



Magnésium : physiologie-techniques biochimiques de mesures-applications cliniques et perspectives analytiques

Imane Benbella ¹, Ahmed Faleh* ¹, Michkate Braoul ¹, Mustapha Mahmoud ¹ and Fatima El Boukhrissi ¹

¹(Service de Biochimie . Laboratoire central d'analyses médicales. Centre Hospitalier Hassan II, Fès -Maroc.)
Corresponding Author: Ahmed Faleh

RESUME:

Le magnésium est un cation essentiel qui participe à de nombreux processus biologiques. IL joue un rôle crucial dans la régulation de réactions enzymatiques, la production d'énergie, la synthèse de l'ADN et des protéines, la fonction musculaire et nerveuse, la formation osseuse, le métabolisme des glucides, des lipides et des électrolytes, ainsi que dans le système immunitaire et la régulation hormonale. Les méthodes de mesure du magnésium sont importantes pour évaluer le statut en magnésium dans le corps, mais elles doivent prendre en compte différentes considérations afin de garantir des résultats précis et fiables.

A travers ce travail nous avons tenter de décrire les différentes méthodes de mesure du magnésium et de souligner l'importance de la collecte d'échantillons d'urine et de la prise en compte de l'apport alimentaire en magnésium lors de l'interprétation des résultats de la mesure du magnésium urinaire. On a abordé également certaines problématiques courantes liées à la mesure du magnésium, telles que le choix de l'échantillon, les facteurs pré-analytiques, et les variations liées à l'âge et aux maladies chroniques. L'exploration de son niveau permet de diagnostiquer les carences en magnésium, de surveiller les traitements médicaux et d'évaluer les facteurs de risque.

MOTS-CLES: Magnésium –Physiologie- biochimie- Perspectives analytiques- Applications cliniques

Received 10 June, 2023; Revised 21 June, 2023; Accepted 23 June, 2023 © The author(s) 2023.

Published with open access at www.questjournals.org

I. INTRODUCTION

Le magnésium est un cation divalent (Mg²⁺) qui est essentiel à de nombreux processus biologiques dans les organismes vivants. Il est le deuxième cation intracellulaire le plus abondant après le potassium et est présent dans tous les types de cellules[1].

Il joue un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques. Il est impliqué dans la régulation de plus de 300 réactions enzymatiques, notamment la production d'énergie, la synthèse de l'ADN et des protéines, la régulation de la fonction musculaire et nerveuse, ainsi que la formation osseuse. Le magnésium est également impliqué dans la régulation du métabolisme des glucides, des lipides et des électrolytes[2].

L'exploration du magnésium présente plusieurs avantages importants. Elle permet de diagnostiquer les carences en magnésium, de surveiller les traitements médicaux, d'évaluer les facteurs de risque, d'identifier les symptômes liés à une carence en magnésium, et le suivie des maladies chroniques[3].

Ce travail vise à décrire les rôles physiologiques du magnésium, les différents paramètres assurant son homéostasie, les méthodes d'explorations ainsi que son impact clinique.

II. ROLES, PHYSIOLOGIE ET REGULATION DU MAGNESIUM

Environ 60% du magnésium dans le corps humain est stocké dans les os, tandis que le reste est réparti dans les muscles, les tissus mous et les fluides corporels [1].

Cet élément minéral joue un rôle essentiel dans plusieurs fonctions corporelles. Il est impliqué dans la régulation du système nerveux, en particulier dans la transmission des signaux nerveux et la libération de neurotransmetteurs tels que la noradrénaline et la dopamine, qui jouent un rôle importants dans la régulation de

