

# Η δράση των ενασβεστιωτικών συστημάτων ασβεστίου - φωσφόρου στην αναχαίτιση αρχόμενων τερηδονικών βλαβών της αδαμαντίνης

Διαμαντή Η.<sup>1</sup>, Κωλέτσου-Κουνάρη Χ.<sup>2</sup>

Η μη επεμβατική διαχείριση των αρχόμενων, υπο - επιφανειακών τερηδονικών βλαβών περιλαμβάνει την εφαρμογή τεχνολογιών που ενισχύουν τους φυσικούς μηχανισμούς επαναλάτωσης των βλαβών. Το σάλιο διαθέτει ικανότητα επαναλάτωσης, εντούτοις η καθίζηση νέου άλατος συμβαίνει με αργό ρυθμό και κυρίως επιφανειακά. Τα ενασβεστιωτικά συστήματα ασβεστίου - φωσφόρου που έχουν αναπτυχθεί, επιδιώκουν την ενίσχυση της βιο - διαθεσιμότητας των ιόντων ασβεστίου, φωσφόρου και φθορίου στα κενά μεταξύ των μερικώς αφαλατωμένων κρυστάλλων, παράγοντας την καθίζηση αλάτων στο εσωτερικό των βλαβών. Ο υπο - επιφανειακός σχηματισμός φθοριο - υδροξυ - απατίτη ενισχύει τη σκληρότητα, βελτιώνει την αισθητική εμφάνιση και αυξάνει την οξείο - ανθεκτικότητα της βλάβης. Τα διαθέσιμα ενασβεστιωτικά συστήματα περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου και περιλαμβάνουν α) κρυσταλλικά συστήματα ασβεστίου - φωσφόρου, β) άμορφο φωσφορικό ασβέστιο και γ) σταθεροποιημένο άμορφο φωσφορικό ασβέστιο. Στην παρούσα ανασκόπηση παρατίθενται σύγχρονα ερευνητικά στοιχεία που αφορούν στην αποτελεσματικότητα των κυριότερων ενασβεστιωτικών τεχνολογιών στην αναχαίτιση αρχόμενων τερηδονικών βλαβών. Όπως προκύπτει, η τεχνολογία εκείνη που διαθέτει την ισχυρότερη κλινική τεκμηρίωση αντιτερηδογονόου δράσης αφορά στο σύστημα φωσφοπεπτιδίου της καζεΐνης - σταθεροποιημένου άμορφου φωσφορικού ασβεστίου. Το φωσφοπεπίδιο της καζεΐνης σταθεροποιεί τα ιόντα ασβεστίου, φωσφόρου και φθορίου και, μέσω της πρόσδεσής του στην πλάκα ή στην οδοντική επιφάνεια, ενισχύει τη βιο - διαθεσιμότητα των ιόντων στο άμεσο περιβάλλον της βλάβης, παράγοντας σημαντικά την υπο - επιφανειακή πρόσληψη αλάτων.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κλινική διαχείριση των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών σύμφωνα με τη σύγχρονη αντίληψη της ελάχιστης παρέμβασης, έχει κατευθύνει την έρευνα μεταξύ άλλων προς την ανάπτυξη εφαρμογών που στοχεύουν στην ενίσχυση του φυσικού μηχανισμού της επαναλάτωσης των βλαβών. Το

**Λέξεις ευρετηρίου:** Υπο - επιφανειακή τερηδονική βλάβη, επαναλάτωση, ενασβεστιωτικά συστήματα ασβεστίου - φωσφόρου, φωσφοπεπίδιο καζεΐνης - άμορφο φωσφορικό ασβέστιο, φθόριο.

1 Διδάκτωρ Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ,  
Επιστημονική Συνεργάτης Οδ/κής Σχολής ΕΚΠΑ  
2 Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Οδοντιατρική Σχολή, Εργαστήριο Προληπτικής  
και Κοινωνικής Οδοντιατρικής.

Τμήμα της εργασίας παρουσιάστηκε ως εισήγηση  
στο 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο,  
Αλεξανδρούπολη 2012.

## Βιβλιογραφική ανασκόπηση

φθόριο θεωρείται ως ο κύριος παράγοντας που έχει βρεθεί ότι ενισχύει και επιταχύνει την πρόσληψη αλάτων από τις αρχόμενες τερηδονικές βλάβες και υπό προϋποθέσεις συμβάλει στην αναχαίτιση ή στην αναστροφή τους. Ωστόσο, σε πολλά άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού τερηδονικού κινδύνου, όπως είναι για παράδειγμα οι ξηροστομικοί και οι ορθοδοντικοί ασθενείς, η τερηδονοστατική δράση του φθορίου ενδεχομένως δεν επαρκεί για την αναχαίτιση των τερηδονικών βλαβών που αναπτύσσονται. Επιπρόσθετα, η αυξανόμενη επαγρύπνηση για την αποφυγή πρόκλησης οδοντικής φθορίας στα παιδιά προσχολικής ηλικίας έχει υπαγορεύσει τη μειωμένη έκθεση των ηλικιών αυτών στο φθόριο, με δυνητικά αρνητικές επιπτώσεις στην οδοντική υγεία των παιδιών που αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης τερηδονικών βλαβών. Συνεπώς προκύπτει η ανάγκη εξεύρεσης νέων στρατηγικών, με στόχο την αποτελεσματικότερη προαγωγή της πρόσληψης αλάτων από τη μερικώς αφαλατωμένη αδαμαντίνη.

Όπως είναι γνωστό, η κινητική της επαναλάτωσης των τερηδονικών βλαβών εξαρτάται κυρίως από τη βιο - διαθεσιμότητα του ασβεστίου στο άμεσο περιβάλλον των βλαβών<sup>1</sup>. Για το λόγο αυτό τα τελευταία χρόνια παρατηρείται έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης νέων τεχνολογιών, βασική επιδίωξη των οποίων αποτελεί η ενίσχυση των βιο - διαθέσιμων ποσοτήτων ασβεστίου και φωσφό-

ρου στα κενά μεταξύ των μερικώς αφαλατωμένων κρυστάλλων απατίτη και επομένως στην προαγωγή του μηχανισμού της επαναλάτωσης των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παράθεση των πλέον πρόσφατων ερευνητικών στοιχείων που αφορούν στην αποτελεσματικότητα της δράσης των κύριων διαθέσιμων ενανθεσιωτικών συστημάτων ασβεστίου - φωσφόρου, τόσο μεμονωμένα όσο και σε συνδυασμό με το φθόριο, στην ενίσχυση της φυσικής διαδικασίας της επούλωσης των αρχόμενων τερηδόνων.

## ΑΦΑΛΑΤΩΣΗ – ΕΠΑΝΑΛΑΤΩΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΕΡΗΔΟΝΑΣ

### • Αφαλάτωση των σκληρών οδοντικών ιστών

Η οδοντική τερηδόνα αποτελεί εντοπισμένη καταστροφή οδοντικής ουσίας, η οποία προκαλείται εξαιτίας της προσβολής των σκληρών οδοντικών ιστών από οξέα που παράγονται από τα τερηδονογόνα μικρόβια του βιο – υμενίου, αποτελώντας παρα – προϊόντα του καταβολισμού ζυμώσιμων υδατανθράκων που προσλαμβάνονται με τις τροφές<sup>2</sup>. Η ανάπτυξη της τερηδονικής βλάβης προκύπτει ως αποτέλεσμα μίας δυναμικής φυσικοχημικής διαδικασίας που περιλαμβάνει περιοδικά επεισόδια αφαλάτωσης και επαναλάτωσης των σκληρών οδοντικών ιστών, τα οποία συνήθως εξελίσσονται κατά τη διάρκεια μηνών ή ετών, με χαρακτηριστικό το γεγονός ότι η αθροιστική επίδραση των περιόδων διάλυσης των αλάτων, υπερβαίνει την αντίστοιχη επίδραση των περιόδων όπου ευνοείται η πρόσληψη αλάτων<sup>3</sup>.

Όπως είναι γνωστό, εφόσον η χημική ισορροπία που φυσιολογικά αναπτύσσεται μεταξύ της επιφανειακής στοιβάδας των σκληρών οδοντικών ιστών και των υγρών του στόματος δεν διαταράσσεται, η μικροδομή των ιστών παραμένει αναλλοίωτη χημικώς και μορφολογικώς. Ωστόσο, εάν η ισορροπία διαταραχθεί και τα υγρά του στόματος καταστούν υποκορεσμένα ως προς τον βιολογικό απατίτη, τότε αρχίζουν να ενεργοποιούνται διαδικασίες αποδόμησης του απατίτη και παρατηρείται μετακίνηση αλάτων από τη στερεή προς την υγρή φάση (αφαλάτωση). Οι μεταβολές αυτές αρχικά συμβαίνουν σε μικροανατομικό επίπεδο και σταδιακά προχωρούν και σε κλινικό επίπεδο, οπότε η νόσος γίνεται αντιληπτή κλινικά. Το κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό της κλινικά εμφανούς αρχόμενης τερηδόνας, η οποία στην αδαμαντίνη γίνεται αντιληπτή ως «λευκή κηλίδα», είναι η ανάπτυξη μίας υπο - επιφανειακής βλάβης, με μία σχετικά άθικτη επιφανειακή ζώνη<sup>4</sup>. Εάν δεν αναχαιπιστεί, η βλάβη μπορεί να επεκταθεί στην οδοντίνη και τελικά να εξελιχθεί σε τερηδονική κοιλότητα.

