

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID TLEMCEN

كلية علوم الطبيعة والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie,  
et Sciences de la Terre et de l'Univers

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



# M É M O I R E

Pour l'obtention d'un Diplôme de MASTER

En *Biologie Moléculaire et Cellulaire*

----- Theme -----

**Étude de la corrélation  
entre les déséquilibres du magnésium,  
l'obésité et la résistance à l'insuline (HOMA-IR)  
dans le contexte des maladies  
Cardiométaboliques**

Présenté par : FRID Selsabil

Soutenu le 26 juin 2025, devant le jury composé de :

Presidente : Mme MEDJATI Nouria

Encadrante : Mme DALI-SAHI Majda

Examinatrice : Mme BOUANANE Samira

Année Universitaire : 2024 – 2025

# *Remerciement*

Je m'incline humblement, le cœur empli de gratitude, devant Allah, dont la grâce et les bénédictions ont illuminé chacun de mes pas sur ce chemin. Sans Sa guidance infinie,

je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui. Sa présence bienveillante a été mon réconfort constant, m'inspirant à persévérer malgré les défis rencontrés.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame DALI-SAHI Majda,  
une source d'inspiration et de motivation inestimable,  
un véritable modèle de réussite et de persévérance.

Son soutien indéfectible, ses encouragements constants et son esprit de rigueur  
M'ont guidée vers l'excellence et ont renforcé ma confiance en moi.

Ce fut un véritable honneur d'être encadrée par elle. Son expertise,  
Sa renommée et son soutien ont été des piliers essentiels tout au long de ce travail.

Je m'adresse également mes remerciements à Madame Amraoui,  
Qui a été d'une aide précieuse.

Enfin, j'honore tous les enseignants qui ont croisé mon chemin académique, portant la flamme du savoir et de la passion pour l'enseignement. Leur dévouement infatigable a nourri ma soif de connaissance et façonné mon parcours intellectuel et personnel avec bienveillance.

# *Dédicaces*

*Tout d'abord, je dédie ce modeste ouvrage, ma recherche de fin d'études, à moi-même,*

*Dans le miroir du temps, je contemple le chemin parcouru, les sommets gravis et les vallées traversées. Chaque instant, chaque épreuve, a sculpté l'être que je suis devenu.*

*Ma force réside dans ma résilience, mon courage dans mes rêves. Que chaque jour soit une nouvelle page à écrire, où l'encre de mes actions dessine l'histoire de ma vie.*

*Voici à moi, l'architecte de mes propres destinés, à la fois l'étoile et le voyageur de ce périple sans fin.*

*À mes chers parents, les piliers loyaux de ma vie, Au fil des années, vous avez été les gardiens de mes rêves, les architectes de mes espoirs et les réconfortants de mes peines.*

*À travers chaque succès et chaque épreuve, vous avez été là, offrant votre soutien et vos conseils sages.*

*Vos sacrifices silencieux et votre dévouement infini ont tissé les fondations solides sur lesquelles je me suis élevé.*

*Que ces mots modestes puissent à peine exprimer la profondeur de ma gratitude et l'ampleur de mon amour pour vous.*

*Merci, du plus profond de mon cœur, pour tout ce que vous êtes et tout ce que vous faites.*

*À mon cher frère, Amjed, qui a toujours été là pour moi, je dédie cette œuvre avec tout mon amour et ma gratitude. Ton soutien, ton encouragement constant et ton amour a été ma force et mon inspiration. Merci pour ta présence, tes sacrifices et pour toujours croire en moi.*

*À mes chères cousines, Meryem et Nadjat, qui ont toujours été présentes à mes côtés, je dédie cette œuvre avec tout mon amour et ma profonde reconnaissance.*

*Votre soutien indéfectible, vos encouragements constants*

*et votre affection ont été ma force et mon inspiration.*

*Merci pour votre présence, vos sacrifices, et pour avoir toujours cru en moi.*

*À ma chère copine Fatima Zohra, celle qui m'a soutenu dans les moments les plus difficiles, qui m'a tendu la main quand je n'avais personne. À toi, mon amour, ma plus véritable amie,*

*avec qui je partage une profonde amitié et une complicité rare, je dédie cette œuvre avec tout mon amour et une immense gratitude. Ton amour, ta présence et ton encouragement constant ont été ma force, mon refuge et mon inspiration. Merci du fond du cœur d'avoir toujours cru en moi.*

