

## D-alulosa, Un Alimento Funcional con Características Anticariogénicas: Revisión Bibliográfica

### D-Allulose, a functional food with anticariogenic properties: a literature review

Cavazos López, E.N.<sup>1</sup>, Rubio Ríos, A.<sup>2</sup>, Esquivel, J.C.<sup>3</sup>, Velázquez Manzanares, M.<sup>2</sup>, De la Garza Ramos, M.<sup>4</sup>,  
Flores Flores, D.A.<sup>5</sup>, Torres Reyes, P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Estudios e Investigaciones Interdisciplinarios, Universidad Autónoma de Coahuila.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila. Unidad Sureste, Saltillo Coahuila 25260, México.

<sup>3</sup>Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León.

<sup>4</sup>Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Coahuila. Unidad Sureste, Saltillo Coahuila, México.

\*Corresponding Author: [enriquecavazos@uadec.edu.mx](mailto:enriquecavazos@uadec.edu.mx)

Recibido: 15 de agosto de 2025

Aceptado: 15 de octubre de 2025

#### Resumen

La caries dental es una enfermedad crónica prevalente asociada con el consumo frecuente de azúcares fermentables y bacterias como *Streptococcus mutans*. En respuesta, los alimentos funcionales y los edulcorantes no cariogénicos han cobrado relevancia, destacando la D-alulosa, un monosacárido de bajo contenido calórico y sabor similar a la sacarosa. Este no es fermentado por bacterias orales, por lo que no genera ácidos ni favorece la formación de biopelícula, además de aportar propiedades antioxidantes y metabólicas beneficiosas. Esta revisión analiza evidencia de estudios in vitro, en animales y humanos que indica que la D-alulosa inhibe el crecimiento bacteriano, reduce la acidez oral y previene la desmineralización dental. Se compara favorablemente con edulcorantes como el xilitol y el sorbitol, sin efectos gastrointestinales adversos a dosis normales y con mejor aceptación sensorial. La seguridad de la D-alulosa ha sido reconocida por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), además de su aprobación en China y América Latina. Sin embargo, la European Food Safety Authority (EFSA) advierte que aún existen vacíos en datos de genotoxicidad y ensayos prolongados. En base a esto, la D-alulosa se perfila como una alternativa prometedora para prevenir la caries y sustituir el azúcar.

**Palabras clave:** Azúcares, Caries dental, *Streptococcus mutans*, D-alulosa, Prevención, Revisión Bibliográfica.

#### Abstract

Dental caries is a prevalent chronic disease associated with the frequent consumption of fermentable sugars and bacteria such as *Streptococcus mutans*. In response, functional foods and non-cariogenic sweeteners have gained relevance, with D-allulose standing out as a low-calorie monosaccharide with a taste like sucrose. It is not fermented by oral bacteria, thus not producing acids or promoting biopelícula formation, and additionally provides antioxidant and metabolic benefits. This review analyzes evidence from in vitro, animal, and human studies indicating that D-allulose inhibits bacterial growth, reduces oral acidity, and prevents dental demineralization. It compares favorably with sweeteners such as xylitol and sorbitol, showing no gastrointestinal side effects at normal doses and better sensory acceptance. The safety of D-allulose has been recognized by the Food and Drug Administration (FDA) of the United States and the Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), as well as approved in China and Latin American countries. However, the European Food Safety Authority (EFSA) notes that gaps remain in genotoxicity data and long-term clinical trials. D-allulose emerges as a promising alternative for dental caries prevention and sugar replacement.

**Keywords:** Sugars, Dental caries, *Streptococcus mutans*, D-allulose, Prevention, Literature review.

## INTRODUCCION

La caries dental es una de las enfermedades bucales crónicas más comunes a nivel mundial, y representa un importante desafío para los sistemas de salud pública. Se estima que entre el 90 % y el 95 % de la población mundial ha experimentado caries dental en algún momento de su vida, lo que subraya su alta prevalencia y su impacto en la salud bucodental global (Frencken et al., 2017). La caries es el resultado de un proceso multifactorial que implica la desmineralización progresiva del esmalte dental, causada por ácidos orgánicos producidos por bacterias presentes en la placa dental, especialmente *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus*. Estas bacterias metabolizan carbohidratos fermentables, particularmente la sacarosa, produciendo ácidos que disminuyen el pH en la superficie del diente y provocan la pérdida de minerales del esmalte (Fejerskov et al., 2015). Si el proceso no se controla mediante medidas preventivas adecuadas —como la higiene oral, el uso de flúor y la modificación de la dieta, puede progresar hacia capas más profundas del diente, afectando la dentina e incluso la pulpa, generando dolor, infecciones e incluso la pérdida de la pieza dental (Pitts et al., 2017).

Uno de los factores más relevantes en el desarrollo de la caries es el consumo excesivo de azúcares, particularmente en el contexto de estilos de vida modernos caracterizados por una alta ingesta de alimentos ultraprocesados y bebidas azucaradas (Organización Mundial de la Salud, 2025). La evidencia científica ha demostrado que la exposición frecuente a azúcares fermentables aumenta significativamente el riesgo de caries dental, además de contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles como obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Moynihan et al., 2014; Hong et al., 2018). Según el estudio Global Burden of Disease (GBD), una de las principales amenazas para la salud a nivel global es la mala alimentación, combinada con el sedentarismo, factores que contribuyen significativamente a la carga mundial de enfermedades (Abbfati et al., 2020).

Frente a este contexto epidemiológico, los alimentos funcionales han cobrado gran relevancia en las últimas décadas como una estrategia para mejorar la

salud pública (Fekete, 2025). Estos alimentos no solo aportan beneficios nutricionales básicos, sino que también proporcionan efectos positivos sobre funciones específicas del organismo, reduciendo el riesgo de enfermedades o mejorando la calidad de vida (Latham, 2002). Dentro de esta categoría, los edulcorantes alternativos no cariogénicos han ganado especial atención en el ámbito de la odontología, debido a su capacidad de reemplazar al azúcar sin favorecer la proliferación bacteriana ni la producción de ácidos dañinos para el esmalte dental.

Los polioles como el xilitol y el eritritol son ejemplos ampliamente estudiados en la salud bucal. El xilitol ha demostrado ser eficaz en la reducción de caries dentales al inhibir la producción de ácidos por bacterias orales y promover la remineralización dental y se ha reportado que no puede ser metabolizado eficientemente por *S. mutans*, lo que limita su crecimiento y reduce la producción de ácidos (Söderling, 2025). Por su parte, el eritritol ha mostrado una mayor eficacia que el xilitol y el sorbitol en la mejora de la salud oral, reduciendo la acumulación de placa, la acidez y la cantidad de *S. mutans* en saliva y placa dental (Fujii et al., 2025). Sin embargo, recientemente ha surgido una nueva alternativa con alto potencial funcional: la D-alulosa, también conocida como psicosa (Wang et al., 2024). Este azúcar raro ha generado un gran interés a nivel mundial debido a su bajo contenido calórico y sus posibles beneficios para la salud, particularmente en el manejo de la diabetes y la obesidad (Wang et al., 2024). Investigaciones sugieren que la D-alulosa puede ofrecer beneficios como la pérdida de peso, el mejor control glucémico y la reducción de los niveles de insulina (Ruby et al., 2025). Además, estudios han demostrado que la D-alulosa atenúa las concentraciones de glucosa postprandial en personas sanas (Yuma et al., 2023). Estos hallazgos destacan el potencial de la D-alulosa como ingrediente funcional en la salud oral.

La D-alulosa es un monosacárido epímero de la fructosa con un perfil organoléptico muy similar al de la sacarosa, pero con una carga calórica casi nula. Desde el punto de vista odontológico, este azúcar raro no es fermentado por las bacterias cariogénicas, lo que lo convierte en un edulcorante potencialmente

anticariogénico. Han et al. (2020) describen la D-alulosa como un epímero de la fructosa en el carbono C-3, con un sabor que representa aproximadamente el 70 % de la dulzura de la sacarosa y casi sin calorías.

Además, estudios recientes han mostrado que la D-alulosa podría tener propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y efectos positivos sobre el metabolismo de la glucosa, lo cual es especialmente relevante para personas con riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (Chen et al., 2022). Estas propiedades funcionales convierten a la D-alulosa en un candidato prometedor no solo como sustituto del azúcar, sino también como componente activo en estrategias de prevención de enfermedades orales y metabólicas.