### • Επαναλάτωση των σκληρών οδοντικών ιστών

Η αντίστροφη διαδικασία, δηλαδή η καθίζηση άλατος στην περιοχή της βλάβης (επαναλάτωση) αποτελεί σημαντικό φυσικό μηχανισμό επανόρθωσης των τερηδονικών βλαβών<sup>5</sup>. Επαναλάτωση συμβαίνει όταν τα στοματικά υγρά που περιβάλλουν τους μερικώς αφαλατωμένους κρυστάλλους

απατίτη καταστούν υπερκορεσμένα ως προς το άλας. Υπό τις συνθήκες αυτές, ιόντα ασβεστίου και φωσφόρου προσελκύονται επάνω στους μερικώς διαλυθέντες κρυστάλλους με αποτέλεσμα το σχηματισμό μίας λεπτής επικάλυψης από νέο απατίτη, λιγότερο διαλυτό στα οξέα συγκριτικά προς το αρχικό άλας το οποίο αντικατέστησε<sup>6</sup>. Από κλινική άποψη, η επαναλάτωση σχετίζεται με την επιβράδυνση της ανάπτυξης, την αναχαίτιση ή την επούλωση των κλινικά διαγνωσμένων αρχικών βλαβών<sup>5,7</sup>. Στην αδαμαντίνη, η επαναλάτωση μπορεί να παρατηρηθεί κλινικά ως μετατροπή μίας αδρής, με μορφή «κιμωλίας» επιφάνειας (ενεργός τερηδόνα) σε λεία, σιληπνή μορφή (ανεργός τερηδόνα), ή ακόμη και ως εξαφάνιση της λευκής κηλίδας. Γενικά, φαίνεται ότι η επαναλάτωση μπορεί να επηρεάζεται από το στάδιο που βρίσκεται η τερηδονική βλάβη. Οι αβαθείς βλάβες π.χ., μπορούν να επαναλατωθούν στο στοματικό περιβάλλον σχεδόν πλήρως και ορισμένες από αυτές είναι δυνατό να μετατραπούν σε «άνοσες στην τερηδόνα»<sup>8</sup>. Αντιθέτως, οι βαθύτερες βλάβες είναι πάρα πολύ δύσκολο να επαναλατωθούν πλήρως. Υπάρχει σημαντικός αριθμός εργαστηριακών μελετών που πραγματοποιείται την επαναλάτωση των σκληρών οδοντικών ιστών, καθώς και πληθώρα μελετών που προσφέρουν κλινική απόδειξη της επαναλάτωσης και αναδεικνύουν τη σπουδαιότητα του φαινομένου αυτού στην πρόληψη της τερηδόνας.

Γενικώς, η βιο - διαθεσιμότητα του ασβεστίου θεωρείται ως ο σημαντικότερος παράγοντας από τον οποίο εξαρτάται ο ρυθμός της επαναλάτωσης των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών<sup>9</sup>. Το σάλιο διαθέτει επαρκώς τεκμηριωμένη δυναμική επαναλάτωσης των αρχόμενων βλαβών, ωστόσο η αντίδραση εξελίσσεται με αργό ρυθμό<sup>10</sup> και το άλας που καθιζάνει τείνει να συσσωρεύεται στην επιφάνεια, παρά στο εσωτερικό των βλαβών, εξαιτίας του χαμηλού βαθμού υπερκορεσμού του σάλιου ως προς τον απατίτη<sup>11</sup>. Αντικείμενο πρόσφατων μελετών αποτέλεσε η παρακολούθηση της κλινικής εξέλιξης λευκών κηλίδων που σχηματίστηκαν παρουσία ακίνητων ορθοδοντικών μηχανισμών μετά από την αφαίρεσή τους και παρατηρήθηκε ότι μετά από την παρέλευση δύο ετών, η πλειοψηφία των βλαβών δεν εμφάνιζε αισθητή μεταβολή ως προς την κλινική εικόνα<sup>12,13</sup>. Εξάλλου, η ενδεχόμενη υποχώρηση με την πάροδο του χρόνου των λευκών δυσχρωμικών αλλοιώσεων της αδαμαντίνης, αποδίδεται πρωτίστως σε σταδιακή μηχανική αποτριβή των οδοντικών επιφανειών<sup>14</sup>. Οι ως άνω παρατηρήσεις καταδεικνύουν την αναγκαιότητα ανάπτυξης και εφαρμογής τεχνολογιών με στόχο την ενίσχυση του φυσικού μηχανισμού της επανόρθωσης των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών.

## ΦΘΟΡΙΟ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΛΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΣΚΛΗΡΩΝ ΟΔΟΝΤΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

Το φθόριο αποτελεί έως σήμερα το βασικό μέσο για τη διαχείριση των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών<sup>10</sup> και η θετική συμβολή των τοπικών εφαρμογών φθορίου στην αναχαίτιση αρχόμενων βλαβών τόσο της μύλης<sup>15,16</sup> όσο και της

ρίζας<sup>17</sup> είναι κλινικά τεκμηριωμένη. Ο ακριβής μηχανισμός της τερηδονοστατικής δράσης του φθορίου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ωστόσο, με βάση τα συμπεράσματα μεγάλου αριθμού μελετών αποδίδεται κυρίως στην παρεμπόδιση της αφαλάτωσης και στην ενίσχυση της επαναλάτωσης στην επιφάνεια των κρυστάλλων των σκληρών οδοντικών ιστών<sup>18</sup>. Η προσθήκη φθορίου στο στοματικό περιβάλλον επιταχύνει την επαναλάτωση, ενώ η ταυτόχρονη ενσωμάτωσή του στην οδοντική επιφάνεια όπου καθιζάνει με τη μορφή φθοριο – απατίτη ή φθοριο – υδροξυ – απατίτη, καθιστά τους κρυστάλλους λιγότερο διαλυτούς στα οξέα που προκαλούν τερηδόνα, ακόμη σε σχέση με τον παρακείμενο υγιή οδοντικό ιστό<sup>19</sup>.

Παρά ταύτα, τόσο η συγκράτηση του φθορίου από την οδοντική μικροβιακή πλάκα όσο και η ικανότητά του να προάγει την επαναλάτωση φαίνεται ότι εξαρτώνται από τη βιο – διαθεσιμότητα σε ασβέστιο και φώσφορο η οποία μπορεί να είναι χαμηλή, όπως για παράδειγμα συμβαίνει σε περιβάλλον ξηροστομίας<sup>9</sup>. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι η τοπική εφαρμογή φθορίου και ιδιαίτερος σε υψηλές συγκεντρώσεις, προάγει την καθίζηση αλάτων κυρίως στην επιφάνεια των βλαβών<sup>20</sup>. Εντούτοις, σε μία *in vitro* μελέτη η εφαρμογή κατάλληλων συγκεντρώσεων ασβεστίου, φωσφόρου και φθορίου κατέστησε εφικτή την επαναλάτωση κτεταμένων τεχνητών τερηδονικών βλαβών που είχαν προσβάλλει την οδοντίνη<sup>21,22</sup>, γεγονός που αναδεικνύει τις σημαντικές τερηδονοστατικές δυνατότητες που προσφέρει η ενίσχυση της βιο – διαθεσιμότητας του ασβεστίου και του φωσφόρου που υπάρχουν φυσικά στη στοματική κοιλότητα, με τεχνητά συστήματα<sup>10</sup>.

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΝΑΣΒΕΣΤΙΩΣΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ - ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Σημαντικός αριθμός εργαστηριακών μελετών έχει διερευνήσει τη δυνατότητα επαναλάτωσης τεχνητών τερηδονικών βλαβών μέσω της εφαρμογής πειραματικών διαλυμάτων ενασβεστίωσης που περιέχουν ασβέστιο και φώσφορο σε χαμηλές συγκεντρώσεις<sup>23</sup>. Ωστόσο στην κλινική πράξη, η εφαρμογή παρόμοιων συστημάτων πιθανώς δεν επιτυγχάνει αποτελεσματική προώθηση επαρκών ποσοτήτων ασβεστίου και φωσφόρου στο άμεσο περιβάλλον της τερηδονικής βλάβης, ώστε να ενισχυθεί η υπο – επιφανειακή επαναλάτωση<sup>10</sup>. Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί διάφορα προϊόντα που περιέχουν ενασβεστωτικά συστήματα ασβεστίου – φωσφόρου, ο σχεδιασμός των οποίων στοχεύει στην επίτευξη αποτελεσματικής μεταφοράς και προώθησης των παραπάνω ιόντων σε βιο – διαθέσιμη μορφή, στα κενά μεταξύ των μερικώς αφαλατωμένων κρυστάλλων απατίτη. Τα προϊόντα αυτά περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου και περιλαμβάνουν α) κρυσταλλικά συστήματα ασβεστίου – φωσφόρου, β) άμορφο φωσφορικό ασβέστιο και γ) σταθεροποιημένο άμορφο φωσφορικό ασβέστιο<sup>9</sup>.

## ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ - ΦΩΣΦΟΡΟΥ

Όπως είναι γνωστό, στη φύση το φωσφορικό ασβέστιο μπορεί να βρίσκεται υπό πολλές διαφορετικές κρυσταλλικές μορφές. Οι μορφές αυτές είναι γενικά δυσδιάλυτες στο σάλιο, καθώς το τελευταίο, στις φυσιολογικές τιμές pH της στοματικής κοιλότητας φαίνεται ότι είναι (υπερ)κορεσμένο ως προς τα άλατα του φωσφορικού ασβεστίου<sup>24</sup>. Επιπρόσθετα, η παρουσία του φθορίου στο στοματικό περιβάλλον ελαττώνει ακόμη περισσότερο τη διαλυτότητα των διαφόρων μορφών κρυσταλλικού φωσφορικού ασβεστίου<sup>10</sup>. Η χαμηλή διαλυτότητα στο σάλιο ενδεχομένως περιορίζει την αποτελεσματικότητα των προϊόντων που περιέχουν κρυσταλλικό φωσφορικό ασβέστιο στην επαναλάτωση των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών, καθώς οι σχετικές τεχνολογίες βασίζονται στην απελευθέρωση των κρυστάλλων από το προϊόν μετά την επαφή με το σάλιο και κατόπιν στη διάλυσή τους και στη διάχυση ικανών ποσοτήτων ασβεστίου και φωσφόρου στις υπο – επιφανειακές περιοχές των βλαβών<sup>10</sup>.

- **Δι – ένυδρο όξινο φωσφορικό δι – ασβέστιο (DCPD, βρουξίτης)**

Ο συνδυασμός μονοφθοριοφωσφορικού νατρίου (ως πηγής φθορίου) και δι – ένυδρου όξινου φωσφορικού δι – ασβεστίου (ως αποτριπτικού παράγοντα) ως συστατικών μίας οδοντόκρεμας μπορεί να αυξήσει τον υπερκορεσμό του σάλιου και της οδοντικής μικροβιακής πλάκας ως προς τον φθοριο – απατίτη και επομένως το προϊόν να παρουσιάζει ενισχυμένη τερηδονοστατική δράση<sup>25</sup>. Η χρησιμοποίηση μίας οδοντόκρεμας που περιείχε το σύστημα MFP/DCPD και απέδιδε 1000ppm F, ενίσχυσε την επανάκτηση της σκληρότητας τεχνητών βλαβών αδαμαντίνης σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό, συγκριτικά προς ένα αντίστοιχο προϊόν που περιείχε διοξείδιο του πυριτίου ως αποτριπτικό παράγοντα, *in situ*<sup>26</sup>. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των επιπέδων ελεύθερου ασβεστίου στο υγρό του μικροβιακού βιο – ύμενιου για διάστημα 12 ωρών μετά από την εφαρμογή μίας φθοριούχου οδοντόκρεμας που περιείχε DCPD ως αποτριπτικό παράγοντα, συγκριτικά προς ένα αντίστοιχο προϊόν που περιείχε αποτριπτικό παράγοντα με βάση το πυρίτιο<sup>27</sup>.