# Table de matières

Liste des tableaux	
Introduction .....	01
<b>Première Partie : Synthèse bibliographique.....</b>	<b>04</b>
1- Le diabète de type 2 .....	05
2- Le magnésium .....	05
3- HOMA-IR et HOMA-B .....	05
4- L'obésité.....	06
5- Généralité sur le magnésium .....	06
6- Relation entre magnésium et l'obésité .....	08
7- Relation entre magnésium et HOMA-IR .....	09
8- Le magnésium érythrocytaire.....	10
<b>Deuxième Partie : Etude expérimentale .....</b>	<b>15</b>
Matériels et méthode .....	16
1- Type et conception de l'étude.....	17
2- Population d'étude.....	17
3- Critères d'inclusion et d'exclusion .....	17
3.1 Inclusion .....	17
3.2 Exclusion.....	17
4- Données recueillies.....	17
4.1 : Cliniques et anthropométriques.....	17
4.2 : Biologiques .....	17
5- Enquête alimentaire .....	18
6- Méthodes de dosage.....	18
7- Analyse statistique.....	18
Résultats et interprétation.....	19
Discussion .....	37
Perspectives et conclusion .....	43
Références .....	45
Annexe .....	55
Résumé .....	57

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Paramètres anthropométriques .....	20
<b>Tableau 2</b> : Paramètres de bilan glycémiques et hormonale .....	21
<b>Tableau 3</b> : Paramètres ionique .....	21
<b>Tableau 4</b> : Résultats test du Khi-deux appliqué au rapport $Mg^{2+} / Ca^{2+}$ .....	22
<b>Tableau 5</b> : Résultats de paramètres ioniques de l'enquête alimentaire.....	23
<b>Tableau 6</b> : Comparaison des résultats de l'enquête et du dosage sérique.....	25
<b>Tableau 7</b> : Classification basée sur l'insuline .....	26
<b>Tableau 8</b> : Corrélation de Pearson (cas) .....	27
<b>Tableau 9</b> : Corrélation de Pearson (témoins).....	28
<b>Tableau 10</b> : Graphes de corrélation .....	29
<b>Tableau 11</b> : Régression logistique (GLYCEMIE>1,26).....	30
<b>Tableau 12</b> : régression linéaire multiple .....	31
<b>Tableau 13</b> : Régression logistique insulinodéficient (HOMA-B valeur réponse) .....	33
<b>Tableau 14</b> : Régression logistique insulinodéficient (HOMA-IR valeur réponse).....	34
<b>Tableau 15</b> : Courbe ROC.....	35
<b>Tableau 16</b> : Résultats de courbe ROC .....	35
<b>Tableau 17</b> : Performance du Modèle de Régression Logistique .....	36

# *Introduction*

Avec environ 11,1% de la population mondiale touchée, le diabète est une pathologie endocrinienne largement répandue. Plusieurs formes de diabète sont reconnues, les types 1 et 2 étant les plus fréquemment identifiés [1].

De plus, plus de 90% des cas de diabète sont attribuables au diabète de type 2. Qui est une pathologie métabolique complexe qui se manifeste par une hyperglycémie chronique, due essentiellement à une résistance à l'insuline et à une altération progressive des cellules bêta du pancréas [2].

L'hyperinsulinémie compensatoire et la perturbation de l'homéostasie glucidique résultent d'une diminution de la sensibilité des tissus cibles à l'insuline, qui caractérise la résistance à l'insuline [3].

En outre, le dysfonctionnement des cellules bêta entraîne une production insuffisante d'insuline en réponse aux variations de la glycémie. On peut quantifier ces deux phénomènes en utilisant les indices HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) et HOMA-B (Homeostasis Model Assessment of Beta-cell Function) [4].

HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) et HOMA-B (Homeostatic Model Assessment for Beta-cell Function) sont des outils essentiels pour évaluer respectivement la résistance à l'insuline et le fonctionnement des cellules bêta du pancréas. Des recherches ont prouvé que la consommation de suppléments de magnésium pourrait optimiser les scores HOMA-IR, suggérant une sensibilité à l'insuline accrue chez les individus présentant une carence en magnésium [5].

L'obésité, notamment la présence de graisse viscérale, constitue un facteur de risque significatif dans le développement du diabète de type 2. Elle est liée à une inflammation chronique de faible intensité, une dyslipidémie et une dégradation de la sensibilité à l'insuline. Des recherches cliniques ont prouvé qu'une diminution de poids modérée et stable peut favoriser la régulation de la glycémie, renforcer l'efficacité de l'insuline et diminuer la nécessité d'utiliser des médicaments antidiabétiques [6].

