

Edentulismo e Demenza: esiste una correlazione scientificamente provata?

Maria Cristina Rossi*, Daniele Venturoli*, Alessandro Micarelli**, Marco Alessandrini**, Fabio Galli*, Matteo Capelli*, Francesco Zuffetti*, Andrea Parenti*, Luca Fumagalli*, Matteo Deflorian*, Tiziano Testori*, Roberto L. Weinstein*

Nell'ambito delle sempre più diffuse forme di Demenza sono state indagate nella Letteratura scientifica le evidenze di possibili legami tra Edentulismo e Demenza. Gli studi dedicati all'argomento non sono numerosi, ma indicano, in genere, la correlazione tra salute orale e decadimento cognitivo.

Parole chiave: Salute orale, Forme di Demenza, Diagnosi di Demenza, Test genetici predittivi.

INTRODUZIONE

La Demenza è una malattia classicamente definita come degenerazione del sistema nervoso centrale con perdita neuronale, recentemente ridefinita come destrutturazione della correlazione tra le aree cerebrali. La Connettistica, che studia le connessioni cerebrali, è infatti considerata la nuova frontiera della ricerca in questo ambito. La Demenza è una sindrome, ossia un insieme di sintomi, consistenti in un progressivo decadimento delle funzioni cognitive (pensiero razionale, memoria, linguaggio) tale da compromettere la vita personale e di relazione.

Tra le Demenze (le varie forme sono riassunte in Tab. 1) la Malattia di Alzheimer (M. di A.) rappresenta il 50-60% dei casi, lesioni di tipo vascolare il 20%, lesioni miste (M. di A. e lesioni vascolari) il 15%, lesioni degenerative diverse da M. di A. il 10-30% mentre il rimanente è rappresentato da malattie extra-cerebrali.¹

Attualmente 7,3 milioni di persone in Europa e circa 35 milioni nel mondo sono affette da qualche forma di Demenza. La prevalenza di questa patologia aumenta con l'età, maggiormente nelle femmine che vanno dallo 0,7% per la classe di età 65-69 anni al 23,6% nelle ultranovantenni. Nei maschi, invece, queste percentuali variano dallo 0,6% al 17,6%. Tassi d'incidenza in Europa per M. di A. indicano un incremento nei maschi da 0,9 casi per 1000 anni-persona nella fascia di età 65-69 anni a 20 casi in quella degli ultranovantenni. Invece nelle femmine la prevalenza varia da 2,2% nella prima classe di età a 69,7 casi per 1000 anni-persona in quella maggiore di 90 anni.²

FISIOPATOLOGIA DELLA DEMENZA

Degenerazione e necrosi dei neuroni sono provocate dagli accumuli abnormi - al loro interno - di proteina Amiloide, fisiologicamente presente nell'encefalo. Le Preselenine, invece, sono proteine che, in seguito a modificazioni, possono sezionare l'Amiloide in modo errato, causandone analogamente l'accumulo. Anche la proteina TAU fosforilata può essere responsabile della formazione di grovigli neurofibrillari all'interno delle cellule, alterandone strutturalmente le connessioni cerebrali e la loro funzionalità. Negli ultimi studi prodotti dalla Fondazione EBRI (European Brain Research Institute - Rita Levi Montalcini) sono stati ingegnerizzati anticorpi ricombinanti in grado di inattivare questi accumuli anomali.

Varie malattie che, direttamente o indirettamente, danneggiano il cervello possono portare a questa condizione con più frequenza negli anziani (Tab. 1).

* IRCCS - Istituto Ortopedico Galeazzi, Servizio di Odontostomatologia (Direttore: Prof. R. L. Weinstein) - Reparto di Implantologia e Riabilitazione Orale. Responsabile: Prof. Tiziano Testori.

