

Orale Supplementierung von Magnesiumaspartat-hydrochlorid bei Pferden mit Equinem Metabolischen Syndrom

Judith C. Winter¹, Sarah Liertz¹, Roswitha Merle², Jörg R. Aschenbach³ und Heidrun Gehlen¹

¹ Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin

² Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie, Freie Universität Berlin

³ Institut für Veterinär-Physiologie, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung: Bei Menschen mit peripherer Insulinresistenz besteht häufig ein Magnesiummangel auf zellulärer Ebene. Eine Nahrungsergänzung mit Magnesium kann die Insulinsensitivität steigern. Ziel dieser Untersuchung war es, die klinischen Auswirkungen einer dreimonatigen Supplementierung mit Magnesiumaspartat-hydrochlorid bei Pferden mit Equinem Metabolischen Syndrom zu untersuchen. Untersucht wurden fünf klinisch gesunde Pferde im Alter von sieben bis 26 Jahren, bei denen ein positiver intravenöser Glukose-Insulin-Toleranztest (Combined Glucose Insulin Tolerance Test = CGIT) und phänotypische Anzeichen für EMS vorlagen. Diese Pferde erhielten für einen Zeitraum von drei Monaten einmal täglich 30 mg/kg KM Magnesium als Magnesiumaspartat-hydrochlorid per os. Anschließend wurde der CGIT wiederholt. Serummagnesiumgehalt, die reziproke Quadratwurzel aus Insulin (RISQI), das modifizierte Insulin/Glukose Verhältnis (MIRG) und der Serumfruktosamingehalt wurden vor und nach Magnesiumzufütterung bestimmt. Management und Fütterung wurden während dieser Zeit nicht verändert. Bei allen Pferden lag der Serummagnesiumgehalt bei der Eingangsuntersuchung innerhalb des Referenzbereichs. Die Zufütterung von 30 mg/kg KM Magnesium als Magnesiumaspartat-hydrochlorid pro Tag wurde von allen Pferden gut toleriert. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Keines der Pferde hatte signifikante Veränderungen von Körpergewicht, Body Condition Score und Cresty Neck Score im Verlauf der Untersuchung. Bei drei von fünf Pferden war der CGIT bei der Nachuntersuchung negativ. Dies spricht für eine Verbesserung der Insulinsensitivität bei diesen Pferden. Alle anderen Blutwerte zeigten keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Magnesiumzufütterung. Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen bei aller Vorsicht ob der geringen Fallzahl die Hypothese zu, dass eine orale Supplementierung von Magnesium bei Pferden mit metabolischem Syndrom und physiologischem Serummagnesiumgehalt positive Effekte haben kann.

Schlüsselwörter: Pferd, Magnesium, Magnesiumaspartat-hydrochlorid, Insulinresistenz, Equines Metabolisches Syndrom

Oral supplementation of magnesium aspartate hydrochloride in horses with Equine Metabolic Syndrome

Diabetes mellitus type 2 is a worldwide problem in human medicine as is the equine equivalent "Equine Metabolic Syndrome" (EMS). In humans, an inverse relationship between serum magnesium content and the incidence of diabetes mellitus type II has been shown. Humans with peripheral insulin resistance often show cellular magnesium deficits and multiple studies have demonstrated the beneficial effect of dietary magnesium supplementation on insulin sensitivity. One study has evaluated the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity in laminitic horses and could not find differences. In this previous study, a different magnesium formulation (magnesium oxide) and dosage had been used. The purpose of this study was to evaluate the effects of an oral supplementation with magnesium aspartate hydrochloride in horses with Equine Metabolic Syndrome. The study was performed on five horses (four mares and one gelding) of different breeds, aged seven to 26 years with Equine Metabolic Syndrome based on the results of a CGIT (Combined Glucose Insulin Tolerance Test). In these horses body weight, Body Condition Score (BCS) and Cresty Neck Score (CNS) were assessed. The following blood parameters were measured in the serum: magnesium (Mg^{2+}), ACTH, fructosamine, reciprocal inverse square of insulin (RISQI) and modified insulin to glucose ratio (MIRG). Gamma-glutamyltransferase (GGT) and triglycerides (TG) were measured in EDTA blood samples. All horses were supplemented with 30 mg/kg BW magnesium as magnesium aspartate hydrochloride for a time period of three month. Afterwards all blood parameters and the CGIT were repeated. A Wilcoxon signed rank test was used for non-normally distributed data. Statistical significance was set at 95%. All horses had increased BCS and CNS (BCS 8 (7-8), CNS 4 (3-4)). The magnesium content in the serum, ACTH, GGT, TG and MIRG before supplementation were within the reference ranges in all horses. The fructosamine content was increased in horses one, four and five. RISQI was decreased in horse five. During the magnesium supplementation, no adverse effects were observed. There were no significant changes in body weight, BCS and CNS. There were also no significant changes regarding serum magnesium concentration, ACTH, RISQI and MIRG or GGT and TG. There was a tendency for decreased fructosamine concentration, which was also not statistically significant. In three of five horses the CGIT after magnesium supplementation was negative. These horses reached their glucose baseline levels after at least 45 minutes, while insulin (baseline and after 45 minutes) was within the reference ranges. The remaining two horses did not show significant differences compared to the beginning of the trial. It is concluded that the supplementation of magnesium aspartate hydrochloride in horses with Equine Metabolic Syndrome can have positive effects on the insulin sensitivity. Further examinations with more horses are necessary.