l'humeur et du comportement. [4].Le magnésium régule également la fonction rénale en contrôlant la réabsorption de l'eau et des électrolytes, ainsi que la sécrétion d'hormones rénales qui régulent la pression artérielle et l'équilibre hydrique. [5].Dans le système immunitaire, le magnésium participe à la régulation de la réponse inflammatoire en contrôlant la production de cytokines inflammatoires et l'activité des cellules immunitaires.(6) Il joue un rôle important dans le métabolisme du glucose et la fonction pancréatique en régulant la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline. [7].De plus, il est impliqué dans la régulation de l'homéostasie calcique, la minéralisation osseuse et l'activité des cellules osseuses.[8].Le magnésium agit comme un cofacteur pour de nombreuses enzymes impliquées dans la synthèse des acides nucléiques, des protéines et des lipides, et il joue un rôle dans la régulation de l'expression génique. [9].Il intervient également dans la régulation de l'activité des neurotransmetteurs, la plasticité synaptique et la fonction cognitive, notamment la mémoire à court terme et la cognition spatiale.[10].En tant qu'antioxydant, le magnésium neutralise les radicaux libres dans les mitochondries en tant que cofacteur pour l'enzyme superoxyde dismutase. Il participe également à la régulation de la signalisation redox et de la production de l'oxyde nitrique, qui joue un rôle important dans la vasodilatation et l'inflammation.[4].

Malheureusement, de nombreuses personnes ne consomment pas suffisamment de magnésium dans leur alimentation. Selon les recommandations nutritionnelles, les apports quotidiens recommandés sont plus élevés que les niveaux moyens de consommation. Certaines conditions médicales et habitudes alimentaires, telles que les maladies gastro-intestinales, la malabsorption, les régimes restrictifs et la consommation excessive d'alcool, peuvent entraîner des difficultés à obtenir suffisamment de magnésium.[6].

La régulation du magnésium dans le corps est un processus complexe impliquant plusieurs mécanismes qui sont régulés par plusieurs hormones et dépendent de nombreux facteurs. Un équilibre adéquat du magnésium est essentiel pour maintenir une fonction corporelle optimale et prévenir les déséquilibres.

L'absorption intestinale joue un rôle crucial dans l'équilibre du magnésium. Plusieurs facteurs influencent cette absorption, tels que la quantité de magnésium présente dans l'alimentation, la présence d'autres minéraux dans l'intestin, l'acidité gastrique et les hormones. Par exemple, la vitamine D est un régulateur clé de l'absorption intestinale du magnésium. Elle stimule la synthèse de la protéine de transport du magnésium dans l'intestin grêle, favorisant ainsi son absorption. De plus, des hormones telles que la parathormone et la calcitonine ont également un impact sur l'absorption intestinale du magnésium.[15].Les reins jouent également un rôle essentiel dans la régulation des niveaux de magnésium dans le corps. Ils réabsorbent le magnésium filtré par les glomérules rénaux et l'excrètent dans l'urine. Cette réabsorption rénale est contrôlée par plusieurs hormones, notamment l'hormone antidiurétique (ADH) et l'aldostérone. L'ADH agit sur les tubules rénaux pour augmenter la réabsorption de l'eau et des électrolytes, y compris le magnésium. De son côté, l'aldostérone régule la réabsorption du magnésium dans le segment distal du tubule rénal.[16].Le magnésium est également stocké dans les os, où il contribue à la formation et au maintien de la densité osseuse. Les hormones calcitonine et parathormone régulent les niveaux de magnésium osseux. La calcitonine stimule la formation osseuse et favorise l'incorporation de magnésium dans l'os. En revanche, la parathormone stimule la résorption osseuse, libérant ainsi le magnésium stocké dans l'os dans la circulation sanguine.[29].

Enfin, la sécrétion digestive de magnésium joue également un rôle dans sa régulation. Les glandes intestinales sécrètent du magnésium dans la lumière intestinale, et cette sécrétion peut être influencée par des facteurs tels que la composition de l'alimentation et les hormones gastro-intestinales. Par exemple, la gastrine et la sécrétine sont des hormones gastro-intestinales qui stimulent la sécrétion de magnésium dans l'intestin grêle.[15].

III. TECHNIQUE DE MESURE DU MAGNESIUM

Le choix de l'équipement et de la technique de mesure peut également influencer la précision du dosage, avec des problèmes techniques potentiels tels que des fuites d'ions, des problèmes de calibrage ou des erreurs de manipulation pouvant conduire à des résultats erronés [36].La sensibilité de la méthode utilisée est également un facteur à prendre en compte, car les concentrations de magnésium peuvent varier considérablement en fonction de l'état physiologique du patient, et une méthode de dosage moins sensible peut manquer de détecter une carence sub-clinique en magnésium [37].De plus, les réactions enzymatiques impliquant le magnésium peuvent être influencées par des facteurs tels que la température et le pH, comme l'a montré une étude sur la pyruvate kinase [38]. Il est donc important de contrôler les conditions expérimentales lors de l'utilisation de réactions enzymatiques pour doser le magnésium.

