

MAGNÉSIUM ACTUEL 7

DIABÈTE, DIABÈTE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE, DIABÈTE GESTATIONNEL

Le diabète de type 2 (DT2) est souvent associé à des modifications de l'homéostasie du magnésium et il existe une association inverse et dose-dépendante entre l'apport en magnésium et le risque de diabète¹. En outre, des études épidémiologiques mettent en évidence une prévalence élevée de l'hypomagnésémie chez les patients souffrant de DT2¹. Le DT2 représente, quant à lui, l'un des facteurs de risque cardiovasculaire les plus fréquents² et les maladies cardiovasculaires sont également associées à une carence en magnésium^{1,3}. Manifestement, l'hypomagnésémie peut contribuer de manière directe au développement de maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant de DT2, ou de manière indirecte, puisque la carence renforce un contrôle glycémique insuffisant et l'insulinorésistance³. Nous présentons ci-dessous les connaissances scientifiques actuelles relatives à l'importance et au rôle du magnésium en ce qui concerne le DT2 et le diabète gestationnel, ainsi que les risques cardiovasculaires associés au diabète.

L'hypomagnésémie (taux sérique < 0.7 mmol/l) est environ 10 fois plus fréquente chez les patients souffrant de DT2 que dans la population générale³. Elle est associée à une insulinorésistance, une hyperglycémie et une progression rapide du diabète³.

La carence en magnésium est depuis longtemps considérée, d'une part, comme un facteur de risque de développement d'un diabète sucré et, d'autre part, comme une conséquence de cette maladie métabolique⁴. La fonction importante de l'insuline dans la régulation de la réabsorption du magnésium par le canal ionique sélectif TRPM6 dans le rein devient de

plus en plus évidente⁵. L'insulinorésistance réduit la réabsorption rénale du magnésium, ce qui conduit à une perte de magnésium dans les urines⁵. Ainsi, dans le cadre d'un diabète sucré, un cercle vicieux peut s'installer, dans lequel une hypomagnésémie renforce l'insulinorésistance et l'insulinorésistance entraîne une hypomagnésémie⁵.

Outre la perte rénale de magnésium, la dyslipidémie, un faible apport en magnésium, des différences dans la composition du microbiome et des facteurs génétiques sont considérés comme des causes de la forte prévalence de l'hypomagnésémie chez les patients souffrant de DT2³.



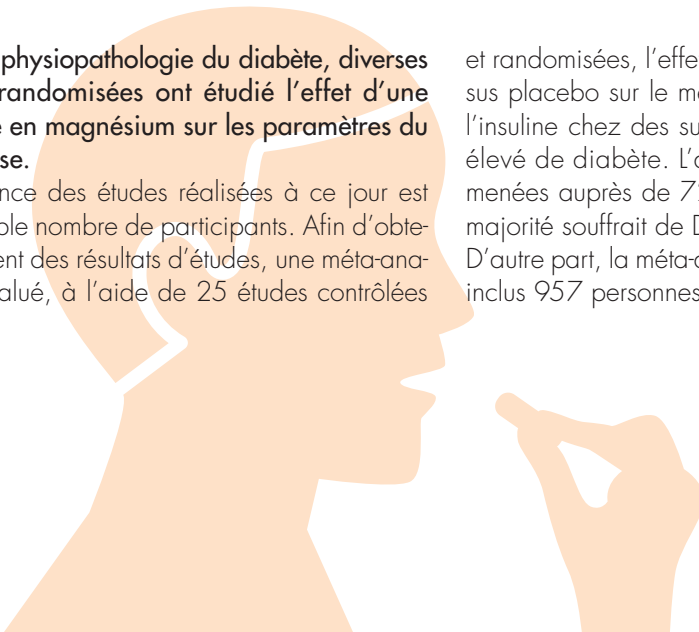
SUPPLÉMENTATION EN MAGNÉSIUM CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES OU PRÉSENTANT UN RISQUE ÉLEVÉ DE DIABÈTE⁶

En ce qui concerne la physiopathologie du diabète, diverses études contrôlées et randomisées ont étudié l'effet d'une supplémentation orale en magnésium sur les paramètres du métabolisme du glucose.