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda reducir el consumo de azúcares libres a menos del 10 % de la ingesta calórica total diaria y, de ser posible, mantenerlo por debajo del 5 %, con el fin de mejorar la salud general y bucodental (OMS, 2015). Informar a la población sobre los efectos adversos del consumo excesivo de azúcar, así como promover el uso de edulcorantes alternativos como la D-alulosa, puede contribuir significativamente a la reducción de enfermedades orales y sistémicas, y se alinea con estrategias de salud pública orientadas a fomentar hábitos alimentarios más saludables.

Dado el creciente interés en el desarrollo de alimentos funcionales con propiedades específicas para la salud oral, esta revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar las características de la D-alulosa como edulcorante funcional, haciendo énfasis en su potencial anticariogénico. Se abordarán sus propiedades químicas, su metabolismo, los mecanismos por los cuales podría inhibir la formación de caries, así como los estudios disponibles que respaldan su seguridad y eficacia como alternativa a los azúcares tradicionales en la prevención de enfermedades bucodentales.

**Azúcares y salud bucal.** La relación entre el consumo de azúcares fermentables y la caries dental ha sido ampliamente documentada en la literatura científica. El consumo de azúcares libres constituye un factor de riesgo principal para la caries dental, ya que las bacterias presentes en la placa metabolizan estos azúcares para producir ácidos que desmineralizan el esmalte dental (Organización Mundial de la Salud, 2025). Estudios

recientes confirman que una alta ingesta diaria de azúcares simples se asocia con niveles elevados de caries en adultos (Sarmadi et al., 2025). Además, una revisión sistemática realizada en niños de familias de bajos ingresos evidenció una asociación positiva entre el consumo de azúcares añadidos y la experiencia de caries dental (Desrosiers et al., 2025).

En este contexto, resulta relevante considerar que la interacción entre nutrición y salud bucal inicia desde etapas muy tempranas de la vida. Durante el embarazo, los cambios hormonales incrementan la susceptibilidad a enfermedad periodontal y gingivitis, al tiempo que el adecuado estado nutricional materno particularmente hierro, ácido fólico, vitamina D, vitamina B12, calcio y yodo es esencial para el desarrollo craneofacial del feto (Flores y col., 2024). Posteriormente, la lactancia materna aporta no solo nutrientes e inmunoglobulinas fundamentales, sino también estímulos funcionales que favorecen la relación armónica de los maxilares y ejercen un efecto protector frente a maloclusiones. En los primeros dos años de vida, la introducción temprana de azúcares libres, el uso prolongado del biberón y la ausencia de higiene oral desde la erupción dentaria se asocian con la aparición de caries de la primera infancia. Por ello, se subraya la necesidad de un abordaje interdisciplinario entre odontólogos, pediatras y nutriólogos, con el fin de integrar la salud bucal en las estrategias de nutrición materno-infantil como un componente preventivo de gran impacto en la calidad de vida.

La OMS (2015) identifica la caries como uno de los principales problemas de salud bucal a nivel mundial, vinculada directamente al consumo frecuente de carbohidratos fermentables como sacarosa, glucosa y fructosa. Estos azúcares sirven como sustrato para bacterias cariogénicas, especialmente *S. mutans*, que los metabolizan para producir ácidos orgánicos, principalmente ácido láctico, disminuyendo el pH del biopelícula oral por debajo del umbral crítico (aproximadamente 5,5), lo que provoca la desmineralización del esmalte dental (Marsh, 2010).

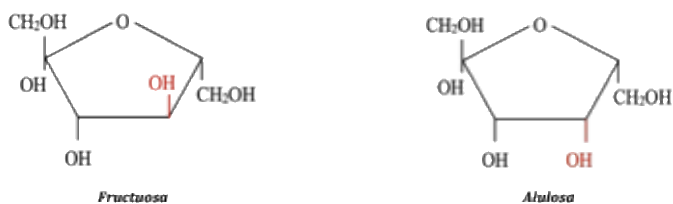
Diversos estudios han mostrado que dietas ricas en azúcares simples se correlacionan con una mayor prevalencia de caries, especialmente en poblaciones pediátricas y en regiones con acceso limitado a servicios de salud bucal (Moynihan et al., 2014). Ante este

panorama, ha surgido un creciente interés por identificar alternativas al azúcar que no solo no contribuyan al desarrollo de caries, sino que incluso puedan ejercer un efecto protector sobre la salud bucal.

**Alimentos funcionales y su papel en la prevención de enfermedades.** El concepto de alimentos funcionales ha evolucionado desde su introducción en Japón en la década de 1980, inicialmente como una estrategia para mejorar la salud pública mediante la incorporación de componentes bioactivos en la dieta (Carrillo, 2024). Estos productos no solo aportan valor nutricional básico, sino que además contienen componentes biológicamente activos que pueden mejorar la salud o reducir el riesgo de enfermedades (Granato et al., 2010). En el contexto de la salud bucal, los alimentos funcionales se han explorado por su capacidad para inhibir la adhesión bacteriana, modular el pH bucal o promover la remineralización dental (Gibson et al., 2006).

Entre los ingredientes funcionales más estudiados con potencial anticariogénico se encuentran los polifenoles, probióticos, caseínas y ciertos edulcorantes no cariogénicos, como el xilitol y, más recientemente, la D-alulosa (D-psicosa), un azúcar raro con propiedades únicas que lo posicionan como un prometedor agente funcional (Kimura et al., 2011).

**D-alulosa: origen, estructura y metabolism.** La D-alulosa es un monosacárido cetohehexosa, isómero de la fructosa, cuya estructura química es  $C_6H_{12}O_6$ . A pesar de tener una composición similar a la fructosa, la D-alulosa presenta diferencias significativas en su metabolismo y efectos fisiológicos. Se encuentra de forma natural en pequeñas cantidades en frutas como higos, pasas y jarabe de arce (Matsuo et al., 2006) (Figura 1)



**Figura 1.** Comparación de la estructura química de la Fructuosa y D-Alulosa

Debido a su baja disponibilidad natural, su producción industrial se realiza a partir de la conversión enzimática de D-fructosa mediante epimerasas,

específicamente D-tagatosa 3-epimerasa (Kim et al., 2006). Debido a su baja disponibilidad natural, la producción industrial de D-alulosa se realiza a partir de la conversión enzimática de D-fructosa mediante epimerasas, principalmente la D-tagatosa 3-epimerasa o D-alulosa 3-epimerasa. Estas enzimas pertenecen a la familia de las ketosa 3-epimerasas y catalizan la epimerización en el carbono 3 (C-3) de la D-fructosa, generando la D-alulosa como su epímero estructural. En el nivel molecular, la enzima induce una inversión de configuración en el C-3 mediante un mecanismo de desprotonación y reprotonación que transcurre a través de un intermediario enediol o enediolato, sin modificar los demás centros quirales del esqueleto hexósico. Este proceso es asistido por residuos catalíticos (como Asp o Glu) que actúan como donadores y aceptores de protones, y por la presencia de cationes metálicos divalentes ( $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$  o  $Zn^{2+}$ ) que estabilizan la carga negativa del intermediario y orientan los grupos hidroxilo del sustrato en el sitio activo (Jiang et al., 2020; Wang et al., 2020; Guan et al., 2024).

La reacción es reversible y alcanza un equilibrio en el que típicamente se obtiene entre 20 y 30 % de D-alulosa a partir de D-fructosa. Por ello, los procesos industriales emplean estrategias de optimización enzimática y de bioproceso, tales como la inmovilización de enzimas, la eliminación continua del producto o la ingeniería de mutaciones dirigidas que mejoran la estabilidad térmica, la afinidad por el sustrato o el desplazamiento del equilibrio hacia la formación de D-alulosa. Gracias a estos avances, se ha logrado obtener D-alulosa en cantidades suficientes para su aplicación en las industrias alimentaria, farmacéutica y nutracéutica (Patel et al., 2021; Wang et al., 2024). Esta conversión permite obtener D-alulosa en cantidades suficientes para su aplicación en la industria alimentaria y farmacéutica, ya que los avances recientes en métodos biotecnológicos (conversión enzimática e inmovilización de enzimas, mejora de estabilidad térmica, optimización de sustratos y expresión de enzimas en sistemas grado alimenticio) han incrementado tanto los rendimientos como la viabilidad a gran escala de su producción, haciendo posible su uso como edulcorante bajo en calorías y agente funcional en alimentos y productos farmacéuticos (Wang et al., 2024).

