

## 해양심층수 섭취가 STZ로 유발된 제 1형 당뇨 생쥐의 혈당치 및 췌도에 미치는 영향

정재봉 · 정지윤 · 윤명희\*

경성대학교 이과대학 생물학과

Received March 12, 2009 / Accepted June 9, 2009

**Effect of the Deep Sea Water on the Blood Glucose and the Langerhans' Islet in the STZ-induced type I Diabetic Mice.** Jae-Bong Jung, Ji-Yoon Jung and Myung-Hee Yoon\*. *Department of Biology, Kyungung University, 608-736, Korea* - Effects of deep sea water on blood glucose and the Langerhans' islet in STZ-induced type I diabetic mice were investigated. Results showed that diabetic symptoms in STZ-induced diabetic mice improve with a supplement of deep sea water. That is, the level of blood glucose was lower, the area of the Langerhans' islet was wider, and the number of pancreatic  $\beta$ -cells was larger in the diabetic mice supplied with deep sea water than in the diabetic mice supplied with tap water. Such effects might be related to the high level of  $Mg^{2+}$  in the deep sea water.

**Key words** : Deep sea water, streptozotocin, Langerhans' islet,  $\beta$ -cells, type I diabetes

### 서 론

바닷물이 그린란드의 빙하와 만나면 급격히 차가워져, 냉각된 해수는 어는 과정에서 빠져 나온 염분과 함께 섞여 심해로 가라앉는다. 무거워진 바닷물은 200-4,000 m까지 내려가며, 온도는 2-6°C로써 표층수와 20°C 이상의 차이가 나므로 표층수와 섞이지 않고 새로운 띠를 형성하는데, 이 물을 해양심층수라고 한다. 저온·고압상태를 유지하고 있는 해양심층수는 지구를 한 바퀴 도는데 약 4,000년 걸린다고 하며, 해양의 심층에 태양광선이 도달하지 않아 광합성이 일어나지 않으므로 대장균이나 일반세균이 거의 없고,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  등의 미네랄이 풍부하고, 각종 화학물질에 의한 오염의 가능성이 매우 낮다고 알려져 있다[17]. 따라서 해양심층수는 건강 음료로서 많은 관심을 끌고 있으며, 일부 해양심층수의 경우 제 2형 당뇨병환자들의 증상 완화에 대한 임상적인 경험들이 보고되어 있다[16,17].

한편 해양심층수는 대체로  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  등 미네랄의 함량이 높는데, 이 중 건과류, 정제되지 않은 곡류 및 녹황색 야채 등에 많이 포함되어 있는  $Mg^{2+}$ 은 현대인의 식단에서 매우 결핍되기 쉬운 무기물질로서 음식을 통한  $Mg^{2+}$ 의 섭취량이 20세기 초부터 점차 감소하고 있음이 보고되어 있다[12].

$Mg^{2+}$ 결핍현상은 특히 제 2형 당뇨 환자에서 흔한 현상으로서, 물질대사율의 저하나 만성적인 합병증과 관련이 있으며,  $Mg^{2+}$ 의 섭취가 당뇨병의 증상을 완화시킨다고 알려져 있다[3,4,14,15]. 따라서  $Mg^{2+}$ 이 다량 함유되어 있는 해양심층수의 음용은 당뇨 환자의 증상 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로

추측된다. 그러나 아직 해양심층수에 의한 당뇨 증상 완화효과 및 그 기작에 대해서 체계적으로 연구된 바 없고 해양심층수가 인슐린을 생산해 내는 췌장조직에 어떠한 영향을 미치는지도 알려져 있지 않다.

본 연구에서는 streptozotocin (STZ)으로 췌장의  $\beta$ -세포를 파괴하여 제 1형 당뇨 증상을 유발한 생쥐에게 해양심층수를 음용시켜 해양심층수가 당뇨 증상 완화에 효과를 나타내는지 알아보고, STZ에 의하여 파괴된 췌장조직에 해양심층수가 미치는 효과에 대하여 조직학적으로 검토하였다.

### 재료 및 방법

#### 실험동물

실험동물은 생후 7주령 ICR계 수컷 생쥐를 (주) 샘타코 코리아로부터 구입하여 온도  $22 \pm 1^\circ C$ , 습도  $50 \pm 5\%$ , 명암주기 12L:12D의 환경에서 사육하여, 일주일간 적응시켰으며, 이 기간 동안 수돗물과 시판되는 생쥐용 고체사료를 자유롭게 섭취 (*ad libitum*) 할 수 있게 하였다.

