
Sukkeralkoholers rolle i cariesforebyggelsen – hvad er den kliniske evidens?

BENTE NYVAD

Tandplejemidler beregnet til hjemmebrug (tandpasta, geler, skyllevæsker, tyggegummi) indeholder ofte sukkeralkoholerne xylitol og/eller sorbitol. Indholdet af sukkeralkohol deklareres typisk på emballagen, side om side med fluorid, og sender derfor et signal om, at disse sødestoffer er særlig effektive til cariesforebyggelse. Men hvad er forbrugernes sikkerhed for, at sukkeralkoholerne medfører en sundhedsmæssig gevinst og reelt er penge værd?

Sukkeralkoholer blev oprindeligt introduceret i cariesforebyggelsen, efter at et stort anlagt klinisk studie i Finland, det såkaldte „Turku Sugar Study“, havde vist, at total substitution af sukrose med xylitol i kosten hæmmede cariestilvæksten med næsten 100%¹. En parallel undersøgelse viste endvidere, at partiel substitution af sukrose gennem daglig tygning af xylitoltyggegummi havde en „remineraliserende“ effekt på caries, sammenlignet med tygning af almindeligt sukkerholdigt tyggegummi². Disse studier var derfor medvirkende til at fremme den hypotese, at xylitol havde særlige terapeutiske eller kariostatisk egenskaber, en opfattelse der stadig er udbredt, og som har ført til, at xylitolholdige præparater i nogle lande lanceres som et nødvendigt element i cariesforebyggelsesprogrammer.

I de seneste år er der imidlertid fremkommet ny viden, der stiller spørgsmålstejn ved denne hypotese. Sukkeralkoholernes effekt har sandsynligvis været noget overvurderet, fordi udform-

ningen af de klinisk kontrollerede undersøgelser, der har dannet grundlag for evalueringen af deres effekt, har været uegnede til at belyse problemstillingen fuldt ud.

Formålet med denne oversigt er dels at give en kortfattet beskrivelse af sukkeralkoholernes biologiske effekt og effekt på den humane organisme, dels at pege på, hvorledes design af klinisk kontrollerede undersøgelser af sukkeralkoholer kan påvirke fortolkningen af resultaterne. Endelig gennemgås et par eksempler på kliniske undersøgelser, som i kraft af deres vel tilrettelagte studiedesign kan give et mere pålideligt svar på spørgsmålet om sukkeralkoholernes postulerede terapeutiske/kariostatisk effekt.

Sukkeralkoholers biologiske effekt

Sukkeralkoholer har især vakt kariologers interesse på grund af deres ringe tendens til at blive metaboliseret af den orale mikroflora (for oversigt, se ³). Således antages det almindeligvis, at xylitol er non-acidogent, hvorimod sorbitol kan omsættes til organiske syrer af nogle få orale streptokokarter, herunder mutans streptokokker og *S. sanguis*. Syreproduktionshastigheden efter forgæring af sorbitol er imidlertid væsentligt lavere end efter forgæring af andre let omsættelige sukkerarter (glukose, sukrose, og fruktose). Selv efter flere måneders intensivt brug af sorbitoltyggegummi hos patienter med mundtørhed er den orale mikroflora normalt ude af stand til at inducere pH-fald i bakteriebelægningerne til under den „kritiske“ værdi for opløsning af de hårde tandvæv⁴. Manglende eller lavt syreproduktionspotentiale kan derfor forklare den reducerede cariestilvækst, der er observeret i kliniske studier, hvor sorbitol eller xylitol helt eller delvist har erstattet sukrose i kosten¹.

Xylitol tillægges særlige biologiske egenskaber (for oversigt; se ⁵). For eksempel er xylitol den eneste sukkeralkohol, som har en hæmmende effekt på glykolyse og fremvækst af mutans streptokokker in vitro. Disse effekter har imidlertid ikke kunnet repro-

duceres i kliniske langtidsstudier. Selv hvis der forekom en hæmning af mutans streptokokkerne i mundhulen, er det langt fra sikkert, at den kunne påvirke cariestilvæksten, idet caries ikke, ifølge gængse teorier⁶, fortolkes som en specifik infektion med disse bakterier.

