

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

TESIS DOCTORAL

“SALUD ORAL PARA EL DETERIORO COGNITIVO
SALUDABLE”

LUCÍA LÓPEZ CHAICHÍO

DIRECTORES

PROF. D. PABLO GALINDO MORENO

PROF. D. ANDRÉS CATENA MARTÍNEZ

GRANADA 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Lucía López Chaichío
ISBN: 978-84-1117-664-4
URI: <https://hdl.handle.net/10481/79667>

A mis padres y a mi hijo

AGRADECIMIENTOS

Al **Profesor Don Pablo Galindo Moreno**, director de la tesis, por tu entusiasmo con nuestra profesión, por sembrar en nosotros esa ilusión, por enseñarnos que la mediocridad no es una opción y que debemos siempre buscar la excelencia en nuestro camino.

Al **Profesor Don Andrés Catena Martínez**, director de esta tesis y una grandísima persona al que, de no haber sido por este trabajo, no hubiera tenido la oportunidad de conocer. Has sido un regalo en este camino. Gracias por enseñarme un mundo que se me escapaba de las manos, por ayudarme a entender, por esa paciencia y esa disposición incansable. Sin tu apoyo, este trabajo no hubiera sido posible.

Al **Profesor Don Miguel Padial Molina**. La vida me tenía una sorpresa guardada en los pasillos de esta Facultad. Gracias por tu ayuda todo este tiempo y, sobre todo, por haberme dado el regalo más bonito del mundo, Bruno.

A la **Profesora Doña Elena Sánchez Fernández**. Siento que este equipo no sería posible sin ti. Gracias por acompañarme en el camino, por alentarme cuando las fuerzas flaqueaban y por ser un ejemplo a seguir.

Al equipo del **Centro de Investigación de Mente Cerebro y Comportamiento**. Gracias por todo el trabajo realizado con el análisis de imágenes.

A **Roque, Ana, Ada y Lourdes**. Sois unos compañeros y amigos en mayúsculas. Gracias por vuestra ayuda incondicional y por tantos momentos juntos que siempre quedarán en mi corazón.

A todo el personal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada, especialmente a **Conchi, Teresa y Pedro**, por tener siempre tan buena disposición y una sonrisa preparada, por habernos tratado con tanta ternura. Por esas meriendas y esos ratos de desconexión que hacían nuestra tarea mucho más amena.

A mis padres. Por enseñarme a no conformarme nunca, por inculcarme unos valores que cada día tengo más presentes. Por tanto amor y tanto apoyo, por enseñarme a luchar por mis sueños y acompañarme en el camino, por confiar en mí y por darme aliento cuando es necesario. Todo lo que os pueda decir siempre se quedará corto, pero no sabéis lo afortunada que me siento de teneros cada día. Gracias.

Que los dioses nos conserven los sueños, incluso cuando sean imposibles

Fernando Pessoa

ÍNDICE

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	9
2.A. Función masticatoria y cognitiva en animales.....	11
2.B. Función masticatoria y cognitiva en humanos	20
2.B.1. Número de dientes naturales y función cognitiva: vía periodontal ...	20
2.B.2. Función masticatoria: más allá del número de dientes.	28
3. Hipótesis	47
4. Objetivos.....	51
4.A. Objetivo general	51
4.B. Objetivos específicos.....	51
5. Materiales y Métodos	55
5.A. Análisis de la correlación entre el edentulismo y el estatus cognitivo	55
5.A.1. Resultados.....	56
5.A.2. Análisis de datos	56
5.B. Estudio Experimental	57
5.B.1. Población de estudio.....	57
5.B.2. Fase I: Estudio Correlacional	58
5.B.3. Fase II: Estudio intervencional	59
5.B.4. Fase III: Evaluación a los cinco años.....	61
5.B.5. Datos registrados	63

5.B.6.	Análisis de los datos obtenidos	67
6.	Resultados	71
6.A.	Análisis de la correlación entre el edentulismo y el estatus cognitivo	71
6.B.	Estudio Experimental	76
6.B.1.	Análisis de diferencias estructurales y volumétricas cerebrales en función del estatus masticatorio	76
6.B.2.	Análisis de diferencias en funciones cognitivas superiores en función del estatus masticatorio	80
7.	Discusión.....	87
8.	Conclusiones	97
9.	Bibliografía	101
10.	Anexos.....	129
10.A.	Anexo 1: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado para participación en el estudio	129
10.B.	Anexo 2: Cuestionario de seguridad para los participantes en registros por Resonancia Magnética.....	133
10.C.	Anexo 3: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado para Implantología.....	137
10.D.	Anexo 4: Justificante de Aprobación Ética del Estudio	143
10.E.	Anexo 5: Publicación 1	145
10.E.1.	Referencia completa.....	145
10.E.2.	Indicios de Calidad	145
10.E.3.	Publicación.....	145

10.F.	Anexo 6: Publicación 2	177
10.F.1.	Referencia completa	177
10.F.2.	Indicios de Calidad	177
10.F.3.	Publicación	177

RESUMEN

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento conlleva, entre otras, un deterioro fisiológico cerebral que se traslada a un deterioro cognitivo. Este declive ocurre de forma más grave en las personas que padecen enfermedades neurodegenerativas, como la demencia o el Alzheimer. A falta de estrategias terapéuticas y preventivas eficaces frente a este gran problema, se han descrito multitud de factores externos modificables que pueden intervenir en el curso de este declive, acelerando, deteniendo o, incluso, aunque muy raramente, invirtiendo el proceso. La salud oral y más concretamente la adecuada función masticatoria ha sido descrita como un factor protector en el curso del deterioro cognitivo a través de diferentes vías que protegen las funciones cognitivas como el mantenimiento de la forma, volumen y función del hipocampo, mantenimiento del soporte trófico neuronal, reducción de los depósitos de placas beta amiloide y activación directa de determinadas áreas cerebrales.