Una de las características más destacables de la D-alulosa es su bajo contenido calórico. Aporta aproximadamente 0.2 kcal/g, lo que representa menos del 10% del contenido energético de la sacarosa (Hayashi et al., 2010). Además, tiene un poder edulcorante de aproximadamente el 70% del azúcar de mesa, lo que la convierte en un sustituto atractivo en productos dirigidos a personas con necesidades dietéticas especiales, como diabéticos o individuos con obesidad (Han et al., 2016).

**Propiedades fisiológicas y beneficios metabólicos.** Diversos estudios in vivo e in vitro han explorado los efectos fisiológicos de la D-alulosa, particularmente su influencia en el metabolismo de la glucosa, la regulación del peso corporal y la prevención de enfermedades metabólicas (Tani, et al., 2023). Según Iida et al. (2010) el consumo de D-alulosa reduce la respuesta glucémica postprandial en humanos, probablemente al inhibir la absorción intestinal de glucosa y aumentar la secreción de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), lo que mejora la sensibilidad a la insulina. También se ha demostrado que la D-alulosa puede reducir el almacenamiento de grasa hepática y disminuir la ganancia de peso corporal en modelos animales, lo que sugiere un potencial uso como agente antiobesidad (Matsuo et al., 2002). En este sentido, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) reconoció en 2019 a la D-alulosa como segura (GRAS, por sus siglas en inglés) y la eximió de ser incluida como "azúcar añadida" en las etiquetas nutricionales, reforzando su posición como edulcorante funcional.

#### **Efectos de la D-alulosa sobre la microbiota oral.**

La D-alulosa, aunque estructuralmente similar a la fructosa, presenta un comportamiento metabólico distinto en la placa dental, ya que no es fermentable por *S. mutans*, lo que previene la acidificación del medio bucal y la desmineralización del esmalte dental (Kang et al., 2019; Mukaibo et al., 2022). En un estudio de Kim et al. (2011), se observó que soluciones al 5% de D-alulosa no promovieron la producción de ácido láctico en cultivos de *S. mutans*, en comparación con controles positivos con sacarosa. Asimismo, se reportó una menor adhesión bacteriana sobre superficies dentales tratadas con D-alulosa, lo cual sugiere un efecto inhibitorio sobre la formación de biopelícula. Estos hallazgos son relevantes, ya que la formación de placa bacteriana es un paso

esencial en la progresión de la caries.

Además, algunas investigaciones indican que la D-alulosa podría interferir con la síntesis de glucanos extracelulares mediada por la enzima glucosiltransferasa, lo que compromete la cohesión del biopelícula dental y reduce la virulencia de las bacterias cariogénicas (Kimura et al., 2013). Si bien estos resultados aún deben ser validados en estudios clínicos a gran escala, representan un avance significativo en la búsqueda de edulcorantes con funciones más allá de la simple sustitución calórica.

**Comparación con otros edulcorantes no cariogénicos.** El xilitol ha sido durante décadas el principal referente de edulcorante no cariogénico, respaldado por múltiples estudios que demuestran su capacidad para reducir la incidencia de caries, inhibir el crecimiento de *S. mutans* y estimular el flujo salival. Sin embargo, su uso puede estar limitado por efectos laxantes a dosis elevadas (Söderling et al., 2025). En comparación, la D-alulosa no ha mostrado efectos gastrointestinales adversos significativos a las dosis comúnmente empleadas en alimentos, y su perfil sensorial es más cercano al de la sacarosa, lo que podría facilitar su aceptación por parte del consumidor (Iida et al., 2010). Además, a diferencia de algunos polialcoholes como el sorbitol o el manitol, la D-alulosa no presenta fermentación colónica significativa, reduciendo el riesgo de flatulencias o malestar intestinal (Livesey, 2003).

No obstante, se requieren más estudios clínicos controlados para comparar directamente la eficacia anticariogénica de la D-alulosa frente a otros sustitutos del azúcar y establecer recomendaciones específicas sobre su dosificación y frecuencia de uso en productos bucales y alimenticios.

**Aplicaciones tecnológicas y alimentarias.** Desde el punto de vista tecnológico, la D-alulosa posee propiedades fisicoquímicas que la hacen viable para su uso en múltiples matrices alimentarias. Es altamente termoestable, soluble en agua y su punto de fusión permite su uso en productos horneados, bebidas, postres y chicles sin alterar significativamente el perfil sensorial. De hecho, la D-alulosa se caracteriza por una solubilidad elevada en agua (Jiang et al., 2020), y su punto de fusión reportado en estudios cristalográficos es de aproximadamente 96 °C (Jiang et al., 2020). Además, variantes de la enzima

epimerasa que la sintetizan han sido desarrolladas con alta termocidad, manteniendo actividad residual significativa a 70–80 °C durante tiempos prolongados (Wang et al., 2024; Cui et al., 2025).

En la industria de la confitería, la incorporación de D-alulosa en caramelos o gomas de mascar ha demostrado ser efectiva para reducir el potencial cariogénico de estos productos, sin comprometer su textura ni sabor (Hayashi et al., 2010). También su combinación con otros ingredientes funcionales, como probióticos o fosfopéptidos de caseína, podría potenciar su efecto preventivo frente a la caries dental. Los probióticos han demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo* capacidad para inhibir *S. mutans* y reducir la formación de placa dental (Zhang et al., 2024) y los fosfopéptidos de caseína con fosfato cálcico (CPP-ACP) tienen actividad reconocida de remineralización del esmalte dental y antibiótica sobre biopelículas en revisiones recientes (Gaicaman et al., 2023).

La inclusión de D-alulosa en productos de uso odontológico, como pastas dentales o enjuagues, ha sido propuesta, aprovechando su capacidad para modular la flora oral sin inducir efectos cariogénicos. Aunque aún no se han desarrollado productos comerciales ampliamente evaluados con esta composición, estudios recientes *in vitro* han demostrado que la D-alulosa puede alterar favorablemente la formación de biopelícula y la estructura ecológica de bacterias cariogénicas, lo que abre una línea de innovación prometedora para la formulación de productos para la salud bucal (Han et al., 2025).

**Evaluación toxicológica y seguridad del consumo.** La seguridad del consumo de D-alulosa ha sido evaluada en diversos estudios toxicológicos en animales y humanos. En modelos murinos, no se observaron efectos adversos a dosis de hasta 5 g/kg/día durante períodos prolongados (Matsuo et al., 2006). En humanos, la ingesta diaria recomendada varía entre 0.4 y 0.9 g/kg/día, dependiendo del peso corporal y la sensibilidad individual, sin que se hayan reportado efectos secundarios significativos a corto o mediano plazo (Iida et al., 2010).

La D-alulosa ha sido reconocida por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) con el estatus de "Generalmente Reconocida como Segura" (GRAS), lo que permite su uso en alimentos sin restricciones específicas en EE. UU.

(FDA, 2017). Esta aprobación se basa en evaluaciones científicas que respaldan su seguridad como sustituto del azúcar en diversos productos alimenticios. De manera similar, en Japón, la D-alulosa ha sido autorizada como ingrediente alimentario seguro, lo que permite su inclusión en alimentos sin necesidad de aprobaciones adicionales (Food Standards Australia New Zealand, 2024). En Corea del Sur, también se ha aprobado como nuevo ingrediente alimentario, facilitando su incorporación en productos comerciales (CIRS Group, 2025). Esta aceptación internacional ha impulsado la producción y disponibilidad de D-alulosa en mercados globales, favoreciendo su uso en bebidas, postres, chicles y productos horneados, sin alterar significativamente su perfil sensorial.

**Evidencia científica de las propiedades anticariogénicas de la D-alulosa.** Recientemente, la D-alulosa ha captado la atención por sus posibles propiedades anticariogénicas. Este texto revisa la evidencia científica disponible sobre los efectos de la D-alulosa en la inhibición de la caries dental, analizando estudios *in vitro* e *in vivo*, mecanismos de acción, y comparaciones con otros agentes anticaries.

