



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Iveta Ābola

ORCID 000-0002-4569-7660

Mutes dobuma veselības un tās
modificējošo faktoru novērtējums:
mutes dobuma mikrobioms, ģenētiskie
marķieri un pacientu zināšanas pie
fenilketonūrijas un 1. tipa cukura diabēta

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – stomatoloģija

Rīga, 2025

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Latvijā

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. asociētā profesore **Madara Auzenbaha**,
Bērnu klīniskā universitātes slimnīca,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Ingus Skadiņš**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskās konsultantes:

Dr. med. **Linda Gailīte**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesore **Anda Brinkmane**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. asociētais profesors **Andris Ābeltiņš**,
Rīgas Stradiņa Universitāte, Latvija

Dr. med. profesore **Karīte Reinson**,
Tartu Universitātes slimnīca, Igaunija.

Dr. med. profesore **Julija Narbutaite**,
Lietuvas Universitātes Veselības Zinātnes Institūts,
Kauņas Medicīnas Akadēmija, Lietuva.

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2025. gada 17. decembrī plkst. 16.00 D. Kalveļa auditorijā, Stomatoloģijas institūtā, Dzirciema ielā 20.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:

Ph. D. vadošā pētniece **Ludmila Voložnoka**

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	4
Ievads.....	5
Darba mērķis	6
Darba uzdevumi	7
Darba hipotēze	7
Darba novitāte	7
Secinājumi.....	9
Priekšlikumi	10
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	11
Literatūras un avotu saraksts.....	12
Pateicības.....	14

Darbā izmantotie saīsinājumi

CPITN	Kopienas periodonta ārstēšanas vajadzību indekss
DEFB1	Beta-defensīns 1
DNA	Dezoksiribonukleīnskābe
EU	Eiropas Savienība
IL1B	Interleikīns-1 beta
OR	Varbūtību attiecība
pH	Ūdeņraža potenciāls
Phe	Fenilalanīns
PAH	Fenilalanīna hidroksilāze
PKU	Fenilketonūrija
T1D	1. tipa cukura diabēts
Tyr	Tirozīns
WHO	Pasaules Veselības organizācija

Ievads

Mutes veselība ietver dažādas slimības un stāvokļus – zobu kariesu, periodonta slimības un citas. Lai gan higiēnas ieradumi ir galvenais faktors, kas ietekmē mutes veselību (WHO, 2024), joprojām tiek pētīta uztura ilgtermiņa ietekme, mutes mikrobioms un ģenētiskā predispozīcija (Ostrowska et al., 2024).

Mutes dobums kalpo kā galvenais mikrobu iekļūšanas ceļš cilvēka organismā. Siekalām ir būtiska nozīme mutes dobuma homeostāzes uzturēšanā un organisma aizsardzības mehānismu veicināšanā (Sampaio-Maia et al., 2016). Jau ilgu laiku ir atzīts, ka uzturs un mutes dobuma higiēna būtiski ietekmē mutes mikroorganismu sastāvu. Liela daļa ziņojumu joprojām saista *Streptococcus mutans* ar zobu kariesa veidošanos. (Dianawati et al., 2020; Simon-Soro et al., 2014) un *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* un *Tannerella forsythia* ir galvenās baktērijas, kas identificētas pie periodontālas saslimšanas (Nazir et al., 2020). Tomēr relatīvi maz ir informācijas par diētas ietekmi uz siekalu mikrobiomu, kas var ietekmēt mutes dobuma veselību.

Ir pierādījumi, ka ģenētiskie varianti, kuri atrodas imunitāti noteicošajos gēnos (piemēram, *IL1B*, *DEFB1*) un garšas receptoru gēnos (piemēram, *TAS1R2*, *TAS2R38* un *CD36*) veicina cilvēku uzņēmību pret kariesa un periodontīta saslimšanām (Cogulu & Saglam, 2022; Nibali et al., 2019).