Les techniques de mesure biochimique du magnésium sont utilisées pour diagnostiquer des déficiences en magnésium et surveiller les niveaux de magnésium chez les patients atteints de maladies associées au magnésium.

Parmi les techniques classiques figurées dans le tableau (1) la technique de référence pour le dosage du magnésium est la chromatographie ionique. La chromatographie ionique permet une séparation précise des cations, y compris le magnésium, en utilisant des colonnes échangeuses d'ions et une détection par conductivité.

Tableau 1: Techniques classiques de dosage du magnésium

| Technique | Description | Avantages | Limites |
|------------------------------|---|--|---|
| Dosage colorimétrique | - Méthode similaire à la spectrophotométrie, basée sur la mesure de la couleur de la solution. La réaction entre le magnésium et le réactif produit un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de magnésium. Sensible mais sujet aux interférences d'autres ions et à des facteurs tels que la température, le pH et la concentration en réactif. (22) | - Simple, rapide et peu coûteuse - Large utilisation dans les échantillons biologiques. - Réactifs plus sélectifs peuvent améliorer la spécificité et la sensibilité | - Susceptible aux interférences d'autres ions présents dans l'échantillon. |
| Chromatographie | Utilisée pour séparer les composants d'un échantillon et mesurer la quantité de magnésium. La chromatographie ionique est couramment utilisée pour les analyses de magnésium dans les aliments, utilisant des colonnes échangeuses d'ions et une détection par conductivité. | - Plus sensible que la spectrophotométrie pour mesurer la concentration de magnésium. - basée sur la couleur de la solution, ce qui permet une détection visuelle de l'intensité du complexe coloré. | - Susceptible aux interférences d'autres ions présents dans l'échantillon. - La précision de la mesure peut être influencée par des facteurs externes tels que la température, le pH et la concentration en réactif. |
| Ion sélectif | Méthode utilisée en laboratoire clinique, utilisant une électrode spéciale pour mesurer la concentration de magnésium dans un échantillon de sang ou d'urine. Rapide et précise, mais nécessite une calibration et une maintenance régulières de l'électrode. (39) | - Méthode rapide et précise pour mesurer la concentration de magnésium dans un échantillon de sang ou d'urine. - Utilise une électrode spéciale qui est sélective au magnésium, offrant une spécificité élevée pour la mesure du magnésium. | - Nécessite une calibration régulière de l'électrode pour assurer la précision des mesures. - Requiert une maintenance régulière de l'électrode pour garantir sa performance optimale. |

Parmi les nouvelles techniques mentionnées dans le tableau (2), la spectrophotométrie est une technique de référence couramment utilisée pour le dosage du magnésium. Elle repose sur la mesure de l'absorbance de la lumière par un complexe coloré formé entre le magnésium et un réactif spécifique