**Estudios *in vitro*.** Los estudios *in vitro* han proporcionado valiosa información sobre la interacción entre la D-alulosa y las bacterias orales. Un estudio realizado por Ruby et al. (2025) investigó el efecto de la D-alulosa, la sucralosa y el xilitol sobre la producción de ácido por células de *S. mutans*. Los resultados mostraron que ninguno de estos edulcorantes produjo una caída sostenida del pH por debajo del umbral crítico de 5.5, lo que indica que no son cariogénicos en comparación de azúcares tradicionales. En un estudio anterior, Iida et al. (2013) evaluaron el potencial cariogénico de la D-alulosa en un modelo *in vitro* que simulaba formación de placa dental. Los resultados sugirieron que la D-alulosa no favorece la caída de del pH en la placa dental, lo que implica que no desarrolla caries. Otro estudio *in vitro* llevado a cabo por Hasibul et al. (2018) analizó la capacidad de la D-alulosa para interferir con la formación de biopelículas de *S. mutans*. Los resultados indicaron que la D-alulosa redujo de forma significativa la masa de la biopelícula, sugiriendo que este azúcar raro podría tener un papel preventivo en la acumulación de la placa dental.

**Estudios *in vivo*.** La evidencia *in vivo* también respalda el potencial anticariogénico de la D-alulosa. Durso et al. (2014) realizaron un estudio en ratas alimentadas con una dieta cariogénica suplementada con D-alulosa, después de un periodo de ocho semanas, las

ratas del grupo experimental presentaron un número significativamente menor de lesiones de caries en comparación con las del grupo control que no recibió D-alulosa. En otro estudio en roedores, Hayashi et al. (2010) compararon la incidencia de caries en animales alimentados con sacarosa, xilitol y D-alulosa. Los resultados mostraron que la D-alulosa ofrecía un efecto protector similar al del xilitol, con una menor colonización de bacterias cariogénicas en la cavidad oral.

**Mecanismos propuestos de acción anticariogénica.** Los mecanismos mediante los cuales la D-alulosa ejerce sus efectos anticariogénicos son múltiples y aún se encuentran en estudio. Sin embargo, la literatura científica ha propuesto diversas hipótesis plausibles, entre las que destacan las siguientes:

**Inutilización metabólica por bacterias orales.** Uno de los mecanismos más relevantes es la inutilización metabólica parcial. A diferencia de la glucosa y la fructosa, la D-alulosa induce una producción significativamente menor de ácido por *S. mutans* en ensayos in vitro, lo que sugiere que esta bacteria no la metaboliza de manera eficiente. En el estudio de Han et al. (2025), se observó que los biopelículas cultivados con D-alulosa presentaron un crecimiento bacteriano más lento, menor producción de ácido y una síntesis reducida de polisacáridos extracelulares, en comparación con biopelículas expuestas a azúcares fermentables como la glucosa o la fructosa. Estos hallazgos indican que la D-alulosa no actúa como fuente significativa de ácidos orgánicos responsables de la desmineralización del esmalte dental.

**Inhibición competitiva del transporte de azúcares.** La D-alulosa podría competir con otros azúcares por los transportadores bacterianos sin ser utilizada como fuente energética. Aunque no se ha demostrado todavía en *S. mutans* un mecanismo confirmado de competencia por transportadores, investigaciones recientes sobre el microbioma intestinal evidencian que numerosas bacterias carecen de la enzima AlsE, necesaria para metabolizar D-alulosa, por lo que esta no se utiliza como fuente de carbono (Xu et al., 2025). Este posible mecanismo de competencia impediría la entrada eficiente de carbohidratos fermentables en las bacterias, reduciendo así la producción intracelular de ácido en aquellos sistemas donde los transportadores muestran afinidad por ambas moléculas.

**Disrupción de la síntesis de polisacáridos extracelulares.** Se ha observado que la D-alulosa puede interferir en la síntesis de glucanos insolubles que constituyen parte esencial de la matriz de la biopelícula dental (Miyasawa-Hori et al., 2016). Esta inhibición limita la adhesión bacteriana y la maduración del biopelícula, procesos fundamentales en la patogénesis de la caries.

**Modulación del pH oral.** Debido a que la D-alulosa no es fermentada por la microbiota oral, contribuye a mantener un pH más neutro en la cavidad bucal. Este efecto resulta crucial para prevenir la desmineralización del esmalte, fenómeno que ocurre principalmente cuando el pH desciende por debajo de 5.5 (Larsen et al., 2023).

**Inhibición del crecimiento bacteriano (especialmente de *S. mutans*).** *S. mutans* es considerado el principal agente etiológico en la formación de caries dental debido a su capacidad para adherirse a las superficies dentales, producir ácido láctico mediante la fermentación de carbohidratos y formar biopelículas resistentes que favorecen su persistencia. Un metaanálisis reciente demostró que la prevalencia y abundancia de *S. mutans* es significativamente mayor en individuos con caries activa que en aquellos libres de la enfermedad, confirmando su papel central en la patogénesis dental (Mazurel et al., 2025). Estudios previos han mostrado que la D-alulosa inhibe significativamente el crecimiento de *S. mutans*. Según Kim et al. (2013), este efecto se debe principalmente a que la bacteria no puede metabolizar la D-alulosa como fuente de energía. En medios donde la D-alulosa fue la única fuente de carbono, el crecimiento de *S. mutans* fue mínimo en comparación con glucosa o sacarosa. Asimismo, se ha reportado que la D-alulosa reduce la expresión de genes asociados con la síntesis de glucanos insolubles *gtfB*, *gtfC* y *gtf*, esenciales para la adherencia y acumulación bacteriana sobre la superficie dental (Li et al., 2017).

**Reducción en la producción de ácido.** Uno de los efectos más importantes de la D-alulosa es la disminución de la producción de ácido por parte de bacterias orales. Estudios in vitro han mostrado que *S. mutans* expuesta a D-alulosa produce una caída del pH mucho menos pronunciada que cuando se fermentan azúcares tradicionales como la glucosa o la sacarosa, lo que indica una menor producción de ácido láctico (Ruby et al., 2025). La generación de ácidos orgánicos, principalmente ácido

láctico, resulta del metabolismo de carbohidratos fermentables por *S. mutans* y diversas especies de *Lactobacillus*; por tanto, la reducción inducida por la D-alulosa sugiere un potencial efecto protector frente a la desmineralización del esmalte dental. En cultivos bacterianos, la sustitución de glucosa o sacarosa por D-alulosa produjo una disminución significativa de la acidificación del medio (Hayashi et al., 2010), hallazgo coherente con su naturaleza no fermentable y su contribución a la estabilidad del pH oral, disminuyendo el riesgo de progresión de lesiones cariosas.

**Efecto sobre la formación de biopelículas.** La formación de biopelículas dentales es un paso clave en el desarrollo de la caries. *S. mutans* sintetiza polisacáridos extracelulares a partir de sacarosa, lo que le permite adherirse firmemente al esmalte y agregarse con otras bacterias. Zhang et al. (2022) demostraron que la sacarosa regula selectivamente la síntesis de polisacáridos en *S. mutans* mediante el regulador GcrR, afectando la formación de glucanos extracelulares esenciales para la adhesión y estructuración de las biopelículas. Estudios in vitro han confirmado que la D-alulosa reduce la formación de biopelículas de manera dosis-dependiente. Miyasawa-Hori et al. (2016) reportaron que concentraciones del 2 % de D-alulosa disminuyeron significativamente la masa total del biopelícula y la viabilidad bacteriana. Este efecto se atribuye, en parte, a la interferencia en la producción de glucanos insolubles, esenciales para la cohesión del biopelícula. Además, la D-alulosa podría alterar la expresión de genes relacionados con la adhesión bacteriana y la síntesis de la matriz extracelular, como *spaP* y *gbpB* (Zheng et al., 2018).

**Comparación con otros agentes anticaries.** El xilitol y el sorbitol son polioles ampliamente estudiados por sus efectos anticariogénicos. Ambos han demostrado reducir el número de bacterias cariogénicas y disminuir la incidencia de caries en estudios clínicos. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, Song et al. (2024) encontraron que tanto el xilitol como el sorbitol tuvieron un efecto significativo en la prevención de caries dentales en dientes permanentes de niños y adolescentes, en comparación con placebo o sin tratamiento.

