



Corrélations entre la magnésémie et le diabète type 2

Correlations between magnesemia and type 2 diabetes

Bennani Kenza^{1,3,*}, Mahmoud Mustapha^{2,3}, Benbella Imane^{1,3}

¹ Service de biochimie, Laboratoire Central d'Analyses Médicales Biologiques, CHU Hassan II, Fès, Maroc

² Service de microbiologie, Laboratoire Central d'Analyses Médicales Biologiques, CHU Hassan II, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

³ Faculté de médecine de pharmacie et de médecine dentaire de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

* Auteur correspondant

Bennani Kenza, Service de Biochimie, Laboratoire Central d'Analyses Médicales Biologiques, CHU Hassan II, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

RESUME: Le magnésium occupe une place primordiale dans notre organisme en tant que deuxième cation intracellulaire le plus important après le potassium. Il agit comme cofacteur pour plus de 300 enzymes impliquées dans divers processus physiologiques essentiels, tels que le métabolisme des glucides et la régulation de la sécrétion d'insuline. Toute perturbation de l'homéostasie du magnésium, notamment une hypomagnésémie, peut entraîner divers troubles métaboliques, spécifiquement le diabète. En effet, l'incidence de l'hypomagnésémie est significativement plus élevée chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques, et elle est corrélée aux complications chroniques de cette maladie métabolique. L'hypomagnésémie entraîne une inhibition du transporteur GLUT4, ce qui contribue à augmenter la résistance à l'insuline et perturbe le métabolisme lipidique. Cette revue de la littérature vise à synthétiser les connaissances actuelles sur les variations de la magnésémie dans le diabète de type 2, et son association avec les principales complications diabétiques.

MOTS CLES : Magnésémie, diabète type 2, complications diabétiques

ABSTRACT: Magnesium plays a vital role in our bodies, as the second most important intracellular cation after potassium. It acts as a cofactor for over 300 enzymes involved in various essential physiological processes, such as carbohydrate metabolism and the regulation of insulin secretion. Any disturbance in magnesium homeostasis, notably hypomagnesemia, can lead to a variety of metabolic disorders, specifically diabetes. Indeed, the incidence of hypomagnesemia is significantly higher in diabetics than in non-diabetics, and correlates with the chronic complications of this metabolic disease. Hypomagnesemia leads to inhibition of the GLUT4 transporter, which contributes to increased insulin resistance and disrupts lipid metabolism. This literature review aims to synthesize current knowledge on variations in magnesemia in type 2 diabetes, and its association with major diabetic complications.

KEYWORDS: Magnesemia, type 2 diabetes, diabetic complications

Received 05 Aug., 2024; Revised 13 Aug., 2024; Accepted 15 Aug., 2024 © The author(s) 2024.

Published with open access at www.questjournals.org

I. INTRODUCTION

Le diabète, véritable pandémie mondiale, représente un fardeau immense pour les systèmes de santé internationaux, dont la prévalence est étroitement liée à des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques [1]. En 2019, le taux de prévalence du diabète chez les adultes âgés de 20 à 79 ans dans la région MENA était de 12,8%. Ce chiffre est alarmant et supérieur à la moyenne mondiale de 8,5% [2]. Le diabète type 2 représente la forme la plus répandue avec environ 90 % de tous les cas de diabète [2]. Toutefois, l'hypomagnésémie, trouble du magnésium le plus courant, est souvent associée au diabète type 2 et ses complications chroniques, ainsi qu'à plusieurs maladies métaboliques [3]. L'hypomagnésémie est plus fréquemment observée chez les diabétiques type 2 par rapport aux non diabétiques [4]. Des études ont rapporté, chez les patients diabétiques de type 2, des corrélations inverses entre la magnésémie et divers paramètres métaboliques, tels que la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale, l'hémoglobine glyquée et la

microalbuminurie [5]. Cependant, les résultats sont parfois contradictoires et la relation entre la magnésémie, le diabète de type 2 n'est pas entièrement élucidée.