Le magnésium ( $Mg^{2+}$ ), qui est le quatrième cation intracellulaire en termes d'abondance, un rôle crucial dans de nombreuses réactions enzymatiques, y compris celles liées au métabolisme du glucose et à la signalisation insulinaire. On observe souvent une insuffisance en magnésium chez les personnes qui sont obèses et celles souffrant de diabète de type 2 (DT2), ce qui contribue à la résistance à l'insuline et à l'inflammation chronique [7].

La compréhension du rôle du magnésium dans la régulation du métabolisme du glucose et de l'insuline présente des perspectives thérapeutiques intéressantes. L'apport en magnésium

pourrait représenter une approche supplémentaire dans la prévention et le contrôle du diabète de type 2, notamment chez les personnes obèses ou ayant une résistance à l'insuline. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les dosages optimaux et les formes de magnésium les plus efficaces [8].

Des recherches ont indiqué que les taux de magnésium dans le sang présentent une corrélation inverse avec l'indice HOMA-IR, laissant entendre que des concentrations plus basses de magnésium sont liées à une augmentation de la résistance à l'insuline. En outre, un apport supplémentaire en magnésium a été lié à une meilleure sensibilité à l'insuline et à un meilleur contrôle de la glycémie chez les patients souffrant de diabète de type 2 [9].

# Première Partie

## Synthèse

## Bibliographique

On remarque une augmentation considérable de diabète de type 2 (DT2) et du syndrome métabolique (SM) à l'échelle internationale. Leur fréquence continue à augmenter, ayant des impacts directs sur la santé [10].

### **1- Le diabète de type 2 :**

Le diabète de type 2 (DT2) constitue une pathologie métabolique multifactorielle caractérisée essentiellement par une insulino-résistance, définie comme une diminution de la sensibilité des tissus périphériques (notamment musculaires et hépatiques) à l'action de l'insuline. Ce dysfonctionnement entraîne une altération de l'homéostasie glucidique, souvent associée à l'hyperinsulinémie compensatoire et à une évolution progressive vers une défaillance  $\beta$ -pancréatique. Parmi les facteurs contribuant à l'aggravation de cette résistance, des altérations du statut minéral, notamment une hypomagnésémie, ont été largement rapportées dans la littérature [11,12].

### **2- le magnésium :**

Le magnésium, en tant que cofacteur enzymatique impliqué dans plus de 300 réactions biochimiques, est essentiel à la signalisation insulinique, la régulation de la glycémie, la contraction musculaire et la stabilité cardiovasculaire. Son déficit est fréquemment observé chez les sujets obèses ou diabétiques et pourrait favoriser l'installation ou l'aggravation de l'insulino-résistance [13].

### **3- HOMA-IR et HOMA-B :**

L'indice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) quant à lui constitue une mesure couramment utilisée pour évaluer cette résistance de manière indirecte à partir des concentrations basales en insuline et en glucose [14].

Ce défaut de sensibilité des tissus à l'insuline altère l'élimination efficace du glucose circulant, conduisant à une stimulation compensatoire des cellules  $\beta$ -pancréatiques et à une hyperinsulinémie [15].

À long terme, cette sollicitation excessive de production d'insuline peut engendrer une défaillance progressive de la fonction  $\beta$ -cellulaire. Par ailleurs, l'insulino-résistance s'inscrit souvent dans un contexte plus large de syndrome métabolique, un ensemble de troubles interconnectés incluant l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité abdominale et des

altérations du métabolisme glucidique. Ce syndrome est reconnu comme un facteur majeur d'augmentation du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires [16].

#### **4- L'obésité :**

L'obésité, en particulier sous sa forme viscérale, représente le déterminant de ce déséquilibre métabolique. Deux mécanismes biologiques principaux en amplifient les effets délétères : **l'inflammation chronique de bas grade** et **la lipotoxicité**. Les adipocytes, au-delà de leur fonction de stockage, agissent comme des cellules endocrines en sécrétant une multitude de médiateurs inflammatoires (tels que le TNF- $\alpha$ , l'IL-6) ainsi que des acides gras libres. Ces molécules perturbent la signalisation insulinique au niveau des tissus périphériques, exacerbant ainsi la résistance à l'insuline [11,12].

#### **5- Généralité sur le magnésium :**

Dans ce contexte, l'étude du rôle des micronutriments, notamment du magnésium, dans l'homéostasie métabolique prend tout son sens. Une déficience en magnésium pourrait en effet aggraver l'inflammation, altérer l'action de l'insuline, et renforcer les déséquilibres métaboliques observés dans l'obésité et le diabète de type 2.