** Policlinico Universitario "Tor Vergata" - Clinica Otorinolaringoiatrica (Direttore: Prof. F. Ottaviani).

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Cristina Rossi
IRCCS- Istituto Ortopedico Galeazzi
Via Riccardo Galeazzi, 4 - 20161 Milano
E-mail: dottrossimariacristina@gmail.com

DIAGNOSI

Test genetici predittivi e di rischio

Dal punto di vista genetico sono conosciute alcune alterazioni genetiche responsabili di forme di Demenza e altri fattori genetici che possono influenzare, proteggere o viceversa favorire la comparsa della malattia. Solo nel 10-15% dei casi di Alzheimer presenile (prima dei 50 anni) è dimostrabile una trasmissione genetica autosomica dominante.

I test genetici predittivi indicano in un individuo sano la possibilità di contrarre la M. di A. e con quale percentuale di probabilità. Nell'1% dei casi è presente un gene che determina il 100% di probabilità di malattia clinica. Sono noti 3 geni a trasmissione autosomica dominante responsabili di forme familiari di M. di A.: i geni mutati della Presenilina 1 (PS1) sul cromosoma 14, della Presenilina 2 (PS2) sul cromosoma 1 e della proteina precursore dell'Amiloide (APP) sul cromosoma 21. Tali forme ereditarie presentano familiarità ed esordio precoce. Se esistono casi di Demenza nelle precedenti generazioni il test predittivo può essere giustificato. Tuttavia l'ampia variabilità dell'età di insorgenza della malattia (tra i 30 e i 90 anni) rende tali test di scarsa utilità pratica, determinando stress psicologici a volte ingiustificati. Si può affermare che esiste una generica predisposizione ad ammalarsi di M. di A., simile a quella che esiste per il diabete o l'ipertensione, ma non è possibile determinare la percentuale di rischio, anche con test genetici.

I test genetici di rischio indicano la presenza, in un individuo sano, di un fattore di rischio genetico che può incrementare la probabilità di sviluppare la malattia. La mancanza del fattore non esclude di contrarre la malattia, così come la sua presenza non garantisce di svilupparla. Non esistendo attualmente indici biologici che consentano di fare una diagnosi certa di malattia mentre il paziente è vivente, si parla di "Diagnosi

Probabile" o "possibile". Utili l'anamnesi, l'ascolto dei familiari, l'esame fisico generale e neurologico, gli esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica, renale, tiroidea, Vit. B12, folati) e delle urine, l'esame del liquor mediante puntura lombare. Si possono inoltre eseguire esami di neuroimaging come TAC, RM morfologica e funzionale, SPECT (Tomografia a Emissione di Fotone Singolo), PET (Tomografia a Emissione di Positroni). Tutti esami, tuttavia, molto specifici, costosi e complessi da attuare. Nella pratica clinica, quindi, ci si basa principalmente su test neuropsicologici.

FARMACI

Sono in commercio farmaci Anticolinesterasici: Rivastigmina, Donepezil e Galantamina che bloccano l'enzima che scinde l'Acetilcolina, determinandone un aumento della concentrazione a livello cerebrale. Altro farmaco utilizzabile è la Memantina, antagonista del glutammato per lo stesso sito recettoriale, che contrasta la tossicità dovuta all'eccessiva eccitazione neuronale.

PROGNOSI

La prognosi è influenzata dal tipo di malattia e dall'età: l'evoluzione è più veloce tanto più precoce è l'insorgenza. In generale la morte sopravviene per fattori concomitanti come malnutrizione, disidratazione, infezioni e traumi.

PREVENZIONE DELLA M. DI ALZHEIMER

Si ipotizza che la Malattia di Alzheimer sia una malattia multifattoriale. Alcune patologie quali ipertensione, diabete, obesità, dislipidemie, abitudini viziate, ad esempio il fumo e altri fattori come l'età avanzata e la bassa scolarità possono rappresentare fattori di rischio attraverso meccanismi vari e connessi (alterazioni endoteliali, infiammazione, stress ossidativi). Viceversa fattori protettivi sono l'attività fisica, il controllo del peso, l'attività mentale, una vita socialmente attiva, una dieta con antiossidanti e priva di grassi saturi.