II. PATHOGENESE ET COMPLICATIONS CHRONIQUES DU DIABETE TYPE II

Le diabète de type 2 est caractérisé par deux anomalies majeures. D'abord une insulino-résistance initiale avec une glycémie maintenue par une hyperinsulinémie compensatrice. Ensuite, un basculement vers une insulino-déficience progressive, quantitative et qualitative, par un dysfonctionnement du pancréas [6]. En effet, l'altération de la fonction endocrine du pancréas, principalement une diminution de la production d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans contribue à l'hyperglycémie chronique et à l'aggravation du diabète de type 2 [7].

Classiquement, le diabète de type 2 évolue en 3 phases. Une phase de prédiabète caractérisée par des anomalies de la glycorégulation avec une glycémie à jeun située entre 1.00 et 1.25 g/l, une phase infraclinique asymptomatique, relativement longue (durée moyenne de 10 ans), et une phase clinique avec symptômes et complications chroniques [8].

En effet, un diabète de type 2 non contrôlé peut engendrer de graves complications chroniques affectant divers organes. Parmi celles-ci, la rétinopathie diabétique qui constitue la première cause de malvoyance et de cécité chez les diabétiques de moins de 60 ans, et dont le suivi ophtalmologique doit être au moins annuel pour une prise en charge précoce et adaptée [9]. Ces complications incluent également la néphropathie diabétique qui représente la première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux avec une prévalence d'environ 15% après 10 à 25 ans d'évolution [10]. De plus, la neuropathie diabétique, par atteinte des petites et grandes fibres myélinisées de type $A\alpha$ et β , responsables respectivement de la sensibilité thermoalgique et de la sensibilité proprioceptive et vibratoire, augmente la probabilité d'infection et empêche la cicatrisation des plaies qui peuvent générer des ulcères intractables. Selon l'OMS, le risque d'amputation est dix fois plus élevé chez les diabétiques [11]. Enfin, Le diabète de type 2 augmente significativement le risque de complications vasculaires graves, notamment coronariennes (coronaropathie et insuffisance cardiaque), cérébrales (accident vasculaire cérébral) et périphériques [10].

III. MAGNESIUM

Le magnésium est un minéral essentiel de l'organisme humain, faisant partie de la famille des alcalino-terreux. Il représente le quatrième cation le plus important de l'organisme après le sodium, le potassium et le calcium. La quantité du magnésium dans l'organisme est estimée à environ 25g, dont la grande majorité (99%) est localisée en intracellulaire [12]. Le magnésium sérique peut être classé en trois fractions : libre/ ionisée (Mg^{2+}), liée à des protéines ou liée à des anions tels que le phosphate, le bicarbonate et le citrate ou le sulfate. Le Mg^{2+} a la plus grande activité biologique [13]. L'homéostasie du magnésium, principalement régulée par les reins chez l'adulte en bonne santé [14], dépend en grande partie de l'ajustement de son excrétion rénale, contribuant ainsi à maintenir une concentration sanguine normale dans l'intervalle de référence entre 17 et 24 mg/L, soit 0,7-1,0 mmol/L [15].

Le magnésium est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques, notamment dans le métabolisme glucidique, en influençant directement diverses étapes de la glycolyse, du cycle de Krebs et de la synthèse du glycogène. De plus, le magnésium joue un rôle crucial dans la régulation de la sécrétion d'insuline [16].

L'hypomagnésémie, étant le trouble magnésique le plus courant, doit être suspectée devant de nombreuses situations, y compris la diarrhée chronique, l'arythmie ventriculaire, un trouble hydroélectrolytique tel que l'hypocalcémie et l'hypokaliémie réfractaire ou également dans un contexte de diabète [17]. De plus, elle peut être causée par des facteurs iatrogènes, tels que l'utilisation de certains médicaments immunosuppresseurs, d'inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi que de certains agents anticancéreux comme le Cetuximab [18].

