

Alulosa, azúcar no convencional como agente anticaries: Revisión de la literatura

Enrique Netzahualcóyotl Cavazos López^{1,3}

Anilú Rubio Ríos²

Juan Carlos Contreras Esquivel²

Diana Antonieta Flores Flores³

Resumen

La dieta ha evolucionado hacia un mayor consumo de alimentos altamente procesados y ricos en azúcares. Estos cambios dietéticos se han vinculado con enfermedades crónicas no transmisibles como obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y caries dental. El diente está compuesto por esmalte, dentina y cemento. El esmalte, principalmente hidroxiapatita, protege la corona dental. El cemento cubre la raíz. La biopelícula dental, formada por proteínas y glicoproteínas, protege el esmalte y equilibra los tejidos. La caries es multifactorial, relacionada con microflora oral, carbohidratos y genética. Las bacterias producen ácidos al metabolizar azúcares, disminuyendo el pH y causando caries. Los “alimentos funcionales” definidos por la FAO en los 80s contienen elementos activos que benefician la salud y reducen enfermedades. La alulosa, un edulcorante, disminuye grasa corporal y glucosa, pero su capacidad anticariogénica necesita más estudio. El aumento de azúcares en la dieta ha causado problemas de salud globales.

Palabras clave: Carbohidratos, Caries dental, Glicoproteínas.

Allulose, a non-conventional sugar as an anti-cavity agent: A literature review

Abstract

The diet has evolved towards an increased consumption of highly processed and sugar-rich foods. These dietary changes have been linked to chronic non-communicable diseases such as obesity, cardiovascular disease, type 2 diabetes and dental caries. The tooth is composed of enamel, dentin and cementum. Enamel, mainly hydroxyapatite, protects the dental crown. Cementum covers the root. The dental biofilm, formed by proteins and glycoproteins, protects the enamel and balances the tissues. Caries is multifactorial, related to oral microflora, carbohydrates and genetics. Bacteria produce acids when metabolizing sugars, lowering the pH and causing caries. Functional foods” defined by FAO in the 1980s contain active elements that benefit health and reduce disease. Allulose, a sweetener, decreases body fat and glucose, but its anti-cariogenic capacity needs further study. The increase of sugars in the diet has caused global health problems.

Keywords: Carbohydrates, Dental Caries, Glycoproteins.

Recibido: Ene 2024, Aceptado: May 2024, Publicado: Dic 2024

Citación:

Cavazos EN, Rubio A, Contreras JC, Flores DA. Alulosa, azúcar no convencional como agente anticaries: Revisión de la literatura. Journal Odont Col. 2024;17(34):51-78

1. Doctorado en Ciencias. Centro de Estudios e Investigaciones Multidisciplinarios, Universidad Autónoma de Coahuila.

2. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila. Unidad Saltillo, Saltillo Coahuila 25260, México.

3. Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Coahuila. Unidad Saltillo, Saltillo Coahuila 25260, México.

Autor responsable de correspondencia: Diana Antonieta Flores Flores

Correo electrónico: difloresflores@gmail.com

Introducción

La alimentación en las últimas décadas ha cambiado mucho, observándose una gran disminución de consumo de alimentos naturales por aquellos (los) altamente procesados, mismos que muchos de estos alimentos contienen grandes cantidades de azúcares. Hoy en día se sabe que la ingesta de azúcares libres se relacionan con el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y la caries dental (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2015 recomendó disminuir la ingesta de azúcares libres a menos del 10% de la ingesta total de energía y de preferencia por debajo del 5%, tanto en adultos como en niños. Es por esto, en consonancia con esta recomendación, la educación y la orientación de manera temprana en la consulta odontológica a nuestros pacientes tanto adultos como niños en la consulta odontológica es imprescindible, toda vez que el conocimiento sobre el consumo de azúcares libres tendría el potencial de beneficiar tanto a la salud oral como a la salud general (2).