#### 당뇨유발 및 실험방법

당뇨유발 약품으로서 췌장의  $\beta$ -세포에만 선택적으로 작용하여 다른 기관에는 영향을 주지 않으며, 인슐린 결핍으로 영구적인 당뇨를 유발시킨다고 알려져 있는 streptozotocin(STZ, Sigma Chemical Co.)을 이용하였으며[16], 당뇨유발을 위한 STZ 투여농도를 설정하기 위하여 예비실험을 실시하였다. STZ를 주사하기 전 6시간 동안 절식시킨 9마리의 생쥐의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당측정기(Precision Q.I.D Blood Glucose Sensor)로 공복 시의 혈당을 측정된 결과 73-104 mg/dl ( $92.0 \pm 12.06$  mg/dl)의 혈당치를 나타내었다. 따라서 생쥐 공복 시의 혈당이 100-150 mg/dl 및 150-200 mg/dl을 나타

#### \*Corresponding author

Tel : +82-51-663-4642, Fax : +82-51-663-4645

E-mail : yhyun@ks.ac.kr

내기 위한 STZ의 투여농도를 설정하기 위하여, 12.5, 25, 50 mg/kg (체중)의 STZ를 pH 4.5의 신선한 0.01 M citrate buffer에 용해하여 2 ml/kg (체중)의 농도 별로 3마리씩의 꼬리정맥에 주사하여, 일주일 경과 후 6시간 절식시킨 후 공복 시의 혈당을 측정하였다. 그 결과 STZ 25 mg/kg (체중) 및 50 mg/kg (체중)을 투여한 생쥐의 혈당치가 각각 100-150 mg/dl 및 150-200 mg/dl로 측정되어 위의 STZ농도들을 각각 본 실험의 경당노유발군 및 중당노유발군에 대한 투여농도로 설정하였다.

당노유발실험군으로서 각 실험군당 15개체씩 4그룹으로 나누어 모든 생쥐들을 6시간 절식시킨 후 공복 시의 혈당을 측정했다. 그 후 경당노유발-수돗물음용군(25TW)과 경당노유발-해양심층수음용군(25DW)에게는 25 mg/kg의 STZ를, 중당노유발-수돗물음용군(50TW)과 중당노유발-해양심층수음용군(50DW)에게는 50 mg/kg (체중)의 STZ를 각 생쥐의 꼬리정맥에 주사하고, 500 ml의 수돗물 또는 해양심층수를 공급하였다. 대조군에게는 0.01 M citrate buffer 2 ml/kg (체중)을 꼬리정맥에 주사하였으며, 수돗물을 공급하였다. STZ 투여 일주일 후부터 32일째 까지 5일 간격으로 6회에 걸쳐 각 개체에 대한 공복 시의 혈당을 측정하였고, 혈당을 측정하기 직전에 각 개체의 체중을 측정하였다. 또한 음용수 섭취량의 측정을 위하여 매 회 마신 물의 양을 기록한 후 다시 500 ml씩 공급하였다. 한편, STZ주사에 의한 혈당 변화가 거의 없거나 혈당 측정 초기부터 고혈당을 나타내는 개체들의 데이터는 통계처리 시 제외하였다. 따라서 25TW군에서는 11개체, 50TW군에서는 9개체, 25DW군에서는 8개체, 50DW군에서는 8개체 만을 당뇨유발 개체로 간주하여 통계처리에 이용하였다.

**수질 분석**

실험에 사용한 음용수는 부산시 화명정수장에서 공급하는 수돗물 및 주식회사 Enzamin Japan에서 판매하는 '하와이 해양심층수 MANA' (체수지, 하와이 연안 수심 915 m; Na<sup>+</sup> 17 mg/l, Ca<sup>2+</sup> 26 mg/l, Mg<sup>2+</sup> 45 mg/l, K<sup>+</sup> 2 mg/l, 단백질, 지방, 탄수화물 불검출; 경도, 250)를 이용하였다. 한편, 부산광역시 상수도 사업본부의 수질검사기준에는 Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> 등의 중금속이 포함되어 있지 않으므로, Ca<sup>2+</sup>은 ICP 발광분석법으로, Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> 및 K<sup>+</sup>은 원자흡광광도법으로 분석하였다.

