



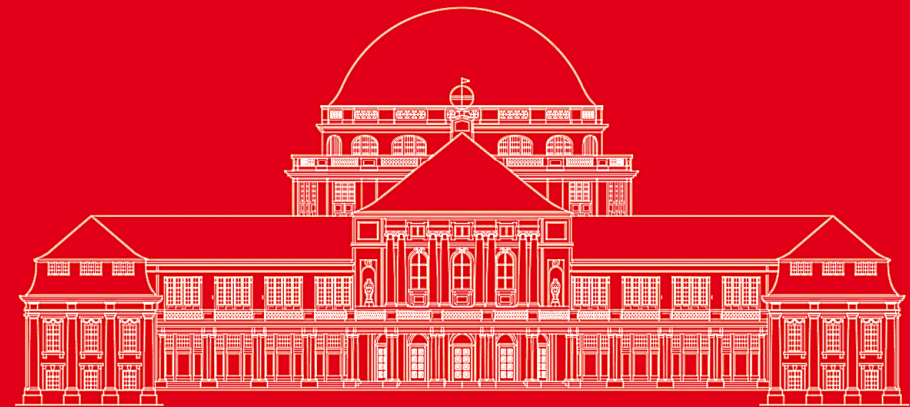
Universität Hamburg
DER FORSCHUNG | DER LEHRE | DER BILDUNG

HAMBURG SCHOOL OF FOOD SCIENCE



COMPETENCE IN FOOD AWARDS 2011

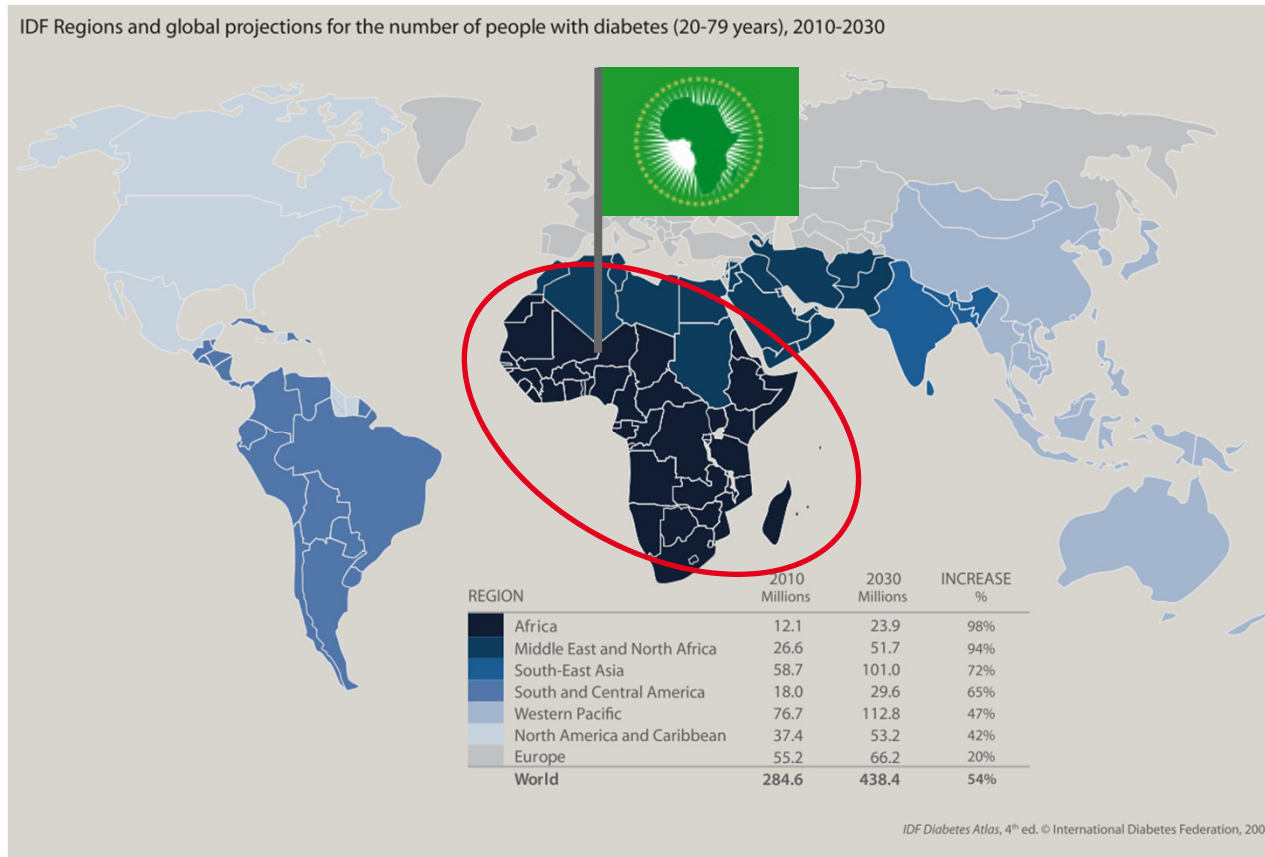
METABOLIC PROFILING ZUR PRÄDIAGNOSTIK VON TYP 2 DIABETES UND DIABETISCHER NEPHROPATHIE?