DEMENTIA VASCOLARE

Rappresenta fino al 20% di tutte le forme di Demenza, aumenta con l'età e negli ultra 85enni. Differenti possono essere le cause: occlusione di un'arteria cerebrale su base aterosclerotica, infarto cerebrale, malattie circolatorie croniche. La sintomatologia è variabile in base a sede ed estensione delle aree danneggiate. L'insorgenza è acuta, ma più spesso subacuta. Il decorso è progressivamente a gradini, legato a nuovi eventi vascolari.

Tabella 1 Forme e cause di Demenza

FORME DI DEMENZA

- Malattia di Alzheimer
- Malattia di Parkinson
- Demenza a corpi di Lewy
- Demenza frontotemporale
- Paralisi sovranucleare progressiva
- Degenerazione corticobasale
- Malattia di Huntington
- Atrofia multisistemica

DEMENTE SECONDARIE A MALATTIE CEREBRALI

- Ischemie o emorragie cerebrali
- Tumori cerebrali
- Traumi cranici
- Idrocefalo normoteso
- Vasculiti

DEMENTE SECONDARIE A MALATTIE EXTRA-CEREBRALI

- Malattie endocrine e tiroidee
- Malattie renali ed epatiche
- Pneumopatie ostruttive
- Malattie paraneoplastiche
- Malattie psichiatriche (depressione)
- Deficit di vitamine (vit B12)
- Sostanze tossiche (alcol, farmaci, stupefacenti)

I sintomi cognitivi sono rappresentati da amnesie (memoria recente), anomie, afasia, agnosia, aprassia (movimenti automatici), agnosia, eminattenzione, disturbi della deambulazione, bradifrenia, alterazioni della continenza, emotività, depressione (Tab. 2). La diagnosi richiede la presenza di almeno 2 deficit delle funzioni cognitive, unitamente a lesioni cerebrali documentate in TC o RMN. L'evoluzione è variabile, ma il risultato è di totale dipendenza.

ASSOCIAZIONE TRA DEMENZA ED EDENTULISMO

Una rapida ricerca su PubMed, inserendo come parole chiave "dementia AND edentulism", fornisce in totale 13 referenze. In questo contesto sono stati quindi considerati alcuni studi, ritenuti maggiormente significativi e riassunti qui di seguito e in tabella 3. Altri non compresi in queste 13 referenze, ma ritenuti comunque degni di nota, seguono dopo questa sezione.

Nel lavoro di Lund e Coll.³ si indaga il rapporto tra amalgami dentali e M. di A., provando la mancata correlazione tra la presenza di questi restauri e la Demenza. La presenza di restauri in persone anziane non determina un aumentato rischio di contrarre la M. di A. Infatti chi ha i denti può avere una dieta più ricca di nutrienti, fattore che sembra aumentare

Tabella 2 Sintomi premonitori della Demenza

SINTOMI PREMONITORI

- Perdita di memoria a breve termine
- Disorientamento spazio-temporale
- Problemi di linguaggio
- Diminuzione del senso critico
- Difficoltà nel pensiero astratto
- Difficoltà e perdita di interesse nelle attività quotidiane
- Sbalzi di umore
- Cambiamenti nel carattere
- Cambiamenti del comportamento

le facoltà cognitive nell'anziano. I dati riferiti concludono che non ci sono giustificazioni che inducano alla rimozione di tale materiale quale protezione verso la M. di A.

Lo studio di Stein e Coll.⁴ indaga la potenziale associazione tra deterioramento delle condizioni orali e sviluppo di Demenza. Questo studio longitudinale raccoglie i dati dei 10 anni precedenti alla pubblicazione relativi alle condizioni dentali e alle valutazioni cognitive di 144 suore di Milwaukee, con un'età compresa tra i 75 e i 98 anni. Sono stati effettuati riscontri autoptici neurofisiologici alla morte di 118 partecipanti. Il risultato è che le suore con più basso numero di denti avevano un più alto rischio di prevalenza e incidenza di Demenza. La presenza di un basso numero di denti (da 1 a 9) potrebbe essere predittivo di Demenza in tarda età.

