

Silvia D'Amici, Roberto Weinstein

XILITOLO: UN POTENZIALE ALLEATO NELLA PREVENZIONE DELLA CARIE

Parole chiave: xilitolo, prevenzione, carie, succedanei dello zucchero

Keywords: xylitol, prevention, decay, sugar substitutes

Introduzione

Lo xilitolo è uno zucchero naturale comunemente impiegato come succedaneo dello zucchero da tavola (saccarosio), in quanto dotato dello stesso potere dolcificante, ma con un apporto calorico inferiore del 40% (lo xilitolo fornisce 2,4 kcal per grammo, il saccarosio 4,0).

Nel giro degli ultimi venti anni lo xilitolo ha suscitato un crescente interesse nel campo odontoiatrico in virtù delle sue proprietà non cariogeniche o addirittura cariostatiche, che lo collocherebbero fra le più efficaci misure di prevenzione primaria.

Da un punto di vista biochimico lo xilitolo è un alcol a cinque atomi di carbonio (pentan-1,2,3,4,5-pentolo secondo la nomenclatura IUPAC) e la sua formula chimica è C₅H₁₂O₅.

Può essere indicato sulle etichette anche con nomi alternativi, quali arabitolo, lixitolo o xylit.

Appartiene alla famiglia dei polialcoli, che comprende altri dolcificanti comunemente impiegati dall'industria alimentare, quali il sorbitolo, il mannitolo e il maltitolo.

Questi zuccheri vengono spesso miscelati con piccole dosi di altri dolcificanti di derivazione industriale, come ad esempio l'aspartame e la saccarina, che, essendo dotati di un maggior potere dolcificante, rendono decisamente più gradevole il sapore dei prodotti.

Piccole quantità di xilitolo sono naturalmente contenute in alcuni frutti (fragole, lamponi, prugne), ortaggi e gusci. La fonte maggiore, tuttavia, è rappresentata dalla betulla e da altre latifoglie, da cui, per idrolisi dello xilano, viene ottenuto il D-xilosio, che, a sua volta, viene ridotto a xilitolo dopo aggiunta di idrogeno sotto alta pressione con alta temperatura.

Non a caso gli studi scientifici sul possibile impiego dello xilitolo come sostituto del saccarosio sono stati teorizzati ed incoraggiati in Finlandia, dove l'industria dello zucchero è praticamente assente e dove, al contrario, è fiorente il mercato del legname. Proprio in Finlandia si producono versioni dei dolci tipici con questo dolcificante.

Il processo industriale rende lo xilitolo molto costoso. Per questa ragione ad esso vengono spesso preferiti altri dolcificanti a buon mercato.

Ultimamente, per abbattere i costi di produzione, lo xilitolo viene ricavato anche dalle pannocchie e dagli scarti della lavorazione della canna da zucchero, sfruttando le moderne tecniche offerte dalle biotecnologie (1)

Il corpo umano sintetizza mediamente dai 5 ai 15 grammi di xilitolo al giorno come prodotto intermedio del metabolismo dei carboidrati.

L'80% viene metabolizzato dal fegato, mentre il restante 20% subisce un catabolismo a livello dei tessuti extraepatici, quali i polmoni, i reni, l'encefalo e il tessuto adiposo.

L'organismo di un adulto è in grado di tollerare fino a 30 grammi di xilitolo in una singola dose e fino a 70 grammi al giorno ripartiti in più assunzioni; un bambino o un adolescente, invece, può assumere sino a 10 grammi in una singola dose e sino a 50 grammi al giorno.

Quantità maggiori possono provocare diarrea osmotica, flatulenza e altri disturbi a carico dell'apparato gastrointestinale, dovuti al fatto che lo xilitolo, e i polialcoli in generale, sono assorbiti molto lentamente dal tratto intestinale. Ad ogni modo, con il passare del tempo subentrano fenomeni di adattamento da parte dell'organismo, tali per cui questi effetti collaterali si attenuano notevolmente (2).

Altro evento avverso riportato in letteratura, ma decisamente raro, è l'eczema erosivo scatenato dallo xilitolo.