Pieaugot pacientu skaitam, kuri ievēro medicīniski noteiktu diētu, joprojām nav skaidrs, vai šīs ilgtermiņa diētas ietekmē cilvēka mutes mikrobiomu. Pacienti ar noteiktām vielmaiņas problēmām, stingras diētas ievērošana ir būtiska, lai nodrošinātu normālai attīstībai pietiekamu mikro- un makroelementu uzņemšanu. Piemēram, cilvēkiem ar fenilketonūriju (FKU) tiek noteikta zema olbaltumvielu diēta (van Wegberg et al., 2017). FKU ir iedzimta vielmaiņas saslimšana, ko raksturo fermenta fenilalanīna hidroksilāzes (PAH) trūkums vai neesamība, kas nepieciešama aminoskābes fenilalanīna (Phe)

pārveidošanai par tirozīnu (Tyr). FKU pacienti ievēro ar ogļhidrātiem bagātu diētu, kas papildināta ar zemu pH un Phe nesaturošu aminoskābju formulu (van Spronsen et al., 2021). Šī diēta palielina ogļhidrātu uzņemšanu, kas paaugstina zobu kariesa risku. Phe-brīvais aminoskābju maisījums arī ir saldināts un skābs, radot papildu riskus mutes dobuma veselībai (Rocha & MacDonald, 2016).

1. tipa cukura diabēts (1. TCD) ir heterogēna slimība, kurai raksturīga pilnīga insulīna neesamība aizkuņģa dziedzera beta šūnu iznīcināšanas dēļ (Vanderniet u.c., 2022). Gan pati slimība, gan uztura paradumi ir saistīti ar mutes veselības problēmām, tostarp ar palielinātu zobu kariesa un periodontīta izplatību. (Ferizi et al., 2022; Gunasekaran et al., 2022).

Viens no šī pētījuma mērķiem ir izpētīt saistību starp uzturu un mutes veselību FKU pacientiem Latvijā, kuri joprojām apmeklē kontroles vizītes. Pētījumā tika iekļauti arī 1.TCD pacienti un kontroles grupa (personas bez zināmām hroniskām slimībām vai uztura ierobežojumiem), lai novērtētu mutes veselības stāvokli un analizētu iespējamās ietekmējošos faktorus, piemēram, uztura ierobežojumus, mutes mikrobioma sastāvu, ģenētisko predispozīciju un mutes higiēnas paradumus. Mutes veselības novērtējumi tika veikti personām no 12 gadu vecuma, jo šajā vecumā iespējams objektīvi novērtēt pastāvīgo zobu veselību.

Darba mērķis

Šī pētījuma mērķis bija novērtēt mutes dobuma veselības parametrus, kas saistīti ar kariesa un periodonta slimību risku pacientiem ar FKU un 1.TCD, koncentrējoties uz zobu higiēnas stāvokli, mutes mikrobioma sastāvu un pielāgotu mutes higiēnas ieteikumu efektivitāti FKU pacientiem Latvijā. Turklāt pētījumā tika noskaidrots, vai FKU un 1.TCD pacientiem ar *IL1B* rs1143634, *DEFB1* rs11362, *TAS1R2* rs35874116, *TAS2R38* rs1726866 un rs713598, *CD36* rs1761667 ģenētiskajām variācijām ir lielāks kariesa un periodonta slimību biežums salīdzinājumā ar veselām personām.

Darba uzdevumi

- Novērtēt mutes dobuma veselību pacientiem ar FKU un 1.TCD.
- Izstrādāt mutes dobuma higiēnas ieteikumus FKU pacientiem un, izmantojot aptaujas rezultātus, novērtēt pacientu / pacientu aprūpētāju zināšanas par ikdienas mutes dobuma higiēnas paradumiem, kā arī ieteikumu piemērošanu ikdienas praksē viena mēneša laikā.
- Izpētīt mutes mikrobioma īpašību ietekmi uz kariesa aktivitāti un periodonta slimību risku pacientiem ar FKU un 1.TCD, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem Latvijā.
- Analizēt ģenētisko noslieci uz kariesa un periodonta slimībām FKU, 1.TCD un kontroles grupās, nosakot *IL1B* rs1143634, *DEFB1* rs11362, *TAS1R2* rs35874116, *TAS2R38* rs1726866 un rs713598, *CD36* rs1761667 genotipus.