Tabella 3 Elenco dei lavori citati e dei risultati ottenuti

Autore	Anno	Tipo di studio	N. Pazienti	Conclusioni
Lund e Coll.	2003	Lettera all'Editore	Non applicabile	Presenza di restauri in amalgama non aumenta il rischio di Malattia di Alzheimer
Stein e Coll.	2007	Longitudinale	144	Basso numero di denti potrebbe essere predittivo di demenza in tarda età
Miranda Lde e Coll.	2012	Trasversale	218	Ultraottantenni non sposati con protesi manifestano con più probabilità insufficienza cognitiva
Naorungroj e Coll.	2013	Longitudinale	Vedi nota	Peggioramento del declino cognitivo associato a maggior rischio di edentulismo
Ohkubo e Coll.	2013	Revisione sistematica	Non applicabile	Movimenti masticatori utili nella prevenzione del decadimento cognitivo
Moriya e Coll.	2011	Trasversale	208	Correlazioni significative negli anziani tra masticazione e funzioni cerebrali superiori
Moriya e Coll.	2012	Trasversale	152	In anziani residenti in comunità correlazione tra stato parodontale e funzione intellettuale
Moriya e Coll.	2012	Trasversale	354	Punteggi GOHAI indicatori significativi della forza muscolare
Miyamoto e Coll.	2005	Trasversale	9	Mantenimento della funzione masticatoria potrebbe prevenire la degenerazione cerebrale a livello vascolare
Faggion	2013	Revisione sistematica	Non applicabile	Risultati positivi con uso di protesi implantari in pazienti con malattie neurovegetative
Yan e Coll.	2008	Trasversale	20	Riabilitazioni complete implantari stimolano la corteccia cerebrale favorendo il recupero di varie funzioni

Nota: nello studio di Naorungroj e Coll. sono stati esaminati i circa 4.000 pazienti già selezionati per lo studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) ancora in corso (durata prevista: 1985 – 2016).

Uno studio di Miranda Lde e Coll.⁵ valuta la condizione di insufficienza cognitiva somministrando il test MMSE (Mini Mental State Examination) ed esaminando i risultati in rapporto a fattori socio-demografici e variabili dentali in individui anziani di Monte Claros, Brasile. Coinvolti 218 pazienti anziani utilizzatori del S.S.N. Effettuate interviste e controlli odontoiatrici. L'analisi dei dati rileva una prevalenza di insufficienza cognitiva del 6,4%. Un'associazione statisticamente significativa si nota tra declino cognitivo ed età, stato maritale e uso di protesi dentale e, ancora, tra i valori ottenuti nel MMSE (orientamento spazio-temporale, attenzione, capacità di calcolo), edentulismo e uso di protesi. Gli ultraottantenni, non sposati e portatori di protesi manifestavano con più probabilità l'insufficienza cognitiva.

Lo studio di Naorungroj e Coll.⁶ indica come, prima che la Demenza si manifesti, il decadimento cognitivo contribuisca al deterioramento della salute orale. Questo studio di coorte in adulti di mezza età ha valutato per 6 anni la correlazione tra funzione cognitiva e comportamento nel mantenimento della salute orale in un sottogruppo di pazienti partecipanti allo studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Conclusione dello studio è che un peggioramento del declino cognitivo è associato a un più scarso livello di igiene orale per l'aumento accumulato di placca e a un maggior rischio di edentulismo.

Ulteriori ricerche effettuate hanno fornito altri articoli, qui di seguito riassunti.