Par ailleurs, des altérations monogénétiques familiales associées à des hypomagnésémies ont été rapportées par certaines études. Ces anomalies génétiques ont conduit à l'identification de plusieurs gènes impliqués dans le transport et l'homéostasie du magnésium, tels que le TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin), le SLC12A3 (Solute Carrier Family 12 Member) codant pour le Na^+/Cl^- Co-transporteur (NCC) ainsi que les gènes CLDN16 et CLDN19 (Claudin-16 et Claudin-19) qui codent pour les protéines de la jonction serrée claudine 16 et 19 [19].

La méthode la plus fiable pour mesurer la magnésémie consiste à évaluer la concentration de magnésium dans les cellules des globules blancs, et plus précisément dans les lymphocytes. Cependant, ce dosage reste complexe à réaliser [20]. En routine, le statut en magnésium de l'organisme est généralement évalué par le dosage du magnésium sérique. Bien que ce paramètre soit imparfait, il demeure le plus utilisé. De plus, le dosage du magnésium intra-érythrocytaire ne semble pas corrélé avec le statut global du magnésium. Les prélèvements doivent idéalement être réalisés le matin, entre 8 h et 10 h, sans garrot et chez des patients à jeun. En effet, la magnésémie suit un cycle circadien, atteignant un minimum vers 9 heures et un maximum vers 15 heures [21].

IV. MAGNESIUM ET DIABETE TYPE II

Comme précédemment mentionné, le magnésium joue un rôle crucial en tant que cofacteur pour l'activité enzymatique impliquée dans le transport, le métabolisme du glucose et la régulation de la sécrétion d'insuline. En cas de perturbation de l'homéostasie du magnésium, en particulier dans le cas de carence chronique, divers troubles métaboliques peuvent survenir incluant le diabète et ses complications [4]. En effet, il existe actuellement plusieurs arguments sur le fait que le déficit en magnésium augmente le risque d'hyperinsulinisme, affecte le cycle des acides tricarboxyliques, et favorise l'insulinorésistance, entravant ainsi l'équilibre glycémique [22]. En revanche, le déséquilibre glycémique, chez les diabétiques type 2, aggrave le déficit magnésique en augmentant l'excrétion urinaire de magnésium par diurèse osmotique, créant ainsi un cercle vicieux [23]. Chez les diabétiques type 2, la prévalence de la carence magnésique varie de 11% à 47% , elle est nettement plus significative que chez la population non diabétique [23]. Le mécanisme avec lequel l'hypomagnésémie contribue à la genèse du DT2 n'est pas encore entièrement élucidé. Cependant, des études ont démontré des corrélations négatives entre la magnésémie et la production du glucose au niveau du foie (glycogénolyse et néoglucogénèse) [24].

Sur le plan moléculaire, certains mécanismes ont été suggérées lors d'une carence en magnésium, tels que l'altération de la fonction la tyrosine kinase [25], enzyme impliquée dans la signalisation de l'insuline et nécessaire pour la translocation du transporteur de glucose 4 (GLUT4), ainsi qu'une réduction de l'expression du gène GLUT4 [26]. De plus, les niveaux d'ATP, essentiel pour l'activité de la tyrosine kinase et de Mg^{2+} influencent l'activité de plusieurs enzymes glycolytiques telles que l'hexokinase, l'aldolase, la pyruvate kinase et la phosphoglycérate, par des mécanismes de régulation allostérique [27]. Chez les diabétiques type 2 en hypomagnésémie, les concentrations des Mg^{2+} -ATP sont réduites, stimulant la sécrétion de l'insuline indirectement par inhibition du canal K^+ -ATP [28].