Esta relación ha sido ampliamente descrita en el modelo animal, pero no tanto en el modelo humano donde la periodontitis ha sido considerada la vía más plausible entre salud oral y cognitiva. No obstante, otras situaciones que afectan a la salud oral, como son el número de dientes remanentes, el número de pares de oclusión y la fuerza masticatoria son cruciales en la identificación de esta relación entre salud oral y funciones cognitivas.

OBJETIVOS

Determinar si hay asociación entre los problemas de salud oral (número de dientes, pares de oclusión funcionales y fuerza masticatoria relativa) y el declive observado en algunas funciones cognitivas superiores, especialmente en personas mayores, que se acompaña de un deterioro cerebral con cambios anatómicos y volumétricos corticales y en materia gris y blanca.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el análisis de la correlación entre el edentulismo y hábitos de higiene y el estatus cognitivo en humanos se emplearon dos bases de datos: la Encuesta Nacional de Entrevista de Salud (NHIS 2014-2017) de los Estados Unidos de América y la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES, 2005-2018). Ambos evaluaron el estado cognitivo de forma subjetiva con una serie de cuestiones.

Para el estudio experimental se usó una muestra de individuos adultos mayores de 30 años (n=110, con resonancia n=70) en los que se evaluó la función oclusal de manera objetiva a través del conteo de unidades de oclusión, número de dientes ausentes, excursiones mandibulares y distribución de la fuerza de oclusión relativa. La actividad cerebral se evaluó con resonancia magnética funcional y la función cognitiva con diferentes pruebas específicas: *Mini Mental State Examination* (MMSE), índice de Lawton, test de inteligencia general (K-bit), pruebas de fluidez verbal, sub-test de “amplitud de dígitos”, pruebas libres de memoria verbal a corto y largo plazo, pruebas de memoria inmediata y atención, *Trail Making test A y B* y *Test Stroop* del D-Keys.

RESULTADOS

En el análisis de bases de datos, la muestra de población combinada fue de 102.291 individuos. La edad, el nivel socioeconómico, el nivel educativo, los niveles de ansiedad y depresión y el edentulismo mostraron una relación muy fuerte con el deterioro cognitivo. Aun controlando por dichas variables, se encontró que el número de dientes presentes en boca es un predictor del estado de salud cognitiva. Esta relación mostró un efecto de gradiente, de modo que a menor número de dientes, mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo.

En el estudio experimental se observó que la función masticatoria evaluada a través del número de pares de oclusión funcionales presentes en boca está relacionado con la función cognitiva. La disminución en la función

masticatoria se relaciona con una reducción en la materia gris cerebral, la materia blanca y el grosor de la corteza cerebral en áreas del cerebro directamente involucradas en el inicio y desarrollo del deterioro cognitivo, la demencia y la enfermedad de Alzheimer.

El edentulismo, parcial o total, se relaciona con una disminución en la función cognitiva. Concretamente, el número de dientes presentes en boca y el número de pares de oclusión funcionales se relacionan con las funciones ejecutivas superiores en dos aspectos principales: una mejor capacidad en la planificación (evaluada a través del *Trail Making Test A*) y una mayor fluidez verbal o habilidad para recuperar muchas palabras de la memoria. Esta medida se relaciona con la inteligencia. Además, la distribución de fuerzas de oclusión evaluada de manera objetiva con el T-Scan está correlacionada con la memoria operativa de trabajo.

CONCLUSIÓN

El número de dientes, pares de oclusión y fuerza masticatoria relativa se relaciona con las funciones cognitivas superiores. Un mayor número de dientes y de pares de oclusión se asocian con una mejor función ejecutiva, una mejor memoria operativa de trabajo y una mayor inteligencia fluida.

Además, estos aspectos de la salud oral también se relacionan con cambios anatómicos en volumen y forma en materia gris, materia blanca y grosor cortical en áreas cerebrales que forman parte del circuito de la masticación y que están directamente involucrados en la cognición y desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento conlleva un deterioro de las funciones fisiológicas y mentales, que suelen traducirse en un deterioro cognitivo. Este declive en las funciones cognitivas superiores como la memoria, el lenguaje o funciones visuoespaciales y ejecutivas se considera normal y hasta “asumible” con el paso de los años (Harada et al., 2013).

La heterogeneidad de los factores que afectan a la magnitud de este deterioro y el momento de aparición complican mucho el establecimiento de una línea temporal en el curso del declive cognitivo (Harada et al., 2013). Ciertas situaciones o factores externos modificables pueden actuar como factores protectores frente al deterioro o acelerar los mecanismos que subyacen a este declive (Dorszewska et al., 2016). Las enfermedades neurodegenerativas cursan en periodos de tiempo largos (Jack et al., 2010), y alrededor del 10% de pacientes con un deterioro inicial y leve pueden invertir este proceso degenerativo. Esta reversión pone de manifiesto la importancia del manejo de los factores externos modificables que han sido identificados como causas de la reversión del deterioro cognitivo (Assaf & Tanielian, 2018).