Le magnésium est un minéral essentiel impliqué dans la régulation métabolique des glucides et la signalisation de l'insuline. Il agit comme cofacteur pour la glucokinase et l'ATPase, facilitant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatique, l'activation de récepteur de l'insuline et des kinases intracellulaires, pour l'assimilation du glucose au niveau des tissus périphérique. Un déficit en magnésium peut perturber ces processus, conduisant à une réduction de la sensibilité à l'insuline et une défaillance dans le contrôle de la glycémie. Des recherches ont démontré que des concentrations plus basses de magnésium au sein des cellules sont liées à une augmentation de la résistance à l'insuline, un élément central dans l'apparition du diabète de type 2 [17].

Le magnésium est principalement absorbé au niveau de l'intestin grêle. Ce processus repose sur des mécanismes de transport actif et passif, impliquant notamment les canaux ioniques **TRPM6** et **TRPM7** (Transient Receptor Potential Melastatin). Une fois absorbé, le magnésium est distribué via la circulation sanguine et se répartit principalement dans les tissus osseux (environ 60 %) et musculaires (près de 20 %), ne laissant qu'une fraction minimale circulante (environ 1 %) sous forme ionisée, biologiquement active. Ce cation

intervient dans des processus cellulaires critiques tels que la **production d'ATP**, la **synthèse protéique**, la **contraction musculaire**, la **transmission nerveuse** et la **régulation de la pression artérielle**. Les valeurs physiologiques normales du magnésium plasmatique chez l'adulte se situent généralement entre **1,8 et 2,6 mg/Dl** [18,19].

L'équilibre magnésique est finement régulé par les reins, qui modulent l'excrétion urinaire en fonction des apports et des besoins de l'organisme. En situation de carence, les mécanismes adaptatifs s'activent : l'absorption intestinale est augmentée, tandis que l'excrétion rénale est réduite afin de préserver les réserves corporelles. À l'inverse, une surcharge magnésique conduit à une diminution de l'absorption intestinale et à une majoration de l'élimination urinaire, prévenant ainsi tout excès délétère [20].

Ces mécanismes illustrent l'importance d'un **statut magnésique optimal** dans le maintien de l'homéostasie métabolique. Une perturbation de cette régulation pourrait non seulement aggraver la résistance à l'insuline, mais aussi contribuer aux complications cardiovasculaires observées dans le syndrome métabolique [21,22].

Au niveau des cellules  $\beta$ -pancréatiques, le  $Mg^{2+}$  intervient dans la sécrétion d'insuline en facilitant l'activité de la glucokinase, de l'ATPase et de la protéine kinase C, des enzymes essentiels au métabolisme du glucose et la libération d'insuline [23].

Dans les tissus périphériques, le  $Mg^{2+}$  est indispensable à la signalisation de l'insuline. Il agit comme cofacteur pour l'activation de la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline, permettant ainsi la phosphorylation de ce récepteur et des substrats intracellulaires tels que IRS-1, IRS-2, PI3K et Akt. Cette cascade de phosphorylations est essentielle pour la translocation du transporteur de glucose GLUT-4 vers la membrane plasmique, facilitant l'entrée du glucose dans la cellule [24].

Une carence en magnésium perturbe ces processus en réduisant la disponibilité du complexe Mg-ATP, nécessaire à l'activité des kinases impliquées dans la signalisation de l'insuline. Cette perturbation entraîne une diminution de la sensibilité à l'insuline, contribuant ainsi au développement de l'insulino-résistance, un facteur clé dans la pathogenèse du diabète de type 2 [23].

Le  $Mg^{2+}$  est également protecteur contre le stress oxydatif en participant à l'activité des enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase, le superoxyde dismutase et la catalase. Une déficience en magnésium peut donc exacerber le stress oxydatif, favorisant la

phosphorylation des résidus de sérine sur IRS-1, ce qui inhibe la signalisation de l'insuline et aggrave l'insulino-résistance [25].

Ainsi, le maintien d'un statut magnésique adéquat assure une signalisation insulinique efficace et prévient les altérations métaboliques associées au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires.