Keywords: horse, magnesium, magnesium aspartate hydrochloride, insulin resistance, Equine Metabolic Syndrome

Zitation: Winter J. C., Liertz S., Merle R., Aschenbach J. R., Gehlen H. (2016) Orale Supplementierung von Magnesiumaspartat-hydrochlorid bei Pferden mit Equinem Metabolischen Syndrom. *Pferdeheilkunde* 32, 372-377

Korrespondenz: Dr. Judith C. Winter, Freie Universität, Klinik für Pferde, Oertzenweg 19b, 14163, Berlin; E-Mail: judith.winter@fu-berlin.de

Einleitung

Diabetes mellitus Typ II ist ein weltweites Problem in der Humanmedizin, ebenso wie das Metabolische Syndrom des Pferdes (Equines Metabolisches Syndrom, EMS). Beide

Erkrankungen sind unter anderem durch eine periphere Insulinresistenz gekennzeichnet (Frank et al. 2010). In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass Magnesium signifikant das Auftreten, die Entwicklung und den Verlauf von Diabetes mellitus Typ II beeinflusst. Studien zeigen, dass bis zu 77% der Typ II

Diabetiker von Magnesiummangel betroffen sind (Pham et al. 2007, Sales et al. 2011, Rashees et al. 2012). Vermutet wird, dass der niedrige Magnesiumgehalt durch eine verminderte Magnesiumaufnahme oder erhöhte Verluste von Magnesium mit dem Urin zustande kommen (osmotische Diurese) (Barbagallo et al. 2003, Ponder et al. 1990). Der Magnesiummangel beeinflusst wiederum die Tyrosin-Kinase-Aktivität des Insulinrezeptors und die Signaltransduktion auf Post-Rezeptor-Ebene und kann so eine Insulinresistenz fördern (Barbagallo et al. 2003).

Ein Magnesiummangel führt weiterhin zu einem Missverhältnis von Calcium und Magnesium. Dies hat einen erhöhten vaskulären Tonus und eine erhöhte Ausschüttung von Katecholaminen durch sympathische Nervenendigungen zur Folge (Itani et al. 2000). Schlussendlich lösen diese Veränderungen beim Menschen eine Hypertension und beim Pferd möglicherweise eine Hypoperfusion im Endstromgebiet der Hufe aus. Zu letzterer Vermutung liegen bisher aber noch keine Untersuchungen vor.

Eine erhöhte Magnesiumzufuhr mit der Nahrung oder durch Ergänzungsmittel hat beim Menschen einen positiven Effekt auf die Risikominderung einer Erkrankung mit Diabetes mellitus und führt zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität (Barbagallo und Dominguez 2007). Chameroy et al. (2011) untersuchten in einer Studie die Effekte eines Chrom- und Magnesium-haltigen Futterzusatzmittels auf die Insulinsensitivität beim Pferd. Die Tiere erhielten in dieser Studie 8,8g Magnesium pro Tier und Tag als Proteinat/Oxid. Es wurden in dieser Studie keine Unterschiede der Glukose- und Insulinruhwerte oder der Insulinsensitivität festgestellt (Chameroy et al. 2011).

Magnesiumaspartat-hydrochlorid wurde in tierexperimentellen Untersuchungen im Vergleich zu anderen Magnesiumverbindungen (Magnesiumaspartat, Magnesiumchlorid und Magnesiumsulfat) besonders gut resorbiert (Classen et al. 1973). In einer humanmedizinischen Untersuchung zeigte Magnesiumaspartat-hydrochlorid auch im Vergleich zu Magnesiumoxid eine bessere Bioverfügbarkeit (Mühlbauer et al. 1991). Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die klinischen Auswirkungen einer dreimonatigen oralen Supplementierung von organischem Magnesiumaspartat-hydrochlorid (Nupafeed®, Verla-Pharma) auf die Insulinsensitivität zu untersuchen.

