

بررسی میزان منیزیم سرم افراد دارای دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی - درمانی دیابت یزد

دکتر ضیاء...^۱، بوتراپی^{۱*}، دکتر محمد افخمی اردکانی^۲، دکتر مریم رشیدی^۳

چکیده

- **مقدمه:** دیابت ملیتوس سندرمی است که با هیپرگلیسمی مزمن به علت کمبود انسولین و یا مقاومت به آن و یا هر دوی این موارد ایجاد می شود. حدس زده می شود که حدود ۱۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به این بیماری بوده و این جمعیت تا ده سال آینده ۲ تا ۳ برابر می شود. یکی از مواردی که به نظر می رسد که در پاتوژنز بیماری دخالت دارد، منیزیم است. منیزیم یکی از یونهای مهم داخل سلولی بوده که انتقال گلوکز از میان غشاها را تعدیل کرده و یک کوفاکتور مهم در سیستمهای آنزیمی از قبیل اکسیداسیون گلوکز است. کمبود آن باعث کاهش حساسیت به انسولین و کاهش ترشح آن می گردد. در این مطالعه منیزیم به عنوان یکی از فاکتورهایی که شاید در ایجاد یا پیشرفت دیابت نوع ۲ دخیل باشد، مورد بررسی قرار گرفته است.
- **مواد و روشها:** از بین بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقات و درمانی دیابت یزد ۱۱۱ بیمار، به صورت تصادفی انتخاب شدند. بیماران دیابتی نوع ۲ که سابقه نارسایی کلیه، بیماریهای گوارشی، هیپرپاراتیروئیدسم و یا سابقه مصرف دیورتیک، آمینوگلیکوزیدها، آنتی اسیدهای حاوی منیزیم، آموتریپتین B و مسهل ها را داشتند از مطالعه حذف شدند. سپس میزان منیزیم، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول، تری گلیسرید، سطح سرمی منیزیم، کلسیم و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، قد و وزن در بیماران اندازه گیری شد و پرسشنامه ای که بدین منظور تهیه شده بود تکمیل گردید.
- **یافته ها:** غلظت سرمی منیزیم دارای میانگین $(1/62-2/68)$ $2/15 \pm 0/53$ بود. رابطه مستقیمی بین وزن، قد، سن و فشارخون سیستولیک با غلظت سرمی منیزیم وجود داشت و این رابطه از لحاظ آماری معنی دار بود $(p=0/05)$ و $p=0/000$ و $p=0/01$ و $p=0/04$. همچنین یک همبستگی معکوسی بین سطح سرمی منیزیم با قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، سطح کلسترول و تری گلیسرید دیده شد که از لحاظ آماری معنی دار نبود. فشار خون دیاستولیک، طول مدت بیماری، غلظت کلسیم و فسفر و BMI با غلظت سرمی منیزیم رابطه مستقیمی داشتند که این رابطه نیز از لحاظ آماری معنی دار نبود.
- **بحث:** در مطالعه ما میانگین غلظت منیزیم در بیماران دیابتی نوع ۲ در محدوده طبیعی بود. بین غلظت منیزیم سرم و کنترل گلیسمی رابطه معنی داری دیده نشد. از آنجایی که سطوح منیزیم سرم و پلاسما نشان دهنده منیزیم کل بدن نیست، مطالعه دیگری جهت بررسی سطوح منیزیم داخل سلولی در بیماران دیابتی نوع ۲ پیشنهاد می شود.
- **واژه های کلیدی:** دیابت نوع ۲، منیزیم، هموگلوبین گلیکوزیله

تاریخ وصول مقاله ۸۳/۸/۲۵ - تاریخ پذیرش مقاله ۸۴/۵/۱۶

۱- متخصص داخلی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، (مؤلف مسؤول)

۲- فوق تخصص غدد و متابولیسم، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۳- پژوهشگر، پزشک عمومی

مقدمه

دیابت ملیتوس سندرمی است که با هیپرگلیسمی مزمن به علت کمبود انسولین و یا مقاومت به آن و یا هر دوی این موارد ایجاد می شود (۱). حدس زده می شود که حدود ۱۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به این بیماری بوده و این جمعیت تا ده سال آینده ۲ تا ۳ برابر می شود (۲).