## **6- Relation entre magnésium et l'obésité :**

Quant à sa relation avec l'obésité il ressort de plusieurs études une relation inverse significative entre les niveaux de magnésium sérique et le risque de développer une obésité, notamment une obésité abdominale, chez les individus touchés par diabète de type 2 (DT2). Cette constatation indique que des niveaux réduits de magnésium pourraient être liés à un risque plus élevé d'obésité et d'accumulation de graisses abdominales dans ce groupe spécifique. L'obésité, et en particulier l'obésité abdominale, est caractérisée par un état d'inflammation chronique de faible intensité. Le tissu adipeux viscéral, en particulier, sécrète des cytokines pro-inflammatoires qui peuvent perturber l'homéostasie métabolique et contribuer à la résistance à l'insuline, qui est un facteur clé dans le DT2. Le magnésium, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, pourrait avoir la capacité de contrer certains de ces mécanismes. Une quantité appropriée de magnésium pourrait contribuer à réguler la réaction inflammatoire, réduisant ainsi son impact sur le développement et la progression de l'obésité. Inversement une carence en magnésium pourrait aggraver l'inflammation chronique liée à l'obésité. La mesure des taux de magnésium sérique pourrait potentiellement être utilisée comme un outil d'évaluation du risque d'obésité et d'obésité abdominale chez les patients déjà diagnostiqués avec un diabète de type2 [26,27].

Plusieurs essais cliniques randomisés (RCTs) offrent une perspective intéressante sur le rôle potentiel du magnésium dans la gestion du poids et la diminution de l'accumulation de graisse abdominale. La constatation d'une légère mais significative réduction du BMI (Indice de Masse Corporelle) indique que la prise de suppléments de magnésium pourrait influencer légèrement le poids total du corps [28].

De ce fait, la diminution importante du tour de taille est particulièrement significative d'un point de vue métabolique. Ainsi, une diminution, même minime, du tour de taille due à l'apport en magnésium pourrait présenter des avantages pour la santé sur le long terme. Cela

indique que l'effet de la supplémentation en magnésium sur le poids et le tour de taille pourrait être plus significatif pour les personnes ayant une carence en ce minéral [29].

### **7- Relation entre magnésium et HOMA-IR :**

Quant à l'efficacité potentielle des suppléments de magnésium sur la sensibilité à l'insuline et le contrôle du glucose, il ressort d'analyse systématique et de méta-analyse détaillée qu'une supplémentation en magnésium de quatre mois ou plus entraîne une notable amélioration de l'indice HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) et du taux de glucose sérique à jeun, tant chez les individus diabétiques que chez ceux qui ne le sont pas [5].

L'optimisation de l'HOMA-IR est très importante puisque cet indicateur donne une indication de la résistance à l'insuline, un état associé à divers désordres métaboliques, notamment le diabète de type 2 et le syndrome métabolique. Une diminution du taux d'HOMA-IR suggère une réponse plus efficace de l'organisme à l'insuline, facilitant ainsi l'utilisation du glucose par les cellules et contribuant à un meilleur contrôle glycémique.

D'autre part, la réduction significative du taux de glucose à jeun constatée suite à une supplémentation prolongée en magnésium indique un meilleur contrôle du taux de sucre dans le sang. Cela est essentiel non seulement pour les individus atteints de diabète, mais également pour les personnes prédiabétiques [30].

Le fait que ces avantages soient constatés tant chez les individus diabétiques que non diabétiques met en évidence le rôle potentiellement du magnésium dans la régulation du métabolisme glucidique. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline chez les non-diabétiques pourrait contribuer à prévenir le développement du diabète de type 2. Dans le cas des personnes atteintes de diabète, elle pourrait favoriser un meilleur équilibre glycémique et éventuellement diminuer la nécessité de traitements hypoglycémifiants [5,31].

L'observation que les personnes pré-diabétiques présentent des niveaux circulants de magnésium considérablement plus bas que ceux observés chez des personnes en bonne santé, présente un argument fort pour soutenir un éventuel effet protecteur du magnésium dans la prévention de la progression vers le diabète de type 2 (DT2).

L'écart des niveaux de magnésium entre ces deux groupes indique que des taux appropriés de magnésium pourraient contribuer à avoir une glycémie équilibrée et à prévenir

l'évolution vers un diabète de type 2. Cela indique que l'hypomagnésémie chez les pré-diabétiques peut aggraver la résistance à l'insuline, car de faibles taux de magnésium sont corrélés à un indice de masse corporelle plus élevé et à un contrôle glycémique plus faible [32,33].

Des recherches récentes ont renforcé l'hypothèse selon laquelle une consommation adéquate de magnésium est associée à une réduction significative du risque de syndrome métabolique et d'insulino-résistance. Une méta-analyse de 2024, incluant plus de 74 000 participants, a révélé que les individus ayant une consommation élevée de magnésium présentaient une diminution de 21 % du risque de développer un syndrome métabolique, comparativement à ceux ayant une consommation plus faible [34].

Par ailleurs, une étude a démontré qu'une consommation quotidienne de magnésium supérieure à 437 mg était corrélée à une prévalence réduite du syndrome métabolique, du diabète de type 2 de l'obésité et du risque cardiovasculaire [35].