Las enfermedades neurodegenerativas y los síndromes de demencia llevan a formas más aberrantes aún de deterioro cognitivo (Petersen, 2004). De hecho, la demencia es una de las enfermedades más devastadoras relacionadas con el declive cognitivo y es el desorden más importante relacionado con el envejecimiento (Prince et al., 2013).

La demencia es un síndrome en el que el deterioro de las funciones cognitivas superiores es mayor del que podría considerarse “fisiológico” por el envejecimiento. Este deterioro afecta muchas funciones, incluyendo aquellas relacionadas con la motivación, el comportamiento social y el control emocional (World Health Organization, 2018). Como resultado, hay un impacto importante en la salud física, psicológica y en la calidad de vida del

paciente, acompañado de una carga económica y social muy importante a nivel de gasto social, pero también del cuidador.

El efecto en los sistemas sanitarios también es significativo. Se ha calculado que cuesta casi 800 billones de euros al año en Europa, lo que suma en total más que la diabetes, enfermedades cardiovasculares y el cáncer (Prince et al., 2015; K. Smith, 2011; Wimo et al., 2017). Este impacto global aumenta con el aumento de esperanza de vida de la población, y hace necesario buscar estrategias efectivas que nos permitan modificar su curso en la población adulta (Alzheimer Association, 2016).

La literatura describe varios factores externos modificables que actúan como factores protectores o de riesgo en el desarrollo de diferentes demencias como el Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés). El tabaco, el alcohol, el estrés, la dieta y el abuso de drogas parecen acelerar el declive cognitivo (Qiu et al., 2007). Por otro lado, la literatura ha descrito diferentes factores que reducen la progresión de la demencia como la educación, la actividad física (Guitar et al., 2018) y la vida social activa (Qiu et al., 2007). Además, algunos de estos factores protectores han demostrado ser beneficiosos en el enlentecimiento del declive cognitivo fisiológico asociado al envejecimiento (Batista et al., 2018; McMorris, 2016).

En ausencia de estrategias efectivas contra el deterioro cognitivo que subyace a estas enfermedades, el control de los factores externos modificables, algunos de ellos presentes tanto en el deterioro fisiológico como patológico, se convierte en un campo de estudio muy atractivo. Esto se vuelve aún más interesante si tenemos en cuenta la dificultad de discriminar claramente entre el declive fisiológico normal y el patológico (Harada et al., 2013).

En los últimos años, la literatura ha sugerido ampliamente el papel de la función masticatoria como un factor protector en el deterioro cognitivo (Chuhuaicura et al., 2019; Weijenberg et al., 2019). Muchos estudios animales

y humanos establecen esta relación (Weijnenberg et al., 2019). Sin embargo, las múltiples vías posibles de interacción entre ambas, las diferencias entre humanos y animales y la heterogeneidad de estudios publicados, así como las diferentes variables evaluadas impiden el establecimiento de rutas específicas en esta relación.

Además, aunque los datos de estudios animales parecen establecer una relación causal, esto está no está aún confirmado en estudios longitudinales en humanos.

Sin duda alguna, el conocimiento más profundo y el estudio de esta relación puede darnos la oportunidad de incrementar nuevas estrategias que nos permitan mejorar el curso del declive cognitivo en nuestros pacientes. Para ello necesitamos analizar todos los datos disponibles con una visión abierta y teniendo en cuenta la complejidad de la situación.

A continuación, se mostrarán en detalle las diferentes vías posibles de interacción, diferenciando principalmente entre animales y humanos.

2.A. Función masticatoria y cognitiva en animales

Muchos estudios animales han relacionado diferentes aspectos de la función masticatoria con alteraciones en áreas cerebrales relacionadas con la función cognitiva (Frota de Almeida et al., 2012). En estos estudios se modificó la oclusión de los animales para crear situaciones disfuncionales para evaluar los resultados. La alteración en la masticación se llevó a cabo de varias formas, como la extracción de molares, la administración de una dieta blanda (líquida o en polvo) o dura o alterando la mordida mediante la adición de resinas o materiales permanentes en las superficies oclusales de los molares (**Tabla 1**).

Tabla 1: Tabla resumen de estudios en animales que relacionan alteraciones oclusales con deterioro cognitivo.

REFERENCIA	N / GRUPOS EDAD	RESULTADOS PRINCIPALES
(Fukushima-Nakayama et al., 2017)	63 ratones C57BL/6J - ND (dieta normal) - SD (dieta blanda) 3 semanas	Masticación reducida: - Perjudica el crecimiento de los músculos maseteros ($p<0.01$) y temporales ($p<0.01$) pero no el resto del cuerpo. - Reduce el área de superficie mandibular ($p<0.0001$). - Perjudica la memoria y el aprendizaje ($p<0.05$). - Reduce las neuronas en el hipocampo (perjudicando la neurogénesis y reduciendo la expresión de BDNF) y neuronas c-Fos + en la corteza motora primaria M1 ($p<0.05$) y <i>Cornu Ammonis</i> CA1 ($p<0.05$), CA2 ($p<0.01$) y CA3 ($p<0.05$)).
(Katano et al., 2020)	14 ratones SAMP8 (senescencia acelerada) macho 4 semanas	Extracción de molares: - Aumento de la corticosterona. - Reducción en las sinapsis hipocampales.
(Kawahata et al., 2014)	60 ratones SAMP8 macho - Grupo de muelas intactas =30 - Grupo Sin muelas= 28 (2 ratones murieron) 7 semanas	El grupo de ratones sin muelas pasó más tiempo con el objeto colocado a la derecha que con el de la izquierda (52 ± 7 vs. 59 ± 8 ; $p<0.05$).