Darba hipotēze

1. Pacientiem ar FKU ikdienas mutes dobuma kopšanas paradumi un zināšanas par mutes higiēnu ir nepietiekami, kas noved pie sliktākiem mutes veselības rezultātiem.
2. Viena nukleotīda varianti *IL1B*, *DEFB1*, *TAS1R2*, *TAS2R38* un *CD36* ietekmē mutes veselību pacientiem ar FKU un 1.TCD.
3. Personām ar FKU un 1.TCD mutes mikrobioms ir izmainīts salīdzinājumā ar kontroles grupu, un attiecībā uz konkrētām uztura īpatnībām tas palielina mutes slimību risku.

Darba novitāte

Šis ir pirmais pētījums, kas pēta mutes mikrobiomu pacientiem ar FKU un 1.TCD un tā ietekmi uz mutes dobuma veselību; iepriekš tika pētīti tikai atsevišķi mikroorganismi. Pirmo reizi ir izstrādātas mutes dobuma kopšanas vadlīnijas FKU pacientiem.

Latvijā līdz šim nav veikti pētījumi par reto slimību vai endokrīno traucējumu pacientu mutes veselību. Līdz šim ne mutes veselība, ne izpratne par mutes veselību šajās pacientu grupās nav pētīta, jo galvenā uzmanība tika vērsta uz pamatslimības ārstēšanu. Turklāt šis ir pirmais pētījums Latvijā, kas izskata saistību starp vienu nukleotīdu variantiem un mutes veselību konkrētas slimības kontekstā.

Personīgais ieguldījums

Autora ieguldījums bija organizēt, koordinēt un īstenot pētījuma galvenās pētījuma daļas. Tas ietver:

- izstrādāt pētījuma koncepciju kopā ar vadītājiem;
- uzņemt un reģistrēt dalībniekus visās trīs grupās (FKU, 1.TCD un kontroles grupa);
- veikt un/vai organizēt mutes veselības pārbaudes.;
- sagatavot un aizpildīt mutes higiēnas anketas FKU pacientiem un izstrādāt individuālas mutes higiēnas rekomendācijas;
- savākt siekalu paraugus mikrobioma un ģenētiskajai analīzei;
- piedalīties laboratorijas darbos, ieskaitot DNS izolāciju un ģenētisko analīzi;
- veikt datu analīzi (mutes veselības indeksi, anketu rezultāti);
- interpretēt rezultātus mutes veselības, uztura, mikrobioma un ģenētikas kontekstā;
- rakstīt disertācijas manuskriptu;
- trīs publikāciju pirmais autors un vienas publikācijas līdzautors.

Secinājumi

1. FKU pacientiem un 1.TCD pacientiem ir augstāka kariesa saslimšanas izplatība un paaugstināts periodontālās saslimšanas risks, augstāks Silness-Löe aplikuma indekss, CPITN indekss un Greene-Vermillion indekss salīdzinājumā ar kontroles grupu. FKU grupa uzrādīja sliktākos mutes veselības rezultātus starp visām pētījuma grupām.
2. Aptaujas rezultāti liecina, ka zināšanas par mutes dobuma kopšanu un higiēnu ir nepietiekamas gan pieaugušajiem pacientiem, gan bērnu pacientu aprūpētājiem. Īpaši izstrādātās rekomendācijas izraisīja būtiskus uzlabojumus tikai pacientu grupā līdz 18 gadu vecumam.
3. Starp grupām netika konstatētas būtiskas vai sistemātiskas atšķirības kopējā mikrobioma sastāvā; tomēr, ņemot vērā konkrēto diētu kontekstu, atsevišķas ģintis parādīja statistiski nozīmīgas atšķirības, kas saistītas ar mutes veselības raksturlielumiem.
4. FKU un 1.TCD grupās novērotas ģenētiskas asociācijas starp *DEFB1* rs11362, *ILB* rs1143634, *CD36* rs1761667 un *TAS2R38* rs713598 variantiem un mutes dobuma veselības rādītājiem, kas liecina, ka ģenētiskie faktori var veicināt atšķirības mutes veselībā šajās populācijās.