عوارض دیررس دیابت منجر به کاهش طول عمر شده و شامل عوارض ماکروواسکولار که منجر به بیماریهای عروق محیطی و سکته مغزی شده، و صدمات میکروواسکولار که منجر به رتینوپاتی دیابتی، نوروپاتی و نوروپاتی می گردد، است (۱). پاتوژنز بیماری مولتی فاکتوریال است و با این که مطالعات زیادی روی علل بیماری صورت گرفته ولی هنوز بسیاری از علل ایجاد کننده آن ناشناخته باقیمانده اند. شناسایی علل و عوامل ایجاد کننده این بیماری و سعی در رفع کردن آن می تواند بهترین اقدام در بر طرف ساختن این مشکل جامعه امروز باشد.

یکی از مواردی که به نظر می رسد در پاتوژنز بیماری دخیل باشد منیزیم است کمبود منیزیم در، ۳۸-۲۵٪ افراد دیابتی دیده شده، مخصوصاً آنهایی که یک کنترل متابولیک مناسب نداشته اند. منیزیم یکی از یونهای مهم داخل سلولی بوده که انتقال گلوکز از میان غشاهای را تعدیل کرده و یک کوفاکتور مهم در سیستمهای آنزیمی از قبیل اکسیداسیون گلوکز محسوب می شود. کمبود آن ممکن است باعث ایجاد مقاومت به انسولین و یا افزایش آن گردد. همچنین منیزیم یک عامل مؤثر در انتقال اینوزیتال بوده و شاید در جلوگیری یا تأخیر عوارض مزمن دیابت سودمند باشد. هیچ ارتباطی بین سطوح منیزیم داخل سلولی و پلاسما وجود ندارد (۳).

مطالعات چندی ارتباط بین کمبود منیزیم و مقاومت به انسولین و یا کاهش ترشح آن توسط پانکراس را در افراد دیابتی گزارش کرده اند (۵و ۴). به نظر می رسد که منیزیم یک نقش مهم در هموستاز گلوکز بازی می کند. زیرا هم ترشح و هم عملکرد انسولین را تحت تأثیر قرار می دهد. بررسی های مختلف یک ارتباط بین کمبود منیزیم و کنترل گلیسمی (۸-۶) و عوارض مزمن دیابت (۹) را گزارش کرده اند. بسیاری از پزشکان بر این عقیده اند که در بیماران دیابتی که دارای عملکرد نرمال کلیه هستند، روزانه ۴۰۰-۳۰۰ میلی گرم منیزیم تجویز شود (۴). همچنین بر طبق برخی مطالعات کسانی که دارای سطح منیزیم پایین باشند، ریسک ابتلا به دیابت در این افراد ۲ برابر افرادی است که سطح منیزیم بالا یا نرمال دارند (۱۰). در یک مطالعه میزان منیزیم در بیماران دیابتی که دارای میکروآلبومینوری یا پروتئینوری واضح بودند، نسبت به افراد دیابتی که ترشح آلبومین در ادرار آنها کمتر از $20 \mu\text{g}/\text{min}$ بود، کمتر بود (۱۱). در بررسی دیگری یک ارتباط قوی بین زخم پای دیابتی در افراد دارای دیابت غیر وابسته به انسولین و هیپومنیزیمی دیده شد (۱۲). و در یک مطالعه سطح منیزیم داخل سلولهای منو نوکلئار در بیماران با نوروپاتی دیابتی پایین بود (۳). همچنین مطالعات زیادی کمبود منیزیم را یک ریسک فاکتور در ایجاد بیماریهای کاردیو واسکولار دانسته اند (۱۰).

از آنجایی که بررسی علل و عوامل ایجاد کننده بیماری نوعی پیشگیری سطح اول محسوب می شود، و از آنجایی که استان یزد یکی از مناطق با شیوع بالای دیابت در سطح کشور است، (۱۳) بر آن شدیم که منیزیم را به عنوان یکی از فاکتورهایی که شاید در ایجاد یا پیشرفت بیماری دخیل است، بررسی کنیم.

مواد و روشها

این مطالعه یک مطالعه توصیفی بوده که با هدف تعیین میزان منیزیم سرم افراد دارای دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی و درمانی دیابت انجام گرفته است.