Tabla 1: Tabla resumen de estudios en animales que relacionan alteraciones oclusales con deterioro cognitivo (continuación).

REFERENCIA	N / GRUPOS EDAD	RESULTADOS PRINCIPALES
(Kawanishi et al., 2010)	Grupo MCAO (oclusión de la arteria cerebral media): n=12 ratas alimentadas con dieta líquida o sólida. Grupo control: n=10 7 semanas	- No hay diferencias significativas entre los grupos MCAO-S/L (sólido y líquido) pero MCAO-S y MCAO-L mostraron diferencias significativas cuando se compararon con el grupo control. - Diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de escape entre MCAO-L y grupo control durante todos los días, y entre MCAO-S y grupo control en los días 3 y 4 ($p<0.05$) diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de escape entre los tres grupos en el día 5.
(Kondo et al., 2016)	Ratones SAMP8: - Muelas intactas y entorno estándar: 20 - Muelas intactas y entorno estándar: 20 - Muelas intactas y entorno enriquecido: 20 - Sin muelas + entorno estándar: 20 - Sin muelas + entorno enriquecido: 20 8 meses	¡Ratones sin muelas: - Menos células BrdU+ ($F(1,20)=10.6196, p<0.01$). - Menos células en el giro dentado del hipocampo NeuN+ ($F(1,19)=5.1272, p<0.01$). - Menos supervivencia de nuevas células en el giro dentado del hipocampo ($F(1,19)=12.4548, p<0.01$). - Menor nivel del BDNF hipocampal ($p<0.05$). - Mayor tiempo de escape que el grupo de muelas intactas ($F(1,24)=0.9400, p<0.01$).
(Kubo et al., 2007)	36 ratones SAMP8 macho - Grupo experimental: mordida elevada - Grupo control: oclusión normal 3, 5 y 9 meses	- Mayor cantidad de células inmunorreactivas al receptor de glucocorticoide (GR) en oclusión normal ($p<0.05$). - Menor GR-mRNA en CA3 en oclusión con mordida levantada ($p=0.008$).

Tabla 1: Tabla resumen de estudios en animales que relacionan alteraciones oclusales con deterioro cognitivo (continuación).

REFERENCIA	N / GRUPOS EDAD	RESULTADOS PRINCIPALES
(Kubo et al., 2008)	30 ratones SAMP8 macho: - Grupo experimental: mordida elevada. - Grupo control: oclusión normal 3, 5 y 9 meses	- Los ratones de 9 meses con mordida elevada necesitaron significativamente más tiempo y más distancia para encontrar una plataforma ($p<0.05$). - Número de espinas dendríticas significativamente más bajas en CA1 en ratones de mayor edad con mordida elevada criados con entrenamiento en laberinto y ratones mayores con mordida elevada sin entrenamiento en laberinto ($p<0.05$).
(Kurozumi et al., 2019)	30 ratas Wistar macho 4 semanas	Extracción de molares: - Aumento en la corticosterona. - Reducción en el aprendizaje dependiente del hipocampo. - Peores resultados en el laberinto de Morris. - Reducción en la proliferación celular hipocampal. - Aumento de la muerte neuronal hipocampal.
(Luo et al., 2019)	32 ratas Wistar 3 meses	Ratas con pérdida dental: - Alteración en la memoria espacial. - Reducción en el flujo sanguíneo cerebral. - Aumento de los niveles de glutamato. - Aumento en bax/Bcl-2 y caspase-3 mRNA en el hipocampo. - Reducción en las neuronas piramidales de CA1.

Tabla 1: Tabla resumen de estudios en animales que relacionan alteraciones ocluales con deterioro cognitivo (continuación).