- **Δραστικοποιημένο β-φωσφορικό τριασβέστιο**

Σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται η εφαρμογή ενός συστήματος μηχανοχημικά δραστικοποιημένου β-φωσφορικού τριασβεστίου (fTCP, f: functionalized) το οποίο υποστηρίζεται ότι ως συστατικό διαφόρων φθοριούχων προϊόντων, ενισχύει σημαντικά την πρόσληψη του φθορίου από την αδαμαντίνη και προάγει την επαναλάτωση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης<sup>28</sup>. Η επικάλυψη των κρυστάλλων β-TCP με διάφορα επιφανειοδραστικά μόρια καθιστά τον παράγοντα συμβατό με τα συστήματα φθορίου που περιέχονται στα συνήθη προϊόντα στοματικής υγιεινής, καθώς παρεμποδίζεται η πρόωρη επαφή του φθορίου με το ασβέστιο και ο συνακόλουθος σχη-

ματισμός φθοριούχου ασβεστίου, προτού έρθει σε επαφή το σύστημα με την οδοντική επιφάνεια<sup>28</sup>.

Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη δραστηριοποιημένου με λαουρυλοθειικό νάτριο (sodium lauryl sulphate) β-TCP σε φθοριούχες οδοντόκρεμες και στοματικά διαλύματα, ενίσχυσε σημαντικά την πρόσληψη του φθορίου και την επανάκτηση της επιφανειακής και υπο-επιφανειακής σκληρότητας αρχόμενων βλαβών αδαμαντίνης συγκριτικά προς αντίστοιχα προϊόντα που περιείχαν μόνο φθόριο<sup>29-32</sup>. Επιπρόσθετα, in situ μελέτες κατέδειξαν σημαντική ενίσχυση της επαναλάτωσης λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης κατόπιν εφαρμογής οδοντοκρεμών που περιείχαν συνδυασμό δραστηριοποιημένου με λαουρυλοθειικό νάτριο β-TCP και φθορίου, συγκριτικά προς αντίστοιχα σκευάσματα που περιείχαν μόνο φθόριο<sup>33,34</sup>. Όπως παρατηρήθηκε, μία οδοντόκρεμα που περιείχε 500ppm φθορίου και τον παράγοντα, εμφάνισε ισοδύναμη αποτελεσματικότητα συγκριτικά προς ένα αντίστοιχο προϊόν που περιείχε 1100ppm φθορίου<sup>34</sup>. Παρά ταύτα, η κλινική αντιπερηνδογόνος αποτελεσματικότητα του παράγοντα αυτού, δεν έχει ακόμη διερευνηθεί.

- **Βιο – ενεργή φωσφοπυριπική ύαλος ασβεστίου – νατρίου**

Στην κατηγορία των κρυσταλλικών συστημάτων ασβεστίου - φωσφόρου μπορεί να ενταχθεί και μία σύσταση βιο -δραστικής φωσφοπυριπικής ύαλος ασβεστίου – νατρίου (45% SiO<sub>2</sub> – 24,5% Na<sub>2</sub>O – 24,5% CaO – 6% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), η οποία, ερχόμενη σε επαφή με τα βιολογικά υγρά, όπως είναι το σάλιο, απελευθερώνει ιόντα νατρίου, ασβεστίου, φωσφόρου και πυριτίου από το δομικό πλέγμα του συστήματος. Στη συνέχεια, ενεργοποιείται μία αλληλουχία χημικών αντιδράσεων με τελικό προϊόν ένα επιφανειακό επίστρωμα υδροξυ - καρβονικού απατίτη, ο οποίος υποστηρίζεται ότι από άποψη δομής και χημικής σύστασης είναι παρόμοιος προς τον βιολογικό απατίτη<sup>35</sup>. Η σύσταση αυτή έχει μελετηθεί για την ικανότητά της να προάγει μηχανισμούς οστεογένεσης<sup>36</sup> και έχει χρησιμοποιηθεί για την προώθηση της αναγέννησης του φατνιακού οστού και την ανάκτηση της επιθηλιακής πρόσφυσης<sup>37</sup>. Το σύστημα που έχει αναπτυχθεί για οδοντιατρικές εφαρμογές (Novamin™), ως συστατικό μίας οδοντόκρεμας ή μίας πάστας προφύλαξης, φαίνεται ότι είναι κλινικά αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων υπεραισθησίας της οδοντίνης, πιθανώς λόγω της απόφραξης των στομιών των εκτεθειμένων οδοντινοσωληναρίων από τον υδροξυ – καρβονικό – απατίτη που σχηματίζεται όταν το υλικό έρθει σε επαφή με το σάλιο<sup>38,39</sup>. Επιπρόσθετα, όπως υποστηρίζεται από τους κατασκευαστές, το σύστημα Novamin™ μπορεί να ενισχύσει την επαναλάτωση πειραματικών αρχόμενων τερηδονικών βλαβών της ρίζας<sup>35</sup>. Παρά ταύτα, δεν υφίστανται αντίστοιχες κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν την αντιπερηνδογόνου δράση του παράγοντα αυτού.

## ΑΜΟΡΦΟ ΦΩΣΦΟΡΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Η τεχνολογία του άμορφου φωσφορικού ασβεστίου (ACP) χαρακτηρίζεται ως ένα μη σταθεροποιημένο σύστημα, όπου το ασβέστιο και ο φώσφορος διατηρούνται ξεχωριστά με τη μορφή αλάτων, πχ θειϊκού ασβεστίου και φωσφορικού καλίου ή αμμωνίου αντίστοιχα και αναμειγνύονται αμέσως πριν από την είσοδο στη στοματική κοιλότητα<sup>10</sup>. Εναλλακτικά, είναι δυνατό να παρασκευαστεί μονοφασικό σύστημα ACP το οποίο διατηρείται σε συσκευασία που περιέχει ελάχιστη ποσότητα νερού, ώστε να αποφευχθεί ο μετασχηματισμός του σε απατίτη<sup>40</sup>. Η ανάμειξη των αλάτων με το σάλιο προκαλεί την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου και στη συνέχεια την καθίζηση άμορφου φωσφορικού ασβεστίου ή παρουσία φθορίου, άμορφου φωσφορικού φθοριούχου ασβεστίου (ACFP). Στο φυσιολογικό περιβάλλον της στοματικής κοιλότητας τα άλατα αυτά είναι εξαιρετικά ασταθή και για το λόγο αυτό μετασχηματίζονται γρήγορα σε περισσότερο σταθερές θερμοδυναμικά μορφές αλάτων φωσφορικού ασβεστίου, πχ σε κρυσταλλικό υδροξυαπατίτη ή σε φθοριο – υδροξυ – απατίτη οι οποίες καθιζάνουν στην οδοντική επιφάνεια<sup>10</sup>.

Σε μία κλινική μελέτη, μία φθοριούχος (1100ppm F, ως NaF) οδοντόκρεμα που περιείχε ένα διφασικό σύστημα ACP (Enamelon™), εμφάνισε υπεροχή όσον αφορά στη μείωση της επίπτωσης τερηδόνας ρίζας σε ογκολογικούς ασθενείς υψηλού τερηδονικού κινδύνου, συγκριτικά προς μία κοινή φθοριούχο (1100ppm F, ως NaF) οδοντόκρεμα<sup>41</sup>. Εντούτοις, όσον αφορά στην πρόληψη της τερηδόνας της μύλης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο παρεμβάσεων<sup>41</sup>. Επιπρόσθετα, σε μία in situ μελέτη, η εφαρμογή ενός συστήματος που αποτελείται από δύο διαλύματα, το πρώτο εκ των οποίων περιείχε ένα άλας ασβεστίου και το δεύτερο ένα άλας φωσφόρου και 228ppm F (ως Na<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>) που αναμειγνύονταν σε ένα διάλυμα αμέσως πριν από την ενδοστοματική χρήση, εμφάνισε σημαντική υπεροχή ως προς την εφαρμογή ενός στοματικού διαλύματος που περιείχε 250ppm F (ως NaF) και παρόμοια αποτελεσματικότητα συγκριτικά προς την εφαρμογή ενός στοματικού διαλύματος που περιείχε 1000ppm F (ως NaF), στην ενίσχυση της υπο – επιφανειακής επαναλάτωσης τεχνητών βλαβών αδαμαντίνης<sup>42</sup>.

Παρά ταύτα, ο μηχανισμός δράσης της τεχνολογίας αυτής, επειδή περιλαμβάνει την ταχεία καθίζηση κρυσταλλικού φωσφορικού ασβεστίου στις οδοντικές επιφάνειες, μακροπρόθεσμα είναι πιθανό να οδηγήσει στο σχηματισμό τρυγικών εναποθέσεων. Επιπρόσθετα, ο ταχύς μετασχηματισμός του άμορφου φωσφορικού ασβεστίου σε φθοριο – υδροξυ – απατίτη παρουσία φθορίου έχει ως αποτέλεσμα τη σταθερή δέσμευση του φθορίου στην επιφάνεια της βλάβης και η επακόλουθη ελάττωση της βιο – διαθεσιμότητάς του ενδεχομένως δυσχεραίνει την υπο – επιφανειακή επαναλάτωση κατά τη διάρκεια μίας τερηδονογόνου προσβολής. Βέβαια, η αντιπερηνδογόνος υπεροχή του συστήματος που έχει παρα-

τηρηθεί σε ορισμένες μελέτες, είναι πιθανό να οφείλεται στο ενδεχόμενο μία ποσότητα από το σχηματιζόμενο ACP/ACFP να σταθεροποιείται από φωσφοπρωτεΐνες του σάλιου και του μικροβιακού βιοϋμενίου και ακολούθως να ενισχύεται βιο – διαθεσιμότητα του ασβεστίου, του φωσφόρου και του φθορίου στην περιοχή της τερηδονικής βλάβης<sup>10</sup>.

## ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΑΜΟΡΦΟ ΦΩΣΦΟΡΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

### • Μηχανισμός δράσης

Η τεχνολογία αυτή αποτελεί ένα βιο – μμηκτικό σύστημα επαναλάτωσης, το οποίο αναπαριστά τεχνητά την ιδιότητα της καζεΐνης του γάλακτος, των πλούσιων σε προλίνη φωσφοπρωτεϊνών και της σταθερίνης του σάλιου να σταθεροποιούν ιόντα ασβεστίου και φωσφόρου σε ορισμένες συνθήκες. Ειδικότερα, η ανάπτυξη του συστήματος αυτού βασίστηκε στην ικανότητα τεσσάρων φωσφοπεπτιδίων της βόειας καζεΐνης (CPP) που περιέχουν την αλληλουχία -Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-, να σταθεροποιούν υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου σε μετασταθί διαλύματα υπερκορεσμένα ως προς τα κύρια άλατα του φωσφορικού ασβεστίου, σε ένα εύρος όξινου και βασικού pH. Η σταθεροποίηση των ως άνω ιόντων επιτυγχάνεται μέσω ασθενών ηλεκτροστατικών ελκτικών δυνάμεων που αναπτύσσονται μεταξύ  $Ca^{++}$  που εντοπίζονται στην επιφάνεια νανο – συσσωματωμάτων (clusters) ACP και αρνητικά φορτισμένων ομάδων των φωσφοπεπτιδίων (κυρίως της φωσφοσερίνης), αναστέλλοντας την αύξηση του μεγέθους των clusters στο κρίσιμο επίπεδο για τη δημιουργία πυρήνων κρυστάλλωσης<sup>43</sup>. Όπως έχει αποδειχθεί, το CPP μπορεί να σταθεροποιεί ιόντα ασβεστίου και φωσφόρου και παρουσία φθορίου<sup>44</sup>.

Η τεχνολογία που έχει αναπτυχθεί αποτελείται από ουδέτερα νανο – συμπλέγματα φωσφοπεπτιδίου της καζεΐνης – σταθεροποιημένου άμορφου φωσφορικού ασβεστίου (CPP-ACP) ή φωσφοπεπτιδίου της καζεΐνης – σταθεροποιημένου άμορφου φωσφορικού φθοριούχου ασβεστίου (CPP-ACFP), τα οποία αναστέλλουν την αυτόματη επιφανειακή καθίζηση και τον μετασχηματισμό των άμορφων αλάτων σε κρυσταλλικές μορφές φωσφορικού ασβεστίου. Επομένως τα συμπλέγματα διαθέτουν αντι – τρυγική δράση και επιπλέον μπορούν να ρυθμίζουν τη βιο – διαθεσιμότητα του ασβεστίου, του φωσφόρου και του φθορίου μέσω της ανταπόκρισης του υλικού στις μεταβολές του ενδοσοματικού pH. Ειδικότερα, κατά την πώση του pH τα ως άνω ιόντα αποδεσμεύονται ενισχύοντας τη ρυθμιστική ικανότητα του σάλιου και την επαναλάτωση, ενώ κατά την άνοδο του pH επανασταθεροποιούνται μέσω του μορίου CPP<sup>10</sup>. Παράλληλα έχει παρατηρηθεί ότι η πρόσδεση του συμπλέγματος CPP-ACP στην οδοντική επιφάνεια και στην υπερουλική μικροβιακή πλάκα<sup>45,46</sup> αναστέλλει την προσκόλληση των *S. mutans* στο σιαλογενές υμένιο in vitro<sup>47</sup> και η ως άνω μεταβολή των οικολογικών χαρακτηριστικών της πλάκας σε συνδυασμό με την ενίσχυση του μηχανισμού της επαναλάτωσης των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών, πι-

θανώς ελαττώνει την τερηδονογόνο ικανότητα της πλάκας<sup>10</sup>.

Η ενίσχυση του μηχανισμού της επαναλάτωσης που προκύπτει από τη δράση των νανο – συμπλεγμάτων CPP-ACP/ CPP-ACFP, έχει παρατηρηθεί τόσο σε υπο – επιφανειακό επίπεδο, στο εσωτερικό των βλαβών, όσο και στην επιφάνειά τους<sup>10</sup>. Αρχικά φαίνεται ότι τα διαλυτά στο σάλιο συμπλέγματα CPP-ACP/ CPP-ACFP διαχέονται προς την υπερουλική πλάκα και στη συνέχεια μπορούν να εισέλθουν ακέραια μέσω της πορώδους επιφάνειας της βλάβης και να απελευθερώσουν ιόντα ασβεστίου, φωσφόρου (και φθορίου) στο εσωτερικό της<sup>48</sup>. Η παρουσία του μορίου CPP στο εσωτερικό μίας επαναλατωμένης υπο-επιφανειακής βλάβης της αδαμαντίνης που αποκαλύφθηκε με την εφαρμογή ανοσοϊστοχημικών μεθόδων, προσφέρει επιβεβαίωση στην παραπάνω θεωρία<sup>10</sup>. Εναλλακτικά, τα συμπλέγματα CPP-ACP/ CPP-ACFP μπορούν να αποδεσμεύσουν τα αντίστοιχα ιόντα στο υγρό της πλάκας, μέσω του οποίου αυτά κατόπιν διαχέονται προς τις εσωτερικές στοιβάδες της βλάβης<sup>48</sup>. Τα ιόντα κινούνται με όχημα την ουδέτερη χημική ένωση  $CaHPO_4^0$  (και αντιστοίχως παρουσία φθορίου τις χημικές ενώσεις  $CaHFPO_4^0$  και  $HF^0$ ) οι οποίες δίστανται κατά την πορεία προς το εσωτερικό της βλάβης και τα ιόντα που αποδεσμεύονται καθιζάνουν υπό τη μορφή κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου (συμβατών με υδροξυαπατίτη ή με φθοριο – υδροξυ – απατίτη) στα κενά που έχουν δημιουργηθεί μεταξύ των μερικώς αφαλατωμένων κρυστάλλων απατίτη<sup>9</sup>. Όπως υποστηρίζεται, η προσκόλληση του μορίου CPP στους κρυστάλλους απατίτη στην επιφάνεια της βλάβης, επιτρέπει να συντηρούνται υψηλές διαφορές συγκέντρωσης ασβεστίου και φωσφόρου μεταξύ του εξωτερικού περιβάλλοντος και του εσωτερικού της βλάβης και ως αποτέλεσμα τα ιόντα έχουν την τάση να διαχέονται προς τις βαθύτερες περιοχές της. Επομένως ενισχύεται η υπο – επιφανειακή επαναλάτωση, παρά η επιφανειακή καθίζηση απατίτη<sup>48</sup>. Πρόσφατες μελέτες με τη χρησιμοποίηση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου διέλευσης (TEM) κατέδειξαν επανόρθωση των ατελειών μερικώς αφαλατωμένων κρυστάλλων αδαμαντίνης εντοπιζόμενων σε υπο – επιφανειακές περιοχές των βλαβών, μετά από εφαρμογή του παράγοντα CPP-ACP<sup>10</sup>.

Η υπο - επιφανειακή επαναλάτωση ενισχύει τη σκληρότητα και βελτιώνει την αισθητική εικόνα της βλάβης<sup>44</sup> και επιπρόσθετα ο απατίτης που σχηματίζεται είναι περισσότερο ανθεκτικός σε μελλοντική τερηδονογόνο προσβολή συγκριτικά προς τον βιολογικό απατίτη που αντικατέστησε<sup>49</sup>. Ωστόσο, η τερηδονοστατική αποτελεσματικότητα του παράγοντα αφορά κυρίως ενεργές λευκές κηλίδες της αδαμαντίνης, καθώς οι ανενεργές βλάβες<sup>50</sup>, πιθανώς λόγω μειωμένης επιφανειακής διαπερατότητας, παρεμποδίζουν την πρόσβαση των ιόντων που απαιτούνται για την επαναλάτωση στο εσωτερικό τους<sup>10</sup>.

Όπως υποστηρίζεται βάσει των αποτελεσμάτων ενός σημαντικού αριθμού μελετών, το σύστημα CPP-ACP ελαττώνει την τερηδονογόνο δραστηριότητα στα πειραματόζωα και επίσης παρεμποδίζει την αφαλάτωση και ενισχύει την υπο - επιφανειακή επαναλάτωση της αδαμαντίνης in vitro και

Ερευντές/ έτος μελέτης	Διάρκεια/αριθμός συμμετεχόντων/ σχεδιασμός	Ηλικία (έτη)	Ομάδα κλινικής παρέμβασης [Π]	Ομάδα(ες) ελέγχου [E]	Μέθοδος αξιολόγησης	Αποτελέσματα ( $\leftarrow \rightarrow$ ), ( $>$ ), ( $<$ ) <sup>2</sup>
Rao και συν 2009	24 μήνες/150/ τριπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη	12-15	2%* CPP (οδοντόκρεμα)	(+) control (E <sub>+</sub> ): 1190ppm F (οδοντόκρεμα) (-) control (E <sub>-</sub> ): οδοντόκρεμα χωρίς F	κλινική εξέταση (DS)	$\Pi \leftarrow \rightarrow E_+ > E_-$ (επίπτωση τερηδόνας, % ποσοστό ατόμων που δεν ανέπτυξαν νέες βλάβες)
Οπές και σχισμές μονίμων οπισθίων δοντιών						
Altenburger και συν 2010	21 ημέρες/32/ μονή τυφλή, τυχαιοποιημένη	22-31	10%* CPP-ACP (πάστα)	οδοντόκρεμα 1450ppm F	φθορισμός ακτίνων laser (DIAGNOdent)/ κλινική εξέταση	$\Pi > E$ (απόλεια φθορισμού)/ $\Pi \leftarrow \rightarrow E$ (βελτίωση κλινικής εικόνας)
Όμορες επιφάνειες μονίμων οπισθίων δοντιών						
Morgan και συν 2008	24 μήνες/2720/ διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη	11,5- 13,5	3%* CPP-ACP (τσίκλα)	τσίκλα χωρίς CPP-ACP οδοντόκρεμα 1000ppm F	ψηφιακή ακτινογραφία μετά περυγίου	$\Pi > E$ (μείωση του σχετικού κινδύνου εξέλιξης των όμορων τερηδόνων)

\* κ.β, <sup>1</sup>δεν διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, <sup>2</sup>στατιστικά σημαντική διαφορά (υπεροχή).

**Πίνακας 1.** Κλινικές μελέτες που αφορούν στην επίδραση του συστήματος CPP-ACP στην πρόληψη της ανάπτυξης και στην αναχαίτιση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που δεν σχετίζονται με την ορθοδοντική θεραπεία.

in situ<sup>47</sup>. Παράλληλα, τα αποτελέσματα ενός αρκετά μεγάλου αριθμού κλινικών μελετών [Πίνακες 1,2,3] υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του συστήματος CPP-ACP στην πρόληψη της ανάπτυξης και στην αναχαίτιση αρχόμενων τερηδονικών βλαβών της αδαμαντίνης<sup>48</sup>.

#### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΕ ΑΡΧΟΜΕΝΕΣ ΤΕΡΗΔΟΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΔΕΝ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ [ΠΙΝΑΚΑΣ 1]

Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας τριών εβδομάδων παρατηρήθηκε ότι, η επιπρόσθετη του βουρτσίσματος με φθοριούχο οδοντόκρεμα (1450ppm F) καθημερινή εφαρμογή μίας πάστας που περιείχε 10% CPP-ACP ελάττωσε σε σημαντικό βαθμό το φθορισμό αρχόμενων τερηδόων οπών και σχισμών σύμφωνα με τις μετρήσεις μίας συσκευής DIAGNOdent, ενώ αντιθέτως, η χρησιμοποίηση μόνο της οδοντόκρεμας δεν προκάλεσε σημαντική μεταβολή του φθορισμού<sup>51</sup>.

Σε μία κλινική μελέτη σε παιδιά που κατοικούσαν σε περιοχή με τεχνητά φθοριωμένο πόσιμο νερό που διήρκεσε δύο έτη προέκυψε ότι, η μάσηση τσίχλας χωρίς ζάχαρη που περιείχε 54mg CPP-ACP τρεις φορές την ημέρα επί δέκα λεπτά κάθε φορά, μείωσε κατά 18% το σχετικό κίνδυνο εξέλιξης και αύξησε κατά 53% τη σχετική πιθανότητα αναστροφής τερηδονικών βλαβών στις όμορες επιφάνειες οπισθίων μονίμων δοντιών, συγκριτικά προς τη μάσηση ενός ανάλογου προϊόντος που δεν περιείχε τον υπό εξέταση παράγοντα (placebo)<sup>52</sup>. Επομένως, φαίνεται ότι η εφαρμογή του συστήματος CPP-ACP ως συστατικού πάστας ή τσίχλας χωρίς ζάχαρη ενισχύει την αντιτερηδονογόνο δράση του φθορίου, καθώς τα υπό εξέταση προϊόντα χρησιμοποιήθηκαν παράλληλα με τα συνήθη φθοριούχα μέσα στοματικής υγιεινής.

Επιπρόσθετα, σε μία κλινική μελέτη σε άτομα υψηλού τερηδονικού κινδύνου που διήρκεσε δύο έτη, το καθημερινό βούρτσισμα των δοντιών με μία οδοντόκρεμα που περιείχε 2% CPP και ανθρα-

Ερευντές/ έτος μελέτης	Διάρκεια/αριθμός συμμετεχόντων/ σχεδιασμός	Ηλικία (έτη)	Ομάδα κλινικής παρέμβασης [Π]	Ομάδα(ες) ελέγχου [E]	Μέθοδος αξιολόγησης	Αποτελέσματα ( $\leftarrow$ → <sup>1</sup> ), ( $>$ → <sup>2</sup> )
Wang και συν 2012	6 μήνες/40/ μονή τυφλή	≤18 έτη	10%* CPP-ACP (πάστα)	οδοντόκρεμα χωρίς F	οδοντόκρεμα 1100ppm F	οπτική αξιολόγηση ψηφιακών φωτογραφιών (EDI)**  Π > E (μείωση του δείκτη)
Robertson και συν 2011	3 μήνες/50/ διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη	≥12 έτη	CPP-ACFP (πάστα) (10%* CPP-ACP + 900ppm F, ως NaF)	φθοριούχος οδοντόκρεμα	οδοντόκρεμα φθοριούχος οδοντόκρεμα CPP-ACFP	οπτική αξιολόγηση ψηφιακών φωτογραφιών (EDI)**/ κλινική εξέταση (ICDAS)  Π > E (μείωση του δείκτη)/ Π > E (βελτίωση κλινικής εικόνας)
Uysal και συν 2010	2 μήνες/21/ μονή τυφλή, τυχαιοποιημένη	13-17	10%* CPP-ACP (πάστα)	οδοντόκρεμα χωρίς F	(+) control (E <sub>+</sub> ):5%* NaF (zeλέ) & οδοντόκρεμα χωρίς F (-) control (E <sub>-</sub> ): οδοντόκρεμα χωρίς F	Π <→ E <sub>+</sub> > E <sub>-</sub> (σκληρότητα)
He και συν 2010	διάστημα που διήρ- κεσε η ορθοδοντική θεραπεία/75/ τυχαιοποιημένη	-	10%* CPP-ACP (πάστα)	φθοριούχος οδοντόκρεμα	(+) control (E <sub>+</sub> ): 0,9%* SiH <sub>2</sub> F <sub>2</sub> (βερνίκι) και φθοριούχος οδοντόκρεμα (-) control (E <sub>-</sub> ): φθοριούχος οδοντόκρεμα	Π <→ E <sub>+</sub> > E <sub>-</sub> (μείωση του δείκτη)

\* κ.β, \*\*EDI: enamel decalcification index (δείκτης απαβεστίωσης της αδαμαντίνης),

<sup>1</sup>δεν διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, <sup>2</sup>στατιστικά σημαντική διαφορά (υπεροχή).

**Πίνακας 2.** Κλινικές μελέτες που αφορούν στην επίδραση του συστήματος CPP-ACP/CPP-ACFP στην πρόληψη της ανάπτυξης και στην αναχαίτιση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που αναπτύσσονται γύρω από τα συγκολλημένα ορθοδοντικά αγκύλια, κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας.

κικό ασβέστιο ως αποτριπτικό παράγοντα εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα όσον αφορά στην πρόληψη της ανάπτυξης τερηδονικών βλαβών συγκριτικά προς το βούρτσισμα με μία οδοντόκρεμα που περιείχε 1190ppm F (ως SMFP). Στη μελέτη αυτή αναμενόταν ότι ο παράγοντας CPP/CaCO<sub>3</sub>, παρουσία φωσφόρου από το σάλιο θα σχημάτιζε αυτόματα CPP-ACP<sup>53</sup>.

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΕ ΑΡΧΟΜΕΝΕΣ ΤΕΡΗΔΟΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΝΤΑΙ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΣΥΓΚΟΛΛΟΥΜΕΝΑ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΑ ΑΓΚΥΛΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ [ΠΙΝΑΚΑΣ 2]**

Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας έξι μηνών παρατηρήθηκε ότι, η εφαρμογή μίας πάστας που περιείχε 10% CPP-ACP μετά το βραδινό βούρτσισμα των δοντιών με οδοντόκρεμα που δεν περιείχε φθόριο, συνέβαλε στην αναχαίτιση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που αναπτύχθηκαν γύρω από τα ορθοδοντικά αγκύλια, σε σημαντικό βαθμό<sup>54</sup>. Αντιθέτως, το βούρτσισμα δύο φορές την ημέρα με μία οδοντόκρεμα που περιείχε 1100ppm F, δεν μετέβαλε σημαντικά την κλινική εικόνα των βλαβών<sup>54</sup>.

Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας δύο μηνών, μία αρχική εφαρμογή μίας πάστας που περιείχε 10% CPP-ACP, εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα ως προς την επιβράδυνση της απώλειας της σκληρότητας της αδαμαντίνης στις περιοχές γύρω από τα ορθοδοντικά αγκύλια, συγκριτικά προς την αρχική εφαρμογή ενός zeλέ που περιείχε 5% NaF<sup>55</sup>. Σε μία παρόμοια κλινική μελέτη, η καθημερινή εφαρμογή μίας πάστας που περιείχε 10% CPP-ACP ήταν εξίσου αποτελεσματική όσον αφορά στην αναχαίτιση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που αναπτύχθηκαν γύρω από τα ορθοδοντικά αγκύλια, συγκριτικά προς την ανά τρίμηνο εφαρμογή ενός βερνικιού που περιείχε 0,9% διφθοροισιλάνης<sup>56</sup>. Παράλληλα, η επιπρόσθετη εφαρμογή των ως άνω προϊόντων ήταν περισσότερο αποτελεσματική όσον αφορά στην κλινική επούλωση των βλαβών της αδαμαντίνης, συγκριτικά προς τη χρησιμοποίηση μόνο φθοριούχου οδοντόκρεμας<sup>56</sup>.

Ερευνητές/ έτος μελέτης	Διάρκεια/αριθμός συμμετεχόντων/ σχεδιασμός	Ηλικία (έτη)	Ομάδα κλινικής παρέμβασης [Π]	Ομάδα(ες) ελέγχου [E]	Μέθοδος αξιολόγησης	Αποτελέσματα ( $\leftarrow$ → <sup>1</sup> ), ( $\rightarrow$ → <sup>2</sup> )
Bröchner και συν 2011	28 ημέρες/ 60(327 βλάβες)/ μονή τυφλή, τυχαιοποιημένη	13-18	10%* CPP-ACP (πά- στα)	οδοντόκρεμα 1100ppm F	φθορισμός ακτίνων ορατού φάσματος (QLF)/οπτική αξιολόγηση ψηφιακών φωτογραφιών	Π $\leftarrow$ → E (απώλεια φθορισμού)/ Π $\leftarrow$ → E (βελτίωση κλινικής εικόνας)
Beetens και συν 2010	3 μήνες/ 54(424 βλάβες)/ διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη	12-19	CPP-ACFP (πάστα) (10%* CPP-ACP + 900ppm F, ως NaF)	φθοριούχος οδοντόκρεμα περιέχει Ca	φθορισμός ακτίνων ορατού φάσματος (QLF)	Π $\leftarrow$ → E (απώλεια φθορισμού)
Bailey και συν 2009	3 μήνες/ 45(408 βλάβες)/ διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη	12-18	10%* CPP-ACP	οδοντόκρεμα 1000ppm F	κλινική εξέταση (ICDAS-II)	Π > E (βελτίωση κλινικής εικόνας)
Andersson και συν 2007	6 μήνες**/ 26(152 βλάβες)/ μονή τυφλή, τυχαιοποιημένη	12-16	αποκλειστικά οδοντόκρε- μα 1000- 1100ppm F (0-3 μήνες)	στοματικό διάλυμα 0,05% NaF	φθορισμός ακτίνων laser (DIAGNOdent)/ κλινική εξέταση	Π $\leftarrow$ → E (απώλεια φθορισμού)/ Π > E (βελτίωση κλινικής εικόνας)

\*κ.β., \*\*η τελική αξιολόγηση έγινε στους 12 μήνες, <sup>1</sup>δεν διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, <sup>2</sup>στατιστικά σημαντική διαφορά (υπεροχή).