**체장의 조직학적 관찰**

체중, 음용수의 섭취량 및 혈당치의 측정이 종료된 후 실험 동물을 ether로 마취하여 췌장 조직을 적출하였다. 적출한 췌장은 예리한 면도칼로 1×1×1 mm<sup>3</sup> 크기로 세절한 후, Millonig's phosphate buffer로 만든 2% paraformaldehyde와 2.5% glutaraldehyde의 혼합 고정액(pH 7.4)에서 약 24시간 고정하였고, 같은 buffer로 수세하여 1.3% O<sub>3</sub>O<sub>4</sub>로 1시간 30분간 후고정한 후 알코올 탈수와 아세톤 치환을 거쳐 Epon 812

혼합액으로 포매·중합하였다. 포매된 조직을 초박절기(LKB2088)를 이용하여 0.5-1 μm의 두께로 자른 후 0.5% toluidine blue로 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다. 또한, 췌도(Langerhans' islet)의 면적 및 β-세포의 수를 IMT I-solution Inc. 의 IMT isolation Lite ver 7.3 프로그램을 이용하여 계산하였다.

**통계 처리**

실험결과와 통계처리는 SPSS package를 이용하였으며, 모든 측정값은 Mean±SE로 표시하였고, ANOVA-test (Scheffe test)를 이용하여 p<0.05의 수준에서 통계적 유의성을 검정하였다.

**결 과**

수돗물에 대한 중금속 분석결과 수돗물로부터 Al<sup>3+</sup> 0.08 mg/l, Ni<sup>2+</sup> 110 mg/l, Na<sup>+</sup> 11 mg/l, Ca<sup>2+</sup> 7.2 mg/l, Mg<sup>2+</sup> 7.7 mg/l, K<sup>+</sup> 0.08 mg/l, Hg<sup>2+</sup> 0.009 mg/l 등이 검출되었으며 Pb, Cr<sup>6+</sup>, Cd, Cu, Fe, Mn, Se, Ni 및 As 는 검출되지 않았다. 각 실험군에 대하여, 증가된 평균체중, 하루에 음용한 음용수 양의 평균치 및 평균 혈당치의 변화를 Fig. 1, 2, 3에 나타내었다.

체중의 경우, 당뇨유발 전과 마지막 혈당측정일인 실험 32일 췌를 비교하면 모든 당뇨유발군(25TW, 5.74±0.68 g; 50TW, 5.25±1.16 g; 25DW, 5.72±1.01 g; 50DW, 4.25±0.93 g)에서 대조군(2.34±0.84 g)에 비해 체중이 증가 하였다(p>0.05, Fig. 1). 생쥐들이 섭취한 음용량의 경우, 모든 당뇨유발군(25TW, 7.60±0.53 ml; 50TW, 7.49±0.49 ml; 25DW, 8.04±0.67 ml; 50DW, 7.52±0.40 ml)의 생쥐들이 대조군(5.23±0.64 ml)에 비해 많은 물을 섭취하는 경향을 보였다(p>0.05, Fig. 2).

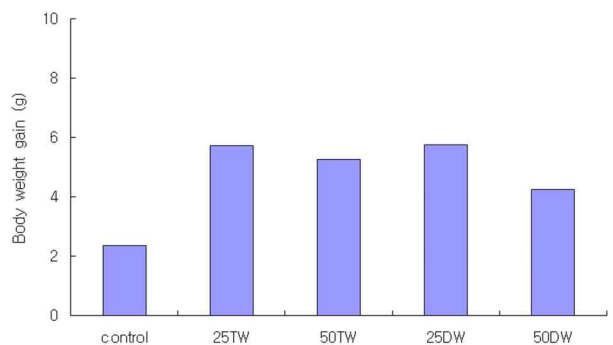


Fig. 1. Comparisons of the body weight gain in the control and STZ-induced diabetic mice. 25TW, the mice injected with STZ of 25 mg/kg (b.w.) and supplied with tap water; 50TW, the mice injected with STZ of 50 mg/kg (b.w.) and supplied with tap water; 25DW, the mice injected with STZ of 25 mg/kg (b.w.) and supplied with deep seawater; 50DW, the mice injected with STZ of 50 mg/kg (b.w.) and supplied with deep seawater.

