

Does time matter? Revealing time dependent LC-MS/MS based metabolite patterns of diabetic, prediabetic and healthy humans after an OGTT

Hintergrund: Typ 2 Diabetes Mellitus (T2D) zählt zu den verbreitetsten Zivilisationskrankheiten und rangiert laut WHO unter den 10 häufigsten Todesursachen in westlichen Staaten. So stieg die Zahl der T2D bedingten Todesfälle von 1 Millionen im Jahr 2000 auf 1.6 Millionen Todesfälle im Jahr 2016. Etablierte Methoden zur Diagnose von T2D umfassen Parameter wie Nüchtern-Blutzuckerwerte, glykosiliertem Hämoglobin A1c (HbA1c) und orale Glukose-Toleranztests (OGTT) und bestimmen dabei ausschließlich den glykämischen Zustand der Patienten, nicht aber die Funktionsfähigkeit von betroffenen Stoffwechselwegen, welche potentielle Trigger von weiteren metabolischen Störungen sein können. T2D ist mit einer Vielzahl von Folgeschäden assoziiert, die eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität mit sich bringen. Dies stellt nicht nur eine gewaltige finanzielle Herausforderung für die Gesundheitssysteme in Industrieländern dar, sondern bedeutet vor allem für Entwicklungsländer, in denen medizinische Leistungen nur beschränkt verfügbar sind, ein unlösbares Problem. Diese Umstände erfordern eine frühzeitige und zuverlässige Diagnose von T2D, weswegen die Forschung nach weiteren T2D-Parametern unerlässlich ist.

Methoden: Mittels LC-MS/MS wurden zu 9 verschiedenen Zeitpunkten 22 Acylcarnitine und 31 Aminosäuren in Plasmaproben von 11 Diabetikern, 15 Prädiabetikern und 18 gesunden Probanden gemessen, um gruppenspezifische Metabolit-Profile vor, während und nach einem OGTT zu erstellen. Das Ziel der Studie war, gruppendifferenzierende Zeitfenster zu ermitteln und entsprechende Metabolite näher zu analysieren, um assoziierte Stoffwechselwege aufzudecken. Hierzu wurden Zeitreihendaten mit Methoden der funktionellen Datenanalyse (FDA) untersucht, die es ermöglichen, diskrete Rohdaten in stetige Basisfunktionen umzurechnen, um Korrelationen zwischen den Zeitpunkten zu berücksichtigen. Anstatt von diskreten Werten, die bei einer principal component analysis (PCA) zur Gruppeneinteilung verwendet werden, können nun Kurven, bestehend aus aneinandergereihten Polynomilafunktionen verwendet werden, um ein detaillierteres Bild zu bekommen.

Ergebnisse: Die Auswertung von Nüchternwerten lieferte Aspartat (Asp), Ornithin (Orn), Glutamin (Gln), γ -butyrobetain (BB) und Succinyl-Carnitin (C4-DC) als geeignete Kandidaten für eine klare Gruppeneinteilung von Diabetikern, Prediabetikern und gesunden Probanden. Beim Vergleich der Effektstärken von Metaboliten zwischen Nüchternwerten und Zeitreihendaten lieferten letztere keine qualitativ bessere Gruppeneinteilung. Mittels FDA konnten spezifische Zeitfenster ermittelt werden, in welchen sich die Gruppen signifikant anhand der Metabolite voneinander unterscheiden ließen, jedoch waren diese oft nicht einheitlich. In Bezug auf T2D-assoziierte Stoffwechselwege, ließen die erhaltenen Metabolit-Profile darauf schließen, dass mitochondriale Stoffwechselwege, einschließlich des Harnstoffzyklus, durch T2D sichtlich verändert wurden.

Schlussfolgerung: Die kombinierte Messung von Asp, Orn, Gln, BB und C4-DC mag einen Blutzuckertest für die Diagnose von T2D noch nicht ersetzen können, da diese Metabolite nicht nur durch T2D, sondern möglicherweise auch durch weitere Stoffwechselstörungen beeinflusst werden können. Trotzdem bieten diese Metabolite eine wertvolle Ergänzung zu herkömmlichen Parametern, da sie sowohl das Stadium, als auch das Ausmaß von T2D auf Stoffwechselwege aufdecken können. Zusätzlich haben sie die Vorteile, dass sie langfristig stabil sind und bereits im nüchternen Zustand eine Unterscheidung zwischen gesunden, prediabetischen und diabetischen Probanden zulassen und somit zeitintensive Toleranztests mit mehrfachen Messungen überflüssig machen.