الف- انتخاب افراد و تهیه نمونه: از بین بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقات و درمانی دیابت یزد ۱۱۱ بیمار را به طور تصادفی انتخاب کردیم. معیارهای خروج از مطالعه: بیماران دیابتی نوع ۲ که سابقه نارسایی کلیه، بیماریهای گوارشی، هیپوپاراتیروئیدیسم، آلدسترونیزم اولیه، سابقه اسهال حاد و مزمن، عمل جراحی بای پس و یا برداشت روده و یا سابقه مصرف دیورتیک، آمینوگلیکوزیدها، آنتیاسیدهای حاوی منیزیم، آمفوتریسین B و مسهلها راداشند از مطالعه حذف شدند.

پرسشنامه‌ای که به این منظور تهیه شده بود تکمیل، و از تمام بیماران نمونه خون گرفته شد. نمونه‌ها در شرایط ناشتا در دو لوله (در یک لوله حاوی ضد انعقاد و در لوله دیگر بدون ضد انعقاد) جمع آوری شد. سرم بعد از انعقاد کامل (در لوله بدون ضد انعقاد) حداقل بعد از یک ساعت باقی ماندن در حرارت آزمایشگاه و به کمک دستگاه سانتریفوژ با دور متوسط ۱۵۰۰ به مدت ده دقیقه جدا گردید و در شرایط ۲۰- سانتیگراد قرار داده شد.

ب- اندازه گیری قند خون ناشتا و هموگلوبین A1C: گلوکز به روش آنزیمی و با استفاده از کیت‌های اختصاصی آنزیمی گلوکز اکسیداز (کیت پارس آزمون) و میزان هموگلوبین A1C به روش کروماتوگرافی با استفاده از دستگاه DS5Analyser و توسط کیت مخصوص دستگاه DS5 Analyser اندازه گیری شد.

ج- اندازه گیری منیزیم: بعد از جمع آوری نمونه‌های سرم، میزان منیزیم سرم توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۱۰nm توسط کیت منیزیم ساخت شرکت زیست شیمی اندازه گیری شد (اساس روش Xylidyle-Blue).

د- روشهای آماری: اطلاعات حاصل از سطح قند خون ناشتا، هموگلوبین A1C، تری گلیسرید، کلسترول،... و همچنین اطلاعات جمع آوری شده در پرسشنامه با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین غلظت سرمی منیزیم در بیماران با حدود اطمینان ۹۵ درصد $2/10 \pm 0/053$ (۲/۶۸ و ۱/۶۲) بود (جدول شماره ۱).

جدول ۱) میانگین سطح سرمی متغیرهای مورد مطالعه

متغیرها	سطح سرمی	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
Mg	۱/۳	۳/۱۵	۲/۱۵۵۱	۰/۵۳	
HA1C	۴/۵	۱۵/۰۰	۸/۶۷۸۴	۲/۱۹۹۹	
P	۲/۱۷	۵/۲۰	۳/۶۳۸۰	۰/۵۳۵۷	
Ca	۳/۷۰	۱۰/۵۰	۸/۹۶۱۹	۰/۹۱۷۰	
TG	۸۰/۰۰	۵۱۱/۰۰	۲۲۷/۱۹۸۲	۱۱۰/۶۵۹۴	
Chol	۱۳۵/۰۰	۳۶۰/۰۰	۲۱۶/۸۳۷۸	۴۵/۴۵۷۸	
THPP	۱۴۳/۰۰	۵۰۲/۰۰	۲۸۶/۱۳۵۱	۹۰/۷۳۵۴	
FBS	۸۲/۰۰	۳۳۹/۰۰	۱۸۱/۴۷۷۵	۶۷/۹۴۶۳	

جدول ۲) ارتباط بین سطح سرمی منیزیم با متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	سن	وزن	قد	SBP	DBP	BMI	Duration	FBS	THPP	Cho	TG	Ca	p	HAIC
ضریب همبستگی	۰/۱۹	۰/۲۴	۰/۳۷	۰/۱۸	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۱۱	-۰/۰۴	-۰/۱۷	-۰/۱۷	-۰/۱۵	۰/۰۴	۰/۱۵	-۰/۱۷
Pvalue	۰/۰۴	۰/۰۱	۰/۰۰۰	۰/۰۵	۰/۶۰	۰/۵۹	۰/۲۲	۰/۳۷	۰/۶۷	۰/۰۷	۰/۱۰	۰/۶۱	۰/۸۷	۰/۰۷