Lo studio di Ohkubo e Coll.⁷ indaga le interazioni tra occlusione e attività funzionali cerebrali. Questa revisione sistematica studia l'effetto dell'occlusione sulla salute con particolare attenzione alla funzione cerebrale. Dei lavori pubblicati in lingua anglosassone dal 1999 al 2011 ne sono stati selezionati 19 suddivisi in 5 categorie: masticazione e movimenti linguali, serramento e digrignamento, splint e interferenze occlusali, riabilitazioni protesiche, dolore e stimolazione. Sono state indagate le relazioni osservate tra attività cerebrale nella corteccia senso-motoria e i movimenti dell'area orale e maxillo-facciale, prodotti dal masticare gomma, digrignare i denti e afferrare qualcosa con i denti. Particolarmente interessante il fatto che dispositivi con interferenze occlusali, splint e protesi implantari possono condizionare la corteccia senso-motoria. L'attività cerebrale può cambiare in funzione dell'entità del movimento nell'area orale e maxillo-facciale. Conclusioni: la masticazione e gli altri movimenti possono stimolare l'attività della corteccia cerebrale e possono essere utili nella prevenzione del decadimento delle funzioni cerebrali. Sono necessari, tuttavia, ulteriori approfondimenti.

Gli studi di Moriya e Coll.⁸⁻¹⁰ hanno, in generale, l'obiettivo di indagare i possibili legami tra stato parodontale, diverse funzioni cerebrali e stato fisico generale. Nel primo di questi studi⁸ l'obiettivo è stata la ricerca della possibile associazione, dal punto di vista epidemiologico, tra abilità masticatoria e funzioni cerebrali superiori. Duecentotto anziani residenti in comunità protette, di età compresa tra i 70 e i 74 anni, hanno autostimato la propria capacità masticatoria sulla base di 3 livelli, a seconda della consistenza dei cibi che erano in grado di masticare (tutti; non particolarmente duri; solo morbidi o frullati). La funzione cerebrale è stata poi valutata mediante

4 test neuropsicologici: le Matrici di Raven (RCPM), una Prova verbale (VerPA), una Prova visuale (VirPA) e un Block Design subtest. La relazione tra capacità masticatoria e ciascun test è stata esaminata utilizzando i coefficienti di correlazione di Spearman, correggendo per vari fattori (come età, genere, abitudini viziate, eccetera), grazie a un modello di regressione multinominale logistico. Si sono riscontrate correlazioni significative tra i vari test e la capacità masticatoria. Significative associazioni potrebbero quindi esistere tra masticazione e funzioni cerebrali superiori negli anziani. Nel secondo lavoro⁹, invece, condotto su 152 persone residenti in comunità e con un'età compresa tra 70 e 74 anni è stato esplorato il possibile legame tra stato parodontale (valutato tramite il CPITN: WHO Community Periodontal Index of Treatment Needs) e funzioni intellettuali, valutate tramite i 4 test impiegati nel precedente lavoro. Anche in questo caso si è trovata una correlazione significativa, tanto da considerare la funzione intellettuale un indicatore rilevante dello stato parodontale in anziani residenti in comunità. Un terzo studio di Moriya e Coll.¹⁰, infine, indaga la relazione tra il Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI) e lo stato di salute generale in 354 adulti (età ≥ 65 anni) che vivono autonomamente. Il GOHAI è un indice di salute orale incentrato sul paziente. Lo studio ipotizza che il GOHAI sia un indicatore significativo dello stato fisico generale di adulti anziani. Per valutare lo stato di salute fisico si sono utilizzati l'indice di massa corporea, la forza della stretta di mano e il tempo di permanenza su una gamba sola a occhi aperti. Correlazioni positive si riscontrano tra i punteggi GOHAI e la forza della stretta di mano. La funzionalità fisica è correlata positivamente con la capacità di stare in piedi su una gamba sola a occhi aperti. La conclusione è che i punteggi GOHAI, una volta corretti per fattori demografici, psicosociali, medici e lo stato dentale, possono essere indicatori significativi della forza muscolare corporea.