Material und Methoden

Untersucht wurden fünf Pferde im Alter von sieben bis 26 ($14,2 \pm 5,91$) Jahren mit einem Körpergewicht von 275–585 ($479 \pm 122,37$) kg, die phänotypische Anzeichen des Equinen Metabolischen Syndroms zeigten (Abb. 1). Vier der

Pferde waren Stuten, eines ein Wallach. Die Rasseverteilung war wie folgt: ein Warmblut, ein Islandpferd, ein Arabisches Vollblut und zwei Haflinger. Bei allen Pferden wurde ein kombinierter intravenöser Glukose-Insulintoleranztest (Combined Glucose Insulin Tolerance Test = CGIT) wie in der Literatur beschrieben durchgeführt (Eiler et al. 2005). Hierzu wurden die Pferde für 6 Stunden vor Testbeginn gehungert. Unter möglichst stressarmen Bedingungen wurde ein venöser Zugang gelegt. Es wurden Ruhewerte von Insulin und Glukose bestimmt. Anschließend wurden dem Pferd zunächst 150 mg/kg Glukose und im Anschluss 0,1 IU/kg reguläres Insulin (verdünnt in einer Spritze mit 1,5 ml Kochsalzlösung) intravenös verabreicht. Die Bestimmung der Glukosekonzentration erfolgte nach 1, 5, 15, 25, 35, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135 und 150 Minuten. Zum Zeitpunkt 45 wurde zusätzlich der Insulingehalt erneut bestimmt. Der Test wurde als positiv gewertet, wenn nach 45 Minuten der Glukoseruhwert nicht wieder erreicht wurde und/oder der Insulinwert zu diesem Zeitpunkt 100 IU/ml überstieg. War der Test positiv, wurden die Pferde in die Untersuchung aufgenommen. Durch eine allgemeine klinische Untersuchung wurden weitere Erkrankungen ausgeschlossen. Bei allen Tieren wurden der Body Condition Score (BCS) (Henneke et al. 1983) und der Cresty Neck Score (CNS) (Carter et al. 2009) bestimmt (siehe Tab. 1). Es wurden der Magnesiumgehalt, ACTH-Wert, Fructosamingehalt, die reziproke Quadratwurzel von Insulin (RISQI) und das modifizierte Insulin zu Glukose Verhältnis (MIRG) aus dem Serum berechnet. Außerdem erfolgte eine Messung von GGT (Gamma-Glutamyltransferase) und TG (Triglyzeride) aus EDTA-Blut. Im Anschluss an die Erstuntersuchung erhielten die Pferde für einen Zeitraum von drei Monaten 30 mg/kg KM Magnesium als Magnesiumaspartat-hydrochlorid pro Tag oral oder über das Futter verabreicht. Nach diesem Zeitraum erfolgten eine klinische Nachuntersuchung, Wiederholung des CGIT und aller zuvor bestimmten Blutwerte. Der Magnesiumgehalt im Futter wurde im Rahmen dieser Untersuchung nicht bestimmt.

Es erfolgte keine Änderung im Management (Haltung, Bewegung) oder der Fütterung während der Magnesiumsupplementierung.

Statistik

Die Daten wurden mit Hilfe eines statistischen Programms (SAS, Version 9.4) ausgewertet. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$), nicht normalverteilte Daten als Median mit Minimal- und Maximalwert (Median; Min.–Max.) dargestellt. Für nicht normalverteilte und voneinander abhängige Daten wurde zur Berechnung von statistisch signifikanten Unterschieden der Wilcoxon Test angewendet. Als Signifikanzniveau wurde 95% festgelegt.

Tab. 1 Cresty Neck Score (CNS) nach Carter et al. (2009)

0	Kein visuell sichtbarer oder palpierbarer Kamm
1	Kein visuell sichtbarer Kamm; geringe Füllung der Hand bei Palpation
2	Gleichmäßige Verteilung des Fettes von Kopf bis Widerrist; Kamm zur Seite beweglich, füllt Hand nicht aus
3	Kamm in Nackenmitte verdickt, füllt eine Hand, beginnt Seitenbeweglichkeit zu verlieren
4	Kamm erweitert und verdickt, füllt mehr als eine Hand, Seitenbeweglichkeit verloren, evtl. Falten
5	Kamm fällt permanent auf eine Seite

Ergebnisse

Zu Beginn der Untersuchung zeigten alle Pferde einen erhöhten BCS und CNS (BCS 8 (7-8), CNS 4 (3-4)). Der Serummagnesiumgehalt, ACTH-Wert, GGT, TG und MIRG lagen bei allen Pferden innerhalb der angegebenen Referenzbereiche des untersuchenden Labors (Labor für klinische Diagnostik GmbH und CO.KG, Laboklin, Bad Kissingen). Der Fructosamingehalt war bei den Pferden eins, vier und fünf erhöht. Die reziproke Quadratwurzel von Insulin (RISQI) war bei Pferd fünf erniedrigt (Tab. 2).