Cependant, la pertinence des études réalisées à ce jour est limitée en raison du faible nombre de participants. Afin d'obtenir un meilleur classement des résultats d'études, une méta-analyse systématique a évalué, à l'aide de 25 études contrôlées

et randomisées, l'effet de supplémentations en magnésium versus placebo sur le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline chez des sujets diabétiques ou présentant un risque élevé de diabète. L'analyse a inclus, d'une part, 13 études menées auprès de 720 patients diabétiques, dont la grande majorité souffrait de DT2 (90.6%).

D'autre part, la méta-analyse a pris en compte 12 études ayant inclus 957 personnes présentant un risque élevé de diabète.





Résultats de la méta-analyse en ce qui concerne l'efficacité de la supplémentation en magnésium⁶

Chez les patients diabétiques inclus dans l'analyse – pour lesquels les données correspondantes étaient disponibles (N = 656) – la supplémentation en magnésium, par comparaison avec l'utilisation d'un placebo, a permis d'obtenir une réduction significative de la glycémie à jeun* moyenne (SMD: -0.426; p = 0.02). En revanche, les résultats de l'analyse pour les paramètres que sont l'insuline (à jeun) et l'insulinorésistance (HOMA-IR) n'étaient pas significatifs. Toutefois, ceux-ci reposaient sur un plus petit groupe de diabétiques (N = 302). En ce qui concerne la glycémie à jeun, les participants à l'étude présentant un risque élevé de diabète ont également tiré profit d'une supplémentation en magnésium, puisque ce paramètre s'est en moyenne significativement réduit par comparaison avec le groupe placebo (SMD: -0.344; p < 0.0001; N = 967). En outre, chez les patients à risque, la supplémentation en magnésium a amélioré de manière significative, par rapport au placebo, le résultat moyen au test de tolérance au glucose (HGPO sur 2 h) (SMD: -0.35; p = 0.01; N = 210) et l'indice HOMA (SMD: -0.234; p = 0.028; N = 684) (voir Figure 1).

Ce travail de revue a également montré qu'une supplémentation en magnésium est bien tolérée par les patients diabétiques ou présentant un risque élevé de diabète et n'a entraîné aucun effet indésirable significatif.