Según la encuesta de la Carga Global de Factores de Riesgo en la Salud (GBD por sus siglas en inglés), uno de los principales riesgos, es la mala alimentación y la falta de ejercicio que deriva en obesidad (3), la cual se asocia con la ingesta elevada de carbohidratos. Éstos se encuentran en la dieta humana a manera de almidones o en forma de algún tipo de azúcar como monosacáridos (glucosa, fructuosa), disacáridos (sacarosa, lactosa) y polisacáridos (almidón, celulosa). Al ser metabolizados por el organismo producen energía, liberan agua (H_2O) y dióxido de carbono (CO_2) (4), convirtiéndose en un ingrediente importante (esencial) en la industria alimentaria. Desafortunadamente el consumo de azúcares ha incrementado a nivel mundial provocando aumento de peso corporal, mayores probabilidades de desarrollar enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus y enfermedades dentales dentro de las cuales la principal es la caries.

Por su parte, la caries dental es una enfermedad azúcar-dependiente, provocada por la desmineralización del esmalte del diente, generada por los ácidos producidos de la fermentación bacteriana de los azúcares (principalmente sacarosa) presentes en la dieta del ser humano. Esta enfermedad afecta a gran parte de la población mundial, ya que representa el 90 al 95% de la prevalencia entre las enfermedades bucodentales (5). Esta enfermedad no solo limita su impacto en el área de la salud bucal, ya que se ha reportado que microorganismos cariogénicos tiene una probable relación con enfermedades sistémicas como bacteremias, endocarditis bacteriana y cáncer oral (6–8). A su vez, la caries dental se ha relacionado con la obesidad, enfermedades gastrointestinales, y disminución en el rendimiento escolar y calidad de vida (9–11).

Caries dental, impacto epidemiológico en la salud y en la calidad de vida

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la caries dental sin tratar en los dientes permanentes es la alteración de la salud más frecuente en el mundo (2.4 billones de personas) y aproximadamente afecta a 530 millones de niños en los dientes deciduos a nivel global (12). Según los representantes de las asociaciones de odontopediatría en los países latinoamericanos en el 2014 reportaron para Perú una prevalencia de caries en la población escolar del 90%. Para Argentina el promedio de las piezas cariadas, perdidas y obturadas para dientes temporales (ceod) para niños de 6 (años) fue alto (4.44) y en Chile de para el mismo rango de edad de 3.71. Los representantes de Perú y Paraguay reportaron una prevalencia de caries dental promedio de 90% y 98% respectivamente; Cifras similares son reportadas por así como Venezuela (91%) y Ecuador (92.39%) (13). En tanto, Por su parte en el reporte del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales del 2019, México reportó una prevalencia de caries del 89% de su población (14); y en Colombia según el Estudio Nacional de Salud Bucal IV esta prevalencia se encuentra en un 61.6% (15).

Estos datos reflejan el evidente problema de salud pública que se presenta en los países de América Latina relacionado a la caries dental. Los esfuerzos se han basado en los diferentes factores etiológicos de la enfermedad, y por medio de otras estrategias como la fluoración y la prevención sin tener resultados significativos. De esta manera, es importante voltear a ver otros aspectos condicionantes como la dieta y el consumo de azúcares que pudieran ayudar a disminuir la prevalencia de la caries dental.

Por su parte, un gran número de enfermedades que son las principales causas de morbilidad y mortalidad del ser humano, se atribuyen a una dieta con alto contenido de ácidos grasos y azúcares; pero bajas en vitaminas y fibra. Este tipo de dietas tienen efectos adversos y están relacionados con el desarrollo de obesidad, diabetes y caries dental (16). A su vez, se ha reportado que los principales elementos de una caries dental tienen un impacto en otros sistemas del organismo humano que afectan su estado de salud. Por mencionar algunos tenemos los siguientes:

La bacteremia, o penetración de bacterias en el torrente sanguíneo, es una circunstancia que se puede producir incluso en actividades como comer, masticar chicle y cepillarse los dientes (6). Existe evidencia científica de la presencia de bacterias como el *Sreptococo Mutans* y *Sanguis* presentes en el flujo sanguíneo, se asocia principalmente con la caries dental; pudiendo provocar infecciones agudas y crónicas graves y frecuentes (17). También el *S. mutans* ha sido aislado en altas cantidades en sangre de pacientes con enfermedades cardiacas como la endocarditis bacteriana (7), así como en muestras de tejidos de válvulas cardiacas y ateromas (18).