Bei der dreimonatigen Zufütterung des Magnesiumaspartat-hydrochlorids traten keine Nebenwirkungen auf. Es wurden keine signifikanten Unterschiede des Körpergewichts, des BCS oder CNS im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Zufütterung festgestellt (Wilcoxon-Test). Ebenso waren keine signifikanten Unterschiede des Magnesiumgehalts, ACTH-Werts, GGT, TG, der reziproken Quadratwurzel von Insulin (RISQI) und des modifizierten Insulin zu Glukose Verhältnisses (MIRG)

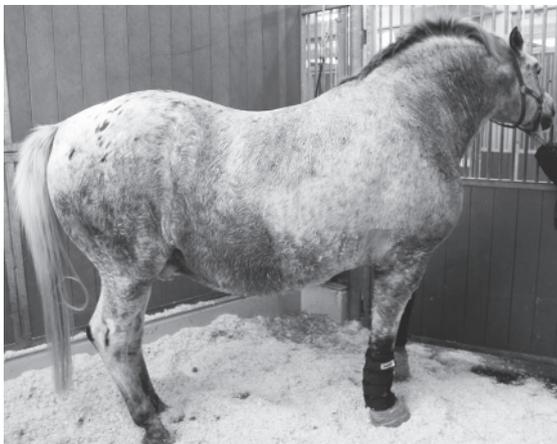


Abb. 1 Pferd mit phänotypischen Anzeichen des Equinen Metabolischen Syndroms (EMS)

im Blut messbar (Tab. 3). Es wurde eine Tendenz für einen niedrigeren Fructosamingehalt im Serum festgestellt, der jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant war ($p = 0,3125$). Bei drei von fünf Pferden war der CGIT nach der drei monatigen Phase der Magnesiumsupplementierung physiologisch, so dass kein EMS mehr diagnostiziert werden konnte. Bei diesen Pferden war der Glukoseausgangswert innerhalb von 45 Minuten wieder erreicht, während die Insulinwerte zum Zeitpunkt Null und 45 Minuten innerhalb der Referenzbereiche lagen (Abb. 2). Bei den restlichen zwei Pferden wurden keine Unterschiede im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Zufütterung festgestellt. Die Ergebnisse des CGIT vor und nach der Magnesiumfütterung zeigten einen Unterschied, der statistisch nicht signifikant war ($p = 0,2500$).

Diskussion

Das metabolische Syndrom (Equines Metabolisches Syndrom, EMS) gehört derzeit zu einer der am weitesten verbreiteten

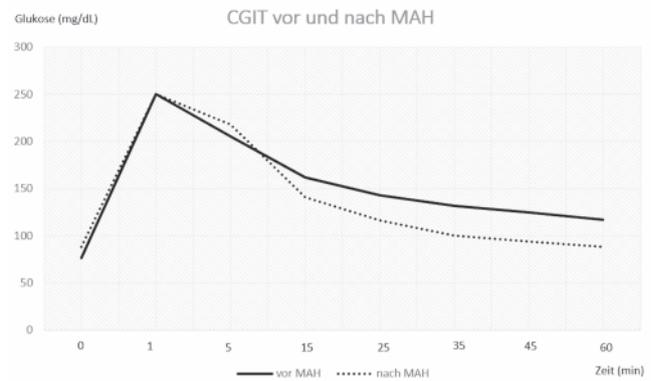


Abb. 2 Verlauf der mittleren Glukosewerte des CGIT (Combined Glucose Insulin Tolerance Test) aller Pferde vor und nach Gabe von Magnesiumaspartat-hydrochlorid (MAH)

Tab. 2 Daten der Pferde vor Magnesiumzufütterung

Pferd	BCS	Gewicht (kg)	CNS	Mg ²⁺ (mmol/L)	ACTH (pg/ml)	Fruktosamin (μmol/L)	GGT (U/L)	TG (mg/dL)	RISQI ((mU/L) ^{-0,5})	MIRG (mU ² /10.L.mg)
1	7	550	3	0.7	12.3	308.9	6.58	<70	0.48	3.92
2	8	545	4	0.7	38.4	324.0	11.6	<70	0.39	3.52
3	7	425	4	0.6	14.8	316.9	12.0	<70	0.59	3.19
4	8	585	4	0.7	11.2	336.9	7.18	<70	0.44	3.14
5	8	262	4	0.8	14.8	338.9	7.80	86	0.24	7.42
Referenz	6	-	2	0.5-0.9	<47	<340	<25	<70	>0.32	<5.6