Priekšlikumi

Šis pētījums var kalpot kā atsauce turpmākajiem pētījumiem, kuru mērķis ir izstrādāt ieteikumus periodonta slimību profilaksei un kariesa riska mazināšanai pacientiem ar FKU un 1. TCD. Esam identificējuši regulāru atgādinājumu nozīmīgumu pacientiem par labas mutes dobuma higiēnas uzturēšanu. Viens no efektīviem paņēmieniem varētu būt ikgadējs novērtējums anketas veidā, kas ne vien uzraudzītu mutes higiēnas paradumus, bet arī stiprinātu ikdienas mutes kopšanas ieteikumu ievērošanu. Šādi atgādinājumi varētu tikt integrēti FKU pacientu ikgadējās vizītēs pie dietologa.

Svarīgs solis būtu zobārsta iekļaušana multidisciplinārās aprūpes komandā, īpaši tāda speciālista, kuram ir pieredze FKU pacientu aprūpē, lai nodrošinātu visaptverošu mutes dobuma veselības pārvaldību. Regulāra veselības aprūpes speciālistu iedrošināšana, uzsverot zobārsta apskates nozīmi, var būtiski veicināt pacientu informētību un labas mutes higiēnas prakses ievērošanu.

Lai novērtētu šo ieteikumu ilgtermiņa ietekmi, būtu lietderīgi atkārtot aptauju pēc trijiem gadiem.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Abola, I., Emulina, D. E., Skadins, I., Brinkmane, A., Gailite, L., and Auzenbaha, M. 2022. "Dental Status and Periodontal Health of Patients with Phenylketonuria in Latvia," *Acta Stomatol. Croat.*, , doi: 10.15644/asc56/2/2.
2. Abola, I., Gudra, D., Ustinova, M., Fridmanis, D., Emulina, D. E., Skadins, I., Brinkmane, A., Lauga-Tunina, U., Gailite, L., Auzenbaha, M. 2023. "Oral Microbiome Traits of Type 1 Diabetes and Phenylketonuria Patients in Latvia," *Microorganisms*, , doi: 10.3390/microorganisms11061471.
3. Emulina, D. E., Abola, I., Brinkmane, A., Isakovs, A., Skadins, I., Moisejevs, G., Gailite, L., Auzenbaha, M. 2024. "The Impact of IL1B rs1143634 and DEFB1 rs11362 Variants on Periodontitis Risk in Phenylketonuria and Type 1 Diabetes Mellitus Patients in a Latvian Population," *Diagnostics*, doi: 10.3390/diagnostics14020192.
4. Abola, I., Intlere, N. A., Brinkmane, A., Laktina, S., Zarina, A., Vasilevska, L., Skadins, I., Moisejevs, G., Gailite, L., Auzenbaha, M. 2024. "Oral health care knowledge among Phenylketonuria patients in the Latvian population," *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 2024, doi: 10.1016/j.ymgmr.2024.101167

Ziņojumi un tēzes:

1. 35th ESPKU Virtual Conference, 15–17 October 2021, "Oral health in Latvian patients with Phenylketonuria".
2. Theses for the 9th Congress of Latvian Doctors, "Orālā mikrobioma raksturojums fenilketonūrijas un 1. tipa cukura diabēta pacientiem Latvijas populācijā"