بر اساس جدول شماره ۲، غلظت سرمی منیزیم با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد. که با توجه به $p=0/04$ این رابطه از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد. همچنین با بالا رفتن وزن و قد نیز غلظت سرمی منیزیم افزایش می‌یابد که با توجه ($p=0/000$ و $p=0/011$) این رابطه نیز معنی‌دار می‌باشد.

همچنین بین غلظت سرمی منیزیم و فشارخون سیستولیک یک رابطه خطی مستقیم وجود دارد. به طوری که با بالا رفتن غلظت سرمی منیزیم، فشارخون سیستولیک نیز افزایش می‌یابد. و این رابطه نیز با توجه به ($p=0/05$) از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد. بعلاوه بین سطح سرمی منیزیم با فشارخون دیاستولیک، طول مدت بیماری، غلظت کلسیم و فسفر و BMI رابطه خطی مستقیم وجود دارد، ولی این رابطه معنی‌دار نمی‌باشد. بین سطح سرمی منیزیم با قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، سطح کلسترول و تری‌گلیسرید سرم رابطه خطی معکوسی وجود دارد، که با توجه به جدول شماره ۲ این روابط از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد.

بحث

منیزیم یک کوفاکتور ضروری برای بسیاری از آنزیمهایی است که دارای نقش مهمی در متابولیسم گلوکز می‌باشند (۱۴). همچنین کمبود منیزیم دارای اثر منفی بر هموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ (۱۶ و ۱۵) و پیشرفت عوارض بیماری مانند رتینوپاتی، ترومبوز و هیپرتانسیون است (۱۷-۱۹). هیپومنیزیمی مکرراً در بیماران دیابتی

مخصوصاً در بیماران دارای کنترل متابولیک نامناسب دیده شده است (۲۰). شواهد زیادی یک ارتباط بین هیپومنیزیمی و کاهش فعالیت تیروزین کیناز در سطوح گیرنده انسولین که می‌تواند باعث اختلال عملکرد انسولین و ایجاد مقاومت به انسولین شود، را نشان می‌دهند (۲۱-۲۳). علت شیوع بالای کمبود منیزیم در دیابت روشن نیست، اما ممکن است به علت افزایش دفع کلیوی، کاهش مصرف و یا اختلال جذب منیزیم در بیماران دیابتی در مقایسه با اشخاص سالم باشد. افزایش ترشح منیزیم در ادرار به علت هیپرگلیسمی و دیورز اسموتیک می‌تواند علت هیپومنیزیمی در دیابت باشد (۲۵ و ۲۴). سطوح پلاسمایی و داخل سلولی منیزیم به وسیله چندین فاکتور تنظیم می‌شود. به نظر می‌رسد که انسولین یکی از مهمترین این فاکتورها باشد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که انسولین انتقال منیزیم از فضای خارج سلولی به فضای داخل سلولی را کنترل می‌کند. همچنین نشان داده شده است که غلظت منیزیم داخل سلولی با تحریک کانالهای پتاسیم وابسته به کلسیم در تعدیل عملکرد انسولین و کاهش واکنش سلولهای عضلات صاف به تحریکات دپولاریزه مؤثر است. کاهش کلسیم داخل سلولی که در بیماران دیابتی نوع ۲ و بیماران دارای فشارخون دیده می‌شود، ممکن است منجر به اختلال فعالیت تیروزین کیناز در گیرنده انسولین و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی شود. هر دو مورد می‌تواند باعث اختلال در عملکرد انسولین و افزایش مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی و فشارخونی گردد (۲۶).

خلاف نتیجه مطالعه قبلی می‌باشد (۱۱). در مطالعه ما همبستگی معکوسی بین سطوح کلسترول و تری‌گلیسرید با غلظت سرمی منیزیم وجود دارد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ انجام گرفت، دیده شد که منیزیم باعث اثرات خوبی روی لیپیدها: شامل کاهش کلسترول تام، LDL، تری‌گلیسرید و افزایش HDL می‌شود (۳۳).