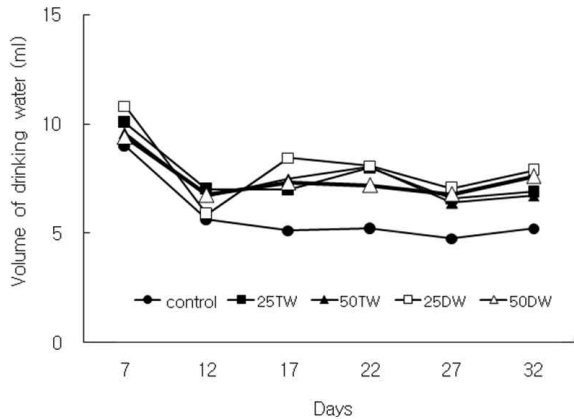


Fig. 2. Comparisons of the amount of water taken by the mice of control and STZ-induced diabetic groups. Abbreviations as in Fig 1.

혈당치의 경우, 대조군(113.88±12.02 mg/dl)에서는 citrate buffer 주사 7일째에는 혈당치의 변화가 없었으나 27일(81.0±13.63 mg/dl)과 32일째(92.43±25.47 mg/dl)에는 혈당치가 현저히 낮아졌다. 한편 당뇨유발군에서는 모든 실험군에서 STZ 주사 7일째에 혈당치가 상승했다(25TW, 155.73±25 mg/dl; 50TW, 145.56±19.26 mg/dl; 25DW, 168.63±18.72 mg/dl; 50DW, 146.67±24.46 mg/dl). 특히 중당뇨유발군인 50TW와 50DW 실험군에서는 12일째에 더욱 상승하였고(50TW, 185.11±22.02 mg/dl; 50DW, 159.22±24.30 mg/dl), 이후에도 경당뇨유발군보다 일반적으로 높은 혈당치를 나타내었다(Fig. 3). 한편 중당뇨유발-해양심층수음용군(50DW)은 수돗물음용군(50TW)보다 혈당치가 낮은 경향을 보였고(p<0.05), 해양심층수음용군 중 25DW 실험군과 50DW 실험군과의 혈당치의 차이는 크지 않았다.

혈당 측정에 대한 실험 종료 후, 각 실험군의 췌장 내 췌도의 면적을 비교한 결과, 경·중당뇨유발군 모두, 해양심층수음용군이 수돗물음용군에 비해서 췌도의 면적이 넓었으며, 중당뇨유발군 중 해양심층수음용군의 췌도의 면적은 대조군보다도

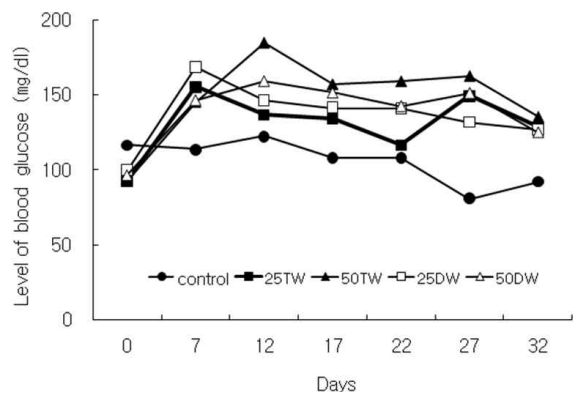


Fig. 3. Changes in the blood glucose level in the control and STZ-induced diabetic groups. Abbreviations as in Fig 1.

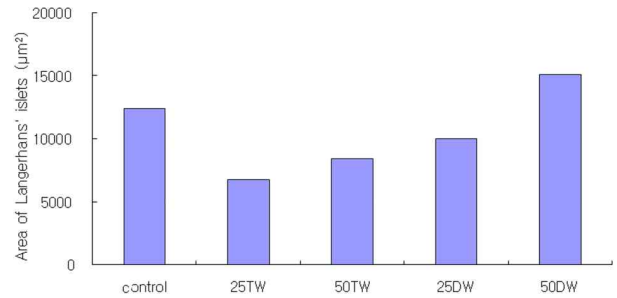


Fig. 4. Comparisons of the area of Langerhans' islets in the control and STZ-induced diabetic groups. Abbreviations as in Fig 1.

