

## Streszczenie pracy doktorskiej lek. Sandry Mrozińskiej

Promotor: prof. dr hab. Tomasz Klupa

Temat pracy doktorskiej: „*Qualitative and quantitative parameters of bacterial flora in patients with mono- and polygenic forms of diabetes*”

(„*Jakościowe i ilościowe parametry jelitowej flory bakteryjnej u chorych z mono- i wielogenowymi formami cukrzycy*”) – cykl publikacji

### **Wstęp**

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań dotyczących związku mikrobioty jelitowej i cukrzycy. Rozwój sekwencjonowania następnej generacji umożliwia efektywniejszą identyfikację bakterii.

Głównym celem pracy doktorskiej była ocena jakościowa i ilościowa parametrów mikrobioty jelitowej u chorych z mono- i wielogenowymi formami cukrzycy.

### **Materialy i metody**

Dokonano porównania parametrów mikrobioty okrężnicy uzyskanej z pojedynczej próbki kału, między osobami z cukrzycą typu 2 oraz pacjentami z cukrzycą monogenową związaną z mutacją w genie hepatocytowego czynnika jądrowego 1 alfa (ang. *hepatic nuclear factor 1 alpha*, HNF1A). Porównano strukturę mikrobioty jelitowej pacjentów przed i po optymalizacji leczenia cukrzycy w grupie osób, w której do aktualnego leczenia cukrzycy dołączono inhibitor dipeptylopeptydazy 4 (linagliptynę) oraz w grupie osób, w której zintensyfikowano leczenie przy pomocy pochodnej sulfonylomocznika. Oceniono mikrobiotę jelitową oraz jej szlaki metaboliczne w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 w zależności od wyrównania metabolicznego cukrzycy. W badaniach wzięło łącznie udział 23 pacjentów z cukrzycą typu 2, 10 pacjentów z cukrzycą monogenową związaną z mutacją HNF1A oraz 89 pacjentów z cukrzycą typu 1, leczonych za pomocą osobistych pomp insulinowych.

### **Wyniki**

Wykazano różnice w strukturze mikrobioty między 23 pacjentami z cukrzycą typu 2 i 10 pacjentami z cukrzycą monogenową związaną z mutacją w genie HNF1A. Dołączenie linagliptyny do leczenia cukrzycy nie spowodowało zmian w mikrobiocie jelitowej (n = 9). W grupie pacjentów, w której zastosowano sulfonylomocznik (n = 15) również nie zaobserwowano zmian w strukturze mikrobioty. W kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 1 (n = 89) zaobserwowano wyższy wskaźnik bioróżnorodności alfa u 46 pacjentów z poziomem hemoglobiny glikowanej większym lub równym 53 mmol/mol ( $\geq 7\%$ ) w porównaniu do 43 osób z hemoglobina glikowaną poniżej 53 mmol/mol ( $< 7\%$ ). Wskaźnik bioróżnorodności alfa

korelował dodatnio z poziomem hemoglobiny glikowanej i poziomem średniej glikemii, zaś ujemnie z dawką insuliny na kilogram masy ciała. Wykazano różnice w strukturze mikrobioty oraz w jej szlakach metabolicznych między osobami z poziomem hemoglobiny glikowanej mniejszym od 53 mmol/mol ( $< 7\%$ ) i pacjentami z poziomem hemoglobiny glikowanej większym lub równym 53 mmol/mol ( $\geq 7\%$ ).

### **Wnioski**

Wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań mikrobioty jelitowej u osób z różnymi typami cukrzycy. Należy przeprowadzić dalsze analizy wpływu leków na mikrobiotę jelitową. Powinny zostać zbadane zależności między mikrobiotą, jej szlakami metabolicznymi a wyrównaniem metabolicznym pacjentów z monogenowymi i wielogenowymi formami cukrzycy.

## Summary

### **Introduction**

In recent years, many studies have investigated the relationship between the structure of the intestinal microbiota and diabetes. The advancement in next generation sequencing techniques revolutionized the identification of bacteria.

The aim of the doctoral thesis was the assessment of qualitative and quantitative parameters of the intestinal microbiota in patients with mono- and polygenic forms of diabetes.

### **Materials and methods**

The structure of colonic microbiota, that was assessed based on a single stool sample, was compared between patients with type 2 diabetes and individuals with maturity onset diabetes of the young with mutation in hepatic nuclear factor 1 alpha gene (HNF1A MODY). The microbiota structure before and after the optimization of diabetes was compared in the group in which the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (linagliptin) was added to the current treatment and in the group in which the sulfonylurea was used. The intestinal microbiota and its metabolic pathways were assessed in patients with type 1 diabetes according to the metabolic control of diabetes. The studies included 23 patients with type 2 diabetes, 10 patients with monogenic diabetes associated with the HNF1A mutation and 89 patients with type 1 diabetes treated with personal insulin pumps.

### **Results**

We observed differences in microbiota structure between 23 patients with type 2 diabetes and 10 patients with HNF1A MODY. The addition of linagliptin (n = 9) nor treatment intensification with sulfonylurea (n = 15) did not result in changes in microbiota in diabetes patients. Among patients with type 1 diabetes (n = 89) a higher alpha biodiversity index was observed in those (n = 46) with glycosylated hemoglobin levels greater than or equal to 53 mmol/mol ( $\geq 7\%$ ) than those (n = 43) with glycosylated hemoglobin levels below 53 mmol/mol ( $< 7\%$ ). The alpha biodiversity index was correlated positively with glycosylated hemoglobin and average glycemia and negatively with a dose of insulin per kilogram of body weight. We found the differences in microbiota structure and metabolic pathways between patients

with glycosylated hemoglobin levels below 53 mmol/mol ( $< 7\%$ ) and patients with glycosylated hemoglobin levels greater than or equal to 53 mmol/mol ( $\geq 7\%$ ).

### **Conclusions**

Further studies on gut microbiota in patients with different types of diabetes should be conducted. The effects of diabetes medications on microbiota should be analyzed. The associations between the gut microbiota, its metabolic pathways and metabolic control in patients with monogenic and polygenic forms of diabetes should be explored.