El consumo de alcohol representa uno de los factores principales para desarrollar cáncer oral. Bacterias orales como el *S. Mutans* y *Neisseria* oxidan el alcohol por medio de la enzima ADH y lo convierten en acetaldehído, contribuyendo considerablemente al aumento de sus niveles en saliva y por lo tanto representando un riesgo para la generación de cáncer oral (8).

Hace más de 40 años se describió por primera vez la relación entre la caries dental y el peso corporal en niños (9), y la evidencia científica reciente menciona un aumento considerable en el índice de masa corporal entre niños con presencia de caries temprana y niños libres de caries en edades de 3 y 6 años (19). Se ha reportado que los pacientes que presentan caries que involucra afectación de la pulpa, la ingesta de ciertos alimentos provocará dolor; lo cual causará infecciones y cambiará los hábitos alimenticios (20), seleccionando alimentos de consistencia blanda ricos en calorías, azúcares y grasas; los cuales son factores de riesgo de obesidad, también relacionando la caries dental con la presencia de enfermedades gastrointestinales (21).

Los niños que presentan problemas de salud presentan desventajas para su desarrollo mental, psicológico y social. La caries dental al ser considerada una enfermedad, tiene un impacto que se relaciona con otros aspectos como el escolar, social y la calidad de vida. La Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud en los Estados Unidos en 1980, reportó la pérdida de 1.57 millones de días de ausentismo escolar debido a problemas dentales (22). En fechas recientes (2011), Jackson y col. encontraron que niños en edades de 6 a 12 años perdieron en promedio 0.5 días escolares por dolor e infección dental derivadas de lesiones cariosas, esto representó casi 3 veces más las probabilidades de faltar a la escuela a diferencia de los niños con buena salud bucal. Las ausencias provocadas por dolor o infección derivado de lesiones cariosas se asociaron con un peor rendimiento escolar a diferencia de los niños que asistieron a consultas dentales de rutina (10).

Los hallazgos de Guarnizo-Herreño y Wehby no solamente evidenciaron el bajo rendimiento escolar en niños con pobre salud dental, sino que también asociaron esta condición con una sensación de bienestar psicosocial disminuida, reportada como sentimientos de falta de simpatía, inutilidad, infelicidad y timidez predominantemente en adolescentes entre 15 y 17 años (23). Estas características se reflejan de manera similar en México, donde Aguilar-Días y col. reportaron un impacto negativo en la calidad de vida de los niños de un área endémica de fluorosis que presentaban un alto número de dientes afectados por caries dental (24).

Azúcares y su relación con la formación del proceso carioso

El diente se encuentra constituido por tejidos duros como el esmalte, la dentina y el cemento. El esmalte es la capa más externa y se encuentra compuesto casi exclusivamente por un

mineral llamado hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (25) y su función es la protección de la corona dental. Así mismo, el cemento está constituido por una sustancia similar al hueso, compuesto por minerales y colágeno; y cubre la raíz del diente (26). Los dientes se encuentran cubiertos por una capa de saliva que está constituida por una matriz de proteínas y glicoproteínas que favorecen la unión de la microbiota oral llamada biopelícula dental (placa dental). En condiciones normales, esta biopelícula protege al esmalte de la saliva y la cavidad bucal; y produce un equilibrio protegiendo los tejidos del diente (27).

En 1890, por primera vez WD Miller formula la teoría quimioparasitaria para explicar la comprensión del proceso carioso, donde reporta que la caries dental es causada por la disolución de los minerales del diente por los ácidos que producen las bacterias orales producto del metabolismo de los carbohidratos (28). Hoy en día, la caries se comprende como una enfermedad más compleja, dinámica y multifactorial; la cual involucra la microflora oral, los carbohidratos presentes en la dieta, características salivales y la influencia genética del huésped (29).