Reinhart et al بعد از اندازه‌گیری غلظت منیزیم پلاسما و منونوکلئار در ۸۸ داوطلب مشاهده کرد، که هیچ اختلافی بین سن و جنس وجود ندارد (۳۴). در حالی که در این مطالعه رابطه خطی معنی‌داری بین سن و غلظت سرمی منیزیم دیده شد.

در مطالعه دیگری که توسط Nadler et al انجام گرفت، نشان داده شد که هیپومنیزیمی می‌تواند باعث دو برابر شدن خطر پیدایش بیماری عروق کرونر در یک فرد دیابتی شود، زیرا که افزایش فعالیت پلاکتی در این حالت رخ می‌دهد (۱۹). مطالعات زیادی نشان داده‌اند که مصرف منیزیم دارای اثرات مفیدی بر عملکرد انسولین و متابولیسم گلوکز است (۳۷-۳۵). در مطالعه Lourdes نیز نتیجه‌گیری شد که مصرف دوزهای بالای منیزیم می‌تواند باعث افزایش سطوح داخل سلولی منیزیم و بهبود عوارض مزمن دیابت گردد (۳).

منیزیم دارای یک اثر مستقیم در قابلیت شل‌کنندگی سلولهای عضلات صاف دیواره عروق و تنظیم سایر کاتیون‌های داخل سلولی که در فشار خون اهمیت دارند (نسبت سدیم به پتاسیم و کلسیم)، می‌باشد. منیزیم دارای اثر مستقیم و غیرمستقیم بر تنظیم فشارخون می‌باشد. هیپرتانسیون زمانی رخ می‌دهد که نسبت سدیم به پتاسیم شدت افزایش یابد، که افزایش این نسبت می‌تواند در نتیجه رژیم غذایی با سدیم بالا و پتاسیم کم و یا به طور غیرمستقیم بعلت کمبود منیزیم

در این مطالعه، میانگین غلظت سرمی منیزیم $2/15 \pm 0/53$ mg/dl می‌باشد، که با توجه به غلظت سرمی نرمال ($1/62 - 2/68$ mg/dl) در محدوده طبیعی می‌باشد (۲۷). طبق نتایج بدست آمده همبستگی معکوسی بین میزان منیزیم با قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در این بیماران مشاهده شد، که این رابطه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

مطالعات زیادی نشان داده‌اند، که سطح سرمی منیزیم در بیماران با دیابت نوع ۲ به طور واضحی در مقایسه با گروه کنترل کمتر بوده است (۲۹ و ۲۸ و ۱۱ و ۴). همچنین در چندین مطالعه مقطعی یک ارتباط معکوس بین سطوح منیزیم پلاسما و اریتروسیت و سطوح قند خون ناشتا در بیماران دیابتی دیده شده است (۳۱ و ۳۰). در مطالعه‌ای که توسط Lourdes و همکارانش انجام گرفت، هیچ تفاوت واضحی بین غلظت منیزیم پلاسما در مقایسه با گروه کنترل یافت نشد. در حالی که دیده شد که منیزیم داخل سلولی در بیماران دارای دیابت نوع ۲ به طور واضحی پایین‌تر از گروه کنترل است. بعلاوه هیچ ارتباطی بین سطوح منیزیم و کنترل گلیسمی از طریق اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله یافت نشد. در همین مطالعه در ۷۳٪ از بیمارانی که از دوز بالای اکسید منیزیم استفاده می‌کردند، کاهش واضح در میزان فروکتوز آمین دیده شد (۳). مطالعات دیگر یک رابطه معکوس بین سطوح منیزیم پلاسما و کنترل گلیسمی از طریق اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله نشان دادند. در مطالعه دیگری، بین منیزیم توتال و هموگلوبین گلیکوزیله یک رابطه معکوس وجود داشت، ولی ارتباط واضحی از لحاظ آماری بین منیزیم یونیزه و هموگلوبین گلیکوزیله وجود نداشت (۳۲). در صورتی که در مطالعه دیگری بین سطوح منیزیم یونیزه با HbA_{1C} یک رابطه معکوس دیده شد. که این بر

منیزیم و فشار خون سیستمیک یک رابطه خطی معنی دار دیده شد.