Clara Weigelt



Diabetes mellitus (DM)





Diabetes mellitus (DM)

Typ-2-DM (T2DM)

- multifaktorielle Erkrankung mit komplexen Änderungen des Metabolismus
- **Ursachen:** erbliche Faktoren, „Lifestyle“



Diabetes mellitus (DM)

Typ-2-DM (T2DM)

- multifaktorielle Erkrankung mit komplexen Änderungen des Metabolismus
- Ursachen: erbliche Faktoren, „Lifestyle“



Metabolisches Syndrom

Typ 2 Diabetes mellitus

Folge- oder Begleiterkrankung

Metabolisches Syndrom

- „Ein Cluster aus stoffwechselbedingten kardiovaskulären Risikofaktoren“ (Alberti *et al.*, 1998)
- vier Hauptsymptome („The Deadly Quartet“):
Abdominale Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämie, Hypertonie



Warum Prädiagnostik?

Diagnostik von DM:

- Nüchtern-Plasma-Glucose
- Plasmaglucose im 75-g-oral-Glucose-Toleranztest (oGTT)
- Ketonkörper im Harn ...



keine differenzierte Früherkennung gegeben



Bildquelle:

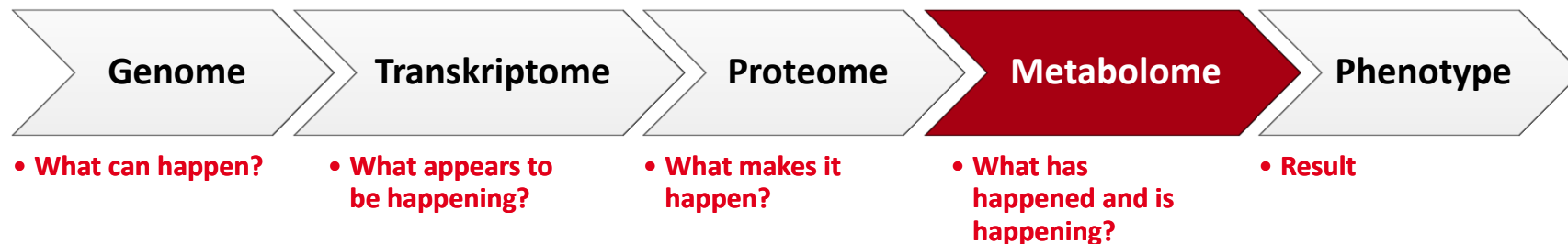
<http://data.aerzteblatt.org/bilder/2005/09/img116495.gif>





Metabolomics

- Beurteilung von Unterschieden in gestörten, biologischen Systemen, basierend auf der relativen quantitativen und qualitativen Analyse aller Metaboliten zu einem **bestimmten Zeitpunkt**, im Vergleich zum ungestörten System (Fiehn, 2001)

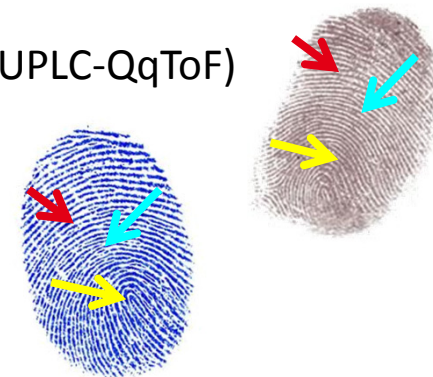


Metabolomics

- Beurteilung von Unterschieden in gestörten, biologischen Systemen, basierend auf der relativen quantitativen und qualitativen Analyse aller Metaboliten zu einem **bestimmten Zeitpunkt**, im Vergleich zum ungestörten System (Fiehn, 2001)