REFERENCIA	N / GRUPOS EDAD	RESULTADOS PRINCIPALES
(Mori et al., 2016)	114 ratones SAMP8: - Grupo experimental grupo: mordida elevada - Grupo control: oclusión normal 9 meses	Mordida elevada: - Menor proliferación de células nuevas en el giro dentado del hipocampo ($p<0.05$). - Menor supervivencia de células nuevas en el giro dentado del hipocampo ($p<0.05$). - Mayor cantidad de células apoptóticas en el giro dentado del hipocampo a los 7 y 14 días de generar la maloclusión ($p<0.01$).
(Nose-Ishibashi et al., 2014)	Ratones C57BL/6J: - Grupo dieta dura. - Grupo dieta blanda - Cambio de dieta blanda a dura a las 7 semanas de edad 21 semanas	Dieta blanda: - Menor nivel de actividad (846.163 ± 82.528 vs. 526.011 ± 41.330 ; $F(1,36)=4.230$; $p=0.016$). - Menos células BrdU+ en el giro dentado del hipocampo a la edad de 14 semanas ($p<0.001$). - Menor expresión de BDNF hipocampal a las 14 semanas ($p=0.009$). - Reducción de las células BrdU+ en el giro dentado del hipocampo en un 32.1% en dieta blanda comparada con el grupo de dieta dura. No hubo una reducción significativa con el cambio de dieta blanda a dura.
(Okihara et al., 2014)	14 ratones C57BL/6J macho - Grupo experimental (dieta líquida) =7 - Grupo control (dieta dura) =7 3 semanas	Dieta líquida: - Alteración de la memoria ($p<0.01$). - Menos phospho-p44/42 ERK/pan-ERK (una molécula de señalización de BDNF-TrkB) en la corteza (1.182 ± 0.072 vs. 1.847 ± 0.085 ; $p<0.05$) y el hipocampo (0.085 ± 0.332 vs. 1.863 ± 0.426 ; $p<0.05$). - Reducción de las neuronas piramidales en el hipocampo en las regiones CA1 (64.99 ± 7.2 vs. 114.14 ± 14.32 ; $p<0.01$) y CA3 (39.84 ± 2.46 vs. 64.36 ± 15.35 ; $p<0.01$).

Tabla 1: Tabla resumen de estudios en animales que relacionan alteraciones oclusales con deterioro cognitivo (continuación).

REFERENCIA	N / GRUPOS EDAD	RESULTADOS PRINCIPALES
(Ono et al., 2015)	Ratas Sprague-Dawley: - Grupo estrés (ST): 6 machos/7-8 hembras + masticación (SC): 6 machos/7-8 hembras - Grupo control (CT): 6 machos/7-8 hembras 10 semanas	- Efecto de mejora de la masticación en la aparición de la depresión a largo plazo inducida por el estrés. - Efecto ansiolítico de la masticación durante situaciones de estrés (aumento de la liberación de dopamina en el hipocampo ventral). - Estrategia de afrontamiento activo.
(Patten et al., 2013)	30 ratas Sprague-Dawley: - Grupo dieta sólida: 7-8 machos/7-8 hembras - Grupo dieta líquida: 7-8 machos/7-8 hembras 22 días	- No hay diferencias en la diferenciación neuronal en el hipocampo entre los distintos grupos. - No hay diferencias en la densidad de las células BrdU+. - Significativamente hay una menor proliferación de células Ki67+ en la zona periventricular (PVZ) del hipotálamo en dieta blanda ($p<0.01$).
(Utsugi et al., 2014)	131 ratones C57BL/6 hembra - Grupo 1: Dieta dura - Grupo 2: Dieta blanda 24-28 semanas	Dieta dura: - Más células BrdU-ir ($p<0.05$). - Más células BrdU-ir en SVZ ($p<0.01$). - Más células BrdU-ir después de 3 meses ($p<0.05$). - Más células Fos-ir después de 3 meses en la corteza piriforme ($p<0.05$). - Más células BrdU-ir en el bulbo olfatorio ($p<0.05$).
(Yamamoto et al., 2009)	No disponible el número de ratones C57BL/6 macho: - Grupo dieta dura - Grupo dieta blanda 3 semanas	Reducción estadísticamente significativa de la supervivencia de las células BrdU+ en el giro dentado ($p<0.001$) a los 3 y 6 meses de edad en el grupo de dieta blanda.

El hipocampo es una estructura cerebral localizada en la parte medial del lóbulo temporal del cerebro. Es el principal área cerebral responsable de los procesos de memoria y aprendizaje (Fukushima-Nakayama et al., 2017), y forma parte de la formación hipocampal. Además, el hipocampo es una de las primeras regiones del cerebro que se ven más afectadas por el envejecimiento y por distintas situaciones externas de la vida cotidiana. De ahí que sea la estructura principal de estudio y, particularmente, estructuras como el giro dentado (DG) y los subcampos *Cornu Ammonis* 1-3 (CA1 – CA3), situados entre el subículo (la parte más baja de la formación hipocampal) y el DG.

La reducción de la masticación en animales conlleva alteraciones morfológicas y funcionales del hipocampo (Fukushima-Nakayama et al., 2017; Ono et al., 2010; Tsai et al., 2018), especialmente en el CA1 y CA3 (Aoki et al., 2005; Okihara et al., 2014). A través de pruebas como el laberinto de Morris, test ampliamente empleado para valorar la memoria espacial en roedores, se observa que el estímulo masticatorio adecuado es crucial para el mantenimiento de las funciones de memoria y aprendizaje. Cuando hay una oclusión o masticación deficiente se produce una merma en las capacidades de memoria y aprendizaje mediadas por el hipocampo a través de una alteración en la morfología y la función de las neuronas hipocampales.

El DG mantiene la capacidad de generar nuevas neuronas a lo largo de la vida. Esto permite suplir de nuevas neuronas a los subcampos *Cornu Ammonis* y se relaciona positivamente con la función de memoria (Fukushima-Nakayama et al., 2017). Sin embargo, una reducción en el estímulo masticatorio inhibe la neurogénesis en el giro dentado y reduce la cantidad de neuronas piramidales y espinas dendríticas en los subcampos CA1 y CA3. Esta inhibición está mediada por el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y su receptor *tyrosine kinase B* (TrkB) (Fukushima-Nakayama et al., 2017; Nose-Ishibashi et al., 2014; Okihara et al., 2014; Yamamoto et al., 2009).