در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین سطوح منیزیم و قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله یافت نشد. شاید یکی از معایب این مطالعه اندازه گیری غلظت سرمی منیزیم به تنهایی باشد. زیرا که اندازه گیری سطوح منیزیم سرم و پلاسما نشان دهنده منیزیم کل بدن نیست و یک کاهش بارز منیزیم کل ممکن است با سطوح نرمال منیزیم سرم دیده شود. برای اندازه گیری منیزیم داخل سلولی باید از سلولهای اریتروسیت، منو نوکلئار و سلولهای عضلانی استفاده کرد (۳). با توجه به این امر انجام مطالعه دیگری جهت بررسی غلظت داخل سلولی منیزیم در بیماران دارای دیابت نوع ۲ پیشنهاد می شود.

که باعث کمبود کاذب پتاسیم می شود، باشد. بعلاوه کمبود منیزیم باعث تغییر متابولیسم کلسیم، افزایش کلسیم یونیزه، کاهش کلسیم سرم و ادرار حتی در صورت مصرف مقدار کافی کلسیم می شود. سطوح بالای کلسیم یونیزه و نسبت سدیم به پتاسیم بالا هر دو زمانی رخ می دهد که سطوح سرمی منیزیم پایین باشد. کلسیم یونیزه بالا دارای اثرات منقبض کننده عروقی بوده و منجر به ایجاد هیپرتانسیون می شود (۳۸). بنابراین منیزیم در تنظیم فیزیولوژیکی فشار خون دارای اهمیت می باشد. همچنین اختلال در هموستاز منیزیم سلولی می تواند یک نقش مهم در پاتوفیزیولوژی فرآیندهای ایجاد کننده هیپرتانسیون ایفا کند. در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیکی و تجربی یک ارتباط معکوس بین منیزیم و فشارخون نشان داده شده و از نقش منیزیم در پاتوژنز هیپرتانسیون حمایت می شود (۴۰ و ۳۹). در حالی که در مطالعه ما بین غلظت سرمی

References:

1. kumar and Clark, Clinical Medicine, 14th, 1998, W.B. Saunders, pg 959
2. Graham A. Hitman, Type 2 Diabetes 3-Prediction & Prevention, 1999, pg3.
3. Maria de Lourdes Lima, Thomas Gruz, Judith Carreiro Pousada, Luiz Erlon Rodrigues, et al, The effect of Magnesium Supplementation in Increasing Doses on the Control of Type 2 diabetes, Diabetes care 1998; 21 (5): 682.
4. Yokota K. Diabetes mellitus and magnesium. Clin Calcium 2005; 15(2):203-12.
5. AA Alzaid, SF Dinneen, TP Moyer and RA Rizza, Effect of Insulin on plasma magnesium dependent diabetes melitus; evidence for insulin resistance, Journal of clinical Endocrinology & Metabolism 1995; 80: 1376-1381.
6. Mather H, Nisbet JA, Burton GH, Poston GJ, Bland JM, Bailey PA, Pilkinton TRE, Hypomagnesemia in diabetes, Clin Chim Acta 1997; 95:235-242.
7. Resnick L, Altura BT, Gupta R, Laragh J, Altura BM, Intracellular and Extracellular magnesium depletion in Type 2 Diabetes Melitus, Diabetologia 1993; 36:767-770.
8. Sijogren AS, Floren CH, Nisson A, Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. Diabetes 1986; 35:4590463.
9. Grafton G, Bunce, Sheppard M, Brown G, Baxter M :Effect of Mg 2 on Na dependent inositol transport, Diabetes 1992; 9135-39.
10. Diet G, a low intake of magnesium increase the risk of lifestyle disease, spring 2002.

