

Zusammenfassung der Dissertation

Hintergrund: Die Methodik für systemepidemiologische Studien, die Ernährung, Metabolitenprofile und Typ 2 Diabetes (T2D)-Risiko integriert analysieren, ist unzureichend entwickelt. Ziel dieser Arbeit war es, mit innovativen Ansätzen Stoffwechselprozesse zu identifizieren, die den beobachteten Zusammenhang von Vollkorn-, Kaffee- und Fleischverzehr mit dem T2D-Risiko erklären können.

Methoden: Datengrundlage war eine in der prospektiven EPIC-Potsdam Studie (n=27,548) eingebettete Fall-Kohorte (Subkohorte=2092, inzidente T2D-Fälle=692). Verwendet wurden zur Basis erhobene Informationen aus einem Ernährungshäufigkeitsfragebogen und Blutproben, in denen 126 Metabolite (Aminosäuren, Acylcarnitine und Glycerophospholipide) gemessen wurden. Inzidente T2D-Fälle wurden aktiv detektiert und ärztlich verifiziert (Median des Erhebungszeitraums: 6,6 Jahre).

Der NETcoupler-Algorithmus wurde entwickelt, um Ernährung und T2D-Risiko an *Metabolomics*-Netzwerke zu koppeln. Zuerst wurde auf Grundlage der partiellen Korrelationsstruktur zwischen Metaboliten ein Netzwerk generiert. Die Kausalinferenztheorie schließt, dass in einem solchen grafischen Modell *Confounding* und indirekte Effekte durch andere Metabolite blockiert werden, indem Assoziationen eines Metaboliten für seine direkten Netzwerk-Nachbarn adjustiert werden. Die so geschätzten Assoziationen sind dadurch als direkte Effekte interpretierbar. Zusammenhänge wurden im Querschnitt in linearen und im Längsschnitt in Cox Regressionsmodellen untersucht. Neben den Netzwerk-Nachbarn wurden die Modelle für Phänotyp (Alter, Geschlecht, BMI), Medikation und Lebensstil adjustiert. Mediationsanalysen wurden durch eine Überführung der grafischen Modelle in Strukturgleichungen vorgenommen. Der Kontrast zwischen nicht Mediator-adjustiertem und Mediator-adjustiertem Expositionseffekt wurde als durch Mediation erklärbarer Effektanteil definiert.

Ergebnisse: Unter Berücksichtigung der Netzwerk-Nachbarschaft waren aromatische Aminosäuren, und Lipid-Metabolite mit gesättigten (SFAs, C14-C16) und spezifischen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs, z.B. C20:3) mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert. Glyzin, Glutamin und Lipid-Metabolite mit einfach ungesättigten (MUFAs, v.a. C18:1) und anderen PUFAs (z.B. C18:2) waren hingegen mit niedrigerem Diabetesrisiko assoziiert (Fig 1A). Verschiedene Metabolite, für die ein direkter Zusammenhang mit dem T2D-Risiko gezeigt wurde, waren auch mit dem Konsum diabetesrelevanter Lebensmittel assoziiert, ebenfalls unter Berücksichtigung der direkten Nachbarn im *Metabolomics*-Netzwerk. Zum Beispiel war ein höherer Verzehr roten Fleisches mit höheren Blutspiegeln bestimmter risikoe erhöhender Lipidmetabolite (Sphingomyelin C18:0 und Alkyl-Acyl Phosphatidylcholin C36/0 und C36/4) und niedrigeren Glyzinspiegeln assoziiert. Das erhöhte fleisch-assoziierte T2D-Risiko wurde weitgehend durch Adjustierung für diese potentiellen Mediatoren erklärt (erklärter Anteil 70%, 95%CI 43%-100%) (Fig 1B). Der T2D-protective Effekt von Kaffee war zu 66% (95%CI 38%-100%) durch Lipide und Aminosäuren als Mediatoren erklärbar (Fig 1B), der von Vollkorn zu 28% (95%CI 11%-96%) durch niedrigere Konzentrationen palmitathaltiger Lipide.

Schlussfolgerung: Ein Schlüsselergebnis dieser Arbeit ist ein netzwerk-basierter Algorithmus, um direkte Effekte von Metaboliten auf Krankheitsrisiken zu schätzen. Aus einer Gruppe potentiell krankheitsrelevanter Metabolite werden wahrscheinliche kausale Faktoren selektiert. Analoge Kopplung von Expositionen an *Metabolomics*-Netzwerke erweitert das Anwendungsspektrum auf Studien, in denen Metabolitenprofile als Mediatoren von Gesundheitseffekte untersucht werden.

Anwendungen in der EPIC-Potsdam Studie haben neue biologische Einsichten ermöglicht. Die Assoziation von SFA-enthaltenden Metaboliten mit erhöhtem T2D-Risiko ist zum Beispiel kohärent mit experimenteller Evidenz und mit nicht *Metabolomics*-basierten Analysen der Fettsäureprofile in Populationsstudien. Risikobeziehungen von Lipidmetaboliten mit T2D aus herkömmlichen (nicht Netzwerk-basierten) *Metabolomics*-Studien waren im Gegensatz dazu oft schwer interpretierbar und heterogen. Außerdem wurden konkrete Hypothesen generiert, über welche Stoffwechselffade bestimmte Lebensmittel das T2D-Risiko beeinflussen.