**Πίνακας 3.** Κλινικές μελέτες που αφορούν στην επίδραση του συστήματος CPP-ACP/CPP-ACFP στην αναχαίτιση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που εντοπίζονται γύρω από τις περιοχές συγκόλλησης των ορθοδοντικών αγκυλίων, μετά το τέλος της ορθοδοντικής θεραπείας.

Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας τριών μηνών παρατηρήθηκε ότι, η εφαρμογή με δισκάρια μίας πάστας που περιείχε ένα σύστημα CPP-ACFP (10% CPP-ACP + 900ppm F, ως NaF) μετά από το βραδινό βούρτσισμα των δοντιών με φθοριούχο οδοντόκρεμα, μείωσε σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης νέων βλαβών και ενίσχυσε σημαντικά την επουλώση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που αναπτύχθηκαν γύρω από τα ορθοδοντικά αγκυλίων<sup>57</sup>. Αντιθέτως, στην ομάδα των ατόμων που χρησιμοποίησε ανάλογο προϊόν που δεν περιείχε τον παράγοντα (placebo) παρατηρήθηκε αύξηση του δείκτη απασβεσίωσης της αδαμαντίνης κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης<sup>57</sup>.

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΕ ΑΡΧΟΜΕΝΕΣ ΤΕΡΗΔΟΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΕΝΤΟΠΙΖΟΝΤΑΙ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΣΥΓΚΟΛΛΗΣΗΣ ΤΩΝ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΩΝ ΑΓΚΥΛΙΩΝ, ΜΕΤΑ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ [ΠΙΝΑΚΑΣ 3]

Σε μία κλινική μελέτη που διήρκεσε συνολικά δώδεκα μήνες, στην ομάδα παρέμβασης συστήθηκε για διάστημα τριών μηνών βούρτσισμα των δοντιών δύο φορές την ημέρα με ένα ζελέ που περιείχε 5% CPP-ACP, ενώ για τους επόμενους τρεις μήνες τα άτομα βούρτσισαν τα δόντια τους με μία οδοντόκρεμα που περιείχε 1000-1100ppm F. Όπως διαπιστώθηκε, η ως άνω παρέμβαση υπερέιχε ως προς την αισθητική βελτίωση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που εντοπίζονταν γύρω από τις περιοχές συγκόλλησης των ορθοδοντικών αγκυλίων και επίσης εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό πλήρους αναστροφής των βλαβών συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου, η οποία εφάρμοσε ένα πρωτόκολλο που περιλάμβανε την εφαρμογή ενός φθοριούχου στοματικού διαλύματος (0,05% NaF) δύο φορές την ημέρα και το βούρτσισμα των δοντιών με μία οδοντόκρεμα που περιείχε 1000-1100ppm F, για διάστημα έξι μηνών<sup>58</sup>.

Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας τεσσάρων εβδομάδων διαπιστώθηκε ότι, η αντικατάσταση του βραδινού βουρτσίσματος των δοντιών από την εφαρμογή μίας



πάστας που περιείχε 10% CPP-ACP, ενίσχυσε την επούλωση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που εντοπιζόνταν γύρω από τις περιοχές συγκόλλησης των ορθοδοντικών αγκυλίων, σε σημαντικό βαθμό<sup>59</sup>. Ωστόσο, η ως άνω κλινική παρέμβαση δεν υπερέιχε ως προς την ικανότητα αναχαίτισης των λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης και τη βελτίωση της κλινικής εικόνας των βλαβών συγκριτικά προς την εφαρμογή της συνήθους στοματικής υγιεινής, δηλαδή το πρωινό και βραδινό βούρτσισμα των δοντιών με φθοριούχο οδοντόκρεμα (1100ppm F)<sup>59</sup>. Είναι βεβαίως πιθανό, το σύντομο διάστημα που διήρκεσε η μελέτη να μην επαρκούσε για την ανάδειξη σημαντικών διαφορών μεταξύ των υπό εξέταση παρεμβάσεων<sup>59</sup>.

Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας τριών μηνών, η εφαρμογή μίας πάστας που περιείχε 10% CPP-ACP μετά το πρωινό και το βραδινό βούρτσισμα των δοντιών με μία οδοντόκρεμα που περιείχε 1000 ppm F, αναχαίτισε 31% περισσότερες λευκές κηλίδες της αδαμαντίνης που εντοπιζόνταν γύρω από τις περιοχές συγκόλλησης των ορθοδοντικών αγκυλίων, συγκριτικά προς ένα ανάλογο προϊόν που δεν περιείχε τον παράγοντα (placebo)<sup>50</sup>. Το αποτέλεσμα της ως άνω μελέτης υποδεικνύει ότι η εφαρμογή του παράγοντα CPP-ACP μπορεί να ενισχύσει τη δράση του φθορίου όσον αφορά στην επούλωση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης.

Τέλος, σε μία κλινική μελέτη διάρκειας τριών μηνών, η εφαρμογή μίας πάστας που περιείχε ένα σύστημα CPP-ACFP (10% CPP-ACP + 900ppm F, ως NaF) μετά από το βραδινό βούρτσισμα των δοντιών με φθοριούχο οδοντόκρεμα, παρά το γεγονός ότι ελάττωσε σημαντικά το φθορισμό λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που εντοπιζόνταν γύρω από τις περιοχές συγκόλλησης των ορθοδοντικών αγκυλίων, δεν υπερέιχε ως προς ένα ανάλογο προϊόν που δεν περιείχε τον υπό εξέταση παράγοντα, σύμφωνα με τις μετρήσεις μίας συσκευής QLF<sup>60</sup>. Η μελέτη αυτή δεν περιλάμβανε οπτική αξιολόγηση για τον εντοπισμό ενδεχόμενων μεταβολών στην κλινική εικόνα των βλαβών και δεδομένου ότι σε παρόμοιες έρευνες αναφέρεται η ύπαρξη προβλημάτων κατά την κλινική χρήση της συσκευής QLF<sup>50,59</sup>, προτείνεται από ορισμένους συγγραφείς να μην παραλείπεται η παρακολούθηση της πορείας των βλαβών με κλινικά κριτήρια και/ή η οπτική αξιολόγηση φωτογραφιών που περιέχουν τις βλάβες, προκειμένου να ενισχυθεί η αξιοπιστία των σχετικών μελετών<sup>48</sup>.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σύγχρονη αντίληψη για την άσκηση της κλινικής οδοντιατρικής υπό το πρίσμα της ελάχιστης παρέμβασης, υπαγορεύει τη διαχείριση των αρχόμενων, υπο - επιφανειακών τερηδονικών βλαβών με τη χρησιμοποίηση μη επεμβατικών μεθόδων. Μία από τις μεθόδους αυτές, εστιάζεται στην ανάπτυξη τεχνολογιών που ενισχύουν τους φυσικούς μηχανισμούς επαναλάτωσης των βλαβών. Η δυναμική της επαναλάτωσης των αρχόμενων βλαβών που διαθέτει το σάλιο είναι επαρκώς τεκμηριωμένη, ωστόσο η αντίδραση εξελίσσεται με αργό ρυθμό<sup>10</sup> και το άλας που επικάθεται τείνει να συσσω-

ρεύεται στην επιφάνεια, παρά στο εσωτερικό των βλαβών<sup>11</sup>. Η παρουσία φθορίου στην περιοχική της βλάβης ενισχύει και επιταχύνει την επαναλάτωση, ωστόσο η ικανότητά του αυτή φαίνεται ότι εξαρτάται από τις βιο - διαθέσιμες ποσότητες ασβεστίου και φωσφόρου, οι οποίες μπορεί να παρουσιάζουν σημαντική έλλειψη, όπως για παράδειγμα συμβαίνει σε περιβάλλον ξηροστομίας<sup>9</sup>. Άλλωστε, η βιο - διαθεσιμότητα του ασβεστίου θεωρείται γενικώς ως ο σημαντικότερος παράγοντας από τον οποίο εξαρτάται η κινητική της επαναλάτωσης των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών<sup>9</sup>. Επιπρόσθετα, η τοπική εφαρμογή φθορίου και ιδιαίτερα σε υψηλές συγκεντρώσεις, προάγει την επαναλάτωση κυρίως στην επιφάνεια, παρά στο εσωτερικό των βλαβών<sup>20</sup>.

Από τις εμπορικά διαθέσιμες τεχνολογίες ενίσχυσης της επαναλάτωσης των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών, τα κρυσταλλικά συστήματα ασβεστίου - φωσφόρου ενδεχομένως εμφανίζουν πρόβλημα χαμηλής βιο - διαθεσιμότητας των αντίστοιχων ιόντων, καθώς είναι ενώσεις δυσδιάλυτες στο σάλιο<sup>10</sup>. Πρόσφατες in vitro και in situ μελέτες υποστηρίζουν ότι η προσθήκη ενός συστήματος δραστικοποιημένου με SLS β-φωσφορικού τριασβεστίου (fTCP) σε φθοριούχες οδοντόκρεμες και στοματικά διαλύματα ενισχύει σημαντικά την πρόσληψη του φθορίου από την αδαμαντίνη και ότι τα προϊόντα που περιέχουν τον παράγοντα υπερέχουν στην επαναλάτωση αρχόμενων τερηδονικών βλαβών, συγκριτικά προς τα αντίστοιχα σκευάσματα που περιέχουν μόνο φθόριο<sup>28</sup>. Παρά ταύτα, η κλινική αντιτερηδονογόνος αποτελεσματικότητα του παράγοντα αυτού, δεν έχει ακόμη διερευνηθεί. Η τεχνολογία του άμορφου φωσφορικού ασβεστίου φαίνεται ότι εμφανίζει κλινική αντιτερηδονογόνος αποτελεσματικότητα, όσον αφορά στη μείωση της ανάπτυξης τερηδόνας της ρίζας<sup>41</sup>. Ωστόσο, η μη ελεγχόμενη αυτόματη επιφανειακή καθίζηση δυσδιάλυτων μορφών φωσφορικού ασβεστίου η οποία συμβαίνει, αφενός προδιαθέτει στο σχηματισμό τρυγίας και αφετέρου ελαττώνει τη βιο - διαθεσιμότητα του ασβεστίου, του φωσφόρου και του φθορίου, περιορίζοντας πιθανώς τη δυνατότητα υπο - επιφανειακής επαναλάτωσης των βλαβών<sup>10</sup>.