11. Corsonello A, Lentile R, Buemi M, Cucinotta D, Nicita Mauro V, Macaione S, Corica F: Serum Magnesium Level in Type 2 Diabetes Patiens with Microalbuminuria or clinical Proteinuria, American Journal of Nephrology 2000; 20:187-192.
12. Rodrigue-Moran M, Guerrero-Romer F :Low Serum Magnesium Level and Foot ulcer in Subjects with Type 2 Diabetes, Arch Med Res 2001;: 32(4), 300-3.
۱۳. افخمی اردکانی م، وحیدی س و همکارانش، بررسی شاخصهای اپیدمیولوژیک بیماری دیابت بزرگسالان در گروه سنی ۳۰ سال و شهری استان یزد، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی شهید صدوقی یزد، سال نهم، شماره اول بهار ۱۳۸۰، ص ۲۷-۲۲.
14. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P: Magnesium and glucose homeostasis. Diabetologia 1990;33: 511-514.
15. Durlach J, Rayssiguier Y. Donnees nouvelles sur les relations entre magnesium et hydrates de carbone. Magnesium 1983; 2:192-224.
16. Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, et al. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. Hypertension 1993; 21:1024-9.
17. Mather HM, Levin GE, Nisbet JA. Hypomagnesemia and ischemic-heart-disease in diabetes. Diabetes Care 1982; 5: 452-3.
18. McNair P, Christiansen C, Madsbad S, Lauritzen E, Faber O, Binder C, et al. Hypomagnesemia, a risk factor in diabetic retinopathy. Diabetes 1978;27:1075-7.
19. Nadler JL, Malayan S, Luong H, Shaw S, Natarajan RD, Rude RK. Intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased platelet reactivity in type II diabetes mellitus. DiabetesCare 1992;15:835-41.
20. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo A, Paolisso G: Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. Mol Aspects Med 2003; 24: 39-52.
21. Paolisso G, Barbagallo M: Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. Am J Hypertens 1997; 10:346-355.
22. Paolisso G, Ravussin E: Intracellular magnesium and insulin resistance: results in Pima Indians and Caucasians. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:1382-1385.
23. Lefebvre PJ, Paolisso G, Scheen AJ: Magnesium and glucose metabolism. Therapie 1994; 49:1-7.
24. Fujii S, Takemura T, Wada M, Akai T, Okuda K. Magnesium levels in plasma, erythrocyte and urine in patients with diabetes mellitus. Horm Metab Res 1982;14:161-2.
25. Johannson G, Danielson BG, Ljunghall S, Wibell L. Evidence for a disturbed magnesium-metabolism in diabetes-mellitus. Magnes Bull 1981; 2:178-80.
26. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. Am J Hypertens. 1997; 10(3):346-55.
27. Baundwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Harrison 's Principle of Internal Medicine, 15th, 2001, Vol 2, pg 2197.
28. Nadler JL, Rude RK. Disorders of magnesium metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24:623-41.
29. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis 1986;35:459-63.

30. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, Hutchinson RG, Metcalf PA: Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *J Clin Epidemiol* 1995;48: 927-940.
31. Rosolova H, Mayer O, Reaven GM: Insulin-mediated glucose disposal is decreased in normal subjects with relatively low plasma magnesium concentrations. *Metabolism* 2000; 49: 418-420.
32. Mikhail N, Ehsanipoor K, Ionized Serum Magnesium in Type 2 Diabetes Melitus, its Correlation with Total Serum Magnesium and Hemoglobin A1C Levels, *South Med J* 1999; 92(12): 1162-6.
33. Lal J, Vasudev K, Kela AK, Jain SK, Effect of Oral Magnesium, Supplementation on the Lipid Profile and Blood glucose of Patients with Type 2 Diabetes Melitus, *J Assoc Phisicients India* 2003; 51:37-42.
34. Reinhart R, Marx J, Haas R, Desbiens N: Intracellular Magnesium of Mononuclear cells From Venous Blood of Clinically Healthy Subjects, *Clin Chim Acta* 1987; 167: 187-195 .
35. de Valk HW: Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med* 1999; 54: 139-146.
36. Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, Pizza G, Tesauro P, Varricchio M, D'Onofrio F: Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1992;55: 1161-1167.
37. Song Y, E. Manson J, E. Buring J, 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.
38. Rosanoff A. Magnesium and hypertension. *Clin Calcium*. 2005; 15(2):255-60.
39. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med*. 2003 ;24(1-3):107-36.
40. Wells IC, Agrawal DK, Anderson RJ. Abnormal magnesium metabolism in etiology of salt-sensitive hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2004 ;98(2):97-108.