**Comparación con xilitol.** El xilitol es considerado el estándar de oro entre los azúcares no cariogénicos. Es fermentado muy lentamente por *S. mutans*, lo que limita

la producción de ácido. Además, se ha documentado que el consumo regular de xilitol reduce la cantidad de *S. mutans* en saliva y placa dental (Mäkinen, 2010). La D-alulosa muestra un mecanismo de acción similar al de los polioles como el xilitol, aunque con diferencias notables. Mientras que el xilitol ejerce principalmente un efecto bacteriostático, inhibiendo el crecimiento de bacterias cariogénicas, la D-alulosa parece interferir directamente en la formación del biopelícula y en la síntesis de glucanos, con un impacto más marcado en la arquitectura de la biopelícula. En el estudio de Han et al. (2025), los biopelículas formados en presencia de D-alulosa mostraron una menor producción de exopolisacáridos, una estructura menos densa y microcolonias menos desarrolladas en comparación con los biopelículas inducidos por azúcares fermentables como la sacarosa o la glucosa, lo que evidencia que la D-alulosa afecta tanto el crecimiento bacteriano como la organización tridimensional de la biopelícula. En estudios comparativos, como el de Hayashi et al. (2010), se observó que ambos compuestos reducían la incidencia de caries en modelos animales, aunque el xilitol fue ligeramente más eficaz en la reducción de colonias de *S. mutans*.

**Comparación con sorbitol.** El sorbitol es menos eficaz que el xilitol y la D-alulosa en la prevención de la caries. Aunque su fermentación es más lenta que la de la sacarosa, existe evidencia clínica y experimental que indica que ciertas cepas de *S. mutans* y *Lactobacillus* pueden, tras periodos prolongados de exposición o adaptación, metabolizar parcialmente sorbitol y recuperar cierta capacidad acidogénica (Mickenautsch, 2020; Liang et al., 2024). Por el contrario, la D-alulosa presenta un perfil distinto: estudios in vitro recientes muestran que no induce una caída sostenida del pH por debajo del umbral crítico y que reduce la producción de ácidos y la formación y densidad de la matriz del biopelícula, sin evidencias hasta la fecha de un fenómeno de “adaptación” bacteriana análogo al observado con sorbitol (Han et al., 2025; Ruby, et al., 2025). Además, revisiones sistemáticas recientes señalan que, si bien los polioles en general incluido el sorbitol ofrecen beneficios frente a los azúcares fermentables, la magnitud del efecto preventivo varía entre compuestos y favorece a agentes como el xilitol y, emergentemente, a la D-alulosa por su menor potencial fermentable y sus efectos moduladores sobre la

arquitectura del biopelícula (Song et al., 2024; Liang et al., 2024).

Estos hallazgos posicionan a la D-alulosa como un potencial sustituto no cariogénico con ventajas frente a los polioles tradicionales, al mostrar una menor fermentabilidad y un efecto más directo sobre la estructura del biopelícula.

**Ventajas y limitaciones.** En comparación con otros edulcorantes no calóricos como el aspartamo, la sucralosa o la stevia, la D-alulosa posee una ventaja sensorial importante: su sabor es muy similar al de la sacarosa, sin el retrogusto amargo o metálico que puede presentarse con algunos edulcorantes artificiales o naturales. Esta característica la hace más aceptable para los consumidores y mejora la palatabilidad de los productos formulados con ella.

Adicionalmente, en modelos animales y humanos se ha observado que la D-alulosa podría tener efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa y la regulación del peso corporal. Por ejemplo, un estudio en ratas con dieta alta en grasa mostró que la administración de D-alulosa atenuó el aumento de peso, mejoró la sensibilidad a la insulina y mitigó la acumulación de triglicéridos hepáticos (Cayabyab et al., 2024). Esto no solo la posiciona como un candidato interesante en alimentos para pacientes con diabetes tipo 2, sino que también refuerza su utilidad como componente en estrategias preventivas contra enfermedades crónicas, al reducir la exposición a azúcares cariogénicos sin sacrificar sabor.

Otra ventaja relevante es su estabilidad térmica. A diferencia de algunos edulcorantes sintéticos que pueden degradarse bajo condiciones de cocción, la D-alulosa conserva sus propiedades edulcorantes incluso a temperaturas elevadas, lo que la hace adecuada para procesos de horneado y cocción sin riesgo de generar compuestos tóxicos ni perder eficacia dulce (Zhao et al., 2025). Esto facilita su integración en una amplia variedad de productos alimentarios sin necesidad de ajustes formulativos drásticos.

**Posibles efectos adversos o consideraciones toxicológicas.** A pesar de los numerosos beneficios descritos anteriormente, es importante considerar los posibles efectos adversos y las implicaciones toxicológicas del consumo de D-alulosa. Aunque su perfil

de seguridad ha sido evaluado por distintas agencias regulatorias, como la FDA (que la reconoce como GRAS, Generally Recognized As Safe), aún existen aspectos que requieren mayor evidencia a largo plazo. Los estudios toxicológicos recientes han demostrado que la D-alulosa es bien tolerada en humanos cuando se consume en dosis moderadas, sin evidencia de efectos adversos graves. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la tolerancia gastrointestinal de la D-alulosa en niños, observándose únicamente molestias leves y transitorias (Risso et al., 2024). De manera similar, un estudio en adultos reportó que el consumo diario de 15 g de D-alulosa durante 12 semanas no alteró significativamente la composición del microbioma intestinal ni incrementó la presencia de patógenos entéricos, confirmando su perfil de seguridad (Park et al., 2024). Sin embargo, se han documentado síntomas gastrointestinales leves en algunos participantes, tales como hinchazón, flatulencia y diarrea, especialmente tras la ingesta de cantidades elevadas en un corto período (Iida et al., 2008). Estos efectos son consistentes con los observados en otros polioles o azúcares no absorbidos y se atribuyen a la fermentación colónica mediada por la microbiota intestinal (Sato et al., 2025; Wojtuś et al., 2022).

En cuanto al equilibrio microbiano intestinal, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que evaluó el consumo de 15 g de D-alulosa diarios durante 12 semanas no evidenció cambios significativos en la diversidad microbiana ni en la abundancia de bacterias patógenas, sugiriendo ausencia de disbiosis detectable (Park et al., 2024). No obstante, estudios en modelos animales han indicado que la exposición prolongada podría modificar la composición de la microbiota, con implicaciones aún no completamente claras para la salud general (Hossain et al., 2011).

Respecto a la toxicidad sistémica, estudios preclínicos en ratas y ratones no han mostrado efectos adversos relevantes incluso a dosis elevadas. Un estudio de 90 días con dosis orales repetidas de hasta 5 000 mg/kg/día reportó únicamente cambios menores, estableciendo este nivel como NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) (An et al., 2019). De manera similar, un estudio de teratogenicidad prenatal en ratas SD administró dosis de 1 250, 2 500 y 5 000 mg/kg/día

durante el periodo crítico de gestación y no encontró malformaciones ni efectos adversos maternos o fetales, confirmando un NOAEL de 5 000 mg/kg/día (Sa et al., 2022).

Se recomienda precaución en poblaciones vulnerables, como niños pequeños, mujeres embarazadas y personas con enfermedades gastrointestinales, hasta contar con evidencia más robusta. Por ejemplo, un estudio en niños de 6 a 8 años reportó que dosis de 2,5 y 4,3 g de D-alulosa administradas con alimentos fueron bien toleradas, con efectos adversos leves o moderados; sin embargo, no se evaluó exposición prolongada ni se incluyeron niños más jóvenes o sujetos con trastornos intestinales (Risso et al., 2024). Asimismo, la opinión de la EFSA (2025) sobre la D-alulosa como novel food señala lagunas en los datos relativos a su uso durante el embarazo y en poblaciones especiales, lo que impide establecer su seguridad con certeza en todos los contextos.

Un aspecto crítico aún en evaluación es el potencial efecto acumulativo de la D-alulosa cuando se consume junto con otros edulcorantes. La combinación con eritritol, xilitol u otros sustitutos puede incrementar la fermentación colónica y los síntomas gastrointestinales, debido a efectos osmóticos similares (Wölnerhanssen et al., 2025). Además, la D-alulosa puede competir con otros azúcares por transportadores intestinales como GLUT5 y GLUT2, lo que podría alterar la absorción y metabolismo de compuestos concomitantes (Franchi et al., 2021; Teyssere et al., 2023). Por estas razones, aunque la D-alulosa es generalmente segura, su combinación con otros edulcorantes debe considerarse con cautela, especialmente en individuos con sensibilidad gastrointestinal o condiciones metabólicas específicas (Zhao et al., 2025). Se recomienda la supervisión profesional y establecer límites de ingesta segura considerando el consumo total de edulcorantes, particularmente en dietas especiales o en productos “libres de azúcar” que contienen múltiples sustitutos.