Αντιθέτως, η σταθεροποίηση του άμορφου φωσφορικού ασβεστίου μέσω της παρασκευής νανο - συμπλεγμάτων με φωσφοπεπίδια της καζεΐνης του γάλακτος (CPP-ACP), αφενός αναστέλλει την αυτόματη επιφανειακή καθίζηση δυσδιάλυτων κρυσταλλικών μορφών φωσφορικού ασβεστίου εντός της στοματικής κοιλότητας αποτρέποντας το σχηματισμό τρυγίας και αφετέρου ενισχύει τη βιο - διαθεσιμότητα του ασβεστίου και του φωσφόρου στην περιοχική της βλάβης<sup>10</sup>. Παράλληλα, η προσέλκυση και πρόσδεση του φωσφοπεπιδίου στην πλάκα ή στη μερικώς αφαιρωμένη οδοντική επιφάνεια, διατηρεί σε υψηλά επίπεδα των υπερκορεσμού των στοματικών υγρών σε ασβεστίο και φωσφόρο, προάγοντας την υπο - επιφανειακή επαναλάτωση<sup>48</sup>. Επιπρόσθετα, η αλληλεπίδραση του παράγοντα με την οδοντική μικροβιακή πλάκα, μεταβάλλει την οικολογία της και πιθανώς ελαττώνει την τερηδονογόνου ικανότητά της<sup>10</sup>.

Όπως έχει προκύψει από τα συμπεράσματα αρκετών κλινικών μελετών, το σύστημα CPP-ACP/CPP-ACFP εμφανίζει σημαντική αποτελεσματικότητα όσον αφορά στην επιβράδυνση της ανάπτυξης και στην ενίσχυση της επούλωσης αρχόμενων τερηδονικών βλαβών της αδαμαντίνης<sup>48</sup>. Σε άτομα υψηλού τερηδονικού κινδύνου, η χρησιμοποίηση μίας οδοντόκρεμας που περιέχει 2% CPP φαίνεται να προλαμβάνει την ανάπτυξη νέων τερηδόνων σε παρόμοιο βαθμό, συγκριτικά προς την εφαρμογή μίας οδοντόκρεμας που περιέχει ~ 1200ppm F<sup>53</sup>. Κατά τη διάρκεια ορθοδοντικής θεραπείας με ακίνητα μηχανήματα, μία πάστα που περιέχει 10% CPP-ACP φαίνεται ότι διαθέτει παρόμοια αποτελεσματικότητα με διάφορα βερνίκια και ζελέ υψηλής περιεκτικότητας σε φθόριο όσον αφορά στην πρόληψη της ανάπτυξης και/ή στην ενίσχυση της επούλωσης λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που αναπτύσσονται γύρω από συγκολλούμενα ορθοδοντικά αγκύλια<sup>55,56</sup>. Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας, η εφαρμογή μίας πάστας που περιέχει 10% CPP-ACP φαίνεται ότι υπερέρχει όσον αφορά στην αναχαίτιση των τερηδονικών βλαβών που αναπτύσσονται γύρω από τα συγκολλούμενα ορθοδοντικά αγκύλια, συγκριτικά προς τη χρησιμοποίηση μίας οδοντόκρεμας που περιέχει 1100ppm F<sup>54</sup>. Μετά από την αφαίρεση των αγκυλίων, η εφαρμογή ενός προϊόντος που περιέχει 5% CPP-ACP φαίνεται ότι υπερέρχει έναντι της χρησιμοποίησης ενός φθοριούχου στοματικού διαλύματος (0,05% NaF) ως προς την αισθητική βελτίωση λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης καθώς και ως προς το ποσοστό πλήρους αναστροφής των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών<sup>58</sup>.

Όταν εφαρμόζεται σε συνδυασμό με το φθόριο, ο παράγοντας CPP-ACP φαίνεται ότι ενισχύει την τερηδονοστατική δράση του τελευταίου στις αρχόμενες τερηδονικές βλάβες των οπών και σχισμών<sup>51</sup>, των ομόρων επιφανειών των οπισθίων μονίμων δοντιών<sup>52</sup> και επίσης στις λευκές κηλίδες της αδαμαντίνης που αναπτύσσονται γύρω από τα συγκολλούμενα ορθοδοντικά αγκύλια κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας<sup>56</sup>. Μετά από την αφαίρεση των αγκυλίων, ορισμένες μελέτες επισημαίνουν ότι η επιπρόσθετη εφαρμογή του παράγοντα CPP-ACP ενισχύει την τερηδονοστατική δράση του φθορίου στις σχετιζόμενες με την ορθοδοντική θεραπεία λευκές κηλίδες που εντοπίζονται στις παρειακές επιφάνειες των δοντιών<sup>50</sup>. Ωστόσο σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε υπεροχή του συνδυασμού CPP-ACP και φθορίου συγκριτικά προς το φθόριο, όσον αφορά στην αναχαίτιση των λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που αναπτύχθηκαν γύρω από τα συγκολλούμενα ορθοδοντικά αγκύλια<sup>59</sup>.

Όσον αφορά στο σύστημα CPP-ACFP, σε μία κλινική μελέτη φαίνεται ότι ενισχύει την τερηδονοστατική δράση του φθορίου στις βλάβες που αναπτύσσονται γύρω από τα συγκολλούμενα ορθοδοντικά αγκύλια, κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας<sup>57</sup>. Ωστόσο, σε μία κλινική μελέτη που έλαβε χώρα μετά από την αφαίρεση των αγκυλίων, η επιπρόσθετη εφαρμογή του ως άνω παράγοντα δεν υπερέχει ως

προς την αναχαίτιση των λευκών κηλίδων της αδαμαντίνης που εντοπίζονται στις παρειακές επιφάνειες των δοντιών, συγκριτικά προς το φθόριο<sup>60</sup>.

Όπως επισημαίνεται, η τερηδονοστατική αποτελεσματικότητα του παράγοντα CPP-ACP αφορά κυρίως ενεργές λευκές κηλίδες της αδαμαντίνης<sup>50</sup>, πιθανώς λόγω του γεγονότος ότι οι ανενεργές βλάβες εμφανίζουν μειωμένη επιφανειακή διαπερατότητα και επομένως παρεμποδίζουν την είσοδο των ιόντων που απαιτούνται για την επαναλάτωση στο εσωτερικό τους. Στις περιπτώσεις αυτές, έχει εξεταστεί το ενδεχόμενο εφαρμογής ορισμένων τεχνικών με σκοπό την αύξηση της επιφανειακής διαπερατότητας των βλαβών, όπως είναι η μικροαποτριβή, η αδροποίηση της αδαμαντίνης και η εφαρμογή λευκαντικών παραγόντων<sup>10</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οδοντική τερηδόνα αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο, η ανάπτυξη της οποίας προκύπτει ως αποτέλεσμα μίας δυναμικής φυσικοχημικής διαδικασίας που περιλαμβάνει περιοδικά επεισόδια αφαλάτωσης και επαναλάτωσης των οδοντικών επιφανειών. Η ενίσχυση του φυσικού μηχανισμού επανόρθωσης των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών, προτού αυτές εξελιχθούν σε κοιλότητες, μπορεί να επιτευχθεί με την εφαρμογή τεχνολογιών στις οποίες περιλαμβάνονται ενασβεστωτικά συστήματα ασβεστίου – φωσφόρου. Τα συστήματα αυτά, και ιδιαίτερα το σύμπλεγμα φωσφοπεπτιδίου της καζεΐνης – άμορφου φωσφορικού ασβεστίου, ενδέχεται να παρέχουν επιπρόσθετη προστασία κατά της εξέλιξης και υπέρ της αναχαίτισης των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών, ωστόσο δεν αντικαθιστούν το φθόριο και επιπλέον απαιτείται πρόσθετη κλινική τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής τους. Οι κλινικοί θα πρέπει να υιοθετήσουν την αντίληψη της εξατομικευμένης χορήγησης των τεχνολογιών αυτών, ωστόσο σε ορθοδοντικούς ασθενείς και σε ασθενείς με δυσλειτουργίες των σιαλογόνων αδένων που επηρεάζουν αρνητικά το ρυθμό ροής, το pH και τη ρυθμιστική ικανότητα του σάλιου, η εφαρμογή συστημάτων που περιέχουν βιο – διαθέσιμο ασβέστιο και φώσφορο, μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη.

## SUMMARY

***The role of novel calcium - phosphate remineralization technologies for non - invasive management of early carious lesions.***

*Diamanti I., Koletsi-Kounari H.*

Dental caries is a highly prevalent diet - related disease and is a major public health problem. A goal for modern dentistry is to manage non - cavitated caries lesions non - invasively, through the enhancement of the natural mechanisms of remineralization. The ability of saliva to

remineralize early carious lesions is well documented, however, new apatite crystals form slowly and they tend to precipitate on the surface, rather than in the deeper layers of the lesion. The remineralization systems that have been developed supply calcium, phosphate and fluoride ions from a source external to the tooth, aiming to increase the bio – availability of these ions very close to the lesion, thereby promoting ion deposition into crystal voids in demineralized hard tissue, to produce sub - surface mineral gain. The sub - surface formation of fluorapatite or fluor – hydroxyl – apatite restores the strength and aesthetic appearance of the lesion and increases resistance to future acid challenge. Recently, a range of novel calcium – phosphate – based remineralization delivery systems has been developed for clinical application. These delivery systems include crystalline, unstabilized amorphous or stabilized amorphous formulations of calcium phosphate. These commercially available technologies are reviewed, and the technology with the most scientific evidence to support its clinical use, is the remineralizing system utilizing casein phosphopeptides to stabilize and deliver bio – available calcium, phosphate and fluoride ions. Bio – mimetic approaches to stabilization of bio – available calcium, phosphate and fluoride ions and the localization of these ions to non – cavitated caries lesions for controlled remineralization, show promise for the non-invasive management of dental caries, particularly in orthodontic patients and in patients with salivary hypofunction including low flow, low pH and poor buffering capacity. However, more clinical trials are needed to determine their short-term and long-term effects and to establish their clinical relevance.