L'apport de magnésium favorise la souplesse artérielle chez des individus en surpoids ou obèses, suggérant que des niveaux adéquats de magnésium pourraient empêcher l'accroissement de la rigidité artérielle qui est un élément de risque majeur pour les troubles cardiovasculaires [36].

Un manque de magnésium est lié à une stimulation des cellules endothéliales, conduisant à une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion comme VCAM-1 et ICAM-1, qui favorisent l'attachement des leucocytes et le développement des plaques d'athérosclérose. Des recherches ont démontré que de faibles concentrations de magnésium inhibent la multiplication des cellules endothéliales et renforcent la production de cytokines pro-inflammatoires, favorisant ainsi l'inflammation vasculaire [37,38].

La recherche sur les biomarqueurs intracellulaires du magnésium demeure limitée, bien que des études récentes soulignent leur importance potentielle.

## **8- Le magnésium érythrocytaire :**

Le taux de magnésium dans les globules rouges, connu sous le nom de magnésium érythrocytaire, constitue une option plus sûre pour examiner les réserves intracellulaires [39].

Les globules rouges, qui sont dépourvus de noyau mais riches en enzymes métaboliques, peuvent témoigner du statut du magnésium intracellulaire sur une durée étendue, à l'opposé du sérum qui est davantage réceptif aux variations instantanées de la

nutrition ou du stress physiologique. La relation entre le taux de magnésium érythrocytaire, les maladies cardiovasculaires et le diabète est complexe.

Le magnésium érythrocytaire intervient dans de nombreux processus physiologiques, notamment le métabolisme énergétique et la signalisation de l'insuline, essentiels au maintien de la fonction cardiovasculaire et de l'homéostasie glucidique [40].

Une compréhension approfondie du rôle du **magnésium intracellulaire**, en particulier au niveau des érythrocytes, pourrait constituer une avancée majeure dans le domaine de la prévention et du traitement des troubles cardiométaboliques. Contrairement au magnésium sérique, dont les concentrations peuvent demeurer normales malgré une carence tissulaire, le magnésium érythrocytaire représente un **indicateur plus fiable des réserves intracellulaires** de ce cation et de sa disponibilité fonctionnelle [41].

En effet, les érythrocytes, du fait de leur large répartition et de leur accessibilité, constituent un modèle pertinent pour évaluer les altérations du métabolisme du magnésium en conditions pathologiques. Plusieurs études ont montré qu'une réduction du magnésium érythrocytaire est corrélée à une altération de la sensibilité à l'insuline, à une dysfonction endothéliale et à un état pro-inflammatoire, caractéristiques du syndrome métabolique et du diabète de type 2 [42,43].

Parallèlement au magnésium érythrocytaire, le **magnésium lymphocytaire** se distingue par sa **grande sensibilité aux variations intracellulaires**, en faisant un biomarqueur de choix pour l'évaluation fine de l'état magnésique cellulaire. Cette spécificité le positionne comme un **outil privilégié dans la recherche fondamentale et translationnelle**, notamment dans l'exploration des maladies chroniques où les altérations du métabolisme ionique jouent un rôle pathogénique central [44].

Dans le contexte du diabète de type 2 et des pathologies cardiovasculaires, caractérisées par une activation immuno-inflammatoire persistante et une dysrégulation métabolique, les perturbations du magnésium intracellulaire au sein des lymphocytes T apparaissent particulièrement pertinentes. **Des données récentes suggèrent que l'apport en magnésium module directement l'activité fonctionnelle des sous-populations lymphocytaires**, notamment les cellules T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, chez les patients diabétiques présentant une hypomagnésémie sérique [45].

Ces altérations affecteraient la signalisation intracellulaire du calcium, la prolifération des lymphocytes et la libération de cytokines, contribuant ainsi à l'aggravation du déséquilibre immuno-métabolique observé dans ces pathologies [46].

L'analyse du magnésium lymphocytaire pourrait donc représenter une **approche diagnostique complémentaire au dosage sérique** [47].

Dans cette même dynamique d'exploration intracellulaire du statut magnésien, le **magnésium plaquettaire** constitue un autre indicateur prometteur, notamment dans les conditions pathologiques marquées par un **stress oxydatif accru** [48].

Les plaquettes, en tant que cellules anucléées hautement réactives, répondent rapidement aux modifications de leur environnement biochimique et redox. Cette sensibilité fonctionnelle les rend particulièrement aptes à refléter **les altérations ioniques induites par des déséquilibres oxydatifs**, souvent rencontrés dans les maladies métaboliques chroniques telles que le diabète de type 2, l'athérosclérose ou encore le syndrome métabolique [49].