Tableau 2: Nouvelle techniques de dosage du magnésium

| Technique | Description | Avantages | Limites |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Spectrophotométrie | Mesure de l'absorbance de la lumière par un complexe coloré formé entre le magnésium et un réactif. Simple, tels que l'acide xylydyl blue (AXB) et le chromazurol S- pour mesurer le magnésium dans les échantillons biologiques tels que le sang et l'urine. (47) | <ul style="list-style-type: none"> - Simple, rapide et peu coûteuse - Large utilisation dans les échantillons biologiques. - Réactifs plus sélectifs peuvent améliorer la spécificité et la sensibilité | <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité aux interférences d'autres ions dans l'échantillon - Nécessite une longueur d'onde spécifique pour la mesure de l'absorbance - Peut être influencée par la présence d'autres substances dans l'échantillon |
| Méthode de la luminescence | Utilisation de l'émission de lumière à une longueur d'onde spécifique pour mesurer en temps réel les niveaux de magnésium dans les cellules vivantes(24) - Utilisation de colorants fluorescents tels que la fura-2 et la mag-fura-2 | <ul style="list-style-type: none"> - Mesure en temps réel des niveaux de magnésium dans les cellules vivantes - Utilisation de colorants fluorescents spécifiques - Adaptée pour les études cellulaires et in vivo. | <ul style="list-style-type: none"> Nécessite des colorants fluorescents spécifiques pour le magnésium - Potentielles interférences avec d'autres colorants fluorescents présents dans l'échantillon. |
| Spectroscopie de résonance | <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de la résonance magnétique nucléaire (RMN) pour caractériser les interactions entre les ions magnésium et les macromolécules. - Utilisée dans la biochimie, la biologie structurale et la chimie inorganique - Étude des interactions entre le magnésium et les protéines, les acides nucléiques, etc. - Sensibilité améliorée avec des méthodes telles que la polarisation dynamique nucléaire (DNP). | <ul style="list-style-type: none"> - Analyse non destructive des interactions entre les ions magnésium et les macromolécules - Large utilisation dans la biochimie et la biologie structurale - Possibilité d'amélioration de la sensibilité avec des méthodes telles que la polarisation dynamique nucléaire (DNP) | |

IV. CONSIDERATION ANALYTIQUE ET INTERVALLES DE REFERENCES

1-Mg urinaire

Le magnésium urinaire est un outil précieux pour évaluer le statut en magnésium dans le corps. Cependant, il existe plusieurs considérations à prendre en compte lors de la collecte et de l'interprétation des échantillons d'urine pour la mesure du magnésium. Notamment, le moment de la collecte de l'échantillon puisque les niveaux de magnésium urinaire varient tout au long de la journée en raison des fluctuations des taux de filtration rénale et de la réabsorption tubulaire. [19].L'étude menée par Sakhaee et al. a montré que les niveaux de magnésium urinaire étaient significativement plus élevés le matin par rapport à l'après-midi et au soir. Par conséquent, il est recommandé de collecter les échantillons d'urine le matin et de préférence après un jeûne nocturne.[17].Par ailleurs, le taux de magnésium alimentaire peut également affecter les niveaux de magnésium urinaire. Une étude menée par Kido et al. (2004) a montré que les niveaux de magnésium urinaire étaient significativement plus élevés chez les individus ayant une alimentation riche en magnésium. Ce qui explique l'importance de prendre en compte l'apport alimentaire en magnésium lors de l'interprétation des résultats de la mesure du magnésium urinaire.[19].Le taux de magnésium urinaire peut être influencé par

plusieurs facteurs, notamment l'apport alimentaire en magnésium, la supplémentation en magnésium, l'équilibre électrolytique et la fonction rénale. [38].

2- MG total/libre

Le magnésium total est la mesure de la quantité totale de magnésium présent dans le sang, à la fois sous forme libre et liée à d'autres molécules comme les protéines tels que l'albumine, la globuline. Le magnésium libre/ ionisé, représente, quant à lui, la quantité de magnésium libre de se lier à d'autres molécules et biologiquement active. Il représente environ 50% du magnésium total dans le sang. Ce sont ces deux formes qui sont dosées lors de l'exploration biologique du magnésium. [31]. Plusieurs facteurs peuvent influencer le dosage précis du magnésium dans le sang. Tout d'abord, le choix de l'échantillon est crucial. Le sérum est généralement utilisé car il reflète la concentration de magnésium dans le sang, contrairement à un échantillon inapproprié tel que le plasma hépariné qui peut entraîner des résultats incorrects (32). De plus, des facteurs préanalytiques tels que la durée et la température de stockage, ainsi que la lyse excessive des cellules sanguines, peuvent également affecter les résultats. [32]. Les niveaux de magnésium dans le corps peuvent être affectés par l'âge et les maladies chroniques. Des études ont montré que les niveaux de magnésium dans le sang diminuent généralement avec l'âge et chez les patients atteints de diabète de type 2, ce qui rend difficile l'établissement de normes de référence pour différents groupes de population. [33,34]. Certains médicaments peuvent également altérer les niveaux de magnésium, par exemple, les diurétiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, tandis que les antibiotiques et les laxatifs interfèrent avec l'absorption intestinale de magnésium. [35]. Il est important de mesurer à la fois le magnésium total et le magnésium libre pour obtenir une image complète de la fonction du magnésium dans le corps.