BDNF-TrkB tienen efectos tróficos en la neurogénesis del giro dentado (Yamamoto et al., 2009); promueven la proliferación y supervivencia celular, la diferenciación y la formación de nuevas sinapsis (Fukushima-Nakayama et al., 2017). La disfunción masticatoria altera la regulación de la vía BDNF-TrkB resultando en una reducción de la neurogénesis (Fukushima-Nakayama et al., 2017), de la actividad neuronal y la formación sináptica del hipocampo (Fukushima-Nakayama et al., 2017; Ono et al., 2010; Tsai et al., 2018).

La disfunción masticatoria también produce una respuesta inflamatoria en el hipocampo, que aumenta la liberación de citoquinas que provocan la degradación morfológica y funcional de las células gliales. Las células gliales son el soporte estructural de las neuronas y permiten su correcta función. Así, la reducción en la masticación provoca el envejecimiento de las neuronas hipocampales por la pérdida de protección y apoyo que aportan estas células gliales (Fukushima-Nakayama et al., 2017; Ono et al., 2010; Tsai et al., 2018).

El hipocampo es muy sensible al estrés. La disfunción oclusal genera una activación crónica del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) provocando la secreción de corticosterona. Esta liberación de corticosterona suprime la plasticidad sináptica hipocampal y altera los procesos de aprendizaje y memoria. Además, el hipocampo tiene un papel crucial en la regulación neuroendocrina de las hormonas del estrés: es una de las principales regiones diana de la hormona del estrés con una gran concentración de receptores de glucocorticoides y participa en la terminación del mismo a través de una retroalimentación negativa. El hipocampo de animales con disarmonías oclusales presenta menor cantidad de receptores de glucocorticoides en CA1 y DG. La alteración de este sistema de retroalimentación provoca una respuesta de estrés mantenida en el tiempo, provocando un deterioro funcional y morfológico hipocampal que se traduce en una reducción de las neuronas bromodesoxiuridina positivas (BrdU+) o menor supervivencia de las nuevas, mayor apoptosis y reducción del BDNF de manera tiempo-dependiente. Por el

contrario, el estímulo masticatorio adecuado suprime la activación del factor liberador de corticotropina (CRF), protegiendo al hipocampo del estrés.

En la boca hay una gran cantidad de terminaciones nerviosas o receptores sensoriales. La pérdida de molares conlleva una reducción en la función masticatoria y en la recepción de estímulos por parte de estas terminaciones. Al haber menos masticación y menos transmisión de estímulos al cerebro hay una menor excitabilidad neuronal en distintas áreas cerebrales. Esto produce una reducción del volumen de la materia gris en los ganglios basales cerebrales, encargados del control del movimiento voluntario, en la corteza motora primaria (M1) encargada de la planificación y ejecución de movimientos voluntarios, en la corteza somatosensorial primaria (S1) encargada de procesar la información sensorial y en el núcleo accumbens, una pequeña región cerebral que interviene en los procesos de placer y recompensa.

Toda esta evidencia puede ser resumida como muestra la **Figura 1**.

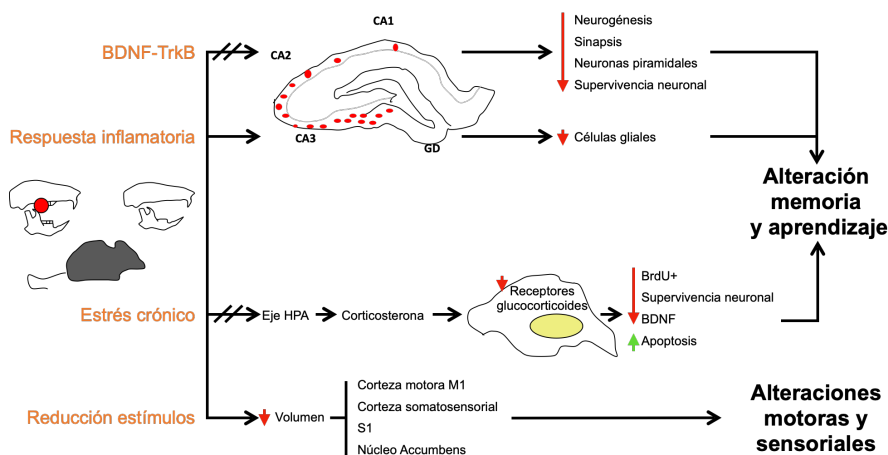


Figura 1: Vías de interacción entre salud oral y deterioro cognitivo descritas en el modelo animal. a) La alteración en la regulación de la vía BDNF-TrkB conlleva una reducción en la neurogénesis, sinapsis, neuronas piramidales y supervivencia neuronal. b) La respuesta inflamatoria afecta al hipocampo provocando una reducción en el número y función de las células gliales. c) La disrupción del eje HPA debido al estrés crónico conlleva una reducción en las neuronas BrdU+, supervivencia neuronal, BDNF hipocampal y una mayor apoptosis neuronal. d) La reducción del volumen de la materia gris en diferentes áreas cerebrales por la menor cantidad de estímulos masticatorios conlleva alteraciones motoras y sensoriales.