Tab. 3 Daten der Pferde nach Magnesiumzufütterung

Pferd	BCS	Gewicht (kg)	CNS	Mg ²⁺ (mmol/L)	ACTH (pg/ml)	Fruktosamin (μmol/L)	GGT (U/L)	TG (mg/dL)	RISQI ((mU/L) ^{-0,5})	MIRG (mU ² /10.L.mg)
1	7	560	3	0.9	11.6	361.3	3.8	<70	0.43	4.23
2	8	585	4	1.0	7.28	308.3	8.0	<70	0.53	2.34
3	7	400	4	0.7	16.2	320.0	14.0	<70	0.60	2.48
4	8	575	4	0.8	10.4	355.8	8.79	<70	0.49	3.41
5	8	275	4	0.8	11.1	342.6	19.0	<70	0.24	3.32
Referenz	6	-	2	0.5-0.9	<47	<340	<25	<70	>0.32	<5.6

Stoffwechselerkrankungen des Pferdes. Die Pferde leiden an einer verminderten Insulinsensitivität oder einer Insulinresistenz. Aufgrund des Erkrankungsbildes lassen sich einige Parallelen zum Diabetes mellitus Typ II des Menschen ziehen (Frank et al. 2010). In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass Magnesium das Auftreten, die Entwicklung und den Verlauf von Diabetes mellitus Typ II beim Menschen signifikant beeinflusst. Weiterführende Studien zeigten, dass sowohl der Gesamtmagnesiumgehalt als auch der Anteil des ionisierten Magnesiums im Serum bei Patienten mit Diabetes erniedrigt war (Koa et al. 1999). Bis zu 77% der Typ-II-Diabetiker sind von Magnesiummangel betroffen (Pham et al. 2007, Sales et al. 2011, Rasheed et al. 2012). Die Ursachen für diesen Mangel sind vielfältig, ein Erklärungsansatz ist die einseitige Ernährung vieler Diabetespatienten (Barbagallo et al. 2003). Beim Pferd war eine Langzeitfütterung mit Pflanzen, denen artifiziell Magnesium entzogen worden war nötig, um einen Magnesiummangel zu erzeugen (Stewart et al. 2004). Es scheint daher unwahrscheinlich, dass Pferde unter natürlichen Futterbedingungen eine Gesamtmagnesiumdefizienz entwickeln (Stewart 2011). Eine Verschiebung des Magnesiums nach extrazellulär mit der Folge eines intrazellulären Mangels ist jedoch ebenso möglich, wie eine vermehrte renale Ausscheidung. Bei Pferden mit EMS wurden bislang keine Magnesiumdefizite im Serum beschrieben. Auch in unserer Studie zeigten die fünf untersuchten Pferde keinen Magnesiummangel im Serum. Die Substitution von Magnesium führte nicht zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Magnesiumspiegels. Die Aussagekraft des Serum-Magnesiums ist jedoch stark begrenzt. Zwar gelten erniedrigte Werte als beweisend für einen Magnesiummangel, Werte im Referenzbereich schließen einen (zellulären) Magnesiummangel jedoch keinesfalls aus. Der Grund dafür ist zum einen, dass sich im Serum lediglich 0,3% des Gesamt-Magnesiums befinden, zum anderen kann der Serum-Magnesiumspiegel durch Freisetzung von Magnesium aus Speichern über lange Zeit aufrechterhalten werden (Arnaud 2008). Die Messung der intrazellulären Magnesiumkonzentration in humanen Lymphozyten und Erythrozyten wird daher als deutlich effektiver angesehen (Saris et al. 2000), sie ist jedoch sehr aufwendig und wird auch in der Humanmedizin nicht routinemäßig durchgeführt (Kurth 2012). Intrazelluläre Messungen der Magnesiumkonzentration wurden bisher beim Pferd nicht etabliert.

Insulin ist neben der Regulation des Glukosespiegels auch ein regulatorisches Hormon für den Magnesiumhaushalt und führt bei gesunden Individuen zu einem Magnesiumstrom von extra- nach intrazellulär. Zusätzlich kann unter Stressbedingungen (wie beispielsweise einer verminderten Insulinsensitivität) durch die Aktivierung verschiedener Transporter, wie zum Beispiel dem Magnesiumtransporter SLC41A1 ein aktiver Magnesiumtransport aus der Zelle stattfinden. Eine Insulinresistenz kann folglich ein intrazelluläres Magnesiumdefizit begünstigen (Mastrototaro et al. 2015, Romani und Maguire 2002). Die Messung der intrazellulären Magnesiumkonzentration wäre daher zumindest für wissenschaftliche Untersuchungen erstrebenswert, um festzustellen, ob beim Pferd mit Insulinresistenz, ähnlich wie beim Menschen, ein intrazellulärer Magnesiummangel vorliegt.