Les valeurs de référence (Tableau 3) pour les niveaux normaux de magnésium total et libre peuvent varier selon les laboratoires et les méthodes de mesure, mais en général, les niveaux normaux de magnésium total sont compris entre 1,7 et 2,3 milligrammes par décilitre (mg/dL), tandis que les niveaux normaux de magnésium libre sont compris entre 0,7 et 1,0 mg/dL .[19]. Ces valeurs peuvent varier légèrement en fonction de l'âge, du sexe et de l'état de santé de la personne testée.

Tableau n° 3 : Intervalles de référence selon l'OMS [25].

| INTERVALES DE REFERENCES SELON l'OMS (25) | |
|---|---|
| Magnésium sérique | Hommes : 0.74 à 1.07 mmol/L (18 à 26 mg/L) Femmes : 19 à 25 mg/L |
| Magnésium urinaire | Valeurs usuelles : 3 à 7 mmol/24h soit 73 à 170 mg/24h |

V. IMPACT DES HYPOMAGNESEMIES

L'hypomagnésémie peut avoir plusieurs impacts sur le corps humain en raison de l'importance du magnésium pour de nombreuses fonctions biologiques.

-**Troubles cardio-vasculaires**: La carence en magnésium peut avoir diverses conséquences sur le système cardiovasculaire. Tout d'abord, ce minéral joue un rôle essentiel dans la régulation de l'excitabilité électrique des cellules cardiaques, ce qui peut entraîner une instabilité électrique du cœur et augmenter le risque d'arythmies cardiaques telles que la fibrillation auriculaire. De plus, le magnésium favorise la relaxation des muscles lisses des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une dilatation vasculaire et une diminution de la résistance. En cas de carence, une vasoconstriction excessive peut se produire, entraînant une augmentation de la pression artérielle et favorisant le développement de l'hypertension. De plus, ce minéral agit comme un cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques impliquées dans la régulation du stress oxydatif et de l'inflammation. Une carence peut donc favoriser l'inflammation et le stress oxydatif, des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires. Enfin, le magnésium est nécessaire pour maintenir l'intégrité de la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins, et sa carence peut entraîner une dysfonction endothéliale, favorisant ainsi la formation de plaques d'athérosclérose. Dans l'ensemble, ces mécanismes expliquent comment une carence en magnésium peut contribuer au développement de troubles cardiovasculaires tels que les arythmies cardiaques, l'hypertension et la formation de plaques d'athérosclérose. (Shechter, 2017). [41].

-**Déficits neurologiques** : Un faible taux de magnésium peut affecter le système nerveux et entraîner des symptômes tels que des convulsions, des tremblements, des troubles de la coordination et des changements d'humeur. L'hypomagnésémie est également associée à des troubles neurologiques tels que l'épilepsie et la migraine (Spasov et al., 2003). [42].

-**Dysfonctionnement musculaire** : Le magnésium joue un rôle crucial dans la contraction musculaire et son déficit peut provoquer des crampes musculaires, des faiblesses et des spasmes. L'hypomagnésémie peut également augmenter le risque de myopathie et de troubles musculaires (Ryder et al., 2019). [43].

-Ostéoporose : Le magnésium est nécessaire à la santé des os, et une carence peut contribuer au développement de l'ostéoporose et augmenter le risque de fractures. [44].

-Déficits métaboliques : Le magnésium est essentiel pour le métabolisme du glucose et la régulation de l'insuline. Une carence en magnésium perturbe ces processus, entraînant une résistance à l'insuline et une diminution de la tolérance au glucose, favorisant ainsi le diabète de type 2. Des études ont suggéré une association entre une faible consommation de magnésium et un risque accru de diabète de type 2. Le magnésium est nécessaire à l'activation de l'insuline et au bon fonctionnement des récepteurs de l'insuline dans les cellules. De plus, il participe à la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Une carence en magnésium peut altérer cette sécrétion, contribuant à une régulation inadéquate de la glycémie. (Guerrero-Romero & Rodríguez-Morán, 2014). [45].