Cuando la superficie del diente se encuentra en un ambiente bucal sin presencia de enfermedad, los microorganismos presentan una simbiosis con el ambiente bucal y se mantiene un pH neutro. Al consumir azúcares las bacterias endógenas presentes en la biopelícula, como el *Streptococo Mutans* y lactobacilos principalmente; producen ácidos (primordialmente ácido láctico) (30) como producto del metabolismo de los carbohidratos no fermentables presentes en la dieta. Éste ácido provoca que los niveles del pH bucal disminuyan a un valor crítico (5.5 para el esmalte y 6.2 para la dentina) (31) resultando en una desmineralización y provocando (que provoca) la pérdida de calcio, carbonato y fosfato; lo que causa un aumento en la porosidad, ensanchamiento de los prismas del esmalte y reblandecimiento de la superficie permitiendo la entrada a mayor profundidad de los ácidos y como resultado (en consecuencia) una desmineralización por debajo de la superficie.

La desmineralización puede ser revertida en etapas tempranas, ya que los iones de calcio y fosfato liberados en la disolución de capas superficial y profunda del esmalte aumenta su concentración en la biopelícula y pueden volverse a incluirse en el esmalte; produciendo una protección temporal (32). Aunado a esto, la capacidad amortiguadora de la saliva, produce una neutralización del pH; y la presencia de flúor en el ambiente bucal funciona como un catalizador de calcio y fosfato dentro de la estructura dental lo que genera una remineralización (33) de los prismas del esmalte ahora compuestos por fluorapatita e hidroxiapatita fluorada. Los procesos de desmineralización/remineralización se presentan varias veces al día durante la vida del diente y son mediados por muchos factores como la microflora de la biopelícula, dieta, higiene oral, genética, anatomía dental, composición de la dentina y el esmalte, y como se mencionó anteriormente, el flujo y la capacidad amortiguadora de la saliva.

Si el proceso de desmineralización continúa, la biopelícula adherida al diente presenta cambios en las bacterias convirtiéndolas en acidógenas y acidófilas, causando una disbiosis provocando (que conlleva a) una mayor acidificación del medio ambiente (34). La penetración de ácidos y disminución del pH, causa la destrucción del tejido dental calcificado y posteriormente se presenta un colapso de la superficie, dando lugar a una cavitación del esmalte. Las cavidades producen nichos que alojan la biopelícula, imposibilitando al paciente su limpieza; lo que hará que el proceso carioso continúe hasta llegar a la pulpa dental. Inicialmente, la caries se presentará como una lesión de “mancha blanca” que son pequeñas áreas superficiales de desmineralización debajo de la biopelícula. Esta etapa de desarrollo es importante ya que la lesión es considerada altamente remineralizable y puede ser detenida modificando los factores causales o con medidas preventivas (35). El avance del proceso carioso penetrará a la dentina, exponiendo la matriz proteica por las metaloproteinasas de la matriz del huésped y posteriormente por proteasas bacterianas causando una degradación de los minerales y el colágeno de la dentina; dando como resultado la cavitación dentinaria (36).

Azúcares no convencionales, alulosa y sus características generales.

El término “azúcar no convencional” o “azúcar raro” se refiere a un grupo de monosacáridos y sus derivados presentes en pequeñas cantidades en la naturaleza (37). Las fuentes de donde se obtienen se encuentran en una amplia variedad de alimentos como por ejemplo la miel, ciertas frutas, vegetales y algunos granos. Hasta el momento que se escribe este artículo, se han identificado cerca de 40 tipos distintos de azúcares raros y los beneficios como una mejor respuesta a la glucémica y pérdida de peso han sido demostrados en modelos in vivo, en animales y en humanos (38).