Die hier gewählte Form der Magnesiumverbindung zeichnet sich durch eine besonders gute Bioverfügbarkeit aus. Untersuchungen an Katzen und Ratten zeigten, dass Magnesium-

aspartat-hydrochlorid signifikant besser aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert wird als Magnesiumsulfat, -chlorid oder -aspartat (Classen et al. 1973). Außerdem zeigte Magnesiumaspartat-hydrochlorid beim Menschen eine bessere orale Bioverfügbarkeit als Magnesiumoxid (Mühlbauer et al. 1991). Vergleichbare Untersuchungen beim Pferd sind bislang nicht durchgeführt worden. Der tägliche Bedarf an elementarem Magnesium liegt bei adulten Pferden je nach Quellenangabe zwischen 12,5–20 mg/kg KM/Tag (National Research Council Committee on Nutrient Requirements of Horses 2007, Gesellschaft für Ernährungsphysiologie 2014). Bei Pferden, die besondere Leistungen erbringen (Trächtigkeit, Laktation, Sport), kann der Bedarf auf bis zu 30 mg/kg KM steigen (National Research Council Committee on Nutrient Requirements of Horses 2007). Zur oralen Supplementierung werden beim Pferd folgende Dosierungen empfohlen: Magnesiumoxid 30–50 mg/kg KM/Tag, Magnesiumsulfat 80–100 mg/kg KM/Tag (Toribio 2007) und Magnesiumaspartat-hydrochlorid 300 mg/kg KM/Tag. Da es sich bei Magnesiumaspartat-hydrochlorid um eine Verbindung mit 9,9% Mg²⁺-Gehalt handelt, wurde den Tieren 30 mg/kg KM Magnesium (Mg²⁺) verabreicht, was dem Bedarf eines Leistungssportpferdes entspricht. Das in dieser Untersuchung verwendete Präparat ist ein Ergänzungsfuttermittel und entspricht der Verordnung (EG) Nr. 767/2009. Die Verabreichung ist nicht dopingrelevant. In unserer Untersuchung wurden keine Nebenwirkungen festgestellt. Im Vergleich hierzu wurde in der Untersuchung von Chameroy et al. (2011) eine Dosierung von 8,8 g Magnesium als Oxid/Proteinat pro Tier und Tag eingesetzt. Die Pferde zeigten ein mittleres Körpergewicht von 454 kg, somit wurden etwa 18 mg/kg KM/Tag eingesetzt. Zusätzlich zu einer schlechteren Bioverfügbarkeit wurde damit eine nur halb so hohe Dosierung wie in der vorliegenden Untersuchung gewählt.

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Blutwerte und des CIGT vor und nach Magnesiumfütterung feststellen, es zeichnete sich jedoch ein deutlicher Trend bezüglich einer Verbesserung der Insulinsensitivität ab. Dies war gekennzeichnet durch ein schnelleres Absinken des Glukosespiegels. Die mangelnde Signifikanz ließ sich unter anderem auf die kleine Anzahl an untersuchten Pferden zurückzuführen. Weiterführende Untersuchungen mit einer größeren Probandenzahl sind angestrebt. Negativ anzumerken ist, dass die Pferdebesitzer durch den positiven ersten CIGT bezüglich der EMS-Erkrankung ihres Pferdes sensibilisiert waren. Daher ist es möglich, dass trotz der Maßgabe, keine Änderungen im Management durchzuführen, Eingriffe in die Fütterung oder Bewegung der Tiere vorgenommen wurden, die einen Einfluss auf die Insulinsensitivität hatten. Keines der Pferde zeigte jedoch signifikante Veränderungen von Körpergewicht, BCS oder CNS. Dies spricht gegen ernstzunehmende Managementänderungen durch den Besitzer.

Die verminderte Insulinsensitivität äußerte sich in der vorliegenden Untersuchung lediglich durch eine verzögerte Resorption von Glukose im Verlauf des CGIT. Die reziproke Quadratwurzel von Insulin (RISQI) war nur bei Pferd 5 erniedrigt, ebenso wie die Glukose- und Insulinruhwerte. Das modifizierte Insulin zu Glukose Verhältnis (MIRG) war bei allen Pferden innerhalb des Referenzbereichs. Dies lässt sich erklären, da der CIGT von den bestimmten Werten am sensitivsten und