Particolarmente interessante lo studio di Miyamoto e Coll.¹¹ nel quale si valuta come la riabilitazione protesica implantare possa aumentare il volume sanguigno a livello cerebrale e, di conseguenza, migliorare le funzionalità intellettive. Il flusso ematico cerebrale è stato visualizzato, usando la Topografia Ottica Multicanale nel Vicino Infrarosso, durante l'esecuzione di un movimento volontario di presa in soggetti edentuli riabilitati con protesi implantari. In questi pazienti si evidenzia un significativo aumento del volume sanguigno durante il compito volontario di stringere il più possibile la mano. Tale aumento, tuttavia, non perdura nel tempo. Si conclude che il mantenimento della funzione masticatoria potrebbe prevenire la degenerazione cerebrale.

Lo studio di Faggion¹² ha l'obiettivo di stimare l'evidenza scientifica riscontrabile riguardo l'efficacia e le complicanze associate all'utilizzo di impianti in pazienti con malattie neurodegenerative. Cinquantotto articoli sono stati selezionati da database elettronici. Non sono presenti studi randomizzati e controllati, né altri studi controllati. Otto articoli sono case report e 3 case series. Il campione comprende 3 tipi di malattie neurodegenerative: Demenza, malattia di Parkinson, malattia di Huntington. Le conclusioni mostrano, in generale, un miglioramento nella funzione masticatoria e nella qualità della

vita dopo il posizionamento di protesi implantari. Tuttavia il follow-up degli studi selezionati è breve (≤ 12 mesi) e le dimensioni del campione limitate (22 pazienti). Lo studio suggerisce, tuttavia, risultati positivi circa l'uso di protesi implantari in pazienti con malattie neurovegetative.

Lo studio di Yan e Coll.¹³ valuta la neuroplasticità (adattamento del sistema nervoso centrale a stimoli o danni, creando nuove connessioni o riattivandone alcune inattive) di pazienti edentuli con protesi complete implantari. Pazienti edentuli riabilitati con protesi implantari hanno presentato un aumento della capacità discriminativa tattile e della funzione motoria rispetto a quando erano edentuli. Questo potrebbe essere dovuto a un ripristino dell'osteopercezione, definita come la capacità di identificare la sensazione cinestesica senza input, derivati dai meccanoceettori periodontali. Questa sensazione ha origine dall'articolazione temporo-mandibolare, dalla muscolatura masticatoria, dalla mucosa e dal periostio, procurando informazioni sensitive e motorie relative ai movimenti masticatori e all'occlusione. Scopo dello studio è valutare la plasticità corticale in pazienti con protesi implantari. Venti pazienti edentuli con protesi su impianti complete o tradizionali sono stati reclutati per una prova di forza e sottoposti a risonanza magnetica funzionale (fMRI). Si sono riscontrati segnali di aumentati livelli ematici di ossigeno nella corteccia senso-motoria di pazienti con protesi su impianti. Inoltre sono state attivate aree come la corteccia pre-motoria, l'area di Broca, la circonvoluzione temporale superiore, l'area motoria supplementare, il ganglio basale e l'ippocampo. Tali risultati suggeriscono che riabilitazioni complete su impianti possono ripristinare il feed-back sensitivo-motorio al sistema nervoso centrale. L'attivazione della corteccia primaria senso-motoria in pazienti implantari potrebbe spiegare l'incremento della sensibilità tattile, della percezione stereognosica e il recupero delle funzioni masticatorie, che risultano più simili alla condizione di dentatura naturale.

CONCLUSIONI

La Demenza è una malattia complessa. Invecchiando tutti andiamo incontro a una diminuzione delle facoltà cognitive, della memoria e della capacità di affrontare e risolvere problemi, ma si è riscontrato che chi conduce una vita più attiva e stimolante dal punto di vista culturale e ha un livello più elevato di scolarità ha sviluppato un maggior numero di interconnessioni tra i neuroni e maggiori funzioni. Al contrario, chi ha un basso livello socio-culturale e uno stile di vita non attivo può andare incontro a una più precoce insorgenza di decadimento cognitivo.