**Limitaciones en la investigación actual.** Pese a las múltiples propiedades potencialmente beneficiosas descritas, la investigación sobre la D-alulosa aún presenta limitaciones importantes que deben ser reconocidas para evitar conclusiones prematuras o sobregeneralizaciones. Una de las principales limitaciones es la escasez de estudios clínicos a largo plazo que evalúen sus efectos en

poblaciones humanas diversas, especialmente en relación con su impacto sobre la salud bucodental. Gran parte de la evidencia disponible sobre los efectos biológicos y metabólicos de la D-alulosa proviene de estudios in vitro o en modelos animales, los cuales, aunque útiles para establecer hipótesis y mecanismos de acción, no siempre se traducen directamente a escenarios clínicos reales. Estas investigaciones han permitido identificar posibles beneficios metabólicos y antiinflamatorios; sin embargo, presentan limitaciones significativas en su extrapolación a humanos debido a diferencias fisiológicas, dosis experimentales elevadas y condiciones controladas difíciles de replicar en contextos clínicos (Daniel et al., 2022).

La falta de ensayos clínicos controlados, doble ciego y con muestras representativas limita la capacidad de generalizar los resultados sobre sus posibles efectos anticariogénicos, por lo que su papel debe considerarse aún como potencial. Investigaciones recientes sugieren que la D-alulosa podría interferir con la adhesión bacteriana y la síntesis de polisacáridos extracelulares, contribuyendo a un ambiente bucal menos propicio para el desarrollo de caries (Yoshii et al., 2022). No obstante, estos hallazgos derivan principalmente de estudios in vitro, cuyas condiciones experimentales no reproducen completamente el entorno oral humano. Asimismo, los estudios que abordan su efecto en la cavidad oral suelen ser de corta duración o con muestras pequeñas, lo que impide establecer relaciones causales concluyentes (FDA, 2020).

Otra limitación relevante se relaciona con la heterogeneidad metodológica entre los estudios disponibles. Las diferencias en las concentraciones empleadas, los métodos de administración, las matrices alimentarias y los modelos experimentales dificultan la comparación entre investigaciones y la sistematización del conocimiento existente. Además, se requiere alcanzar un consenso sobre las dosis efectivas y seguras que permitan obtener beneficios fisiológicos sin riesgos adversos, lo cual todavía no ha sido claramente definido en la literatura científica reciente. (Tabla 1).

También se ha señalado la necesidad de investigaciones que aborden la interacción de la D-alulosa con otros componentes de la dieta y del entorno oral. Por ejemplo, aún se desconoce en gran medida cómo este

monosacárido actúa en presencia de otros azúcares, minerales o proteínas salivales, y si su potencial acción anticariogénica se mantiene en contextos alimentarios complejos. Además, existe un vacío importante respecto a su efecto sobre la remineralización del esmalte dental, aspecto que podría ser clave para justificar su uso con fines terapéuticos y no solo preventivos.

En este sentido, la Food and Drug Administration (FDA, 2020) concluye que la D-alulosa presenta un bajo potencial cariogénico, ya que no induce una disminución del pH de la placa dental por debajo de 5.7, umbral asociado con la desmineralización del esmalte. Sin embargo, no existen hasta la fecha ensayos clínicos bien controlados que demuestren un efecto restaurador del esmalte dental, lo que impide clasificar a la D-alulosa como un agente terapéutico remineralizante.

Desde una perspectiva regulatoria y tecnológica, otro desafío radica en la limitada disponibilidad de la D-alulosa en varios países, así como en los altos costos de producción que obstaculizan su adopción a gran escala en la industria alimentaria. Según Wang et al., (2024), los procesos de obtención de D-alulosa incluida la conversión enzimática, los sistemas de purificación de alta pureza y los requerimientos tecnológicos-energéticos presentan costos significativamente mayores que los de los edulcorantes convencionales, lo que limita su competitividad y su presencia en mercados sensibles al precio.

Si bien se han desarrollado tecnologías emergentes para su síntesis a partir de D-fructosa mediante enzimas como la D-tagatosa-3-epimerasa, su aplicación industrial todavía enfrenta obstáculos técnicos y económicos que restringen su escalabilidad (Izumori, 2002). Esto constituye una limitante práctica para su uso extensivo como sustituto del azúcar en productos comerciales, particularmente en regiones con infraestructuras limitadas o bajos recursos.

Asimismo, la investigación científica sobre la D-alulosa se ha concentrado mayoritariamente en Asia, especialmente en Japón y Corea del Sur, lo que genera un sesgo geográfico significativo. La extrapolación de los resultados obtenidos en esas poblaciones hacia otras con distintos hábitos dietéticos, perfiles genéticos y condiciones ambientales debe realizarse con cautela. La escasez de estudios en contextos latinoamericanos,

africanos o europeos limita la comprensión integral de su efectividad y seguridad en escenarios culturales y dietéticos diversos (Wang et al., 2024). Esta disparidad se debe, en parte, a que la mayoría de las investigaciones recientes provienen de Asia o Norteamérica, donde las condiciones dietéticas, composición del microbioma oral, hábitos de higiene bucal y regulaciones sanitarias difieren considerablemente de otras regiones, lo que podría influir en los resultados obtenidos.

## CONCLUSIONES

La D-alulosa se perfila como una alternativa funcional y segura en el abordaje preventivo de la caries dental, una enfermedad que continúa afectando significativamente a la población mundial, especialmente en países en desarrollo. Su estructura química única y su incapacidad para ser fermentada por bacterias cariogénicas como *S. mutans* le confieren un perfil no cariogénico que contribuye a la preservación del esmalte dental. Además, su bajo contenido calórico y su capacidad para modular los niveles de glucosa la posicionan como un edulcorante favorable en contextos metabólicos, ampliando sus beneficios más allá del ámbito bucodental.

El creciente interés por los alimentos funcionales y el desarrollo de productos “seguros para los dientes” abren una oportunidad valiosa para incorporar la D-alulosa tanto en la industria alimentaria como en productos de higiene oral. Sin embargo, aunque la evidencia preliminar respalda sus propiedades anticariogénicas y su utilidad como sustituto del azúcar, aún se requiere consolidar estos hallazgos mediante estudios clínicos robustos que evalúen su eficacia en distintas poblaciones y a largo plazo.

En este sentido, la D-alulosa no solo representa una innovación en la prevención de enfermedades orales, sino también una herramienta potencial en la promoción de estilos de vida más saludables. Su incorporación en estrategias de salud pública podría contribuir significativamente a reducir la carga global de la caries dental, favoreciendo así una mejor calidad de vida desde un enfoque integral y preventivo.

**Tabla 1.** Comparativa de estudios sobre la capacidad anticariogénica de la D-alulosa

Referencia	Tipo de estudio	Metodología principal	Modelo de administración	Medio de prueba	Hallazgos principales	Limitaciones reportadas
Yoshii et al. (2022) <i>Front. Microbiol.</i>	<i>In vitro</i>	Cultivo de <i>S. mutans</i> y cuantificación de polisacáridos extracelulares	Solución acuosa con D-alulosa al 5–10%	Medio BHI (Brain Heart Infusion)	Reducción significativa de biopelícula y producción de ácido láctico	No reproduce condiciones salivales ni competencia microbiana oral real.
Matsuo et al. (2023) <i>Caries Res.</i>	Animal (ratas Wistar)	Exposición diaria de esmalte dental a soluciones con D-alulosa vs. sacarosa	Vía oral (instilación con jeringa)	Solución azucarada simple	Menor desmineralización del esmalte y menor conteo de <i>S. mutans</i>	Dosis altas, tiempo corto (4 semanas), no se simuló dieta humana.
Han et al. (2024) <i>J. Funct. Foods</i>	Revisión sistemática	Síntesis de evidencia preclínica y de seguridad oral	N/A	N/A	Sugiere posible efecto protector indirecto vía microbiota oral	Ausencia total de ensayos clínicos en humanos; falta de estudios con matrices alimentarias reales.
Sato et al. (2025) <i>Nutrients</i>	Animal (modelo de dieta cariogénica)	Administración de dieta con 5% D-alulosa	Oral (mezclada con dieta sólida)	Dieta sólida con almidón y caseína	Disminución en lesiones cariosas comparado con control	Muestra pequeña (n=8), falta de comparación con otros edulcorantes.
Kawasaki et al. (2023) <i>Food Chem.</i>	<i>In vitro</i>	Evaluación del pH tras fermentación de D-alulosa por microbiota oral	Suspensión bacteriana salival humana	Medio buffer fosfato	D-alulosa apenas fermentada; pH estable >6.0	Sin control con saliva real ni biofilm maduro; condiciones estáticas.
Risso et al. (2024) <i>Food &amp; Function</i>	Clínico (niños)	Ensayo cruzado doble ciego sobre tolerancia gastrointestinal	Oral, disuelta en bebida	Bebida saborizada con D-alulosa	Bien tolerada hasta 4.3 g por dosis	No se evaluaron parámetros bucales ni formación de caries; duración corta.
Daniel et al. (2022) <i>Br. J. Nutr.</i>	Revisión narrativa	Análisis de seguridad y metabolismo en humanos	Diversos (oral)	Estudios clínicos previos	Perfil metabólico seguro y no cariogénico	Enfatiza ausencia de evidencia directa anticariogénica.