Dentro de estos azúcares raros se encuentra la Alulosa o Psicosa, que fue identificada en el trigo en 1930 y es un monosacárido epímero de la fructuosa en el carbono 3 ($C_6H_{12}O_6$) y un peso molecular de 180.16. Como se mencionó con anterioridad, se encuentra en el trigo, pero también en otros alimentos como higos, pasa uva y yaca. En la actualidad se puede aplicar en alimentos, preparaciones farmacéuticas y suplementos alimenticios y desde el 2017 la Administración de Drogas y Alimentos en los Estados Unidos la ha considerado como un Alimento seguro (39,40). Posee una similitud de dulzura a la sacarosa en un 70%, con la diferencia de un bajo contenido calórico de 0.2 kcal/g; representando una reducción del 95% en comparación con la antes mencionada (41). El 70% se absorbe en el intestino delgado y se excreta por vía urinaria y la evidencia científica ha descrito las ventajas de su consumo en la pérdida de peso, liberación de insulina y los niveles de glucosa plasmática (42). Se cree que estos beneficios derivan a varios factores. Por ejemplo, la alulosa comparte el mismo mecanismo transportador de la glucosa (GLUTS) (43) provocando de esta manera una menor absorción. Aunado a esto el consumo de alulosa aumenta la síntesis de

glucógeno y de la actividad de la glucoquinasa, resultando en mejor metabolismo hepático de glucosa.

En base a esto, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) permitió el uso de la alulosa en una cantidad de 0.4 kcal/g ya que casi no se metaboliza en el cuerpo humano por lo que puede ser considerada como una opción de edulcorante nutritiva y con beneficios en la salud (44).

Alulosa como agente anti caries

Desde la década de los 80's la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), definió a los "alimentos funcionales" como una serie de alimentos que consumen cotidianamente los seres humanos, los cuales contienen una serie de elementos activos que brindan una serie de beneficios a la salud en general y disminuyen la posibilidad de contraer enfermedades (45). En el caso específico de la alulosa, sus beneficios incluyen un menor acúmulo de grasa corporal, disminución en los índices de glucosa plasmática y antiinflamatorios (46), pero aún no se ha estudiado a profundidad su capacidad anticariogénica. De la revisión que se ha hecho hasta el momento, existen muchas referencias de su "probable" capacidad de inhibir la formación del proceso carioso, ya que posee muchas características similares a otros edulcorantes como el xilitol y el eritritol (47), sin embargo la evidencia científica aún es limitada.

Conclusiones

Muchos alimentos, como la leche y los productos lácteos, las frutas, verduras, granos y alimentos procesados y preparados, contienen azúcar. El aumento en el consumo de azúcares ha provocado muchos estragos en la salud a nivel mundial. Enfermedades como el sobrepeso, la Diabetes Mellitus y la caries dental son aspectos que a nivel latinoamérica han hecho que se considere como aspectos importantes de riesgo para la salud. Con el advenimiento de la aceptación de los alimentos funcionales se ha buscado que sus beneficios lleguen a la mayor parte de la población. Es una realidad que al ser incluidos en ciertos productos que ayudan a prevenir los procesos cariosos. Edulcorantes con menos calorías presentes en diversos alimentos han brindado la oportunidad del consumo de estos alimentos funcionales

El consumo de productos funcionales y respetuosos con los dientes, en sustitución de dulces habituales y alimentos con alto potencial erosivo, parece ser una de las formas de prevención de la caries y la erosión dental. El uso de edulcorantes en lugar de azúcar tiene un efecto positivo en la prevención de la caries, lo que se ha confirmado en estudios clínicos y experimentales. El uso de edulcorantes reducidos en calorías en productos de confitería "seguros para los dientes" proporcionó una alternativa respetuosa (deferente/benevolente) con los dientes a los productos de confitería con azúcar. La adición de componentes minerales como calcio, fluoruro, fosfato a diferentes alimentos y bebidas reduce su potencial

cariogénico y erosivo. Otros componentes funcionales que se pueden encontrar en diferentes plantas, frutas, miel, leche, productos lácteos, conservantes, probióticos, etc. parecen ser también una adición eficaz a la prevención compleja de estos cambios patológicos de los tejidos dentales duros. Con la suficiente evidencia científica, se puede demostrar la eficacia de la alulosa como un agente anticaries, y aunado a los antecedentes de productos y elementos utilizados en los alimentos con esta función; podría representar una verdadera opción viable para su uso común para el ser humano.