Andre biologiske virkningsmekanismer, der har været associeret med xylitols carieshæmmende effekt, involverer hæmning af polysakkaridproduktionen, øgning af spytksekretionen og spytets immunforsvarsfaktorer samt interferens med demineralisationsprocessen. Ingen af disse parametre er dog, ifølge Scheie og Fejerskov⁵, tilstrækkeligt dokumenterede i litteraturen.

Sukkeralkoholers effekt på den humane organisme

Indtagelsen af sukkeralkoholer begrænses i praksis af menneskets utilstrækkelige evne til at nedbryde stofferne i organismen. Sorbitol, xylitol og andre sukkeralkoholer optages gennem tarmvæggen ved passiv diffusion. Diffusionen sker langsomt. Den del af stoffet, der ikke når at blive optaget i tyndtarmen, forgæres i stedet til fede syrer og luftarter af bakterier i tyktarmen. Derfor kan indtagelse af større mængder sukkeralkohol have en laksativ effekt. Symptomerne er ufarlige, men uønskede. Myndighederne har derfor i de fleste lande begrænset anvendelsen af sukkeralkoholer i produkter, der indeholder forholdsvis store mængder sødestof (fx læskedrikke). EU har således sat en vejledende grænse på 20 g i en enkelt dosis pr. dag. De typiske kilder til indtagelse af sukkeralkohol er i dag tyggegummi, tyggetabletter, tandpasta.

Overvejelser vedrørende studiedesign i kliniske undersøgelser af sukkeralkoholer

Det er værd at notere sig, at sukkeralkoholer næsten altid tilsæt-

tes produkter, der i sig selv har en carieshæmmende effekt. Hvis man overser denne vigtige detalje, kan man nemt komme til at fejlfortolke studier af sukkeralkoholernes kliniske effekt. For eksempel er effekten af at tygge sukkeralkoholholdigt tyggegummi typisk blevet sammenlignet med effekten af at tygge tyggegummi indeholdende sukrose² eller slet ikke at tygge tyggegummi⁷. Først for nylig er der kommet fokus på, at tygning i sig selv kan have en betydning. Således er det vist, at tygning af ren paraffinvoks hurtigt eliminerer det pH-fald, der induceres i tandplak som følge af indtagelse af sukkerholdige drikke og madvarer⁸. Tilsvarende er det vist, at tygning af tyggegummi indeholdende sorbitol eller xylitol øjeblikkeligt neutraliserer organiske syrer i tandplak. Det er derfor umuligt at bedømme den isolerede effekt af sødestoffer og andre tilsætningsstoffer i tyggegummi, hvis der ikke samtidigt inkluderes en kontrolgruppe, som tygger et kontroltyggegummi, fx tyggegummi med sødestoffer, der ikke kan metaboliseres til syre af den orale mikroflora.

Hidtil har kun få kliniske studier anvendt forsøgsbetingelser, hvor det har været muligt at adskille effekten af sukkeralkohol og effekten af det medium, hvortil sukkeralkoholerne har været tilsat. To af disse studier vil blive gennemgået i detaljer i de følgende afsnit.

Den kliniske effekt af sukkeralkoholer

Effekten af sukkeralkohol på plakdannelse

Det ene af disse studier havde til formål at beskrive plakdannelsen (visuelt, gravimetrisk, planimetrisk og mikrobielt) hos 24 individer, som indtog en kulhydratfri kost i fire dage, og at sammenligne resultaterne opnået med en tilsvarende kost, hvortil der var tilsat enten xylitol-, sorbitol- eller sukkerholdige drops seks gange dagligt⁹. Resultaterne viste, at individer i alle forsøgsgrupperne, inklusive kontrolgruppen der ikke fik tilbudt drops,

Tabel 1. Gennemsnitlig overfladeudbredelse (antal grid units) og tør-vægt (mg) af plak efter 4 dages indtagelse af en kulhydratfri kost, suppleret med enten xylitol-, sorbitol- eller sukrosholdige drops (9).