damit am besten geeignet ist, um eine gering- bis mittelgradig veränderte Insulinsensitivität aufzudecken. Glukose- und Insulinruhwerte sind bei Pferden mit EMS meist nicht verändert (Frank et al. 2010). In der vorliegenden Untersuchung wurde der kombinierte Glukose-Insulin Toleranztest wie oben beschrieben durchgeführt. Er ist derzeit der in der Praxis am häufigsten eingesetzte Test. Im Vergleich hierzu sind der FSGITT (Frequently Sampled Glucose Insulin Tolerance Test) und die EHC (Euglycaemic Hyperinsulinaemic Clamp) Technik präziser, aber auch deutlich aufwendiger und werden daher in der Praxis nicht routinemäßig eingesetzt (Knowles et al. 2012). Bei ersterem werden die Blutproben zur Glukose- und Insulinbestimmung in sehr kurzen Abständen entnommen und anschließend mit einer speziellen Software mit Hilfe der Minimal Model Analyse ausgewertet (Radziuk 2000). Bei der EHC Technik bekommen die Patienten eine Dauertropfinfusion mit Insulin und aus der Menge der Glukose, die benötigt wird um den Glukosespiegel stabil zu halten, wird die Insulinsensitivität berechnet. Diese Methode wird in der Humanmedizin als Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität angesehen (DeFronzo et al. 1973). Für unsere Untersuchung war es wichtig, ob die Veränderungen der Insulinsensitivität auch mit einem praxisnahen Test feststellbar waren. Daher wurde in dieser Untersuchung der CGIT gewählt. Eine vergleichsweise neue Methode zur Bestimmung der Insulinsensitivität ist der OGTT (Oral Glukose Tolerance Test). Hierbei erhalten die Pferde 1g/kg Glukose als 10%ige Lösung über die Nasenschlundsonde (Pratt-Phillips et al. 2015). Alternativ kann der Test auch mit der oralen Gabe von Maissirup durchgeführt werden (Schuver et al. 2014). Für einen Zeitraum von vier Stunden werden zunächst alle 15 und später alle 30 Minuten Blutproben zur Glukosebestimmung gewonnen. Die Fläche unter der Glukosekurve entspricht hierbei der hepatischen Glukoseproduktion plus der nichtverbrauchten oralen Glukose. Die Fläche über der Glukosekurve entspricht folglich dem peripheren Glukoseverbrauch. Anhand dieser Werte kann nun unter anderem die Insulinsensitivität berechnet werden (Pratt-Phillips et al. 2015). Die Werte dieses Tests werden jedoch von der Magenentleerung und der Glukoseabsorption beeinflusst (Kronfeld et al. 2005). So berichten einige Autoren von einer guten Korrelation des OGTT mit intravenösen Glukosetests, andere Autoren beschreiben jedoch starke Schwankungen der Insulinantwort (Pratt-Phillips et al. 2015; Schuver et al. 2014).

Bei drei von fünf Pferden wurde zusätzlich ein erhöhter Fructosamingehalt im Serum festgestellt, der nach der Magnesiumzufütterung bei keinem Pferd mehr nachvollziehbar war. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde hier keine statistische Signifikanz erreicht, ein deutlicher Trend lässt sich jedoch nachvollziehen. Aus der Literatur ist bekannt, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Fructosamingehalt, Glukose- und Insulinspiegel, sowie den Proxies RISQL und MIRG besteht. So zeigen Pferden mit Hufrehe und Insulinresistenz signifikant höhere Fructosaminspiegel als gesunde Kontrollpferde (Knowles et al. 2012). Fructosamine werden durch irreversible, nicht enzymatische Glykosylierung von Plasmaproteinen, hauptsächlich Albumin hergestellt (Schleicher et al. 1993). Es wird vermutet, dass sie ein Maß für den mittleren Glukosegehalt der letzten 19 Tage darstellen, da dies die Halbwertszeit von Albumin beim Pferd ist (Knowles et al. 2012). Dieser Parameter wird unter anderem zur Diagnose von Diabetes mellitus bei Mensch, Hund und Katze eingesetzt. Weitere Untersuchungen beim Pferd sind nötig.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Untersuchung, dass eine Supplementierung von 30mg/kg Magnesium als Magnesiumaspartat-hydrochlorid ohne Nebenwirkungen eingesetzt werden kann. Es zeichnet sich ein Trend zu einer verbesserten Insulinsensitivität ab. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl sind jedoch ebenso wünschenswert wie die Etablierung der Messung der intrazellulären Magnesiumkonzentration beim Pferd.

Herstelleraadressen

° Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co.KG, Tutzing, Bayern, Deutschland

Erklärung zum Interessenskonflikt

Es besteht kein Interessenskonflikt. Die Kosten des verwendeten eingesetzten Ergänzungsfuttermittels Nupafeed® und die externen Laborkosten wurden von der Firma Verla-Pharm getragen.