Ad oggi non sono noti effetti tossici, neanche in soggetti che hanno consumato fino a 400 grammi di xilitolo al giorno per un periodo di tempo prolungato.

Negli anni Sessanta lo xilitolo è stato approvato dalla FDA (Food and Drug Administration, USA) che ne riconosce la sicurezza anche quando somministrato ai bambini.

I campi di applicazione dello xilitolo in area medica sono numerosi. In particolare, la letteratura riporta l'impiego di questo zucchero come:

- sostituto del saccarosio nell'alimentazione dei diabetici. Lo xilitolo, infatti, ha un indice glicemico pari alla metà circa di

quello del saccarosio e il suo metabolismo avviene indipendentemente dall'insulina.

- inibitore della crescita dello streptococco beta-emolitico nasofaringeo;
- agente antimicrobico attivo nei confronti dello streptococco pneumoniae, responsabile dell'otite media nei bambini. Un gruppo di ricerca finlandese nel 1996 ha dimostrato che masticare chewing gum contenente xilitolo per due mesi, per almeno cinque minuti dopo ogni pasto, poteva ridurre del 40% l'incidenza dell'otite e del 36% la necessità di trattamento antibiotico rispetto ad un gruppo di controllo che usava chewing gum con saccarosio.(3). In seguito questo studio è stato ripetuto, per altro pervenendo a risultati del tutto sovrapponibili, somministrando lo xilitolo sotto forma di sciroppo. Una delle critiche mosse a questo lavoro riguardava la scelta di includere nel campione bambini con età media di due anni, mentre in genere la fascia di età maggiormente interessata dall'otite media è inferiore. E' stato poi provato che la somministrazione di xilitolo quando è già in corso un'infezione acuta delle vie respiratorie non azzerà il rischio che insorga un'otite media acuta (4).
- agente preventivo dell'osteoporosi: in ricerche di laboratorio sui ratti il consumo di xilitolo ha impedito l'indebolimento delle ossa e aumentato la loro densità (5);
- efficace mezzo per il controllo del peso corporeo;
- inibitore dello sviluppo della carie.

IL RUOLO DELLO XILITOLO NELLA PREVENZIONE DELLA CARIE

Diversamente da altri zuccheri, come il glucosio o il fruttosio, la molecola di xilitolo contiene solo 5 atomi di carbonio invece che 6 e, verosimilmente per questo motivo, non viene utilizzata come substrato energetico dai microrganismi che compongono la placca: il suo consumo, pertanto, non modifica in alcun modo il pH della placca stessa. A fronte di questa considerazione lo xilitolo e gli altri sostituti dello zucchero vengono comunemente definiti non acidogenici.

Lo xilitolo, comunque, viene assorbito dallo *Streptococco Mutans*, ritenuto il principale responsabile dell'insorgenza di lesioni cariose della corona e della radice dentaria, formando dei depositi intracellulari. Contrariamente a quanto avviene per il metabolismo del saccarosio, che produce energia utile alla crescita batterica, *S. mutans* spende energia per abbattere i depositi intracellulari di xilitolo.

Tutto ciò è stato dimostrato in vitro e potrebbe giustificare la riduzione sia dei livelli di *S. mutans* che della produzione di acidi nella placca e nella saliva dei soggetti che consumano abitualmente xilitolo.

In particolare alcuni studi hanno dimostrato che il consumo di xilitolo comporta, a breve termine, la diminuzione dei livelli di *S. mutans* sia nella saliva che nella placca e, a lungo termine, la selezione di un ceppo di *S. mutans* meno virulento e con minor capacità di adesione alle superfici dentarie, che, pertanto, tende ad essere allontanato dal flusso salivare.

Inoltre la masticazione stessa del chewing gum induce un aumento fisiologico del flusso salivare, che gioca chiaramente un ruolo altrettanto favorevole nella prevenzione della carie (6-7).