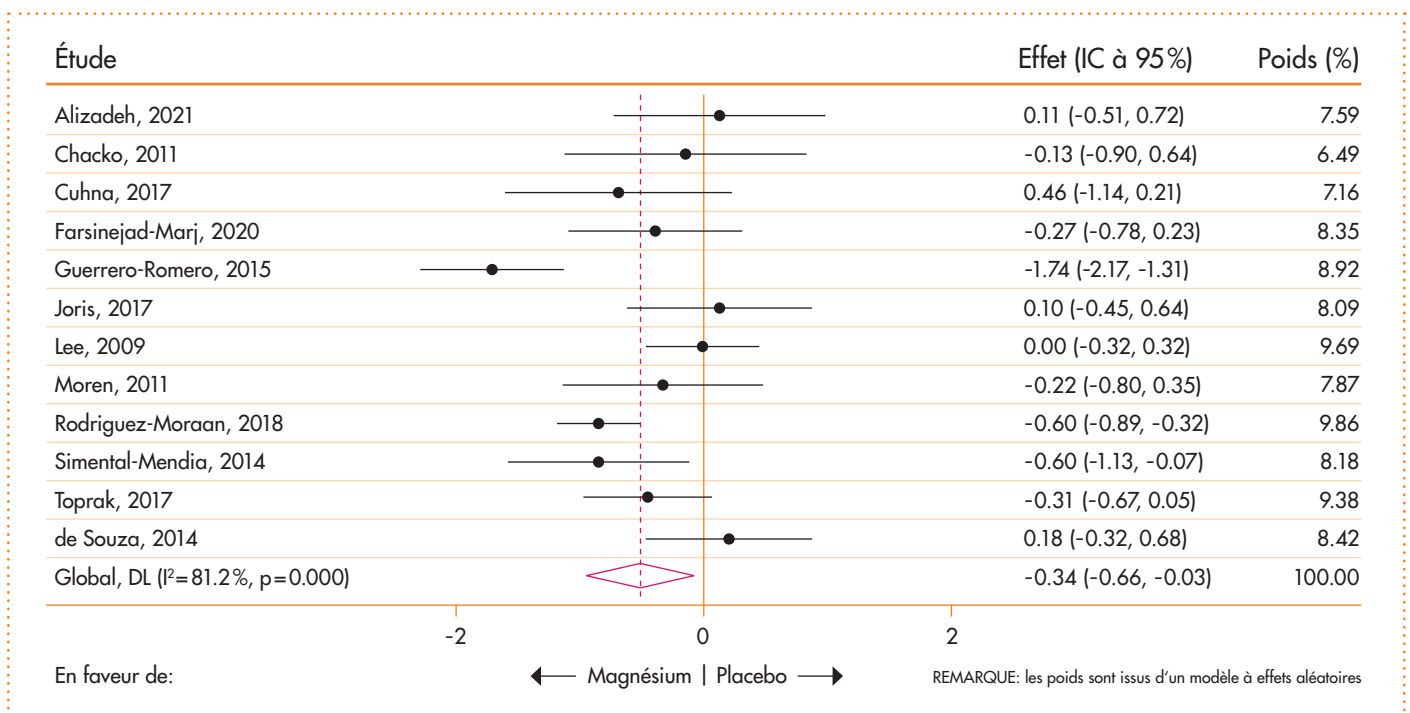


Figure 1, traduite de ⁶: résultats d'études cliniques randomisées sur l'effet d'une supplémentation orale en magnésium sur l'insulinorésistance chez des personnes présentant un risque élevé de diabète. Le graphique en forêt illustre les résultats significatifs de la supplémentation par comparaison avec le placebo en ce qui concerne l'amélioration de l'indice HOMA⁶.



HYPOMAGNÉSÉMIE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE DT2

Le DT2 et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) font partie des facteurs de risque cardiovasculaire les plus fréquents et touchent jusqu'à 15% des adultes dans les pays à revenus élevés². Dans le cadre d'un dépistage, un diagnostic de maladie coronarienne modérée à sévère a pu être posé à l'aide de l'angiographie coronarienne par tomodesintométrie chez 41 % des patients diabétiques de type 2 évalués². Depuis quelques années, la multiplication des maladies cardiovasculaires chez les diabétiques conduit à la mise en place, en plus du traitement de contrôle glycémique, d'une prévention des complications cardiovasculaires⁷. Si les patients souffrant

de DT2 présentent des facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires (p. ex. hypertension artérielle ou dyslipidémie), une approche thérapeutique globale inclut également l'utilisation, par exemple, d'antihypertenseurs, de statines ou d'acide acétylsalicylique, ainsi qu'une modification du mode de vie (p. ex. plus d'exercice, modification du régime alimentaire et arrêt du tabagisme le cas échéant)⁷. De plus, il a été prouvé que les antidiabétiques plus récents, comme les inhibiteurs du SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1, ont un effet cardioprotecteur, bien que leurs profils d'effets indésirables, en particulier en cas d'utilisation de longue durée, doivent encore

être clairement établis⁷. De plus, des études épidémiologiques prouvent que, chez les patients souffrant de DT2, il existe une association inverse entre un faible taux sérique de magnésium, une faible teneur en magnésium de l'alimentation ou un faible

apport alimentaire de magnésium d'une part et la survenue d'une insuffisance cardiaque (IC), d'une fibrillation auriculaire (FA), d'une coronaropathie, d'un accident vasculaire cérébral (AVC) et de complications microvasculaires d'autre part³.



Conséquences physiologiques de l'hypomagnésémie pour le développement de risques cardiovasculaires en cas de diabète de type 2

Chez les personnes souffrant ou non de DT2, l'hypomagnésémie est associée à un mauvais contrôle glycémique (selon la valeur de l'HbA1c et de la glycémie à jeun) et à une insulino-résistance, ce qui est à son tour associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires³. En cas de DT2, on suppose que la carence en magnésium contribue au développement de maladies cardiovasculaires de manière directe ou indirecte (par la dégradation du contrôle glycémique et de l'insulino-résistance) (voir Figure 2)³. Une explication à cela pourrait être fournie par la caractéristique de l'ion magnésium bivalent (Mg^{2+}) qui est un cofacteur essentiel de l'ATP et donc un régulateur important des activités kinase: en raison de sa fonction régulatrice, le cation bivalent est impliqué dans de nombreuses voies de signalisation intracellulaires³. Des expériences réalisées sur des modèles cellulaires et animaux prouvent que le magnésium bivalent régule la phosphorylation du récepteur de l'insuline lui-même, ainsi que celle d'enzymes situés en aval («downstream») dans la chaîne de signalisation (p. ex. PI3K et Akt)³. Par conséquent, l'hypomagnésémie entraîne, dans les myocytes par exemple, une réduction de l'expression du transporteur du glucose 4 (GLUT4) et de son transfert dans la membrane cellulaire³. En outre, le stress oxydant est lui aussi probablement impliqué dans la pathoge-