Bibliografía

1. Hong J, Whelton H, Douglas G, Kang J. Consumption frequency of added sugars and UK children's dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018;46(5):457–64.
2. Romero-González MA. Azúcar y caries dental. *Rev Odontol Pediátrica.* 2019;18(1):4–11.
3. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223–49.
4. Latham MC. *Nutrición Humana En El Mundo En Desarrollo. Nutrición Humana en el mundo en desarrollo.* 2002. 89 p.
5. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. *J Clin Periodontol.* 2017;44:S94–105.
6. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33(6):401–7.
7. Vose JM, Smith PW, Henry M, Colan D. Recurrent streptococcus mutans endocarditis. *Am J Med.* 1987;82(3 SUPPL.):630–2.
8. Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P, Kari K, Rautemaa R, Grönroos L, et al. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol.* 2007;43(2):181–6.
9. Miller J, Vaughan-Williams E, Furlong R, Khosla T. Dental caries and children's weight. *Lancet.* 1980;2:853.
10. Jackson SL, Vann WF, Kotch JB, Pahel BT, Lee JY. Impact of poor oral health on children's school attendance and performance. *Am J Public Health.* 2011;101(10):1900–6.
11. Aguilera Galaviz LA, Padilla Bernal P, Aguilar Rodríguez R, Frausto Esparza S, Aceves Medina M del C, Enriquez Salaices Guillén EA. Niveles de *Streptococcus mutans* y prevalencia de caries dental en una población de escolares de la zona urbana de la ciudad de Zacatecas. *Rev ADM [Internet].* 2004;61(3):85–91. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/lil-384106>
12. OMS. OMS. 2021. Salud bucodental.
13. Paiva SM, Álvarez E, Abanto J, Cabrera A, López RA, Masoli C, et al. Relatorios de la mesa de representantes de sociedades de Odontopediatría de los países Latinoamericanos. *Rev Odontopediatría Latinoam.* 2014;4(2):13–8.
14. Lomelí Buyol G, Mejía González AM, Rodríguez González KG. Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales-SIVEPAB 2019. Ciudad de México; 2020.
15. Ministerio de Salud y Protección Social. MINSALUD. IV Estudio Nacional De Salud Bucal - ENSAB IV. Bogotá, Colomb. 2014;3:381.
16. Barrington G, Khan S, Kent K, Brennan DS, Crocombe LA, Bettiol S. Obesity, dietary sugar and dental caries in Australian adults. *Int Dent J.* 2019;69(5):383–91.
17. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Anaerobic bacteremia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy: an overview. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):281–7.
18. Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Takeda M, Yoshioka H, et al. Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3313–7.
19. Bhoomika W, Lovis R, Munshi AK. Relationship between severe early childhood caries and body mass index. *J Clin Pediatr Dent.* 2013;37(3):235–42.
20. Acs G, Lodolini G, Kaminsky S, Cisneros GJ. Effect of nursing caries on body weight in a pediatric population. *Pediatr Dent.* 1992;14(5):302–5.
21. Kojima A, Nakano K, Wada K, Takahashi H, Katayama K, Yoneda M, et al. Infection of specific strains of *Streptococcus mutans*, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2012;2:1–11.
22. Reisine ST. Dental health and public policy: The social impact of dental disease. *Am J Public Health.* 1985;75(1):27–30.