Metabolic Fingerprinting

- non-targeted-Ansatz durch hochauflösende Analytik (z. B. NMR, UPLC-QqToF)
- Bestimmung möglichst **aller** Metabolite



Metabolic Profiling

- targeted-Ansatz
- absolute quantitative Bestimmung einer **bestimmten Anzahl** zuvor definierter Schlüssel-Metabolite (Madsen, 2010)





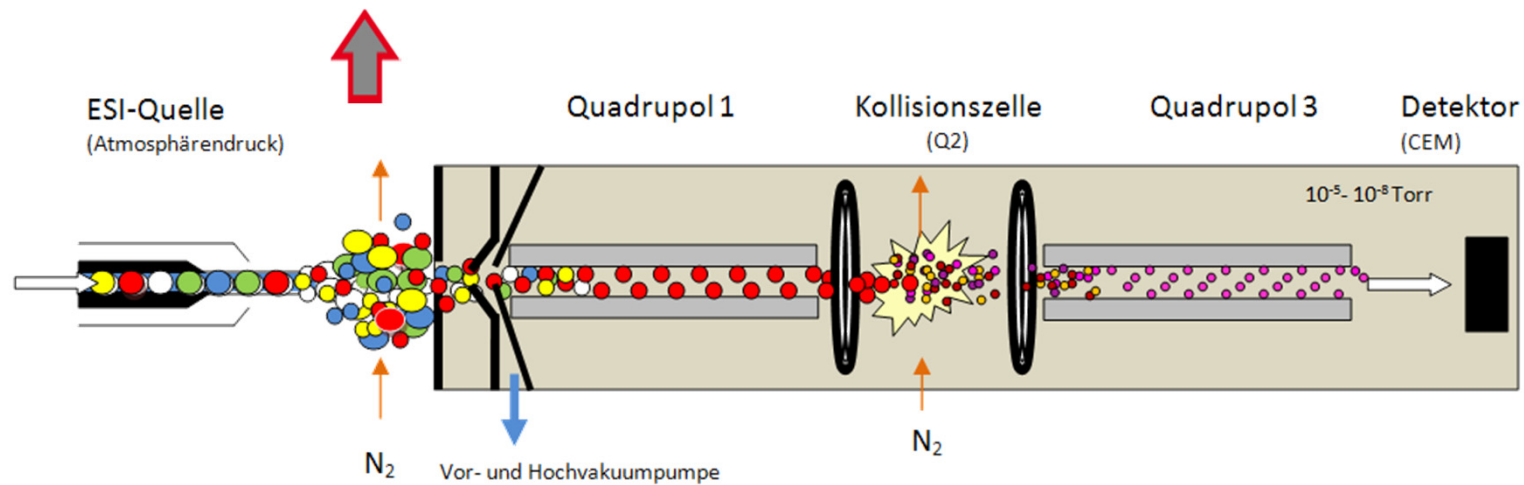
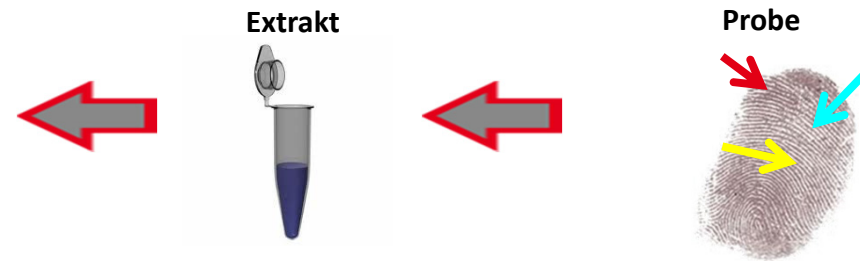
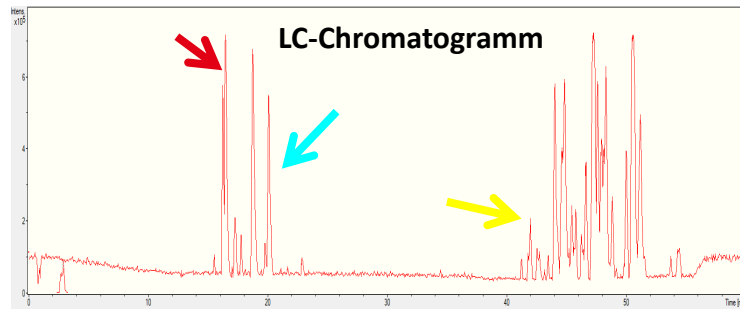
Zielsetzung:



Entwicklung einer Metabolic-Profiling-Methode zur Prädiagnostik von Diabetes mellitus und diabetischer Nephropathie basierend auf LC-ESI-MS/MS am Beispiel der transgenen GIPR^{dn}-Maus

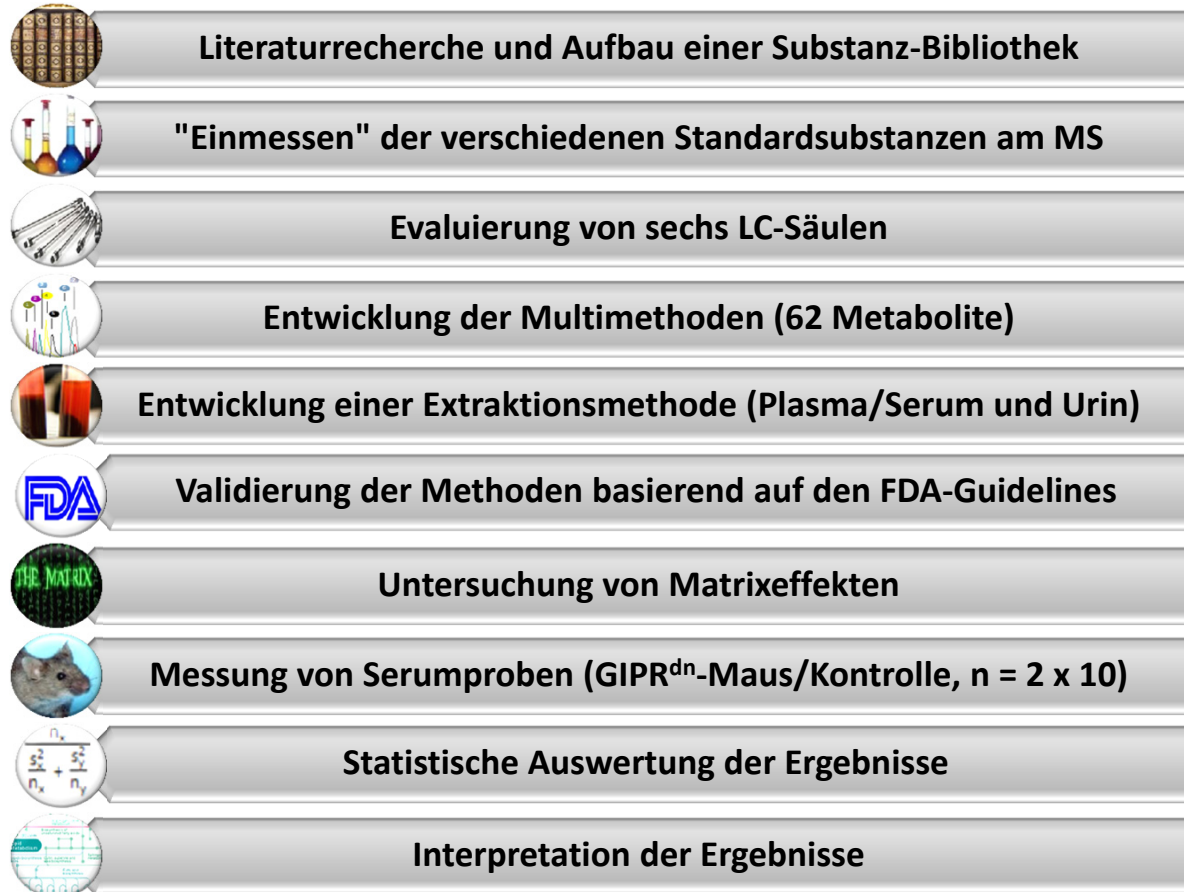


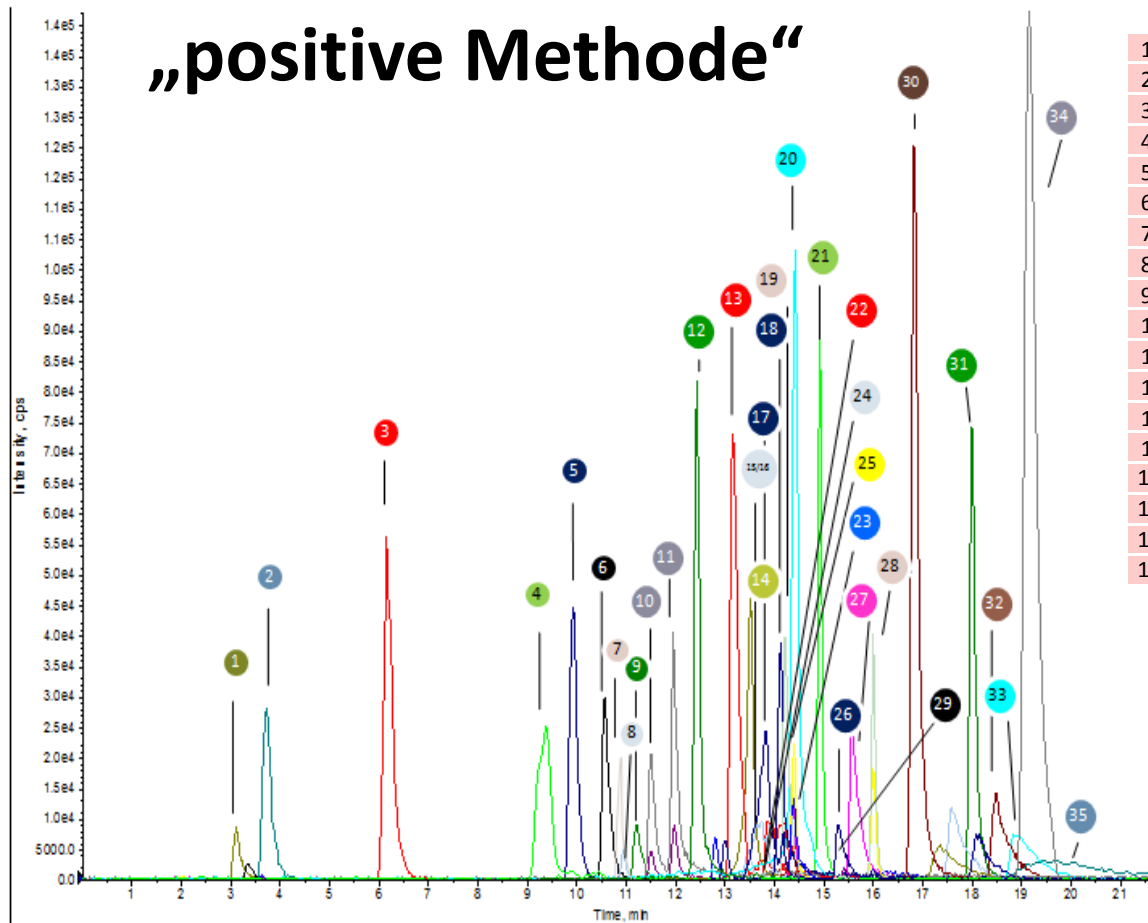
Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS)





Ablauf der Diplomarbeit





1	Harnstoff	19	N-ε-Acetyl-Lysin
2	Adenosin	20	Betain
3	Creatinin	21	Creatin
4	DL-2-Aminocaprylsäure	22	L-Alanin
5	L-Tryptophan	23	L-Citrullin
6	L-Phenylalanin	24	Glycin
7	5-Hydroxy-L-Tryptohan	25	Trigonellin
8	L-Tyrosin	26	L-Glutamin
9	L-Methionin	27	L-Glutaminsäure
10	L-Isoleucin	28	N-α-Acetyl-Lysin
11	L-Leucin	29	DL-2-Amino adipinsäure
12	N,N-Dimethylglycin	30	Trimethylamin-N-Oxid
13	L-Valin	31	L-Carnitin
14	L-Prolin	32	L-Lysin
15	L-Threonin	33	L-Ornithin
16	L-Homoserin	34	Cadaverin
17	L-Pipecolinsäure	35	L-Histidin
18	Cholin		