Burt è autore di una revisione della letteratura pubblicata su Journal of the American Dental Association nel 2006, in cui mette a confronto il potenziale anticarie del sorbitolo e dello xilitolo. L'autore ha concluso che, da tutti i protocolli considerati, è emerso un ruolo sicuramente non-cariogenico dello xilitolo. Inoltre in alcuni lavori sono state messe in luce addirittura delle proprietà anticariogeniche che, però, secondo Burt, meritano un ulteriore approfondimento. Ad ogni modo, le evidenze scientifiche disponibili sono sufficienti ad incoraggiare il consumo quotidiano di gomme da masticare allo xilitolo all'interno di un programma preventivo centrato sul mantenimento della salute orale (8).

La maggior parte degli studi disponibili in letteratura prende in esame dei campioni costituiti da bambini, che sono tipicamente dei soggetti ad alto rischio di carie a causa dei limiti dell'igiene orale domiciliare e del frequente consumo di sostanze zuccherine.

Presso il Fukuoka Dental College, in Giappone, nel 2006, è stato intrapreso uno dei pochi lavori volti a testare l'efficacia del consumo di chewing gum allo xilitolo in soggetti adulti (età media 28,0 anni): dopo sei mesi è stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di *S mutans* sia nella saliva che nella placca. (9)

PREVENZIONE RIVOLTA ALLA DONNE GRAVIDE E ALLE PUERPERE

E' stato dimostrato che spesso la trasmissione degli streptococchi avviene direttamente dalla madre al figlio attraverso la saliva (10,11,12,13). Ne consegue che, se il numero di germi nella saliva della madre è ridotto, diminuisce anche la probabilità che tali germi si depositino sulle superfici dentarie del bambino.

I dati riportati dalla letteratura suggeriscono che, in genere, la colonizzazione da parte di *S mutans* si verifica tra il diciannovesimo e il trentunesimo mese di vita (14). Mediamente, quanto più tale evento è precoce, tanto maggiore è l'esperienza di carie a cui il paziente presumibilmente andrà incontro (15; 16).

Durante la gestazione una scrupolosa igiene orale, in combinazione all'uso di dentifrici a base di fluoro e sciacqui di clorexidina, rappresenta una prerogativa ritenuta da tempo inopinabile.

Hildebrandt ha evidenziato che gli sciacqui con collutori a base di clorexidina per due settimane e l'uso quotidiano di chewing gum allo xilitolo (2 confetti contenenti 1,7 grammi di xilitolo) in soggetti adulti con un alto indice di carie e restauri recenti riducono considerevolmente i livelli di *S mutans*.

Uno studio longitudinale condotto all'università di Turku, in Finlandia, ha dimostrato l'efficacia dello xilitolo nella prevenzione della trasmissione dello *S mutans* da madre a figlio. Si tratta del terzo

lavoro incentrato sull'argomento, dopo quelli di Soderling et al. e di Isokangas et al., entrambi pubblicati nel 2000.

Nello studio finlandese sono state selezionate 195 puerpere, aventi tutte un alto livello di mutans nella saliva, e sono state suddivise in 3 gruppi sulla base di criteri assolutamente random: 36 sono state trattate con vernici al fluoro, 32 con vernici alla clorexidina (a distanza di 6, 12 e 18 mesi dal parto) e 127 con chewing gum dolcificati esclusivamente con xilitolo e masticati per almeno due o tre volte al giorno a partire dal terzo mese dopo il parto e per 21 mesi.

I bambini, invece, non sono stati sottoposti a nessun trattamento.

I figli delle madri che avevano assunto xilitolo avevano il più basso livello di mutans, sia durante il periodo oggetto dello studio che durante il follow up (protrattosi fino al compimento del secondo anno di età dei bambini). Al termine di tale follow up, infatti, la percentuale di bambini colonizzati da S mutans era del 27,6% nel gruppo dello xilitolo, del 37,0% nel gruppo della clorexidina e addirittura del 64,5% nel gruppo del fluoro. Dall'interpretazione di questi dati si evince che la differenza tra i tre campioni era statisticamente significativa.

All'età di sei anni i bambini sono stati sottoposti ad un ulteriore controllo, dal quale è emerso che, ancora una volta, all'assunzione di xilitolo corrispondeva il livello di mutans inferiore (17).