Prima che la Demenza si manifesti si ha un declino cognitivo che influenza i comportamenti quotidiani con il possibile risultato di una scarsa igiene orale. Ciò determinerebbe l'aumento dell'infiammazione, delle parodontiti e di malattie infiammatorie croniche e cardiovascolari. Chi è normo-dentato mangia meglio, assume più nutrienti e non va incontro a malnutrizione, più frequente nei bassi livelli sociali. L'inadeguatezza alimentare è un altro fattore che può indurre

perdita dentale. Si è indagato il rapporto tra capacità masticatoria e capacità cognitive e il risultato è che nella Demenza salta la coordinazione motoria a causa dell'alterazione delle correlazioni neuronali e della necrosi neuronale. Si è visto che alcune categorie professionali (medici, musicisti, taxisti, eccetera) hanno più sviluppate certe aree del cervello, ma ci si chiede se tali modificazioni siano congenite o, invece, siano stati lo studio, l'esercizio e l'applicazione a promuovere il loro sviluppo.

Nonostante le difficoltà nella conduzione dei vari studi (selezione di gruppi omogenei di pazienti, valutazione del grado di Demenza, eccetera) la connessione tra edentulismo e Demenza sembra esistere ed essere un importante argomento da approfondire.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano Domenico Micarelli, Gruppo ITER per la Neuroriabilitazione e il dott. Claudio Anceschi, Specialista in Gerontologia e Geriatria presso l'Istituto don Orione di Milano.

BIBLIOGRAFIA

1. Ritchie K, Lovestone S. The Dementias. *Lancet* 2002;360:1759-1766.
2. Ministero della Salute (www.salute.gov.it). Dati epidemiologici sulle demenze.
3. Lund JP, Mojon P, Pho M, Feine JS. Alzheimer's disease and edentulism. *Age Ageing* 2003;32:228-229.
4. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc* 2007;138:1314-1322.
5. Miranda Lde P, Silveira MF, Oliveira TL, Alves SF, Júnior HM, Batista AU, Bonan PR. Cognitive impairment, the Mini-Mental State Examination and socio-demographic and dental variables in the elderly in Brazil. *Gerodontology* 2012;29:e34-e40.
6. Naorungroj S, Slade GD, Beck JD, Mosley TH, Gottesman RF, Alonso A, Heiss G. Cognitive decline and oral health in middle-aged adults in the ARIC study. *J Dent Res* 2013;92:795-801.
7. Ohkubo C, Morokuma M, Yoneyama Y, Matsuda R, Lee JS. Interactions between occlusion and human brain function activities. *J Oral Rehabil* 2013;40:119-29.
8. Moriya S, Tei K, Murata A, Muramatsu M, Inoue N, Miura H. Relationships between Geriatric Oral Health Assessment Index scores and general physical status in community-dwelling older adults. *Gerodontology* 2012;29:e998-e1004.
9. Moriya S, Tei K, Toyoshita Y, Koshino H, Inoue N, Miura H. Relationship between periodontal status and intellectual function among community-dwelling elderly persons. *Gerodontology* 2012;29:e368-e374.
10. Moriya S, Tei K, Murata A, Yamazaki Y, Hata H, Muramatsu M, Kitagawa Y, Inoue N, Miura H. Associations between self-assessed masticatory ability and higher brain function among the elderly. *J Oral Rehabil* 2011;38:746-753.
11. Miyamoto I, Yoshida K, Tsuboi Y, Iizuka T. Rehabilitation with dental prosthesis can increase cerebral regional blood volume. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:723-727.
12. Faggion CM Jr. Critical appraisal of evidence supporting the placement of dental implants in patients with neurodegenerative diseases. *Gerodontology* 2013 Dec 10. [Epub ahead of print]
13. Yan C, Ye L, Zhen J, Ke L, Gang L. Neuroplasticity of edentulous patients with implant-supported full dentures. *Eur J Oral Sci* 2008;116:387-393.