VI. CONCLUSION

En résumé, le magnésium joue un rôle crucial dans de nombreuses fonctions physiologiques, et sa régulation est essentielle pour maintenir un équilibre sain dans le corps. Les carences ou les excès de magnésium peuvent causer des symptômes cliniques, et le dosage du magnésium peut être effectué à l'aide de plusieurs techniques biochimiques.

La biochimie du magnésium est essentielle à la compréhension des nombreuses fonctions de cet élément dans les organismes vivants, ainsi que de son rôle dans la prévention et le traitement de diverses maladies.

REFERENCES

- [1] Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US).
- [2] Gums, J. G. (2004). Magnesium in cardiovascular and other disorders. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 61(15), 1569-1576.
- [3] Nielsen, F. H. (2018). Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutrition Reviews*, 76(4), 295-307. doi: 10.1093/nutrit/nuy001
- [4] Boyle, N. B., Lawton, C., & Dye, L. (2017). The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress—a systematic review. *Nutrients*, 9(5), 429. doi: 10.3390/nu9050429
- [5] Joosten, M. M., Gansevoort, R. T., & Bakker, S. J. (2013). Magnesium and blood pressure: a review of the epidemiological, experimental, and clinical evidence. *American Journal of Hypertension*, 26(5), 581-591. doi: 10.1093/ajh/hps078
- [6] Volpe, S. L. (2013). Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition*, 4(3), 378S-383S. doi: 10.3945/an.112.003483
- [7] Guerrero-Romero, F., Rodríguez-Morán, M., & Hernández-Ronquillo, G. (2015). The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Human Hypertension*, 29(11), 678-683. doi: 10.1038/jhh.2015.3
- [8] de Baaij, J. H., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*, 95(1), 1-46.
- [9] Sartori, S. B., Whittle, N., Hetzenauer, A., & Singewald, N. (2012). Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology*, 62(1), 304-312.
- [10] Slutsky, I., Abumaria, N., Wu, L. J., Huang, C., Zhang, L., Li, B., ... & Zhao, M. G. (2010). Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*, 65(2), 165-177.
- [11] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. (2020). Magnésium: Apports conseillés et sources alimentaires.
- [12] Volpe, S. L. (2013). Magnesium and the athlete. *Current Sports Medicine Reports*, 12(4), 237-243.
- [13] Rosanoff, A., Weaver, C. M., & Rude, R. K. (2012). Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutrition Reviews*, 70(3), 153-164.
- [14] Nielsen, F. H. (2018). Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *Journal of Inflammation Research*, 11, 25-34.
- [15] Saris, N. E. L., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J. A., Lewenstam, A., & Magnesium in Cardiovascular Diseases Study Group. (2000). Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta*, 294(1-2), 1-26. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(99\)00258-2](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(99)00258-2)
- [16] Rude RK. Minerals—magnesium. In: Stipanuk MH, ed. *Biochemical and Physiological Basis of Human Nutrition*. Orlando, Fla: Saunders; 2000:671-685. Sakhae, K., Nicari, M. J., Hill, K., Pak, C. Y. (1983). Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney International*, 24(3), 348-352.
- [17] Kido, T., Nakai, Y., Kido, T., Horikoshi, H., Kobayashi, Y., Tokudome, S. (2004). Magnesium and calcium in 24-hour urine of Japanese people: the International Study of Macro- and Micronutrients and Blood Pressure. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 50(1), 1-8.
- [18] Abbott Laboratories. Magnesium, serum or plasma. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8917>. Accessed September 15, 2021.
- [19] Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr*. 2013;4(3):378S-383S. doi:10.3945/an.112.003483.
- [20] Fiala, S., Bencs, L., Kremser, K., & Knopp, G. (2008). Spectrophotometric determination of magnesium in biological materials after separation using ion-exchange chromatography. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 391(5), 1839-1843. doi: 10.1007/s00216-008-1991-6
- [21] Saadati, F., Sheikh-Mohseni, M. A., & Karimi-Maleh, H. (2015). Colorimetric determination of magnesium in biological samples using a novel Mg²⁺-selective chelating resin. *Analytical methods*, 7(4), 1291-1296. doi: 10.1039/C4AY03032J
- [22] Willett, D. T., Ayyadurai, V., & Steinhäuser, M. L. (2013). Ion Chromatography: A Versatile Technique for the Analysis of Ions in Biological Systems. *Journal of analytical methods in chemistry*, 2013, 340415. doi: 10.1155/2013/340415
- [23] Brandt, K., Hartmann, L., & Schumann, E. (1999). Determination of magnesium in foods and dietary supplements using chromatography with postcolumn reaction and conductivity detection. *Journal of Chromatography A*, 847(1-2), 191-198.