Questi risultati sono in accordo con le teorie, già assodate da tempo, secondo cui la riduzione dei livelli di S mutans nella madre comporta la riduzione della colonizzazione nel bambino (18) L'importanza di questo studio finlandese, quindi, risiede nel fatto che per la prima

volta sono state messe a confronto tre diverse misure preventive di già nota efficacia, nell'ottica di effettuare una valutazione comparativa estesa in un lasso di tempo abbastanza lungo.

Uno studio svedese più recente, del 2003, condotto con criteri simili, ha focalizzato l'attenzione sullo xilitolo, sulla combinazione xilitolo-clorexidina e sul fluoruro di sodio. Le puerpere, suddivise in questi tre gruppi, hanno masticato chewing gum per almeno 5 minuti, tre volte al giorno, per un anno. La prevalenza di S mutans al termine di tale periodo era rispettivamente del 10%, del 16% e del 28% nei tre gruppi. La differenza tra i primi due gruppi e il terzo era statisticamente significativa ($p < 0,05$) (19).

Attualmente i dati forniti dalla letteratura medica suggeriscono alle donne in gravidanza di effettuare due sciacqui al giorno con un collutorio a base di clorexidina gluconato al 12% per due settimane, in abbinamento al consumo di 6-10 grammi di xilitolo al giorno assunti tramite chewing gum masticati per almeno 5 minuti. Dall'applicazione di questo protocollo, ovviamente, trae beneficio anche la salute orale del neonato.

APPORTO CONSIGLIATO

La relazione dose-effetto e la frequenza consigliabile di assunzione dello xilitolo sono ancora oggetto di studio e di discussione.

A questo proposito i ricercatori dell'Università di Washington, a Seattle, hanno intrapreso una serie di studi. In primo luogo hanno osservato che, all'aumentare della dose di xilitolo somministrato ai pazienti, si riducevano progressivamente i livelli di S mutans presenti

nella placca e nella saliva. La dose minima efficace a tal fine oscillava tra i 6,88 e i 10,32 grammi al giorno. La dose più bassa inserita nel protocollo, pari a 3,44 grammi al giorno, era comunque sufficiente a determinare una riduzione della carica batterica cariogena, ma non statisticamente significativa (20).

In un altro studio messo a punto presso la stessa università è stata evidenziata l'esistenza di una corrispondenza lineare fra l'incremento della frequenza di assunzione dello xilitolo e la riduzione della concentrazione dei mutans nella placca e nella saliva dei soggetti presi in esame. L'assunzione di xilitolo due volte al giorno era già sufficiente a creare alcune modificazioni nell'equilibrio dell'ecosistema orale, sebbene non statisticamente significative rispetto al gruppo controllo, che era stato trattato con il sorbitolo (21).

Uno studio svedese, illustrato su European Academy of Pediatric Dentistry nel 2006, ha mostrato risultati analoghi: in bambini di due anni l'assunzione di 1 o 2 gomme da masticare al giorno (contenenti complessivamente 0,5-1 grammo di xilitolo) per un anno e mezzo non è sufficiente a determinare una riduzione significativa della colonizzazione orale di *S. mutans*, sia durante il periodo d'esame che durante il follow up. Pertanto un protocollo di prevenzione della carie rivolto ai bambini in età prescolare e basato sulla somministrazione di quantità così esigue di xilitolo non può essere considerato efficace (22) Alla luce di questi risultati attualmente si considera che 6-10 grammi di xilitolo al giorno, ripartiti in almeno tre diverse assunzioni sotto forma di gomme da masticare, rappresentino la dose minima efficace.

Lo xilitolo è contenuto anche nelle formulazioni di svariati dentifrici, da solo o in associazione al fluoro. In particolare questa combinazione risulta essere molto efficace, dal momento che i meccanismi d'azione sono differenti e sinergici.