**Index words:** Sub-surface carious lesion, remineralization, calcium - phosphate remineralization systems, casein phosphopeptide – amorphous calcium phosphate, fluoride.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reynolds EC. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? *Aust Dent J* 2008;53:268-273.
2. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* 2007;369:51-59.
3. Aoba T. Solubility properties of human tooth mineral and pathogenesis of dental caries. *Oral Dis* 2004;10:249-257.
4. Arends J, Christoffersen J. The nature of early caries lesions in enamel. *J Dent Res* 1986;62:2-11.
5. Arends J, ten Cate JM. Tooth enamel remineralization. *J Crystal Growth* 1981;53:135-147.
6. Featherstone JDB. Dental caries: a dynamic disease process. *Aust Dent J* 2008;53:286-291.
7. White JD, Chen CW, Nancollas HG. Kinetic and physical aspects of enamel remineralization. A constant composition study. *Caries Res* 1988;22:11-19.
8. Koulourides T. Increasing tooth resistance to caries through remineralization. *Foods Nutr Dent Health* 1982;2:193-207.
9. Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Walker G, Morgan MV et al. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res* 2008; 87:344-348.
10. Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *J Dent Res* 2010;89:1187-1197.
11. Silverstone LM. Remineralization of human enamel in vitro. *Proc R Soc Med* 1972;65:906-908.
12. Mattousch TJ, van der Veen MH, Zentner A. Caries lesions after orthodontic treatment followed by quantitative light-induced fluorescence: a two year follow – up. *Eur J Orthod* 2007;29:294-298.
13. van der Veen MH, Mattousch TJ, Boersma JG. Longitudinal development of caries lesions after orthodontic treatment evaluated by quantitative light – induced fluorescence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:223-228.
14. Artun J, Thylstrup A. Prevalence of carious white spots after orthodontic treatment with multibonded appliances. *Scand J Dent Res* 1986;94:193-201.
15. Almeida MQ, Costa OX, Ferreira JM, Menezes VA, Leal RB, Sampaio FC. Therapeutic potential of Brazilian fluoride varnishes: An in vivo study. *Braz Dent J* 2011;22:193-197.
16. Ferreira JM, Aragão AK, Rosa AD, Sampaio FC, Menezes VA. Therapeutic effect of two fluoride varnishes on white spot lesions: a randomized clinical trial. *Braz Oral Res* 2009;23:446-451.
17. Lynch E, Baysan A. Reversal of primary root caries using a dentifrice with a high fluoride content. *Caries Res* 2001;35:60-64.
18. Featherstone JD. Remineralization, the natural caries repair process - the need for new approaches. *Adv Dent Res* 2009;21:4-7.
19. Featherstone JDB. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27:31-40.
20. Willmot DR. White lesions after orthodontic treatment: does low fluoride make a difference? *J Orthod* 2004;31:235-242.
21. ten Cate JM, Buijs MJ, Miller CC, Extercate RA. Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. *J Dent Res* 2008;87:953-947.
22. ten Cate JM. Remineralization of caries lesions extending into dentin. *J Dent Res* 2001;80:1407-1411.
23. Iijima Y, Takagi O, Ruben J, Arends J. In vitro remineralization of in vivo and in vitro formed enamel lesions. *Caries Res* 1999;33:206-213.
24. Larsen MJ, Pearce EI. Saturation of human saliva with respect to calcium salts. *Arch Oral Biol* 2003;48:317-322.
25. Gaffar A, Blake-Haskins J, Mellberg J. In vivo studies with

- a dicalcium phosphate dihydrate/MFP system for caries prevention. *Int Dent J* 1993;43(suppl 1):81-88.
26. Zhang YP, Din CS, Miller S, Nathoo SA, Gaffar A. Intra-oral remineralization of enamel with a MFP/DCPD and MFP/silica dentifrice using surface microhardness. *J Clin Dent* 1995;6:148-153.
  27. Sullivan RJ, Charig A, Blake-Haskins J, Zhang YP, Miller SM, Strannick M et al. In vivo detection of calcium from dicalcium phosphate dihydrate dentifrices in demineralized human enamel and plaque. *Adv Dent Res* 1997;11:380-387.
  28. Karlinsky RL, Pfarrer AM. Fluoride plus functionalized  $\beta$ -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Adv Dent Res* 2012;24:48-52.
  29. Karlinsky RL, Mackey AC, Stookey GK, Pfarrer AM. In vitro assessments of experimental NaF dentifrices containing a prospective calcium phosphate technology. *Am J Dent* 2009;22:180-184.
  30. Karlinsky RL, Mackey AC, Walker ER, Amaechi BT, Karthikeyan R, Najibfard K et al. Remineralization potential of 5000ppm fluoride dentifrices evaluated in a pH cycling model. *J Dent Oral Hyg* 2010;2:1-6.
  31. Karlinsky RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE.: Enhancing remineralization of subsurface enamel lesions with functionalized  $\beta$ -TCP. In *Biomaterials developments and applications*. Bourg H, Lisle A. (Eds), Nova Science Publishers, New York, 2010, pp. 353-374.
  32. Karlinsky RL, Mackey AC, Walker TJ, Frederick KE, Blanken DD, Flaig SM, et al. In vitro remineralization of human and bovine white-spot lesions by NaF dentifrices: a pilot study. *J Dent Oral Hyg* 2011;3:22-29.
  33. Amaechi BT, Karthikeyan R, Mensinkai PK, Najibfard K. In situ remineralization of a new high fluoride dentifrice. *Gen Dent* 2012(υπό δημοσίευση).
  34. Mensinkai PK, Ccahuana-Vasquez RA, Chedjieu I, Amaechi BT, Mackey AC, Walker TJ et al. In situ remineralization of white-spot enamel lesions by 500 and 1100ppm F dentifrices. *Clin Oral Investig* 2012;16:1007-1014.
  35. Burwell AK, Litkowski LJ, Greenspan DC. Calcium sodium phosphosilicate (Novamin®): Remineralization potential. *Adv Dent Res* 2009;21:35-39.
  36. Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials* 1998;19: 1419-1423.
  37. Lovelace TB, Mellonig JT, Meffert RM, Jones AA, Nummikoski PV, Cochran DL. Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 1998;69:1027-1035.
  38. Banerjee A, Hajatdoost-Sani M, Farrell S, Thompson I. A clinical evaluation and comparison of bioactive glass and sodium bicarbonate air-polishing powders. *J Dent* 2010;38:475-479.
  39. Du Min Q, Bian Z, Jiang H, Greenspan DC, Burwell AK, Zhong J, Tai BJ. Clinical evaluation of a dentifrice containing calcium sodium phosphosilicate (novamin) for the treatment of dentin hypersensitivity. *Am J Dent* 2008;21:210-214.
  40. Walsh LJ. Contemporary technologies for remineralization therapies: a review. *International Dentistry SA* 2009;11:6-16.
  41. Papas A, Russell D, Singh M, Kent R, Triol C, Winston A. Caries clinical trial of a remineralizing toothpaste in radiation patients. *Gerodontology* 2008;25:76-88.
  42. Chow LC, Takagi S, Carey CM, Sieck BA. Remineralization effects of a two-solution fluoride mouthrinse: an in situ study. *J Dent Res* 2000;79:991-995.
  43. Cross KJ, Huq NL, Palamara JE, Perich JW, Reynolds EC. Physicochemical characterization of casein phosphopeptide - amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *J Biol Chem* 280:15362-15369.
  44. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Res* 2008;42:88-97.
  45. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *J Dent Res* 1997;76:1587-1595.
  46. Reynolds EC. The prevention of sub-surface demineralization of bovine enamel and change in plaque composition by casein in an intra-oral model. *J Dent Res* 1987;66:1120-1127.
  47. Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Adv Dent Res* 2009;21:25-29.
  48. Cochrane NJ, Reynolds EC. Calcium phosphopeptides - mechanisms of action and evidence of clinical efficacy. *Adv Dent Res* 2012;24:41-47.
  49. Iijima Y, Cai F, Shen P, Walker G, Reynolds C, Reynolds EC. Acid resistance of enamel subsurface lesions remineralized by a sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Caries Res* 2004; 38:551-556.
  50. Bailey DL, Adams GG, Tsao CE, Hyslop A, Escobar K, Manton DJ, Reynolds EC, Morgan MV. Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream. *J Dent Res* 2009;88:1148-1153.
  51. Altenburger MJ, Gmeiner B, Hellwig E, Wrbas KT, Schirmeister JF. The evaluation of fluorescence changes after application of casein phosphopeptides (CPP) and amorphous calcium phosphate (ACP) on early carious lesions. *Am J Dent* 2010; 23:188-192.
  52. Morgan MV, Adams GG, Bailey DL, Tsao CE, Fischman SL, Reynolds EC. The anticariogenic effect of sugar-free gum containing CPP-ACP nanocomplexes on approximal caries determined using digital bitewing radiography. *Caries Res* 2008; 42:171-184.

53. Rao SK, Bhat GS, Aradhya S, Devi A, Bhat M. Study of the Efficacy of Toothpaste Containing Casein Phosphopeptide in the Prevention of Dental Caries: a Randomized Controlled Trial in 12- to 15-Year-Old High Caries Risk Children in Bangalore, India. *Caries Res* 2009;43:430-435.
54. Wang JX, Yan Y, Wang XJ. Clinical evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplexes for enamel decalcification in orthodontics. *Chin Med J(Engl)* 2012;125:4018-4021.
55. Uysal T, Amasyali M, Koyuturk AE, Ozcan S. Effects of different topical agents on enamel demineralization around orthodontic brackets: an in vivo and in vitro study. *Aust Dent J* 2010;55:268-274.
56. He WD, Liu YZ, Xu YY, Chen D. Study on application of CPP-ACP on tooth mineralization during orthodontic treatment with fixed appliance. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2010;19:140-143.
57. Robertson MA, Kau CH, English JD, Lee RP, Powers J, Nguyen JT. MI Paste Plus to prevent demineralization in orthodontic patients: a prospective randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;140:660-668.
58. Andersson A, Sköld-Larsson K, Hallgren A, Petersson LG, Twetman S. Effect of a dental cream containing amorphous cream phosphate complexes on white spot lesion regression assessed by laser fluorescence. *Oral Health Prev Dent* 2007; 5:229-233.
59. Bröchner A, Christensen C, Kristensen B, Tranæus S, Karlsson L, Sonnesen L, Twetman S. Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide-stabilised amorphous calcium phosphate. *Clin Oral Invest* 2011;15:369-373.
60. Beerens MW, van der Veen MH, van Beek H, ten Cate JM. Effects of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate paste on white spot lesions and dental plaque after orthodontic treatment: a 3-month follow-up. *Eur J Oral Sci* 2010;118:610-617.

---

**Διεύθυνση για ανάτυπα:**

Διαμαντί Ηλιάννα  
Λεωφ. Αλ. Παπάγου 32, Ζωγράφου 15771, Αθήνα  
Τηλέφωνο: 2107777595, 6945808061  
e-mail: idiamanti@dent.uoa.gr