nèse des maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant de DT2: l'hyperglycémie et la dyslipidémie peuvent contribuer à une surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) dans les mitochondries des cellules endothéliales et dans le myocarde³. Le DRO primaire, l'anion superoxyde, est normalement transformé en peroxyde d'hydrogène par la superoxyde dismutase³. Toutefois, dans un modèle murin, une consommation insuffisante de magnésium alimentaire a conduit à une réduction significative de l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase et donc à une réduction de l'effet protecteur antioxydant³. Plusieurs investigations semblent indiquer que le magnésium est également impliqué dans d'autres mécanismes de réduction du stress oxydant³. Un autre facteur de risque d'apparition de maladies cardiovasculaires est une inflammation systémique de bas grade³: des études suggèrent qu'il existe une association inverse significative entre l'apport en magnésium par l'alimentation ou la supplémentation et les valeurs sériques de la CRP, un marqueur de l'inflammation^{8,9}.

En outre, il a pu être observé qu'une concentration réduite de magnésium dans les cellules endothéliales entraîne l'activation du facteur de transcription NF- κ B, ce qui induit à son tour la synthèse de cytokines pro-inflammatoires³.

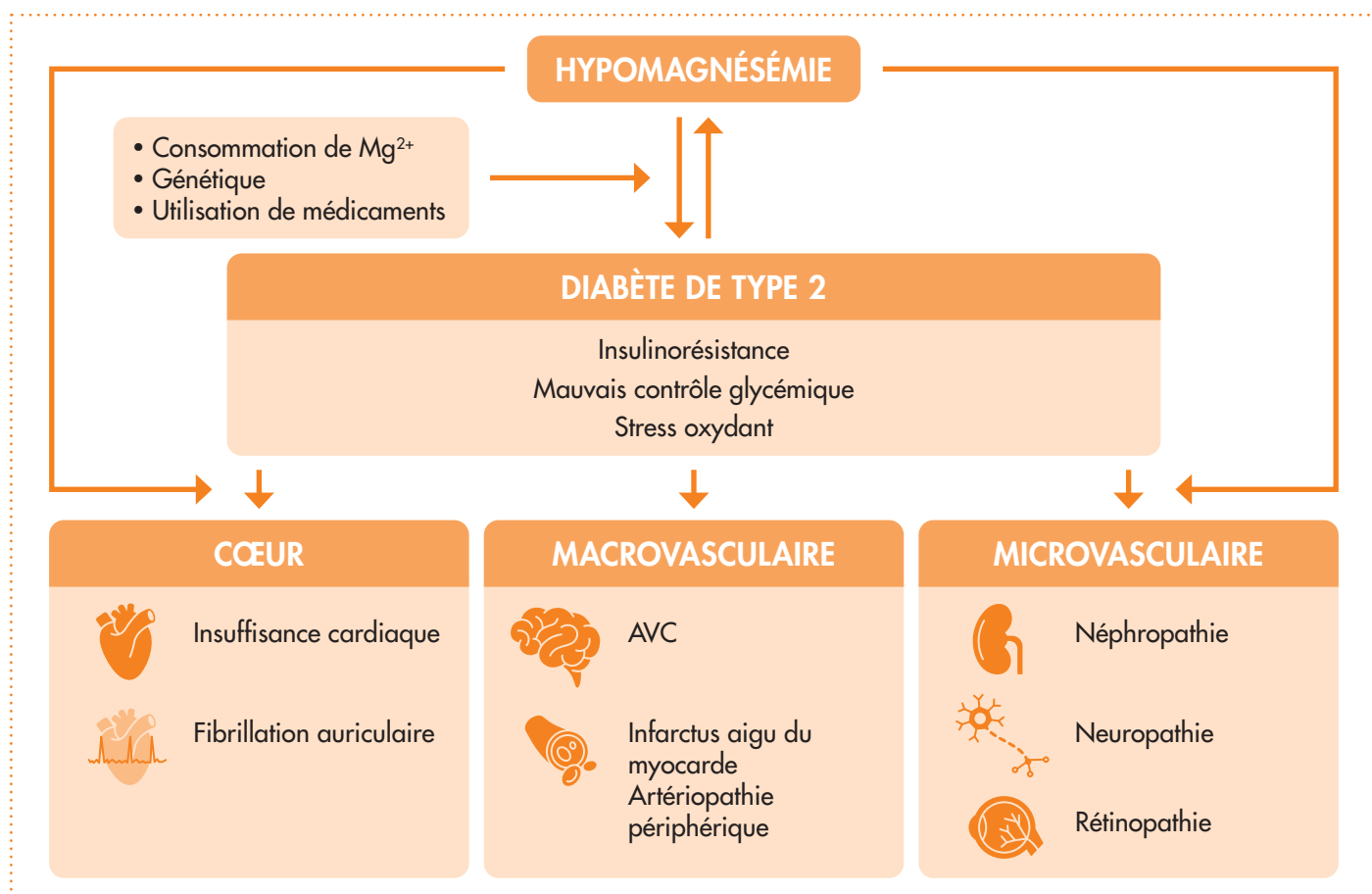


Figure 2, traduite de ³: interactions physiopathologiques et associations entre la carence en magnésium, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires³.



Effets de la supplémentation en magnésium sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 et les personnes présentant un risque accru de diabète

Récemment, une série d'études cliniques a évalué les effets de supplémentations en magnésium sur la pression artérielle¹⁰. En particulier chez les diabétiques de type 2, le contrôle de la pression artérielle pourrait contribuer à réduire le risque d'accident vasculaire cérébral et de décès¹⁰. En ce qui concerne l'effet potentiel d'une supplémentation en magnésium sur la pression artérielle des diabétiques, une méta-analyse a utilisé sept études cliniques randomisées avec les données regroupées de 357 participants souffrant de DT2¹⁰. Ainsi, chez les diabétiques sous supplémentation en magnésium par comparaison avec ceux prenant le placebo, la pression artérielle systolique a significativement diminué de 5.78 mm Hg en moyenne et la pression artérielle diastolique a diminué de 2.50 mm Hg (les valeurs représentent la différence moyenne pondérée) ($p < 0.001$ pour les deux)¹⁰. Un travail de revue mené à partir de 28 études cliniques randomisées a évalué la mesure dans laquelle la supplémentation en magnésium peut également influencer sur d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires associés au DT2¹¹.