2.B. Función masticatoria y cognitiva en humanos

El envejecimiento conlleva un deterioro físico y funcional en las personas mayores, especialmente de la salud bucodental. La pérdida dental genera problemas no sólo estéticos o sociales (Heydecke et al., 2005), sino que también provocan estrés emocional y físico (Vancampfort et al., 2017) que puede desencadenar la activación de varias vías neuro inflamatorias relacionadas con la oxidación (Olivenza et al., 2000).

La pérdida dental contribuye también de manera directa a otras múltiples patologías que están asociadas con un mayor deterioro físico y funcional (Emami et al., 2013; Linden et al., 2013). También provoca cambios en la dieta que conllevan una peor nutrición (Allen et al., 2013; Gil-Montoya et al., 2008, 2013; Lee et al., 2014). Esta asociación entre la pérdida dental y la salud general es mayor si consideramos que el envejecimiento implica además un deterioro en la capacidad de masticación también por otras razones (Kumar et al., 2018): se reduce el área muscular masticatoria, su densidad y potencia (Newton et al., 1993), se pierden más dientes naturales (Ueno et al., 2008), se modifican los patrones de deglución (Daniels et al., 2004), y hay un incremento en el número de aftas y heridas en la boca y garganta que pueden dificultar la masticación (Yoshikawa et al., 2005). Además, la salud oral también afecta a la calidad de vida, alterando el manejo de emociones, la autoestima y la vida social (Fiske et al., 1998; Naik & Pai, 2011; Rodrigues et al., 2012).

2.B.1. Número de dientes naturales y función cognitiva: vía periodontal

El 64 % de la población de más de 65 años sufre periodontitis moderada o severa (Eke et al., 2012). De hecho, es la sexta enfermedad más prevalente en el mundo (Kassebaum et al., 2014) y la principal causa de pérdida dental. La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria crónica periférica frecuentemente debida a una mala higiene oral, que las personas ancianas mantienen en peores condiciones (Gil-Montoya, Sánchez-Lara, et al., 2017).

La enfermedad periodontal, además, se ha asociado con el declive cognitivo independientemente de la edad, sexo y nivel educativo (Gil-Montoya et al., 2015; Iwasaki et al., 2019). Aunque inicialmente puede sospecharse una relación causal inversa ya que el declive cognitivo resulta en un empobrecimiento de la higiene oral, estudios longitudinales han encontrado que la periodontitis provoca un empeoramiento en el deterioro cognitivo (Ide et al., 2016) y en el riesgo de desarrollar Alzheimer (Holmer et al., 2018).

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la pérdida sináptica, incremento en la proteína tau y la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares que afectan secuencialmente a todo el cerebro. El aumento en los depósitos de placas seniles se inicia en la corteza entorrinal y posteriormente afecta al hipocampo y al sistema límbico. Sin embargo, el incremento de proteína tau se inicia en el hipocampo y más tarde afecta a la corteza. Las placas seniles están compuestas principalmente de beta-amiloide (ABeta), péptido de 40 a 42 aminoácidos formados por una proteólisis por las beta y gamma secretasas (Haass & De Strooper, 1999) a partir de la proteína precursora amiloide (APP). Existen dos especies diferentes de este péptido: ABeta40 y ABeta42. De estas formas, el péptido ABeta42 es más tóxico y forma agregados insolubles y placas con mayor facilidad (Findeis, 2007).

La neuroinflamación tiene un papel esencial en la patogénesis del Alzheimer, tanto en el inicio de esta como en su agravamiento. El acúmulo del péptido ABeta y la proteína tau activan la microglía que libera más factores proinflamatorios provocando la muerte neuronal y la pérdida de sinapsis. En las placas seniles de cerebros enfermos de Alzheimer se pueden observar factores del complemento, interleuquinas, astrocitos y microglía activada, reforzando la teoría de la inflamación. Además, muchos mediadores inflamatorios están elevados en el líquido cefalorraquídeo y en el cerebro de pacientes con Alzheimer (Heneka et al., 2015). Por otro lado, la inflamación periférica juega un papel importante en la neuro inflamación.

La periodontitis como proceso inflamatorio periférico local podría iniciar o exacerbar una respuesta neuro inflamatoria, especialmente en personas mayores (Gil-Montoya, Sánchez-Lara, et al., 2017), a través de una inflamación sistémica por la diseminación de citoquinas proinflamatorias y de bacterias de la cavidad oral (Holmes, 2013; Kamer et al., 2008; Lamont & Hajishengallis, 2015; Perry & Teeling, 2013; Teixeira et al., 2014). El principal mecanismo por el que esto sucede es el “marcado” de la microglía. Distintas situaciones como el envejecimiento y la inflamación sistémica ocasionan un “marcado” de la microglía. La microglía adquiere entonces un fenotipo “marcado” preparado para expresar una respuesta proinflamatoria dañina ante daños posteriores. Este fenotipo proinflamatorio es común con otras enfermedades como la diabetes, la obesidad o la hipertensión. Además, la activación crónica del sistema complemento también está asociada con la enfermedad de Alzheimer (Fonseca et al., 2016). Una vez en el cerebro, las moléculas inflamatorias periféricas estimulan la microglía, que produce más citoquinas proinflamatorias. En cerebros sanos jóvenes, la activación de la microglía se asocia con una respuesta reparativa fisiológica ante agentes nocivos, pero en cerebros envejecidos o enfermos, donde la microglía ha sido “marcada” previamente, tiene lugar una respuesta inflamatoria exacerbada acelerando el declive cognitivo (Holmes, 2013).