Ergebnisse zu den Messungen der GIPR^{dn}-Mausproben

Die GIPR^{dn}-Maus (glucose-abhängige insulintropische Polypeptide, dominant negativ)

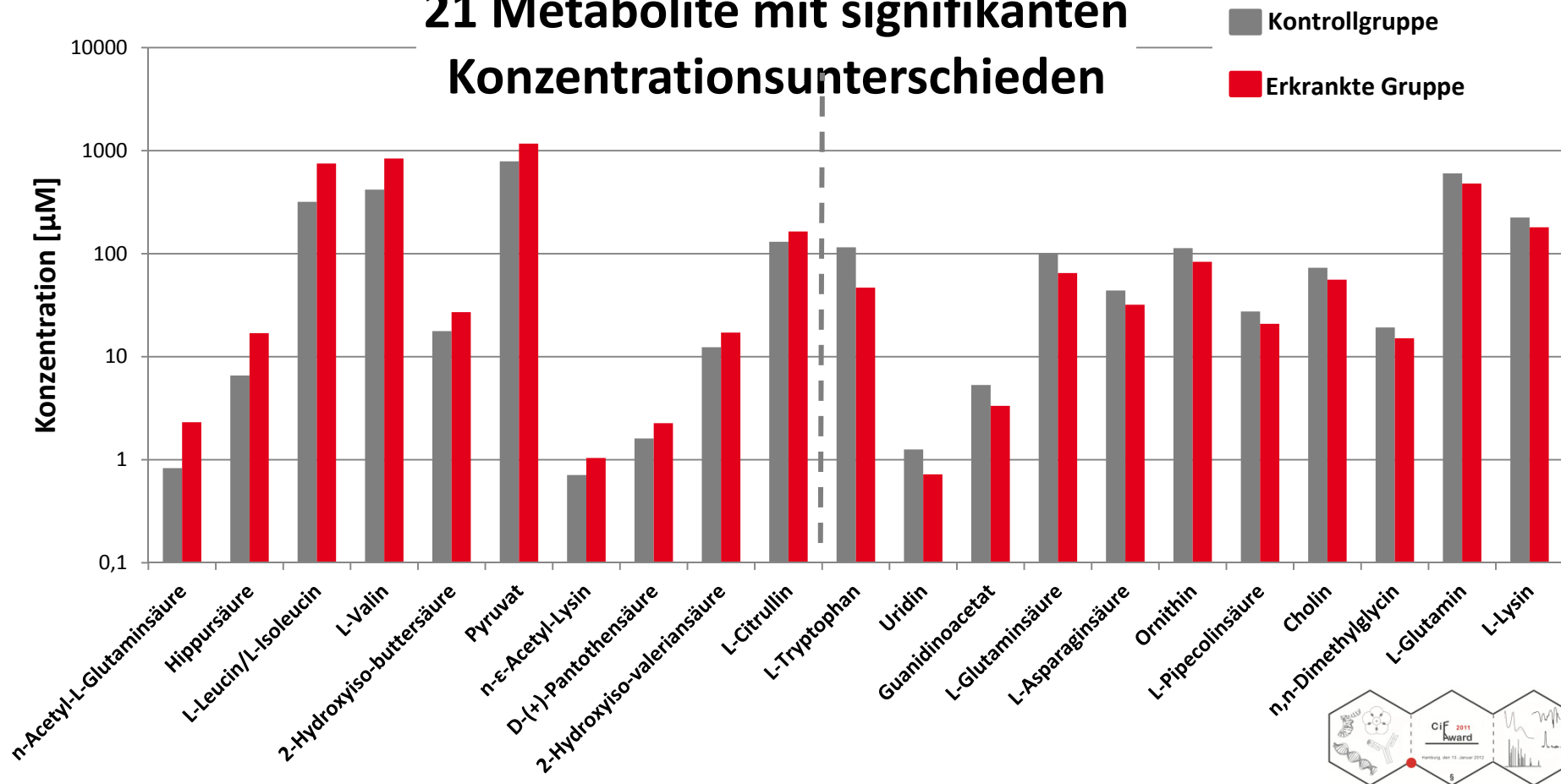
- transgenes Nagetiermodell
- ab einem Alter von drei Wochen resultiert ein **DM**, jedoch ohne Adipositas oder Insulinresistenz
- im weiteren Verlauf erfolgt die **Ausprägung einer Diabetische Nephropathie**