In uno studio condotto in Costa Rica su 2630 bambini di età compresa fra gli 8 e i 10 anni sono stati messi a confronto dentifrici al fluoro con e senza xilitolo (pari al 10% della composizione). I bambini si sono spazzolati i denti due volte al giorno per tre anni, al termine dei quali è stata riscontrata una diminuzione del DFS (decayed/filled surfaces) e del DFS-BL (decayed/filled buccal and lingual surfaces) rispettivamente del 12% e dell'11% nei bambini che avevano utilizzato un dentifricio contenente sia il fluoro che lo xilitolo (23)

In uno studio più recente lo stesso autore ha valutato l'incremento della carie nel tempo in 3394 soggetti tra i 7 e i 12 anni di età che avevano usato un dentifricio contenente solo fluoro o una combinazione di fluoro e xilitolo (ancora una volta corrispondente al 10% della composizione). L'autore ha osservato che il DFS e il DFT nel gruppo fluoro/xilitolo erano aumentati rispettivamente di 1,30 e 0,69, mentre nel gruppo del fluoro l'incremento di tali indici era di 1,51 e 0,81 (24).

Uno studio svedese condotto su 155 studenti di età media di 25 anni e con alti livelli di *S mutans* ha valutato l'efficacia di tre diverse paste dentifricie contenenti fluoro: Colgate Total, Colgate Total con triclosan e Colgate Total con triclosan e xilitolo 10% (Colgate Oral Pharmaceuticals, Canton, Mass). Dopo 6 mesi di spazzolamento quotidiano due volte al giorno è stata riscontrata una significativa

diminuzione dei livelli di *S mutans* soltanto nella placca e nella saliva dei soggetti appartenenti al terzo gruppo. Gli autori consigliano l'uso regolare di dentifrici contenenti una combinazione di fluoro e xilitolo al posto dei tradizionali dentifrici al fluoro oppure, in alternativa, il consumo di gomme da masticare allo xilitolo in associazione all'uso di dentifrici, applicazioni topiche e sigillanti al fluoro (25)

Un nuovo fronte di ricerca è rivolto a testare la potenziale efficacia di un' ampia varietà di cibi dolcificati con lo xilitolo, che potranno presumibilmente affiancarsi ai chewing gum sui banchi dei supermercati, e ad individuare quali tra essi rilasciano meglio il prezioso zucchero nel cavo orale.

Uno studio realizzato in Estonia ha provato che il consumo di caramelle o di gomme da masticare allo xilitolo portano ad una riduzione del numero di lesioni cariose praticamente uguale. Ciò suggerisce che anche le caramelle rappresentano un veicolo utile al rilascio dello xilitolo, probabilmente di pari efficacia rispetto alle ben più diffuse gomme da masticare (26).

Alcuni ricercatori dell'Università di Washington hanno prodotto gelati, ghiaccioli, budini e biscotti preparati con lo xilitolo come succedaneo dello zucchero comune. I bambini, principali destinatari di questi alimenti, hanno mostrato un atteggiamento tendenzialmente positivo, incoraggiando così questo filone di ricerca.

Attualmente gomme da masticare e caramelle allo xilitolo sono già reperibili sul mercato, sia nei negozi di generi alimentari che online. Parallelamente si stanno diffondendo anche altre categorie di prodotti, sempre contenenti xilitolo, destinati ad un uso diverso, come per

esempio le salviettine per la pulizia dei denti e delle gengive dei neonati e dei bambini molto piccoli.

CONCLUSIONI

Il problema principale del trasferimento dei dati sperimentali all'ambito clinico risiede nell'impossibilità di quantificare con esattezza l'apporto di xilitolo sulla base delle informazioni nutrizionali riportate sulle confezioni degli alimenti. Generalmente, infatti, i prodotti "sugar-free" contengono 3 o 4 dolcificanti diversi, sia naturali che artificiali. Per convenzione, gli ingredienti vengono elencati secondo uno schema preciso, riportando per primo quello presente in quantità maggiore e poi via via tutti gli altri, in ordine decrescente. Può capitare, dunque, che lo xilitolo non sia il primo zucchero citato nell'elenco, nonostante la confezione del prodotto ne metta in risalto la presenza grazie ad una grafica efficace ed incisiva. In questo caso non è possibile conoscere né calcolare l'apporto esatto di xilitolo, che sarà comunque insufficiente ai fini della prevenzione odontoiatrica. È auspicabile, dunque, che gli specchietti informativi riportati sulle confezioni specificino se il prodotto è dolcificato esclusivamente con xilitolo al 100% e indichino il numero esatto di grammi di xilitolo contenuti in ogni unità, facilitando enormemente la valutazione dei professionisti, da un lato, e quella degli acquirenti, dall'altro.