Les études incluses ont été menées auprès de 1 694 sujets souffrant de DT2 ou présentant un risque élevé de développer un DT2 (p.ex. présence d'un prédiabète ou d'une hypertension, personnes en surpoids ou obèses)¹¹. Dans le groupe recevant la supplémentation en magnésium, par comparaison avec le groupe placebo, il a pu être observé une amélioration significative des paramètres suivants (la différence moyenne pondérée est à chaque fois indiquée): glycémie à jeun (-4.641 mg/dL ou -0.258 mmol/L; $p = 0.002$), HDL (+3.197 mg/dL ou +0.083 mmol/L; $p = 0.00032$), LDL (-10.668 mg/dL ou -0.277 mmol/L; $p = 0.013$) et triglycérides (-15.323 mg/dL ou -0.173 mmol/L; $p = 0.026$)¹¹. Les études portant sur les bénéfices potentiels en matière de dysfonctions endothéliales d'une supplémentation en magnésium chez les diabétiques de type 2 et utilisant des méthodes non invasives, comme la pléthysmographie digitale, la détermination de la vasodilatation médiée par le flux ou la vitesse d'onde de pouls, sont certes encore rares, mais elles semblent indiquer un effet positif³.



DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DU DIABÈTE GESTATIONNEL

Le diabète gestationnel est l'une des complications médicales les plus fréquentes pendant la grossesse et sa prévalence est en augmentation dans le monde entier¹². Cette forme de diabète est associée à des problèmes obstétricaux et à des complications néonatales, qui sont avant tout liés à un poids de naissance plus élevé¹². En outre, le diabète gestationnel représente un facteur de risque de DT2 ultérieur, ainsi que d'obésité future et de maladies cardiovasculaires chez la mère et l'enfant¹². Le diagnostic de ce trouble du métabolisme maternel du glucose est très important, car un traitement adéquat permet de réduire considérablement les complications périnatales et le risque de mortinaissance¹². La société savante gynécologie suisse SSGO recommande, d'après son avis d'experts actuel à ce sujet, de réaliser chez toutes les femmes enceintes un dépistage du diabète gestationnel entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse à l'aide d'un test de tolérance au glucose (HGPO sur 2 h avec