Literatūras un avotu saraksts

1. American Diabetes Association Professional Practice, C. (2021). 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), S208–S231. <https://doi.org/10.2337/dc22-S014>
2. Cogulu, D., & Saglam, C. (2022). Genetic aspects of dental caries [Review]. *Frontiers in Dental Medicine*, 3. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2022.1060177>
3. Dianawati, N., Setyarini, W., Widjiastuti, I., Ridwan, R. D., & Kuntaman, K. (2020). The distribution of Streptococcus mutans and Streptococcus sobrinus in children with dental caries severity level. *Dental Journal*, 53(1), 36–39. <https://doi.org/10.20473/j.djmkkg.v53.i1.p36-39>
4. Ferizi, L., Bimbashi, V., & Kelmendi, J. (2022). Association between metabolic control and oral health in children with type 1 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, 22(1), 502. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02555-x>
5. Gunasekaran, S., Silva, M., O'Connell, M. A., Manton, D. J., & Hallett, K. B. (2022). Caries experience and gingival health in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus-A cross-sectional study. *Pediatr Diabetes*, 23(4), 499–506. <https://doi.org/10.1111/pedi.13324>
6. Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal*, 2020, 2146160. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
7. Nibali, L., Bayliss-Chapman, J., Almofareh, S. A., Zhou, Y., Divaris, K., & Vieira, A. R. (2019). What Is the Heritability of Periodontitis? A Systematic Review. *J Dent Res*, 98(6), 632–641. <https://doi.org/10.1177/0022034519842510>
8. Ostrowska, M., Nowosad, K., Mikoluc, B., Szerbera, H., & Komon-Janczara, E. (2024). Changes in the Gut and Oral Microbiome in Children with Phenylketonuria in the Context of Dietary Restrictions-A Preliminary Study. *Nutrients*, 16(22). <https://doi.org/10.3390/nu16223915>
9. Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2016). Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*, 7, 155–163. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S49329>
10. Sampaio-Maia, B., Caldas, I. M., Pereira, M. L., Perez-Mongiovi, D., & Araujo, R. (2016). The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. *Adv Appl Microbiol*, 97, 171–210. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2016.08.002>
11. Simon-Soro, A., Guillen-Navarro, M., & Mira, A. (2014). Metatranscriptomics reveals overall active bacterial composition in caries lesions. *J Oral Microbiol*, 6, 25443. <https://doi.org/10.3402/jom.v6.25443>
12. van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>

13. van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Belanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., van Rijn, M., Trefz, F., Walter, J. H., & van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*, 12(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
14. Vanderniet, J. A., Jenkins, A. J., & Donaghue, K. C. (2022). Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*, 24(10), 1455-1465. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01762-w>
15. WHO. (2024). *Global strategy and action plan on oral health 2023–2030*. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090538>

Pateicības

Vēlos izteikt savu visdziļāko pateicību ikvienam, kurš ir veicinājis šī pētījuma tapšanu un veiksmīgu norisi.

Pirmkārt, esmu ārkārtīgi pateicīga visiem pētījuma dalībniekiem un publikāciju līdzautoriem par jūsu atsaucību, laiku, pieredzes un ieskatu dalīšanos. Jūsu līdzdalība ir bijusi nenovērtējama, un bez jums šis pētījums nebūtu bijis iespējams.

Vislielākā pateicība maniem darba vadītājiem un iedvesmotājiem – asociētajai profesorei **Madarai Auzenbahai** un **Dr. med. Lindai Gailītei** – par jūsu vadību, pacietību, iedrošinājumu, stingrību, nenovērtējamo atbalstu un sapratni visa darba gaitā. Īpašs paldies profesorei **Andai Brinkmanei** un **Dr. med. Dītai Gudrai** par ticību man un atbalstu ik solī. Pateicos asociētajam profesoram **Ingusam Skadiņam** par sniegto palīdzību, kad vien tas bija nepieciešams.

No sirds pateicos savai kolēģei **Dr. Dārtai Elizabetei Emuliņai** par kopīgi pārvarētajām grūtībām, neizsīkstošo atbalstu un draudzību.

Esmu dziļi pateicīga savai ģimenei – īpaši savam dzīvesbiedram **Valtam Ābolam**, kura mīlestība, atbalsts, pacietība un nelokāmā ticība man ir bijusi šī garā ceļojuma pamats. No sirds pateicos saviem bērniem – **Ernestam, Sofijai un Martai** – par viņu sapratni, iedvesmu, mierinājumu un spēku, ko viņi man snieguši. Mana visdziļākā pateicība maniem un mana vīra vecākiem – **Ilgai, Mārim, Agnesei un Nikolajam** – par jūsu beznosacījumu mīlestību, atbalstu un upurēšanos.

Sīrsnīgs paldies **Elizabetei Lācei** par viņas palīdzību un klātbūtni, kā arī maniem draugiem, jo īpaši **Dr. Sanitai Mitenbergai**, kura vienmēr ir bijusi līdzās ar ticību, iedrošinājumu un neizmērojamu draudzību.

Un visbeidzot – pateicība manai uzticamajai sunītei **Tally**, kura vienmēr bija man blakus garajās dienās un naktīs, sniedzot mierinājumu un siltumu.