Un'altra considerazione che è lecito muovere è legata al fatto che tutte queste ricerche indagano la correlazione fra l'assunzione di xilitolo e i livelli di S mutans, trascurando, invece, l'eziopatogenesi

multifattoriale della patologia cariosa. E' noto, infatti, che ad essa concorrono numerosi fattori legati:

- alla flora cariogena, che include, per altro, non solo lo *S mutans* ma anche i lattobacilli;
- all'alimentazione: un elevato consumo di carboidrati è associato ad un aumento della patologia cariosa, la cui entità è correlabile più alla frequenza di assunzione dei carboidrati stessi che alla loro quantità.
- all'ospite: il rischio di carie dipende in misura variabile anche dalla morfologia delle superfici dentarie, dal grado di mineralizzazione dei tessuti dentari, dall'eventuale presenza di malocclusioni e dalla loro severità, dall'acquisizione precoce della flora cariogena, dall'entità del flusso salivare e dal suo potere tampone e, infine, dallo stato del sistema immunitario.

Gli studi menzionati considerano esclusivamente la base infettiva della patologia cariosa, ignorando molteplici altri aspetti che sono parimenti chiamati in causa nella sua patogenesi.

Pertanto la possibilità di utilizzo dello xilitolo come principio attivo somministrato a scopo preventivo risulta, allo stato attuale della ricerca, ancora da verificare.

RIASSUNTO

Numerosi studi hanno provato la potenziale efficacia dello xilitolo, comunemente impiegato come sostituto ipocalorico dello zucchero da tavola, nella prevenzione primaria della carie. In particolare è stato dimostrato che il consumo di almeno 6 grammi di xilitolo al giorno, ripartiti in tre assunzioni, è realmente in grado di ridurre la concentrazione di *S mutans* nella saliva e nella placca e di selezionare, a lungo termine, ceppi batterici con minor capacità di adesione alle superfici dentarie. Tuttavia ad oggi un piano preventivo di questo tipo non è attuabile concretamente, data l'impossibilità di stimare l'apporto esatto di xilitolo fornito dalle gomme da masticare, che rappresentano praticamente l'unica fonte utile.

BIBLIOGRAFIA

1. Kiet A. Ly; Peter Milgrom, Marylynn Rothen. Xylitol, Sweeteners and Dental Caries. *Pediatric Dentistry* 2006; 28:154-163
2. Dinah H. Kitchens, Xylitol in the prevention of oral diseases. *Spec Care Dentist* 25(3): 140-44, 2005
3. Uhari M, Kontiokari T, Koskela M, Niemela M. Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media: double blind randomised trial. *BMJ*. 1996 Nov 9;313(7066):1180-4.
4. Hautalahti O, Renko M, Tapiainen T, Kontiokari T, Pokka T,Uhari M. Failure of xylitol given three times a day for preventing acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Sep;26(9):863-4.
5. Mattila PT, Svanberg MJ, Knuutila ML. Increased bone volume and bone mineral content in xylitol-fed aged rats. *Gerontology* 2001 Nov-Dec;47(6):300-5.
6. Loesche WJ, Grossman NS, Earnest R, Corpron R. The effect of chewing xylitol gum on the plaque and saliva levels of *Streptococcus mutans*. *J Am Dent Assoc* 1984 Apr;108(4):587-592.
7. Soderling E, Maikinen KK, Chen CY, Pape HRJr, Loesche W, Makinen PL. Effect of sorbitol, xylitol, and xylitol/sorbitol chewing gums on dental plaque. *Caries Res*. 1989;23(5):378-84.