75 g de glucose) (voir le Tableau 1)¹³. En cas de risque accru de DT2 chez la femme enceinte (p.ex. en raison d'un âge supérieur à 35 ans, d'antécédents de chirurgie bariatrique, d'une obésité préconceptionnelle ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), d'une origine non européenne ou d'une anamnèse familiale positive pour le DT2), un dépistage est recommandé dès le début de la grossesse, c'est-à-dire avant la 15^{ème} semaine de grossesse¹³. Le traitement pluridisciplinaire, qui doit faire intervenir un ou une endocrinologue, doit viser la correction de la glycémie (à jeun: $< 5.3 \text{ mmol/L}$; 1 h après le repas: $< 8 \text{ mmol/L}$; 2 h après le repas: $< 7 \text{ mmol/L}$)¹³. Souvent, une modification de l'alimentation suite à des conseils en nutrition et une augmentation de l'activité physique suffisent pour atteindre les valeurs cibles indiquées¹³. En l'absence de succès de ces mesures après une à deux semaines, un traitement médicamenteux est recommandé¹³.

Moment	Valeurs seuils plasma veineux (mg/dL)	Valeurs seuils plasma veineux (mmol/L)
à jeun	92	5.1
après 1 heure	180	10
après 2 heures	153	8.5

Tableau 1 : valeurs seuils de la glycémie déterminantes pour l'établissement d'un diagnostic de diabète gestationnel lors de la réalisation d'un test oral de tolérance au glucose (avec 75 g de glucose). Un diabète gestationnel est présent en cas de dépassement d'au moins une des trois valeurs seuils¹⁸.



Supplémentation en magnésium chez les patientes souffrant de diabète gestationnel

On sait depuis longtemps que le taux sanguin de magnésium diminue fortement pendant la grossesse¹⁴. Un faible taux de magnésium est à son tour associé à un risque accru de prééclampsie, de travail prématuré et de crampes dans les jambes¹⁴. Le diabète gestationnel est aussi associé à un faible taux de magnésium, qui est responsable d'une altération de la sécrétion d'insuline¹⁵.

Diverses études semblent indiquer qu'une supplémentation orale en magnésium peut améliorer le contrôle de la glycémie en cas de diabète gestationnel^{15,16}.

Une méta-analyse publiée cette année a analysé des études contrôlées et randomisées entre autres en ce qui concerne l'efficacité d'une supplémentation en magnésium sur le statut glycémique de femmes enceintes souffrant de diabète gestationnel¹⁵.

L'analyse des données a inclus cinq études contrôlées contre placebo avec 266 participantes qui, pendant six semaines, ont été supplémentées avec 250 mg de magnésium par jour

ou ont pris un placebo¹⁵. Par comparaison avec le placebo, une réduction significative de la glycémie à jeun a été obtenue avec la prise de magnésium (différence de la moyenne: -7.33 mg/dL ou -0.407 mmol/l; $p < 0.00001$)¹⁵. De la même manière, une réduction de l'insulinorésistance par rapport au placebo a été observée sous supplémentation, comme en témoigne l'amélioration de l'indice HOMA dans le groupe de patientes concerné (différence de la moyenne: -0.99; $p = 0.01$)¹⁵.

Les auteurs de la méta-analyse concluent, sur la base des résultats des études, qu'une supplémentation en magnésium peut être suffisamment efficace dans le traitement du diabète gestationnel sans qu'une insulinothérapie ne soit nécessaire¹⁵. En outre, deux études cliniques contrôlées et randomisées livrent de premiers éléments indiquant qu'une supplémentation orale en magnésium peut améliorer la capacité antioxydante totale (TAC) chez les femmes enceintes souffrant de diabète gestationnel¹⁷.

* pour une meilleure lisibilité, le terme «glycémie à jeun» est utilisé comme synonyme de «taux de glucose plasmatique à jeun» dans ce texte.