Literatur

- Barbagallo M., Dominguez L. J., Galioto A., Ferlisi A., Cani C., Malfa L., Pineo A., Busardo A., Paolisso G. (2003) Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol. Aspects Med.* 24, 39-52
- Barbagallo M., Dominguez L. J. (2007) Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch. Biochem. Biophys.* 458, 40-47
- Carter R. A., Geor R. J., Burton Staniar W., Cubitt T. A., Harris P. A. (2009) Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *Vet. J.* 179, 204-210
- Chameroy K. A., Frank N., Elliot S. B., Boston R. C. (2011) Effects of a supplement containing chromium and magnesium on morphometric measurements, resting glucose, insulin concentrations and insulin sensitivity in laminitic obese horses. *Equine Vet. J.* 43, 494-499
- Classen H. G., Marquardt P., Späth M., Ebel H., Schumacher K.-A. (1973) Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die Resorption von Magnesium als Sulfat, Chlorid, Aspartat und Aspartat-Hydrochlorid aus dem Magen-Darm-Trakt. *Drug Res.* 23, 267-271
- DeFronzo R. A., Tobin J., Andres R. (1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 237, 214-223
- Eiler H., Frank N., Andrews F. M., Oliver J. W., Fecteau K. A. (2005) Physiologic assessment of blood glucose homeostasis via combined intravenous glucose and insulin testing in horses. *Am. J. Vet. Res.* 66, 1598-1604
- Frank N., Geor R. J., Bailey S. R., Durham A. E., Johnson P. J. (2010) Equine metabolic syndrome. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 467-475
- Gesellschaft für Ernährungsphysiologie (2014) Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Pferde, Energie- und Nährstoffbedarf für landwirtschaftliche Nutztiere Nr. 11, Frankfurt/Main, DLG-Verlag, S. 103
- Henneke D. R., Potter G. D., Kreider J. L., Yeates B. F. (1983) Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. *Equine Vet. J.* 15, 371-372
- Itani S. I., Zhou Q., Pories W. J., MacDonald K. G., Dohm G. L. (2000) Involvement of protein kinase C in human skeletal muscle insulin resistance and obesity. *Diabetes* 49, 1353-1358
- Kao W. H., Folsom A. R., Nieto F. J., Mo J. P., Watson R. L., Brancati F. L. (1999) Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch. Intern. Med.* 159, 2151-2159

- Knowles E. J., Withers J. M., Mair T. S. (2012) Increased plasma fructosamine concentrations in laminitic horses. *Equine Vet. J.* 44, 226-229
- Kronfeld D. S., Treiber K., Geor R. J. (2005) Comparison of nonspecific indications and quantitative methods for the assessment of insulin resistance in horses and ponies. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226, 712-719
- Kurth K. (2012) Validierung magnesiumsensitiver Gene als Biomarker für den intrazellulären Magnesiumstatus von Diabetes-mellitus-Typ-II-Patienten. Dissertation, 1-158, Journalnr.: 3605
- Mastrototaro L., Tietjen U., Sponder G., Vormann J., Aschenbach J. R., Kolisek M. (2015) Insulin Modulates the Na⁺/Mg²⁺ Exchanger SLC41A1 and Influences Mg²⁺ Efflux from Intracellular Stores in Transgenic HEK293 Cells. *Nutrition* 145, 2440-2447
- Mühlbauer B., Schwenk M., Coram W. M., Antonin K. H., Etienne P., Bieck P. R., Douglas E. L. (1991) Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 40,437-438
- National Research Council Committee on Nutrient Requirements of Horses (2007) Nutrient requirements of horses, National Academics Press, Washington, DC, 6. Auflage, 246-247
- Pham P. C. T., Pham P. M. T., Pham S. V., Miller J. M., Pham P. T. T. (2007) Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2, 366-373
- Pratt-Phillips S., Geor R. J., McCutcheon L. J. (2015) Comparison among the euglycemic-hyperinsulinemic clamp, insulin-modified frequently sampled intravenous glucose tolerance test, and oral glucose tolerance test for assessment of insulin sensitivity in healthy Standardbreds. *Am. J. Vet. Res.* 76, 84-91
- Radziuk J. (2000) Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4426-4433
- Rasheed H., Elahi S., Ajaz H. (2012) Serum magnesium and atherogenic lipid fractions in type II diabetic patients of Lahore, Pakistan. *Biol. Trace Elem. Res.* 148, 165-169
- Romani A. M., Maguire M. E. (2002) Hormonal regulation of Mg²⁺ transport and homeostasis in eukaryotic cells. *Biometals* 15, 271-283
- Sales C. H., Pedrosa L. F., Lima J. G., Lemos T. M., Colli C. (2011) Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clin. Nutr.* 30, 359-364
- Saris N. E., Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J. A., Lewenstam A. (2000) Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta* 294, 1-26.
- Schleicher E. D., Olgemoller B., Wiedenmann E., Gerbitz K. D. (1993) Specific glycation of albumin depends on its half-life. *Clin. Chem.* 39, 625
- Schuver A., Frank N., Chameroy K. (2014) Assessment of insulin and glucose dynamics by using an oral sugar test in horses. *J. Equine Vet. Sci.* 34,465-470
- Stewart A. J., Hardy J., Kohn C. W. (2004) Validation of diagnostic tests for determination of magnesium status in horses with reduced magnesium intake. *Am. J. Vet. Res.* 65, 422-430
- Stewart A. J. (2011) Magnesium Disorders in Horses. *Vet. Clin. Equine* 27, 149-163
- Toribio R. E. (2010) Magnesium and disease. *Equine internal medicine*, Reed S. M., Bayley W. M., Sellon D. C., Saunders, St Louis (MO), 3. Auflage, 1291-1295