La concentration intracellulaire de magnésium au sein des plaquettes pourrait ainsi fournir **une lecture dynamique de l'état magnésique cellulaire** en contexte de stress oxydatif, en complément des mesures lymphocytaires et érythrocytaires. Comme l'a suggéré Nielsen (2018), cette approche permettrait de mieux comprendre les interactions complexes entre le métabolisme minéral, l'activation plaquettaire, et la dysrégulation vasculaire dans les états pro-inflammatoires et prothrombotiques [50].

Ainsi, l'étude conjointe du magnésium intracellulaire dans différents compartiments cellulaires (lymphocytes, érythrocytes, plaquettes) représente une **stratégie intégrative** pour affiner l'évaluation du statut magnésien et en élucider les implications physiopathologiques dans les maladies cardiométaboliques [51].

Dans le prolongement de l'évaluation intracellulaire du magnésium à travers des matrices facilement accessibles telles que les lymphocytes ou les plaquettes, une attention particulière doit être accordée au **magnésium musculaire**, considéré comme le **référentiel tissulaire de référence** pour estimer les réserves corporelles en magnésium [52].

En effet, le muscle squelettique représente le **principal compartiment de stockage du magnésium**, abritant environ 25 à 30 % du magnésium total de l'organisme. La mesure

directe de sa concentration à ce niveau, obtenue par **biopsie musculaire**, est souvent décrite comme le "**gold standard**" en matière d'évaluation des réserves magnésiennes profondes [53]. Cette approche permet une quantification précise du magnésium intracellulaire dans un tissu métaboliquement actif, particulièrement pertinent dans le cadre des désordres métaboliques chroniques, où les altérations du métabolisme énergétique, du tonus vasculaire ou encore de la sensibilité à l'insuline sont intimement liées aux concentrations tissulaires en magnésium.

Néanmoins, la **nature invasive de cette méthode** en limite fortement l'usage aux protocoles de recherche ou aux investigations cliniques spécialisées, où une estimation exacte des réserves tissulaires est requise. Cela justifie l'intérêt croissant pour le développement de **biomarqueurs indirects, non invasifs**, tels que les dosages du magnésium dans les érythrocytes, lymphocytes ou plaquettes, qui pourraient, à terme, constituer des alternatives viables pour la surveillance du statut magnésique en pratique clinique [54].

Dans cette perspective intégrative de l'évaluation du statut magnésien tissulaire, l'analyse **des interactions ioniques intracellulaires** revêt un intérêt particulier. En complément des mesures absolues de magnésium dans les différents compartiments cellulaires, le **rapport intracellulaire calcium/magnésium ( $\text{Ca}^{2+} / \text{Mg}^{2+}$ )** émerge comme un **biomarqueur fonctionnel hautement pertinent** pour apprécier la dynamique ionique au sein de la cellule [55].

Le magnésium et le calcium entretiennent une relation **antagoniste** au niveau cellulaire, régulant de concert des processus physiologiques tels que la contraction musculaire, l'excitabilité neuronale, la signalisation hormonale et l'activation enzymatique. En situation de déficit magnésique, cet équilibre est compromis, favorisant une **accumulation anormale de calcium intracellulaire**, avec pour conséquence une **altération de la fonction cellulaire**, voire l'activation de voies pro-apoptotiques ou pro-inflammatoires [56].

Ainsi, le **rapport  $\text{Mg}^{2+} / \text{Ca}^{2+}$  intracellulaire** constitue un **indicateur sensible du déséquilibre ionique intracellulaire**, reflétant non seulement l'état du statut magnésien mais aussi son **impact fonctionnel** sur la physiologie cellulaire. Ce ratio offre une vision plus intégrée de la disponibilité du magnésium dans ses rôles régulateurs, en particulier dans les tissus à forte activité métabolique comme le muscle ou le cœur, où de telles perturbations ioniques peuvent avoir des répercussions cliniques majeures [57].

Ce biomarqueur, encore sous-utilisé en pratique clinique, représente une piste prometteuse pour affiner la compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans les maladies métaboliques chroniques et orienter le développement de stratégies thérapeutiques ciblées [58].

L'objectif principal de cette étude d'évaluer le rôle des déséquilibres du magnésium (sérique et érythrocytaire) dans la physiopathologie des maladies cardiométaboliques, en lien avec l'obésité abdominale et la résistance à l'insuline (HOMA-IR), à partir d'une étude cas-témoins.