- [24] Günther, T., & Krieg, M. (2003). Magnesium measurement methods for investigation of intracellular magnesium depletion. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 41(10), 1285-1291.
- [25] Grober U et al., *Magnesium in Prevention and Therapy*, (2015).
- [26] Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, et al. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res.* 2007 Dec;20(4):237-44. doi: 10.1684/mrh.2007.0122. PMID: 18345511.
- [27] Institute of Medicine (US) Committee on Mineral Requirements for Cognitive and Physical Function. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. National Academies Press (US); 1997. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109825/>
- [28] Kausz AT, Pahl MV, Ing TS, et al. Clinical correlates of serum magnesium abnormalities in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1994 Aug;24(2): 17-21. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80418-5. PMID: 8048409.
- [29] Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res.* 2010 Dec;23(4):S194-8. doi: 10.1684/mrh.2010.0220. PMID: 21199787.
- [30] U.S. National Library of Medicine. MedlinePlus Medical Encyclopedia. Urine magnesium test. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/003578.htm>
- [31] Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5th ed. Elsevier Saunders; 2012.
- [32] Milne, D. B. et al. (2000). Interferences with magnesium measurements by ion-selective electrodes in serum and heparinized plasma. *Annals of Clinical Biochemistry*, 37(1), 92-99.
- [33] Dasgupta, A. (2006). Magnesium. In *Critical Issues in Clinical and Laboratory Science* (pp. 61-79). Elsevier.
- [34] Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MJ, et al. Serum magnesium and the risk of death from coronary heart disease and sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002707.
- [35] DiNicolantonio, J. J. et al. (2018). Magnesium and health: perspectives for oral and parenteral nutrition. *Clinical Nutrition ESPEN*, 24, 89-95.
- [36] Suzuki, T. et al. (2013). Magnesium determination in serum: Evaluation of three measurement methods. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(4), 807-813.
- [37] Rude, R. K. et al. (2018). Magnesium deficiency: A neglected diagnosis. *Journal of Nutritional Science*, 7, e23.
- [38] Keating GM. Magnesium sulfate: a review of its use for fetal neuroprotection. *Drugs.* 2012;72(9):1187-1201.
- [39] Joosten, E., & Pelemans, W. (1988). Determination of magnesium in serum by atomic absorption spectrophotometry with the use of a commercially available calibrator. *Clinical Chemistry*, 34(5), 902-903.
- [40] Tsien, R. Y., & Pozzan, T. (1989). Measurement of cytosolic free Ca²⁺ with quin2 and indo1. *Methods in Enzymology*, 172, 230-262.
- [41] Shechter, M. (2017). Magnesium and cardiovascular system. *Magnesium Research*, 30(1), 1-10.
- [42] Spasov, A. A., Iezhitsa, I. N., Kharitonova, M. V., & Kravchenko, M. S. (2003). Magnesium deficiency and stress: Issues of their relationship, diagnostic tests, and approaches to therapy. *Terapevticheskii arkhiv*, 75(7), 84-90.
- [43] Ryder, R. E., Westwood, A., Goodwin, J., & Prescott, E. (2019). The association between magnesium and clinically relevant outcomes in adults with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 47(10), e912-e921.
- [44] Rude RK, et al. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1073-1081.
- [45] Guerrero-Romero, F., & Rodríguez-Morán, M. (2014). Magnesium deficiency, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*, 14(11), 1-8.