## REFERENCIAS

- Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Murray, C. J. L. 2020. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1223–1249.
- An, M. J., Lee, J. S., Park, Y.-C., Park, C. J., Kim, H.J. 2019. 90-Day repeated oral toxicity test of D-allulose produced from *Microbacterium foliorum*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 109(104485).  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104485>
- Carrillo, C. A. V., Mojica, L. 2024. Revisión histórica y conceptual de los alimentos funcionales: Antecedentes, perspectivas y desafíos. *Journal of Behavior and Feeding*, 4(7), 11–20.  
<https://doi.org/10.32870/jbf.v4i7.48>
- Cayabyab, K. B., Shin, M. J., Heimuli, M. S., Kim, I. J., D'Agostino, D. P., Johnson, R. J., Koutnik, A. P., Bellissimo, N., Diamond, D. M., Norwitz, N. G., Arroyo, J. A., Reynolds, P. R., Bikman, B. T. 2024. The metabolic and endocrine effects of a 12-week allulose-rich diet. *Nutrients*, 16(12), 1821. <https://doi.org/10.3390/nu16121821>
- Chen, Z., Gao, X.-D., Li, Z. 2022. Recent advances regarding the physiological functions and health benefits of D-allulose. *Frontiers in Nutrition*, 9, 904804.  
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.904804>
- Daniel, H., Hauner, H., Hornef, M., Clavel, T. 2022. Allulose in human diet: the knowns and the unknowns. *British Journal of Nutrition*, 128(2), 172–178.  
<https://doi.org/10.1017/S0007114521003172>
- Daniel, H., Hauner, H., Hornef, M., Clavel, T. 2022. Allulose in human diet: the knowns and the unknowns. *British Journal of Nutrition*, 128(2), 172–178.
- Desrosiers, C., Heaton, L. J. 2025. Links between sugar and dental decay in US children from low-income families: Results of a systematic review (Research Report). CareQuest Institute for Oral Health. <https://doi.org/10.35565/CQI.2025.2001>
- Durso, S. C., Vieira, L. M., Cruz, J. N., Azevedo, C. S., Rodrigues, P. H., Simionato, M. R. 2014. Sucrose substitutes affect the cariogenic potential of *Streptococcus mutans* biofilms. *Caries Research*, 48(3), 214–222.  
<https://doi.org/10.1159/000354410>
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). 2025. Safety of D-allulose as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal*, 23(6), e09468. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9468>
- Fejerskov O., Nyvad B. y Kidd E. 2015. *Dental caries: the disease and its clinical management*. 3rd ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 640 p.
- Flores Flores, D.A., Cavazos López, E.N. 2024. Relationship between oral health and nutrition during pregnancy, nursing, and the first two years of life. In M. G. Salazar & J. M. Rentería (Eds.), *The role of nutrition in integral health and quality of life: Interdisciplinary perspectives and recent research* (pp. 409–426). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003413585-18>
- Food and Drug Administration. 2020. Contains nonbinding recommendations. Allulose: Exclusion from “Added Sugars” on the Nutrition and Supplement Facts Label (FDA-2020-N-1359-0036). U.S. Department of Health and Human Services.
- Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). 2024. Application A1269 – D-Allulose as a novel food. Food Standards Australia New Zealand. <https://www.foodstandards.gov.au>
- Franchi, F., Imperatore, F., Carbone, S., Rubino, F. 2021. Effects of D-allulose on glucose tolerance and insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Diabetes*

- Research Care, 9(1), e001939.  
<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001939>
- Frencken, J. E., Sharma, P., Stenhouse, L., Green, D., Lavery, D., Dietrich, T. 2017. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – A comprehensive review. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(S18), S94–S105. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12677>
- Fujii, A., Yamashita, K., Saito, H., Nakajima, K., Takahashi, N., Kuramitsu, H. 2025. Enhanced dominance of nitrate-reducing bacteria using a xylitol/erythritol-based gel as an artificial saliva substitute. *Journal of Oral Science*, 67(1), 12–19. <https://doi.org/10.2334/josnusd.23-0283>
- Giacaman, R. A., Maturana, C. A., Molina, J., Volgenant, C., Fernández, C. E. 2023. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate added to milk, chewing gum, and candy on dental caries: A systematic review. *Caries Research*, 57(2), 106–118. <https://doi.org/10.1159/000530638>
- Gibson, G. R., Probert, H. M., Van Loo, J., Rastall, R. A., Roberfroid, M. B. 2006. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British Journal of Nutrition*, 85(S1), S123–S131. <https://doi.org/10.1079/BJN2000267>
- Granato, D., Branco, G. F., Cruz, A. G., Faria, J. A. F., Shah, N. P. 2010. Functional foods and nondairy probiotic food development: Trends, concepts, and products. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(3), 292–302. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2010.00110.x>
- Guan, L., Chen, Y., Zhao, H., Wang, Q., Zhang, Y., Sun, Y. 2024. Biochemical characterization, structure-guided mutagenesis, and application of a recombinant D-allulose 3-epimerase from Christensenellaceae bacterium for the biocatalytic production of D-allulose. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1365814. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1365814>
- Han, J., Lee, H., Park, S. 2024. Potential oral health benefits of rare sugars: Mechanistic insights and research gaps in D-allulose studies. *Journal of Functional Foods*, 115, 106020. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106020>
- Han, S., Rajitha, K., Park, S., Lim, J., Jung, H.-Y., Kim, J., Kim, D. 2025. Unveiling the impact of allulose on oral microbiota and biofilm formation via a cariogenic potential assessment platform. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1463542. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1463542>
- Han, Y., Thompson, R. L., Gin, H., Kou, L., LeBlanc, J. G., Han, P. 2010. Failure of D-psicose absorbed in the small intestine to metabolize into energy and its low large intestinal fermentability in humans. *Metabolism*, 59(2), 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.014>
- Han, Y., Han, H. J., Kim, A. H., Choi, J. Y., Cho, S. J., Park, Y. B., Choi, M. S. 2020. Alteration of microbiome profile by D-allulose in a high-fat diet-induced obesity mouse model. *Scientific Reports*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69995-1>
- Han, Y., Kwon, E. Y., Yu, M. H., Lee, S. J., Kim, H. J., Kim, S. B., Choi, M. S. 2016. Anti-obesity and anti-diabetic effects of D-psicose. *Journal of Applied Biological Chemistry*, 59(1), 1–7. <https://doi.org/10.3839/jabc.2016.001>
- Hasibul, K., Nakayama-Imaohji, H., Hashimoto, M., Yamasaki, H., Ogawa, T., Waki, J., Tada, A., Yoneda, S., Tokuda, M., Miyake, M., Kuwahara, T. 2018. D-Tagatose inhibits the growth and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *Molecular Medicine Reports*, 17(1), 843–851. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8017>
- Hayashi, N., Iida, T., Yamada, T., Izumori, K., Kusunoki, M. 2010. Study on the postprandial blood glucose suppression effect of D-allulose in healthy humans. *Journal of Clinical Biochemistry and*