D'autres mécanismes ont été proposés, notamment le rapport Ca^{2+}/Mg^{2+} et l'effet antagoniste du magnésium à l'action du calcium . La perturbation ce rapport, en faveur du calcium pourrait contribuer à une hyperinsulinémie dans les premiers stades du DT2. À long terme, une carence en magnésium et une hyperinsulinémie chronique peuvent entraîner une résistance à l'insuline, une caractéristique majeure du DT2 [29]. D'autre part, le magnésium représente un régulateur fondamental des principales enzymes de la néoglucogénèse, notamment la glucose-6-phosphatase (G6PD) et la phosphoénolpyruvate carboxykinase(PEPCK), au niveau hépatique [30]. Le canal K^+ -ATP, avec ses deux sous unités (SUR1 et Kir6.2), joue un rôle crucial dans la régulation de la sécrétion d'insuline. Une carence en magnésium, chez les personnes atteintes de diabète type 2, peut affecter la régulation de ce canal, en réduisant la production d'ATP et altérant l'activité du glucokinase [31]. Pae ailleurs, le magnésium possède des propriétés anti-inflammatoires et peut réduire la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et le TNF- α par les cellules adipeuses. Ainsi, une carence en magnésium peut augmenter l'inflammation, altérant la signalisation de l'insuline et la sensibilité au glucose [32].

L'insuline joue également un rôle dans le maintien de l'équilibre du magnésium dans l'organisme en régulant spécifiquement son transport à travers le tube contourné distal des reins sous l'influence de l'Epidermal Growth Factor (EGF). En effet, une faible activité de l'EGFR et du récepteur de l'insuline, comme observée chez certains diabétiques de type 2, peut augmenter la susceptibilité à l'hypomagnésémie [33]. De plus, une concentration faible en magnésium pourrait engendrer une diminution de la transduction du signal, contribuant ainsi à l'insulinorésistance (IR) [34]. En conséquence, une carence en magnésium peut perturber la transduction du signal en aval des récepteurs EGFR et de l'insuline, ce qui peut potentiellement conduire à l'insulinorésistance et à l'hyperglycémie [34]. De plus, l'hyperinsulinémie prolongée due à l'insulinorésistance affecte la fonction TRPM6, aggravant ainsi la carence en magnésium [35].

V. HYPOMAGNESEMIE ET COMPLICATIONS DU DIABETE TYPE II

Des recherches croissantes suggèrent que le déficit en magnésium est un facteur de risque important pour le développement et la progression des complications, macro et microvasculaires du diabétiques type 2 [36]. En effet, des études menées auprès de patients diabétiques de type 2 ont mis en évidence une prévalence significativement plus élevée d'hypomagnésémie chez ceux souffrant de néphropathie diabétique (ND) par rapport à ceux qui n'en sont pas atteints [37]. De plus, d'autres recherches ont démontré que l'hypomagnésémie est non seulement corrélée à une altération brutale de la fonction rénale chez les patients diabétiques ; mais elle peut également anticiper l'évolution vers une maladie rénale chronique chez ceux atteints de néphropathie diabétique [38]. Une diminution significative des niveaux de magnésium ionisé sérique a également été observée chez les patients diabétiques de type 2 présentant une microalbuminurie ou une protéinurie clinique.

De plus, une corrélation négative significative a été observée entre le magnésium ionisé sérique et l'HbA1c ainsi que les triglycérides, à la fois dans les groupes de microalbuminurie et de protéinurie [36]. Quant aux patients avec une rétinopathie diabétique, résultant de la glycation intracellulaire et le stress oxydatif [39], une hypomagnésémie très significative a été retrouvée [40]. Il a été démontré également qu'une augmentation de 0,1 mmol/L de la magnésémie est associée à une diminution de 20% du risque d'albuminurie et/ou de rétinopathie

[41]. L'hypomagnésémie est, également, corrélée à des altérations des paramètres de conduction nerveuse chez les patients atteints de diabète de type 2. De plus, une étude contrôlée randomisée sur 12 mois a indiqué que la supplémentation en magnésium chez les patients atteints d'ulcérations du pied diabétique entraînait une diminution de la taille des ulcères et des niveaux de protéine C-réactive [42]. Le diabète de type 2 est généralement associé à un large éventail de facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et les dysfonctionnements des plaquettes sanguines [43]. Agrawal et al. ont démontré que l'hypomagnésémie est liée à l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), un processus impliqué dans le développement de l'athérosclérose et des complications macrovasculaires chez les diabétiques type 2 [44].