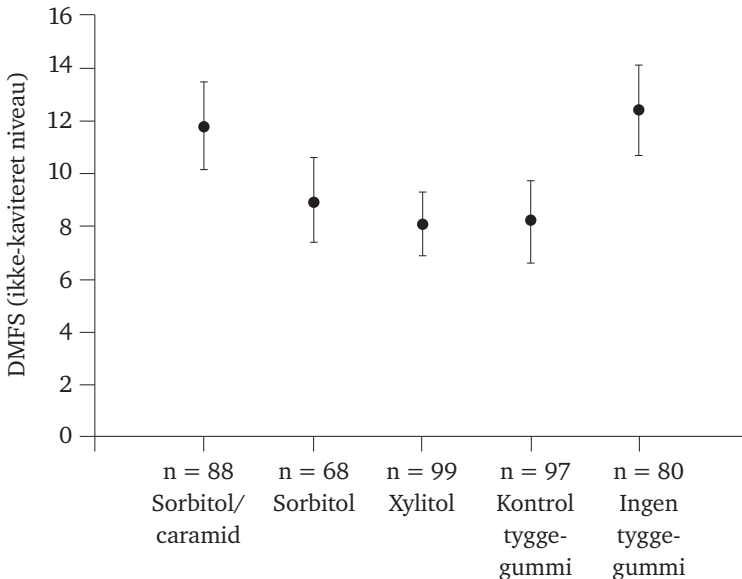
	Xylitol	Sorbitol	Sukrose	Kontrol
Planimetrisk evaluering (grid units)	386.4	358.1	587.0	395.3
Gravimetrisk evaluering (mg)	0.7	0.9	1.5	0.9

akkumulerede betydelige mængder plak i den fire dage lange forsøgsperiode uden mundhygiejne. Både plakkens udstrækning og vægt var signifikant større i sukroseguppen end i de øvrige grupper (Tabel 1). Forskellene mellem xylitol- og sorbitolgruppen, mellem sorbitol- og kontrolgruppen, og mellem xylitol- og kontrolgruppen var imidlertid ikke statistisk signifikante.

Resultaterne understreger den betydning, et vel gennemtænkt studiedesign kan have for fortolkningen af en undersøgelses resultat. Hvis undersøgelsen havde manglet en kontrolgruppe, ville forfatterne umiddelbart have konkluderet, at xylitol og sorbitol hæmmer plakkdannelsen. Det forhold, at sukkeralkoholgrupperne ikke adskilte sig fra kontrolgruppen, peger imidlertid på, at den observerede effekt primært kan tilskrives substitution af sukker. Undersøgelsen gav ikke støtte til hypotesen om, at xylitols plakkontrollerende effekt er overlegen i forhold til sorbitols, uanset at de mikrobiologiske analyser afslørede et større antal bakterier i plakprøver fra sorbitolgruppen end i xylitolgruppen⁹.

Effekten af sukkeralkohol på caries

Den anden klinisk kontrollerede undersøgelse, som bør fremhæves i denne forbindelse, havde til formål at belyse den cariesforebyggende effekt hos litauiske skolebørn, efter at de hver dag i tre år havde tygget tyggegummi sødet med enten sorbitol/carbamid, sorbitol, eller xylitol¹⁰. To grupper tjente som kontrolgrupper, henholdsvis en gruppe, der tyggede kontroltyggegummi (indeholdende sødestof der ikke kan fermenteres af den orale mikroflora) og en gruppe, som ikke fik tilbudt tyggegummi. Undersøgelsen var dobbelt-blind, og børnene blev allokeret til de enkelte grupper med skolen som randomiseringsenhed. Figur 1 viser den gennemsnitlige cariestilvækst efter tre år (med 95% konfidensinterval) i de fem grupper. I hele forsøgsperioden blev bør-