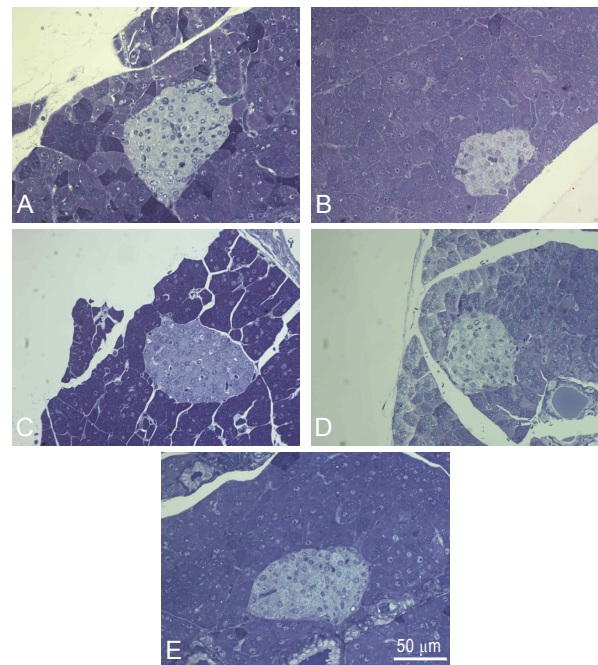


Fig. 5. Light micrographs of Langerhans' islets in the control (A) and STZ-induced diabetic groups (B, 25TW; C, 25DW; D, 50TW; E, 50DW). Abbreviations as in Fig 1.

약간 넓었다(대조군, 12,411.90±1,747.07 μm<sup>2</sup>; 25TW, 6,782.97±1,231.40 μm<sup>2</sup>; 50TW, 8,430.21±1,459.40 μm<sup>2</sup>; 25DW, 10,003.94±1,245.72 μm<sup>2</sup>; 50DW, 15,106.98±4,822.83 μm<sup>2</sup>; Fig. 4, 5). 또한 각 췌도 당 정상적인 β-세포수의 평균치를 비교한 결과 β-세포의 수는 경·중당뇨유발군 모두 해양심층수음용군(25DW, 50DW)이 수돗물 음용군(25TW, 50TW)에 비해 많았고, 각 음용군내에서는 경·중당뇨유발군의 β-세포의 수가 서로 유사한 경향을 보였다(25TW, 22.3±3.78; 50TW, 21.5±2.28; 25DW, 32.1±3.61; 50DW, 33.3±9.13; Fig. 6).

고 찰

본 연구결과, STZ로 제1형 당뇨를 유발시킨 모든 생쥐에서



Fig. 6. Comparisons of the number of normal β-cells in the Langerhans' islets in the control and STZ-induced diabetic groups. Abbreviations as in Fig 1.

대조군보다 체중과 음용량이 증가하여 당뇨 발병이 확인되었다. 한편, 해양심층수를 음용시킨 중당뇨유발군(50DW)의 경우, 수돗물을 음용시킨 생쥐(50TW)보다 혈당치가 감소하는 점으로부터(Fig. 3), 해양심층수가 인슐린 의존형 당뇨의 혈당 조절에 효과를 나타내고 있는 것으로 생각되었다. 더욱이 경·중 당뇨유발군 모두, 해양심층수를 섭취한 생쥐(25DW, 50DW)의 췌도 면적은 수돗물음용군(25TW, 50TW)에 비해 증가하였고(Fig. 4, 5), 췌도 내 정상 β-세포의 수도 수돗물음용군에 비해 증가한 점으로부터(Fig. 6), 해양심층수가 β-세포의 회복에도 크게 영향을 주는 것이 밝혀졌다. 한편, 수돗물음용군 및 해양심층수음용군 모두, 정상 β-세포의 수가 25 및 50 mg/kg STZ의 농도에서 매우 유사한 현상으로부터, 25 또는 50 mg/kg STZ의 농도가 β-세포에 미치는 영향은 매우 유사한 것으로 생각되었다.

해양심층수에는 유기물질뿐 아니라 인공화학물질이 거의 포함되어 있지 않으므로, 혈당조절이나 β-세포의 회복에는 해양심층수에 포함된 무기이온(Mg<sup>2+</sup> 45 mg/l, Na<sup>+</sup> 17 mg/l, Ca<sup>2+</sup> 26 mg/l, K<sup>+</sup> 2 mg/l)이 관여한 것으로 생각된다. 이들 무기이온 중 혈당조절에 대해서는 특히 Mg<sup>2+</sup>이 크게 관여하고 있음이 알려져 있는데[12, 15], 앞에서 서술한 바와 같이 제 1형 및 제 2형 당뇨 환자에서 Mg<sup>2+</sup> 결핍현상이 다수 보고되어 있다[1,5,6,8-10,12,18].