VI. CONCLUSION

La carence en magnésium ne se limite pas à être une conséquence secondaire du DT2, elle peut également en être une cause, par la perturbation de la tolérance au glucose et l'augmentation de la résistance à l'insuline. La compréhension des liens entre l'hypomagnésémie et le diabète de type 2 ouvre de nouvelles perspectives en matière de prévention et de gestion de la maladie. La correction d'une carence en magnésium par une alimentation riche en magnésium ou une supplémentation ciblée pourrait améliorer le contrôle glycémique, réduire la résistance à l'insuline et diminuer le risque de complications chez les patients diabétiques. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux cerner les mécanismes précis par lesquels le magnésium influence le métabolisme glucidique et la sensibilité à l'insuline, ainsi que pour déterminer les doses optimales de supplémentation en magnésium dans la prise en charge du diabète de type 2.

REFERENCES:

- [1]. Wang L, Bai Y, Cao Z, et al. Histone deacetylases and inhibitors in diabetes mellitus and its complications. *Biomed Pharmacother*. 2024;177:117010. doi:10.1016/j.biopha.2024.117010.
- [2]. International Diabetes Federation. L'ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID 9ème Édition. 2019.
- [3]. Zhang Q, Ji L, Zheng H, et al. Low serum phosphate and magnesium levels are associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Dec 1;146:1–7.
- [4]. Zahra H, Berriche O, Zayet S, et al. Le statut en magnésium chez une population de diabétiques de type 2. *Rev Med Interne*. 2018;39(Suppl 1). doi:10.1016/j.revmed.2018.03.034.
- [5]. Zhang Y, Li Q, Xin Y, et al. Association between serum magnesium and common complications of diabetes mellitus. In: *Technology and Health Care*. IOS Press; 2018. p. S379–87.
- [6]. Vialettes B. Physiopathologie des états diabétiques. *Diabétologie*. Elsevier Masson SAS; 2014;2.
- [7]. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Elsevier; 2005. 1504 p.
- [8]. Office National d'Études et de Recherches sur les Cancers, Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer, Ligue Nationale Contre le Cancer. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète: Mini-synthèse. 2014.
- [9]. Ahsan H. Diabetic retinopathy – Biomolecules and multiple pathophysiology. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2014;10–3.
- [10]. Mevel P. Les complications du diabète de type 2. *L'Aide-Soignante*. 2015;29(166):14-16. doi:10.1016/j.aidsoi.2015.02.003.
- [11]. Icks A, Haastert B, Trautner C, et al. Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. Findings from nationwide insurance data, Germany. 2009;500–4.
- [12]. Seo JW, Park TJ. Magnesium metabolism. *Electrolyte Blood Press*. 2008;6(2):86–95.
- [13]. Maguire ME, Cowan JA. Magnesium chemistry and biochemistry. *BioMetals*. 2002;15(3):203–10.
- [14]. Hans CP, Sialy R, Bansal DD. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Curr Sci*. 2002;83(12):1456–63.
- [15]. Blanchard A, Vargas-Poussou R. Magnesium disorders. *Nephrol Ther*. 2012;8:482–91.
- [16]. Saris N-EL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*. 2000;294. Available from: www.elsevier.com/locate/clinchim
- [17]. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4:195–206.
- [18]. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug;69(2):338–41.
- [19]. Konrad M, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, Vitzthum H, et al. Mutations in the tight-junction gene Claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. 2006;79(November):949–57.
- [20]. Idris I, Donnelly R. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: A major new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(2):153–65.
- [21]. EL MAATAOUI A, Chabraoui L. Hypomagnésémie et diabète de type II. *Spectra DIAGNOSTIC*. Décembre 2021 - Janvier 2022.
- [22]. Kostov K. Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes: Focusing on the processes of insulin secretion and signaling. *Int J Mol Sci*. 2019;20. doi:10.3390/ijms20020244.
- [23]. Majdoub M, Rojbi I, Besrou C, Adel M, Lakhoua Y, Mchirgui N, Bennacef I, Khiari K. Le magnésium sérique : un marqueur de l'équilibre glycémique ? Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie. 2021. doi:10.1016/j.ando.2021.08.750.
- [24]. Sohrabipour S, Sharifi MR, Sharifi M, Talebi A, Soltani N. Effect of magnesium sulfate administration to improve insulin resistance in type 2 diabetes animal model: using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018 Dec 1;32(6):603–16.
- [25]. Mathur A, Pandey VK, Kakkar P. PHLPP: A putative cellular target during insulin resistance and type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2017;233(3).
- [26]. Crescenzo R, Bianco F, Mazzoli A, Giacco A, Liverini G, Iossa S. Mitochondrial efficiency and insulin resistance. *Front Physiol*. 2015;6:130.
- [27]. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199–226.
- [28]. Zhou Q, Garin I, Castaño L, Argente J, Muñoz-Calvo MT, De Nanclares GP, et al. Neonatal diabetes caused by mutations in sulfonylurea receptor 1: Interplay between expression and Mg-nucleotide gating defects of ATP-sensitive potassium channels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12).