Figur 1. Gennemsnitlig 3-års cariestilvækst (DMFS med 95% konfidensinterval) hos skolebørn som tyggede tyggegummi indeholdende enten sorbitol/carbamid, sorbitol, eller xylitol. To kontrolgrupper tyggede enten kontroltyggegummi eller afstod fra at tygge tyggegummi (10).

nene anmodet om at tygge tyggegummi fem gange dagligt à mindst ti min., så vidt muligt umiddelbart efter måltiderne.

Resultaterne viser, at alle tyggegummigrupper havde en cariesforebyggende effekt af at tygge sukkeralkoholsødet tyggegummi, varierende fra 5% i sorbitol/carbamidgruppen (ikke statistisk signifikant) til omkring 35% i xylitoltyggegummigruppen, sammenlignet med gruppen der ikke tyggede tyggegummi. Den cariesforebyggende effekt i sorbitol- og xylitoltyggegummigrupperne adskilte sig imidlertid ikke statistisk signifikant fra effekten i kontroltyggegummigruppen, ligesom effekten af xylitoltyggegummi ikke var signifikant forskellig fra effekten af sorbitoltyggegummi. Samlet peger resultaterne på, at den cariesforebyggende effekt af tyggegummitygning skal tilskrives selve tyggeprocessen snarere end tilsætningen af sødestoffer eller andre additiver i tyggegummiet. Denne undersøgelse er indtil videre den eneste kliniske tyggegummiundersøgelse, der har været planlagt, således at det har været muligt at adskille effekten af selve tyggeprocessen fra effekten af sødestoffer i tyggegummiet.

Det er flere plausible forklaringer på at tyggegummitygning kan have en bremsende effekt på cariesprocessen. Tygning stimulerer i sig selv til øget spytksekretionen, hvilket resulterer i højere spyt pH, øget bufferkapacitet samt øget glukoseclearance¹¹. Alle disse faktorer vil, alt andet lige, nedsætte surhedsgraden i bakteriebelæggingerne. Denne forklaring understøttes desuden af, at kontroltyggegummiet i denne undersøgelse, af hensyn til blindingen, indeholdt næsten tre gange så meget gummibase som de øvrige tyggegummivarianter. Det er tidligere vist, at en øgning af tyggegummiets vægt kan føre til en stigning af både spytksekretionshastighed og bufferkapacitet af saliva¹². Endvidere har det været foreslået, at tyggegummiets konsistens kan have en betydning for størrelsen af den cariesforebyggende effekt⁷. Kontroltyggegummiets forholdsvist høje effekt kan derfor tilskrives en kombination af højere indhold af gummibase og hårdere konsistens sammenlignet med de øvrige tyggegummityper i undersøgelsen.

Ovennævnte resultater understreger, at spytstimulation kan

have en vis carieskontrollerende effekt, i alt fald når spyttet stimuleres umiddelbart efter et måltid med lavt pH i bakteriebelæggingerne. Derfor kan det ikke undre, at den cariesforebyggende effekt af at spise xylitolbolsjer efter måltiderne er af samme størrelsesorden, som når der tygges xylitoltyggegummi, alt andet lige¹³. Bolsjernes søde smag stimulerer spyttsekretionen, hvilket i sig selv kan forklare den cariesforebyggende effekt. For god ordens skyld bør det dog understreges, at hverken tyggegummitygning eller spisning af sukkerfri bolsjer resulterer i større carieshæmning end daglig tandbørstning med fluortandpasta udført af patienten selv¹⁴.