Ainsi les objectifs secondaires s'articulent autour des axes suivants :

- 1. Évaluer les concentrations sériques et érythrocytaires du magnésium chez les cas (patients à risque ou atteints de pathologies cardiométaboliques) et les témoins.**
- 2. Comparer les profils électrolytiques ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) entre les deux groupes et analyser leur interaction avec le statut magnésien.**
- 3. Déterminer l'association entre les taux de magnésium (sérique et érythrocytaire) et la résistance à l'insuline, en utilisant le calcul de l'indice HOMA-IR (à partir des valeurs d'insuline et de glycémie à jeun).**
- 4. Analyser la relation entre le magnésium et l'obésité, à travers des marqueurs anthropométriques : indice de masse corporelle (IMC), tour de taille, et âge d'apparition du diabète (ou HTA).**
- 5. Évaluer le rôle prédictif du magnésium dans le risque cardiovasculaire (RCV) à travers un modèle multivarié intégrant les paramètres électrolytiques, métaboliques (peptide C, glycémie, insuline), et cliniques (antécédents, sexe, âge).**
- 6. Explorer les interactions entre magnésium intracellulaire (érythrocytaire) et d'autres déséquilibres ioniques (notamment le rapport  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  intracellulaire) en lien avec la sensibilité à l'insuline et les complications métaboliques.**

# Résumé

## Contexte :

Les anomalies du métabolisme du magnésium (Mg) participent au déséquilibre cardiométabolique chez le diabète de type 2 (DT2). L'analyse conjointe du Mg sérique et intracellulaire — mesuré en compartiment érythrocytaire — reste peu explorée, notamment dans la sous-population insulino-pénique.

## Objectif :

Décrire les profils sériques et érythrocytaires de magnésium chez des patients DT2 insulino-péniques comparés à des témoins sains, évaluer leurs corrélations avec les indices HOMA-IR et HOMA-B, et proposer leur intégration au bilan biologique et aux stratégies thérapeutiques.

## Méthodes :

Dans une étude cas-témoins (n = 71 cas DT2 insulino-péniques, n = 154 témoins), nous avons mesuré glycémie, insulinémie, peptide C, Mg sérique, Mg érythrocytaire, bilan ionique et anthropométries. Les indices HOMA-IR et HOMA-B ont été calculés. Analyses statistiques : tests de Student/Mann-Whitney, corrélations de Pearson, régressions logistiques et linéaires, ROC pour la discrimination.

## Résultats :

– **Anthropométrie et métabolisme glucidique** : les cas présentaient un tour de taille et un IMC supérieurs ( $p < 0,005$ ), une glycémie plus élevée ( $1,57 \pm 0,84$  vs  $0,90 \pm 0,07$  g/L,  $p < 0,0001$ ) et un profil insulino-pénique (insulinémie  $9,33 \pm 7,18$  vs  $33,23 \pm 25,24$  pmol/L,  $p < 0,0001$ ).

– **Magnésium** : légère hypomagnésémie sérique chez les cas ( $20,99 \pm 2,72$  vs  $21,13 \pm 2,84$  mg/L,  $p < 0,0001$ ) mais élévation paradoxale du Mg érythrocytaire ( $41,55 \pm 10,42$  vs  $1,91 \pm 0,17$  µg/g hém,  $p = 0,0002$ ).

– **Corrélations** : Mg sérique corrélé fortement à HOMA-IR ( $r = 0,955$  ;  $p < 0,0001$ ) ; Mg érythrocytaire corrélé au peptide C ( $r = 0,401$  ;  $p < 0,0001$ ).

– **Modèles prédictifs** : en régression logistique, l'IMC reste le principal facteur associé à la résistance (OR 1,15 ;  $p = 0,037$ ), tandis que Mg sérique et Mg érythrocytaire n'atteignent pas la significativité. En ROC, le Mg sérique présente une AUC modérée (0,689 ;  $p < 0,0001$ ) contre 0,591 pour l'IMC.

– **Apports alimentaires** : déficit nutritionnel en magnésium fréquent chez les femmes DT2 insulino-péniques.

**Conclusion** : Le profil bilocal de magnésium distingue les DT2 insulino-péniques d'une sous-population insulino-résistante et se corrèle aux indices HOMA. L'intégration systématique de l'insulinémie, du peptide C et des mesures sériques et érythrocytaires de Mg dans le bilan biologique permettrait une meilleure détection et stratification du risque cardiométabolique. Des études prospectives, incluant l'enquête alimentaire et des interventions de suppléance magnésienne adaptées au phénotype insulino-pénique, sont nécessaires pour évaluer l'impact sur la survenue de cardiomyopathies.