세포 내 Mg<sup>2+</sup>은 Ca<sup>2+</sup>의존적 K<sup>+</sup>채널을 자극함으로써, 인슐린의 작용(주로 glucose의 산화적 대사), 칼슘과 관련된 흥분과 수축관계, 탈분극 자극에 대한 평활근의 반응 감소에 관여하는데, 세포 내 Mg<sup>2+</sup>이 부족할 경우 인슐린 수용체 수준에서 tyrosine-kinase의 활성이 저하되고, 세포 내 Ca<sup>2+</sup>농도가 상승하는 현상은 인슐린 비의존적 당뇨 환자나 고혈압환자에서 인슐린 작용이 저하되고 인슐린 저항성이 악화됨으로써 나타나는 것으로 알려져 있다[2,13]. McCarty [11]에 의하면, 세포 내에 유리된 Ca<sup>2+</sup>이 증가하면 지방세포와 골격근의 인슐린 반응성이 저하되어 인슐린 저항성을 일으키게 되는데, 정제되지 않은 곡물에 포함된 Mg<sup>2+</sup>이 세포 내 Ca<sup>2+</sup>에 대한 자연적인

길항제로 작용하여 인슐린에 대한 민감성을 높여 당뇨 증상을 완화시킨다고 하였다. Fung *et al* [4]은 Mg<sup>2+</sup>을 다량 섭취하면 공복 시의 혈당을 감소시키는데, 공복 시의 혈당이 낮으면 인슐린의 감수성을 높이며 이로서 많은 양의 Mg<sup>2+</sup>섭취가 제 2형 당뇨의 발병을 줄일 수 있게 된다고 하였다. 또한 혈장 내 Mg<sup>2+</sup>의 농도가 낮은, 제 2형 당뇨 환자에게 매일 2.5 g의 염화마그네슘(MgCl)을 투여하면 세포 내 Mg<sup>2+</sup>의 농도가 상승하고, 인슐린에 대한 민감성과 물질대사율이 증가했다고 보고된 바 있으며[14], 제 2형 당뇨의 개선을 위해서 Mg<sup>2+</sup>의 섭취가 권장되고 있다[9,16]. Mg<sup>2+</sup>결핍현상이 관찰되는 제 1형 당뇨 환자에게 산화마그네슘(MgO)을 공급했을 때에도 24주 후에 근육 내의 Mg<sup>2+</sup>의 농도가 5% 증가하고 혈당이 35% 감소한 점으로부터, 제 1형 당뇨의 유발은 Mg<sup>2+</sup>의 섭취부족에 의할지도 모른다고 추측된 바 있고[3], STZ로 제 1형 당뇨를 유발한 생쥐에게 10 g/l의 MgSO<sub>4</sub>를 물에 타서 먹일 경우도 췌장조직과 혈당치가 정상적으로 회복된다고 보고되어 있다[16].

이상으로부터, STZ로 제 1형 당뇨를 유발한 생쥐에게 해양심층수를 음용시켰을 경우의 혈당감소 효과 및 췌도 조직의 회복은 해양심층수에 포함된 Mg<sup>2+</sup>의 효과인 것으로 생각되었으며, 따라서 Mg<sup>2+</sup>이 다량 함유된 해양심층수를 섭취하는 것은 당뇨병 예방과 증상완화에 효과적일 것으로 생각되었다. 한편, 대조군 및 수돗물음용군 모두 실험 개시 후 32일째에는 7일째보다 혈당치가 감소하는 경향을 보이는데, 이는 수돗물 또는 먹이에 포함된 소량의 Mg<sup>2+</sup>성분이 혈당 조절에 적게나마 도움을 준 것으로 생각되었다. 그러나 앞으로 해양심층수의 혈당저하 및 췌도 조직의 회복효과가 실제로 Mg<sup>2+</sup>에 의해서 유도되었는지를 확인하기 위한 연구가 수행되어야 할 것이며, 현재 본 연구자들은 Mg<sup>2+</sup> 및 해양심층수에 포함된 무기 이온들의 췌도 조직에 미치는 영향에 대하여 연구 중에 있다.