8. Burt BA. The use of sorbitol- and xylitol-sweetened chewing gum in caries control. *J Am Dent Assoc.* 2006 Feb;137(2):190-6.
- 9 Haresaku S, Hanioka T, Tsutsui A, Yamamoto M, Chou T, Gunjishima Y. Long term effect of xylitol gum use on mutans streptococci in adults. *Caries Res* 2007;41:198-203.
- 10 Berkowitz RJ, Jordan VH: Similarity of bacteriocins of *Streptococcus Mutans* from mother and infant. *Arch Oral Biol* 1975;20:725-730
- 11 Berkowitz RJ, Jordan VH, White G.: The early establishment of *Streptococcus mutans* in the mouths of infants. *Arch Oral Biol*; 20:171-174
- 12 Caufield PW, Childres NK, Allen D, Hansen JB: Distinct bacteriocins correlate with different groups of *Streptococcus mutans* plasmids. *Infect Immun* 1985;48:51-56
- 13 Caufield PW, Ratanapridakul K, Allen DN, Cutter Gr: Plasmid containing strains of *Streptococcus Mutans* cluster within family and racial cohorts. implications in natural transmission. *Infect immun* 1988;56:3216-3220
- 14 Caufield PW, Cutter GR, Dasanayake AP. Initial acquisition of mutans streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity. *J Dent Res.* 1993 Jan;72(1):37-45.
- 15 Alaluusua S. Renkonen OV. *Streptococcus mutans* establishment and dental caries experience in children from 2 to 4 years old. *Scand J Dent Res.* 1983 Dec;91(6):453-7.

- 16 Aaltonen AS, Tenovuo J, Lehtonen OP, Saksala R. Maternal caries incidence and salivary close-contacts with children affect antibody levels to *Streptococcus mutans* in children. *Oral Microbiol Immunol*. 1990 Feb;5(1):12-8.
- 17 Soderling E, Isokangas P, Pienihakkinen K, Tenovuo J. Influence of maternal xylitol consumption on mother-child transmission of Mutans Streptococci: 6-year follow up. *Caries Res* 2001;35:173-177
- 18 Kohler B, Andréen I. Influence of caries preventive measures in mothers on cariogenic bacteria and caries experience in their children. *Arch Oral Biol*. 1994 Oct;39(10):907-11.
- 19 Thorild I, Lindau B, Twetman S. Effect of maternal use of chewing gum containig xylitol, chlorexidine or fluoride on mutans streptococci colonization in the mothers'infant children. *Oral Health Prev Dent*. 2003;1(1):53-7.
- 20 Milgrom P, Ly KA, Roberts MC, Rothen M, Mueller G, Yamauchi DK. Mutans streptococci dose response to xylitol chewing gum. *J Dent Res*. 2006 Feb;85(2):117-81.
- 21 Ly KA, Milgrom P, Roberts MC, Yamauchi DK, Rothen M, Mueller G. Linear response of mutans streptococci to increasingfrequency of xylitol chewing gum use: a randomized controlled trial. *BMC Oral Health*. 2006 Mar 24; 6:6.
- 22 Oscarson P., Lif Holgerson P., Sjostrom I., Twetman S., Stecksens-Blicks C., Influence of a low xylitol-dose on mutans streptococci colonisation and caries development in preschool children, *European Academy of Pediatric Dentistry* 2006, Sept 7(3):142-7).

23 Sintes LJ, Escalante C, Stewart B, Mc Cool JJ, Garcia L, Volpe AR et al. Enhanced anticaries efficacy of a 0,243% sodium fluoride/10% xylitol/silica dentifrice: 3-year clinical results. *Am J Dent* 1995;8:231-235.

24 Sintes JL, Elias-Boneta A, Stewart B, Volpe AR, Lovett J. Anticaries efficacy of a sodium monofluorophosphate dentifrice containing xylitol in a dicalcium phosphate dihydrate base. A 30-month caries clinical result in Costa Rica. *Am J. Dent* 2002;15:215-219.

25 Jannesson L, Renvert S, Kjellsdotter P, Gaffar A, Nabi N, Birkhed D. Effect of a triclosan-containing toothpaste supplemented with 10% xylitol on mutans streptococci in saliva and dental plaque. A 6-month clinical study. *Caries Res* 2002;36:36-39.

26 Alanen P, Isokangas P, Gutmann K. Xylitol candies in caries prevention: Results of a field study in Estonian children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 218-224.