Konklusioner

På baggrund af denne litteraturgennemgang er det overvejende sandsynligt, at den cariesforebyggende effekt af tyggegummitygning skyldes spyttstimulation frem for en specifik effekt af sukkeralkoholer eller andre tilsætningsstoffer i selve tyggegummiet. Såfremt sukkeralkoholer har en kariostatisk effekt i sig selv, er den under alle omstændigheder så svag, at den ikke umiddelbart kan isoleres fra effekten af tyggeprocessen. Hverken korttidsstudier af plakakkumulation eller langtidsstudier af caries, der har været gennemført med adækvat studiedesign, giver nogen evidens for at konkludere, at xylitol har bedre terapeutiske egenskaber end sorbitol.

Dette betyder naturligvis ikke, at xylitol og sorbitol ikke bør anvendes i cariesforebyggelsen. I alle de studier, hvor sukroseholdige produkter er blevet erstattet med produkter indeholdende xylitol eller sorbitol, er der observeret en markant cariesforebyggende effekt, uanset distributionsmåden. Derfor er det stadig god klinisk praksis at anbefale sukkererstatninger, herunder sukkeralkoholholdige produkter, til især cariesaktive patienter, som har svært ved at vænne sig af med et hyppigt sukkerforbrug. Derimod skal man ikke regne med, at xylitol og sorbitol har en sup-

plerende cariesforebyggende effekt, når de indgår i tandhygiejniske remedier (fx tandpasta, skyllevæsker og tyggegummi).

LITTERATUR

- 1 Scheinin A, Makinen KK, Tammisalo E, Rekola M. Turku sugar studies. XVIII. Incidence of dental caies in relation to 1- year consumption of xylitol chewing gum. *Acta Odontol Scand* 1975;33:269-78.
- 2 Scheinin A, Makinen KK, Ylitalo. Turku sugar studies. V. Final report on the effect of sucrose fructose and xylitol diets on the caries incidence in man. *Acta Odontol Scand* 1975;33(Suppl 70);67-104.
- 3 Imfeld T. Efficacy of sweeteners and sugar substitutes in caries prevention. *Caries Res* 1993;27(Suppl. 1):50-5.
- 4 Kalfas S, Svensater G, Birkhed D, Edwardsson S. Sorbitol adaptation of dental plaque in people with low and normal salivary-secretion rates. *J Dent Res* 1990;69:442-6.
- 5 Scheie AA, Fejerskov O. Xylitol in caries prevention: what is the evidence for clinical efficacy? *Oral Dis* 1998;4:268-78.
- 6 Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res* 1994;8:263-71.
- 7 Mäkinen KK, Bennett CA, Hujoel PP, Isokangas PJ, Isotupa KP, Pape HR, et al. Xylitol chewing gums and caries rates: a 40-month cohort study. *J Dent Res* 1995;74:1904-13.
- 8 Jensen ME. Effects of chewing sorbitol gum and paraffin on human interproximal plaque pH. *Caries Res* 1986;20:503-9.
- 9 Rateitschak-Plüss E, Guggenheim B. Effects of carbohydrate-free diet and sugar substitutes on dental plaque accumulation. *J Clin Periodontol* 1982;9:239-51.
- 10 Machiulskiene V, Nyvad B, Baelum V. Caries preventive effect of sugar-substituted chewing gum. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001;29:278-88.
- 11 Dodds MWJ, Hsieh SC, Johnson DA. The effect of increased mastication by daily gum-chewing on salivary gland output and dental plaque acidogenicity. *J Dent Res* 1991;70:1474-8.

- 12 Rosenhek M, Macpherson LMD, Dawes C. The effects of chewing-gum stick size and duration of chewing on salivary flow rate and sucrose and bicarbonate concentrations. *Arch Oral Biol* 1993;38:885-91.
- 13 Alanen P, Isokangas P, Gutman K. Xylitol candies in caries prevention: results of a field study in Estonian children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28:218-24.
- 14 Clarkson JE, Elwood RP, Chandler RE. A comprehensive summary of fluoride dentifrice caries clinical trials. *Am J Dent* 1993;6:59-106.