- [29]. Günther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes Res.* 2010;23(1):5–18.
- [30]. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, De Baaij JHF. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle? *Diabetes.* 2016 Jan;65(1):3–13.
- [31]. Feng J, Wang H, Jing Z, et al. Role of magnesium in type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res.* 2020;196(1):74–85.
- [32]. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *J Biomed Sci.* 2016 Dec 3;23(1).
- [33]. Nair AV, Hocher B, Verkaar S, Van Zeeland F, Pfab T, Slowinski T, et al. Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels results in impaired glucose tolerance during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jul 10;109(28):11324–9.
- [34]. de Baaij JH, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95:1–46.
- [35]. Hruby A, McKeown NM, Song Y, Djoussé L. Dietary magnesium and genetic interactions in diabetes and related risk factors: A brief overview of current knowledge. *Nutrients.* 2013;5:4990–5011.
- [36]. Sangaré OD. Evaluation du profil du magnésium chez les diabétiques de type 2 [thèse de Médecine]. Bamako: Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako; 2020. Disponible à: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4069/20M295.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [37]. Bherwani S, Jibhkate SB, Saumya AS, Patel SK, Singh R, Ghotekar LH. Hypomagnesaemia: A modifiable risk factor of diabetic nephropathy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017 Mar 1;29(3):79–84.
- [38]. Guerrero-Romero F, Tamez-Perez HE, González-González G, Salinas-Martínez AM, Montes-Villarreal J, Treviño-Ortiz JH, et al. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab.* 2004;30(3 Pt 1):253–8.
- [39]. Perturbed biochemical pathways and associated oxidative stress lead to vascular dysfunctions in diabetic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019.
- [40]. Hamdan HZ, Nasser NM, Adam AM, Saleem MA, Elamin MI. Serum magnesium, iron and ferritin levels in patients with diabetic retinopathy attending Makkah Eye Complex, Khartoum, Sudan. *Biol Trace Elem Res.* 2015 May 1;165(1):30–4.
- [41]. Wang S, Hou X, Liu Y, Lu H, Wei L, Bao Y, et al. Serum electrolyte levels in relation to macrovascular complications in Chinese patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Oct;12(1).
- [42]. Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M, Bahmani F, Akbari H, Asemi Z. Magnesium supplementation and the effects on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res.* 2018 Feb 1;181(2):207–15.
- [43]. Akyüz O, Ardahanlı I, Aslan R. Relationship between chronic complications of type 2 diabetes mellitus and hypomagnesemia. *J Elementol.* 2020;25(2):565–79.
- [44]. Agrawal P, Arora S, Singh B, Manamalli A, Dolia PB. Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2011 Jan;5(1):41–4.