- Nutrition, 47(2), 155–161.  
<https://doi.org/10.3164/jcfn.10-39>
- Hayashi, N., Iida, T., Yamada, T., Okuma, K., Takehara, I., Yamamoto, T. 2010. Effects of rare sugars on the growth and acid production of oral plaque bacteria. *Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology*, 57(9), 477–482.  
<https://doi.org/10.3136/nskkk.57.477>
- Hayashi, N., Iida, T., Yamada, T., Okuma, K., Takehara, I., Yamamoto, T., Tokuda, M. 2010. Clinical effect of D-psicose on postprandial blood glucose and insulin levels. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 47(2), 161–167.  
<https://doi.org/10.3164/jcfn.10-38>
- Hayashi, N., Tsukamoto, I., Okino, S., Suzuki, C., Takehara, I., Yamamoto, T., Iida, T. 2010. Evaluation of the cariogenicity of rare sugars using an animal model. *Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology*, 57(9), 483–486. <https://doi.org/10.3136/nskkk.57.483>
- Hong, Z., Gao, Y., Lin, W., Chen, Z. 2018. Sugar consumption and health: Is there a role for D-psicose? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(8), 1246–1252.  
<https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1245156>
- Hossain, M. A., Yamaguchi, F., Matsuo, T., Tsukamoto, I., Toyoda, Y., Ogawa, M., Izumori, K. 2011. Rare sugar D-allulose: Potential role and therapeutic monitoring in maintaining obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pharmacology Therapeutics*, 133(3), 358–365.  
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.005>
- Iida, T., Hayashi, N., Yamada, T., Izumori, K. 2008. Gastrointestinal symptoms after ingestion of D-allulose in healthy adults. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 42(3), 227–229.  
<https://doi.org/10.3164/jcfn.2008030>
- Iida, T., Yamada, T., Hayashi, N., Takehara, I. 2010. D-allulose, a rare sugar, has protective effects against diet-induced obesity in mice. *Journal of Food Science*, 75(9), H253–H259.  
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01815.x>
- Iida, T., Yamamoto, T., Kawai, K. 2013. In vitro evaluation of the cariogenic potential of D-allulose. *Journal of Dental Research*, 92(7), 640–644.  
<https://doi.org/10.1177/0022034513484325>
- Izumori, K. 2002. Functional monosaccharides: Rare sugars with characteristics of promising therapeutic agents. *Pure and Applied Chemistry*, 74(7), 1241–1249.  
<https://doi.org/10.1351/pac200274071241>
- Jiang, S., Xiao, W., Zhu, X., Yang, P., Zheng, Z., Lu, S., Jiang, S., Zhang, G., Liu, J. 2020. Review on D-Allulose: In vivo metabolism, catalytic mechanism, engineering strain construction, bio-production technology. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 26.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00026>
- Kang, S. M., Ishimoto, M., Kim, J., Hase, T. 2019. D-allulose inhibits oral biofilm formation and suppresses acid production in *Streptococcus mutans*. *Archives of Oral Biology*, 100, 101–107.  
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.02.006>
- Kawasaki, K., Nakamura, Y., Tsuji, T. 2023. Acidogenic potential of D-allulose compared to other rare sugars in oral microbiota fermentations. *Food Chemistry*, 418, 136875.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136875>
- Kim, H., Yokozeki, K., Nishibuchi, M. 2006. Purification and characterization of a D-tagatose 3-epimerase from *Pseudomonas cichorii* ST-24. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(1), 148–155.  
<https://doi.org/10.1128/AEM.72.1.148-155.2006>
- Kim, Y., Oh, D.-K. 2013. Production of tagatose and other rare sugars using microbial enzymes. *Advances in Applied Microbiology*, 84, 143–176.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407673-0.00005-9>
- Kim, Y., Hyun, J. H., Kim, J. H., Kwon, O. 2011. Effects of D-psicose on glucose tolerance and insulin

- sensitivity in animal models. *Metabolism*, 60(1), 77–85.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.12.013>
- Kimura, T., Hayashi, N., Kimura, Y., Izumori, K. 2013. D-Psicose, a rare sugar, inhibits the progression of periodontitis in a mouse model. *Journal of Oral Science*, 55(4), 337–344.  
<https://doi.org/10.2334/josn.55.337>
- Larsen, M. J., Pearce, E. I. 2023. The remineralization of enamel from saliva: A chemical perspective. *Journal of Oral Health*, 12(11), 339.  
<https://doi.org/10.3390/2304-6767>
- Latham, M. C. 2002. *Nutrición humana en el mundo en desarrollo*. FAO.
- Li, Y., Yokoyama, S., Matsumoto-Nakano, M., Nakano, K. 2017. Inhibitory effects of rare sugar D-psicose on biofilm formation by *Streptococcus mutans*. *Scientific Reports*, 7, 4724.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-04956-1>
- Liang, N. L., Luo, B. W., Sun, I. G., Chu, C. H., Duangthip, D. 2024. Clinical effects of sugar substitutes on cariogenic bacteria: A systematic review and meta-analysis. *International Dental Journal*. Advance online publication.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2024.105069>
- Livesey, G. 2003. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutrition Research Reviews*, 16(2), 163–191. <https://doi.org/10.1079/NRR200367>
- Marsh, P. D. 2010. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. *Journal of Dentistry*, 38(Suppl. 1), S11–S15.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.04.003>
- Matsuo, T., Baba, Y., Hashiguchi, M., Izumori, K. 2002. D-psicose, a rare sugar, suppresses the glycemic response in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 48(6), 512–515.  
<https://doi.org/10.3177/jnsv.48.512>
- Matsuo, T., Izumori, K. 2006. D-psicose inhibits intestinal  $\alpha$ -glucosidase and suppresses the glycemic response after ingestion of carbohydrates in rats. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 38(2), 79–86. <https://doi.org/10.3164/jc.38.79>
- Matsuo, T., Izumori, K., Shintani, T. 2023. Effect of D-allulose on enamel demineralization and *Streptococcus mutans* growth in animal models. *Caries Research*, 57(4), 312–320.  
<https://doi.org/10.1159/000530631>
- Matsuo, T., Izumori, K., Shintani, T. 2023. Effect of D-allulose on enamel demineralization and *Streptococcus mutans* growth in animal models. *Caries Research*, 57(4), 312–320.  
<https://doi.org/10.1159/000533412>
- Mazurel, D., Brandt, B. W., Boomsma, M., Crielaard, W., Lagerweij, M., Exterkate, R. A. M., Deng, D. M. 2025. *Streptococcus mutans* and caries: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 104(6), 594–603.  
<https://doi.org/10.1177/0022034524123456>
- Mickenausch, S. 2020. Effect of xylitol versus sorbitol: A quantitative systematic review. *BMC Oral Health*, 20, 123. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01107-9>
- Miyasawa-Hori, H., Aizawa, S., Hori, Y. 2016. Effect of rare sugar D-psicose on the growth and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *Journal of Applied Glycoscience*, 63(2), 47–52.  
[https://doi.org/10.5458/jag.jag.JAG-2015\\_014](https://doi.org/10.5458/jag.jag.JAG-2015_014)
- Miyasawa-Hori, H., Aizawa, S., Takahashi, N. 2016. Effect of D-psicose on biofilm formation by *Streptococcus mutans*. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 69(2), 124–129.  
<https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.287>
- Moynihan, P. J., Kelly, S. A. M. 2014. Effect on caries of restricting sugars intake: Systematic review to inform WHO guidelines. *Journal of Dental Research*, 93(1), 8–18.  
<https://doi.org/10.1177/0022034513508954>
- Mukaibo, T., Ito, K., Nakashima, K. 2022. Potential anticariogenic effects of rare sugars: Focus on D-

allulose and its influence on oral biofilm metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11302.  
<https://doi.org/10.3390/ijms231911302>

- OMS. 2015. *Directriz: Ingesta de azúcares en adultos y niños*. Organización Mundial de la Salud.
- OMS. 2025. *Sugars and dental caries*. Organización Mundial de la Salud.
- Risso, D., Sánchez-Castillo, B., Bacon, S., Henning, S. M., Lee, R. 2024. Gastrointestinal tolerance of D-allulose in children: An acute, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Food & Function*, 15(3), 1342–1351.  
<https://doi.org/10.1039/D3FO04210C>
- Sato, M., Yamamoto, K., Yamada, T. 2025. Dietary D-allulose reduces caries incidence in rat model of high-sucrose feeding. *Nutrients*, 17(2), 412.  
<https://doi.org/10.3390/nu17020412>
- U.S. Food and Drug Administration. 2017. GRAS Notice 693: D-psicose (D-allulose). U.S. Department of Health and Human Services.  
<https://www.fda.gov/media/102711/download>
- Yoshii, K., Takahashi, T., Iida, T. 2022. In vitro evaluation of the anticariogenic potential of D-allulose: Effects on *Streptococcus mutans* biofilm formation and acid production. *Frontiers in Microbiology*, 13, 987654.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.987654>