, S 24–S36.
52. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Low serum magnesium levels and foot ulcers in subjects with type 2 diabetes. *Arch Med Res*. 2001 Jul – Aug; 32(4): 300-3.
53. H. Zahra O, Berriche S, Zayet R, Mizouri M, Khiari F, Mahoub H Jamoussi. Le statut en magnésium chez une population de diabétiques type 2. *Revue de médecine interne* 39(2018) A 118-A252.
54. Kurstjens S, H F de Baaij J, Bouras H, JM Bindels R, Cees JJ Tack and GJ Hoenderop J. Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*, 2016.
55. Veronese N & 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 August 17: 1-6.
56. Safi S, Balouch L, Hassikou H, Sbiti M, Ait lhaj H, Bamou Y, Hadri L. Statut magnésique dans une population Marocaine de patients diabétiques de type 2. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2007; 42, Issue 1.
57. Programme National Marocain de Prévention et Contrôle du Diabète. Consensus sur la prise en charge du diabète au Maroc: 20-25.
58. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologia*. 1991; 34: 891- 8.
59. Kaur P. Evaluation of Association Of Serum Magnesium And Hs-Crp In Type 2 Diabetes Mellitus. *Paripex - Indian Journal of Research*. January 2017; 6, Issue: 1. ISSN - 2250-1991.