요 약

STZ(Streptozotocin)를 이용하여 제 1형 당뇨를 유발시킨 생쥐에게 해양심층수를 음용시켜, 혈당치의 변화 및 파괴된 췌도에 미치는 영향에 대하여 연구하였다. 그 결과 수돗물을 음용시킨 생쥐에 비해서 해양심층수를 음용시킨 생쥐의 혈당이 낮아지고, 파괴되었던 췌도의 면적이 넓어졌으며, 췌도 내에 정상적인 β-세포의 수도 많아진 점으로부터, 해양심층수의 음용이 당뇨병의 증상완화에 효과가 있음이 밝혀졌다. 이러한 효과는 해양심층수에 포함된 Mg<sup>2+</sup>의 효과인 것으로 생각되었다.

References

1. Anetor, J. I., A. Senjobi, O. A. Aiose, and E. O. Agbedana. 2002. Decreased serum magnesium and zinc levels: atherogen implications in type-2 diabetes mellitus in Nigerians. *Nutr. health* 16, 291-300.

2. Barbagallo, M., L. J. Dominguez, A. Galioto, A. Ferlisi, C. Cani, L. Malfa, A. Pineo, A. Busardo, and G. Paolisso. 2003. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Molecular Aspects of Medicine* **24**, 39-52.
3. Djurhuus, M. S., N. A. Klitgaard, K. K. Pedersen, O. Blaabjerg, B. M. Altura, and J. E. Henriksen. 2001. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. *Metabolism* **50**, 1409-1417.
4. Fung, T. T., J. E. Manson, C. G. Solomon, S. Liu, W. C. Willett, and F. B. Hu. 2003. The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middle-aged women. *J. Am. Coll. Nutr.* **22**, 533-538.
5. Garland, H. O. 1992. New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. *Magnes. Res.* **5**, 193-202.
6. Hans, C. P., D. P. Chaudhary, and D. D. Bansal. 2003. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress alloxanic diabetic rats. *Magnes. Res.* **16**, 13-19.
7. Kimata, H., H. Tai, and K. Nakagawa. 2002. Improvement of skin symptoms and mineral imbalance by drinking deep sea water in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Acta. Medica* **45**, 83-84.
8. Lal, J., K. Vasudev, A. K. Kela, and S. K. Jain. 2003. Effect of oral magnesium supplementation on the lipid profile and blood glucose of patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Assoc. Physicians India* **51**, 37-42.
9. Lopez-Ridaura, R., W. C. Willett, E. B. Rimm, and S. Liu. 2004. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* **27**, 134-140.
10. Mather, H. M., J. A. Nidbet, G. H. Nutyon, G. J. Podyon, J. M. Bland, P. A. Bailey, and T. R. E. Pilkington. 1979. Hypomagnesaemia in diabetes. *Clin. Chim. Acta* **95**, 235-242.
11. McCarty, M. F. 2004. Magnesium may mediate the favorable impact of whole grains on insulin sensitivity by acting as a mild calcium antagonist. *Medical Hypotheses* **64**, 619-627.
12. Paolisso, G. and M. Barbagallo. 1997. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance. *Am. J. Hypertension* **10**, 346-355.
13. Paolisso, G., A. Scheen, F. D'Onofrio, and P. Lefebvre. 1990. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia* **33**, 511-514.
14. Rodriguez-Moran, M. and F. Guerrero-Romero. 2003. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* **26**, 1147-1152.
15. Sheehan, J. P. 1991. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Magnes. Trace Elem.* **10**, 215-219.
16. Soltani, N., M. Kesgavarz, B. Minaai, F. Mirershadi, S. Z. Asl, and A. R. Dehpour. 2005. Effects of administration of oral magnesium on plasma glucose and pathological changes in the aorta and pancreas of diabetic rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **32**, 604-610.
17. Suzuki, H. 2002. *Mystery of Deep Sea Water*, pp. 66, Translated by J. Im, ed. by J. Ku. The Herald Business (Naewaynews), Seoul.
18. Wilson, G. L., N. J. Patton, J. M. McCord, D. W. Mullins, and B. T. Mossman. 1984. Mechanism of streptozotocin-induced damages in rat  $\beta$ -cells. *Diabetologia* **27**, 587.