23. Guarnizo-Herreño CC, Wehby GL. Children's dental health, school performance, and psychosocial well-being. *J Pediatr.* 2012;161(6).
24. Aguilar-Díaz FC, Irigoyen-Camacho ME, Borges-Yáñez SA. Oral-health-related quality of life in schoolchildren in an endemic fluorosis area of Mexico. *Qual Life Res.* 2011;20(10):1699–706.
25. Higuchi WI, Gray JA, Hefferen JJ, Patel PR. Mechanisms of Enamel Dissolution in Acid Buffers. *J Dent Res.* 1965;44(2):330–41.
26. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(May).
27. Kidd EAM, Fejerskov O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *J Dent Res.* 2004;83(SPEC. ISS. C).
28. Zero DT, Fontana M, Martínez-Mier EA, Ferreira-Zandoná A, Ando M, González-Cabezas C, et al. The Biology, Prevention, Diagnosis and Treatment of Dental Caries. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:25S-34S.
29. Selwitz RH, Ismail A, Pitts NB. Dental Caries. *Lancet.* 2007;369:51–9.
30. Takahashi N. Microbial ecosystem in the oral cavity: Metabolic diversity in an ecological niche and its relationship with oral diseases. *Int Congr Ser.* 2005;1284:103–12.
31. Ferreira Zandoná AG, Ritter A V., Eidson RS. Dental caries: Etiology, clinical characteristics, risk assessment, and management. Seventh Ed. *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry.* Elsevier Inc.; 2018. 40–94 p.
32. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: Ecological perspectives. *J Dent Res.* 2011;90(3):294–303.
33. Basso ML. Conceptos actualizados en cariología. *Rev Asoc Odontol Argent.* 2019;107(1):25–32.
34. Margolis HC, Moreno EC. Kinetics of Hydroxyapatite Dissolution in Acetic, Lactic and Phosphoric Acid Solutions. *Calcif Tissue Int.* 1992;137–43.
35. Horst JA, Tanzer JM, Milgrom PM. Fluorides and Other Preventive Strategies for Tooth Decay. *Dent Clin North Am.* 2018;62(2):207–34.
36. Chaussain-Miller C, Fioretti F, Goldberg M, Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *J Dent Res.* 2006;85(1):22–32.
37. Hayashi N, Yamada T, Takamine S, Iida T, Okuma K, Tokuda M. Weight reducing effect and safety evaluation of rare sugar syrup by a randomized double-blind, parallel-group study in human. *J Funct Foods.* 2014;11(C):152–9.
38. Ochiai M, Misaki K, Yamada T, Iida T, Okuma K, Matsuo T. Comparison of anti-obesity effect between two types of syrup containing rare sugars in wistar rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2017;63(3):208–13.
39. Jiang S, Xiao W, Zhu X, Yang P, Zheng Z, Lu S, et al. Review on D-Allulose: In vivo Metabolism, Catalytic Mechanism, Engineering Strain Construction, Bio-Production Technology. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8(February).
40. FDA. GRAS Notice (GRN) No. 693. *Encycl Toxicol.* 2017;(693):417–20.
41. Han Y, Kwon EY, Yu MK, Lee SJ, Kim HJ, Kim SB, et al. A preliminary study for evaluating the dose-dependent effect of D-allulose for fat mass reduction in adult humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2018;10(2).
42. Kimura T, Kanasaki A, Hayashi N, Yamada T, Iida T, Nagata Y, et al. d-Allulose enhances postprandial fat oxidation in healthy humans. *Nutrition.* 2017;43–44:16–20.
43. Rivera N. Asociación Mexicana de Diabetes. 2021. Transportadores de glucosa (GLUTs).
44. FDA. Guidance for Industry: The Declaration of Allulose and Calories from Allulose on Nutrition and Supplement Facts Labels. 2020.
45. Morozova SY, Misova E, Foltasova L, Sedlata-Juraskova E, Tvrda V. Food Components in Oral Health. *Int J Pharm Sci Inven.* 2016;5(6):2319–6718.
46. Zhang W, Yu S, Zhang T, Jiang B, Mu W. Recent advances in d-allulose: Physiological functionalities, applications, and biological production. *Trends Food Sci Technol.* 2016;54:127–37.
47. Iida T, Ichihara T, Tokuda M, Ogawa T. Noncariogenic material and anticariogenic agent containing rare sugar. United States; US 8,496,915 B2, 2013. p. 1–5.