Auswertung und Interpretation der Ergebnisse

- Messung von je 10 unabhängigen Serumproben gesunder und transgener Tiere



21 Metabolite mit signifikanten Konzentrationsunterschieden



Gestörte Stoffwechselwege

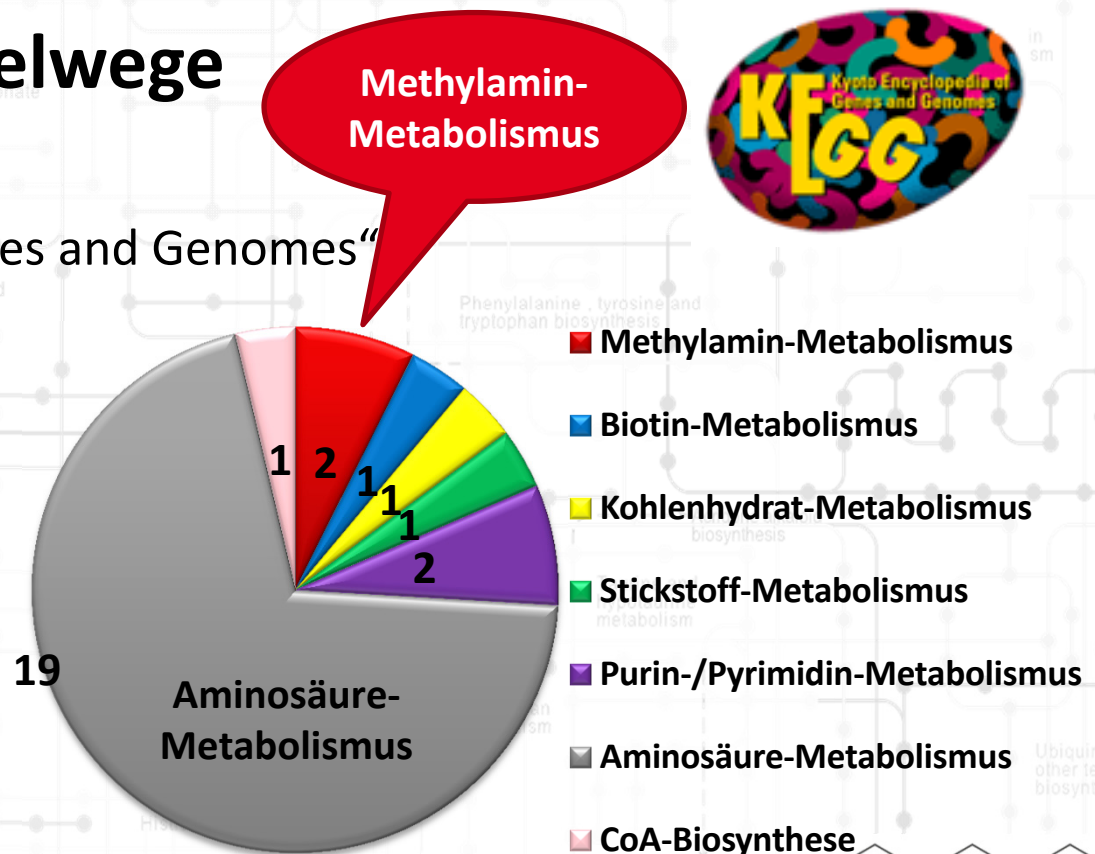
■ **KEGG**

„Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes“



➔ **Anomalien in mind.**

16 Stoffwechselwegen



- Methylamin-Metabolismus
- Biotin-Metabolismus
- Kohlenhydrat-Metabolismus
- Stickstoff-Metabolismus
- Purin-/Pyrimidin-Metabolismus
- Aminosäure-Metabolismus
- CoA-Biosynthese



Metabolic Profiling zur (Prä-) Diagnostik von Typ 2 Diabetes und Diabetischer Nephropathie?



- Zur Diagnostik geeignet
 - jedoch: weitere Evaluierung erforderlich
- Longitudinalstudien





Dankeschön

- Prof. Dr. Markus Fischer
- Ernst Meiß
- Institut für Tierpathologie
(Ludwig-Maximilians-Universität München)



- Institut für Biochemie und molekulare
Zellbiologie
(Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