Abréviations:

Akt: sérine/thréonine protéine kinase, synonyme: protéine kinase B (PKB)
 ATP: adénosine triphosphate
 CRP: protéine C réactive
 DT2: diabète de type 2
 HbA1c: hémoglobine glyquée
 HDL: lipoprotéines de haute densité
 HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

LDL: lipoprotéines de faible densité
 NF-κB: nuclear factor 'kappa light chain enhancer' of activated B cells (facteur de transcription)
 PI3K: phosphoinositide 3-kinase
 SMD: différence moyenne standardisée
 TRPM6: Transient Receptor Potential Melastatin 6

Références:

- Piuri G et al.: Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021 Jan 22;13(2): 320.
- Groenewegen A et al.: Diagnostic yield of a proactive strategy for early detection of cardiovascular disease versus usual care in adults with type 2 diabetes or chronic obstructive pulmonary disease in primary care in the Netherlands (RED-CVD): a multicentre, pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Public Health*. 2024 Feb; 9(2): e88-e99.
- Oost IJ, Tack CJ, de Baaij JHF: Hypomagnesemia and Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*. 2023 May 8; 44(3): 357-378.
- von Ehrlich B et al.: Die Bedeutung von Magnesium für Insulinresistenz, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus – Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014; 9(02): 96-100.
- Gommers LM et al.: Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes*. 2016 Jan; 65(1): 3-13.
- Veronese N et al.: Oral Magnesium Supplementation for Treating Glucose Metabolism Parameters in People with or at Risk of Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021 Nov 15; 13(11): 4074.
- Burget L: Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Ars Medici Dossier* 04/2020: 7-10.
- Dibaba DT, Xun P, He K: Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Apr; 68(4): 510-6.
- Mazidi M, Rezaie P, Banach M: Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018 Jun; 14(4): 707-716.
- Asbaghi O et al.: The Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure and Obesity Measure Among Type 2 Diabetes Patient: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Feb; 199(2): 413-424.
- Verma H & Garg R: Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2017 Oct; 30(5): 621-633.
- Sweeting A et al.: A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022 Sep 26; 43(5): 763-793.
- Hösl I et al.: Dépistage et prise en charge du diabète gestationnel, Avis d'expert N°81, gynécologie suisse SSGO, 4 octobre 2023.
- Adams JB et al.: Evidence-Based Recommendations for an Optimal Prenatal Supplement for Women in the U.S., Part Two: Minerals. *Nutrients*. 2021 May 28; 13(6): 1849.
- Luo L et al.: The efficacy of magnesium supplementation for gestational diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Feb; 293: 84-90.
- Brown B & Wright C: Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev*. 2020 Oct 1; 78(10): 813-826.
- Qu Q, Rong R, Yu J: Effect of magnesium supplementation on pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Sci Nutr*. 2022 Sep 7; 10(10): 3193-3202.
- Fritsche L et al.: HbA1c-Messung kann den oralen Glukosetoleranztest zur Diagnose des Gestationsdiabetes nicht ersetzen. *Dtsch Arztebl* 2021; 118 (25): 432– 3.

MEDICAL UPDATES



LABORATOIRES

Pierre Fabre

Pharmaceutical Care

FER
ACTUEL

FER IV
ACTUEL

MAGNÉSIUM
ACTUEL

SÉLÉNIUM
ACTUEL

VITAMINE D
ACTUEL

Les références des études scientifiques peuvent être demandées à l'entreprise.

Solmag 300®: C: magnésium 300 mg (12.3 mmol). I: carence en magnésium, besoins accrus. Sur ordonnance médicale: crampes musculaires, troubles du rythme cardiaque, maladie coronarienne, (pré-) éclampsie, adjuvant pendant une tocolyse. P: adultes et enfants à partir de 12 ans: 1 comprimé effervescent/jour. CI: bloc A-V., insuffisance rénale, exsiccose, hypersensibilité à l'un des constituants. PE: en cas d'insuffisance rénale et en cas de troubles de la conduction A.V, la prudence est de rigueur. IA: tétracyclines, préparations à base de fer, bloqueurs H₂, phénytoïne, chinidine, digitaliques, cholécalférol, barbituriques, opiacés. EI: occasionnellement des diarrhées, notamment après la prise de fortes doses. **Liste D, LS.** Informations détaillées sous www.swissmedinfo.ch. Pierre Fabre Pharma AG, 4052 Basel. 04/2020

www.carence-magnesium.ch

Pierre Fabre Pharma SA | Peter Merian-Str. 90 | 4052 Bâle | www.pierre-fabre.com | info@pierre-fabre-pharma.com

Un service proposé par



LABORATOIRES

Pierre Fabre

Pharmaceutical Care