Por lo tanto, una vía plausible entre enfermedad periodontal y Alzheimer es la inflamación sistémica crónica que acompaña a las infecciones periféricas, como es el caso de la enfermedad periodontal (Olsen & Singhrao, 2015) (**Figura 2**). Concretamente, un peor estado en la salud periodontal mediado por los niveles de citoquinas inducidas por el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias periodontopatógenas como la interleuquina 1 (IL1), IL6, 10 y factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa) (Sochocka et al., 2017) conllevan peores resultados en el *Mini Mental State Examination* (MMSE), un test que evalúa la situación cognitiva individual.

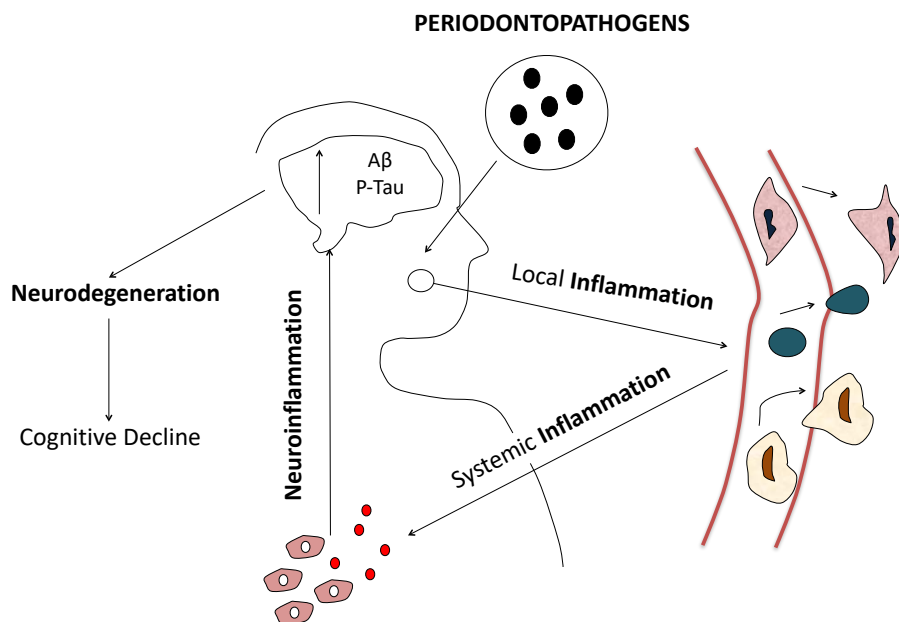


Figura 2: Papel de la enfermedad periodontal en el declive cognitivo. Reproducida de (Lopez-Chaichio et al., 2021).

Los mediadores inflamatorios asociados a la enfermedad periodontal también se han asociado a altos niveles plasmáticos de proteína tau (Kamer et al., 2008, 2016) y ABeta₁₋₄₂ (Gil-Montoya, Barrios, et al., 2017) y ABeta₁₋₄₀ (Leira et al., 2020). Además, los pacientes con enfermedad periodontal tienen mayor cantidad de proteína precursora amiloide. La proteína tau y ABeta se asocian con la enfermedad de Alzheimer cuando se hiperfosforilan y forman estructuras fibrilares en forma de placa. La asociación indicada, por tanto, refuerza la hipótesis de la relación entre enfermedad periodontal y Alzheimer.

La mayoría de los estudios centran su análisis en un marcador concreto de inflamación sistémica, la proteína C reactiva (CRP) (Leira et al., 2020). Así, puede sospecharse que el sujeto susceptible a la enfermedad periodontal es un paciente con un perfil de respuesta inflamatoria elevado. Esta respuesta inflamatoria alta ocurriría no sólo en el periodonto. Por tanto, la relación entre enfermedad periodontal y deterioro cognitivo podría ser simplemente una asociación entre inflamación crónica-sistémica y deterioro cognitivo, siendo la

periodontitis un factor de confusión en esta relación. Es decir, se trataría de una asociación espuria, lo que ha llevado a la evaluación de otras posibles vías.

De hecho, recientemente se ha determinado que hasta 29 marcadores de inflamación sistémica frecuentemente elevados en enfermedad periodontal no son tan relevantes como se pensaba (Gil Montoya et al., 2020). Por esto, la idea de que la salud oral y el deterioro cognitivo estén asociadas a través de la inflamación concomitante a la enfermedad periodontal parece ser descartable.

Se propone entonces la asociación debida a la pérdida de dientes en sí y no a la inflamación, aunque sí habría conexión con la enfermedad periodontal al ser esta, como se dijo antes, la principal causa de pérdida dentaria en el adulto.

El número total de dientes naturales remanentes en boca se ha relacionado directamente con la función cognitiva (Cerutti-Kopplin et al., 2016) (**Tabla 2**). Diferentes procesos cognitivos mediados por el hipocampo como la memoria episódica y semántica se relacionan inversamente con la cantidad de dientes naturales en boca (Hansson et al., 2013). Particularmente, la ausencia total de dientes o la presencia de menos de 9 se ha relacionado con la presencia de demencia (Stein et al., 2007) o con deterioro cognitivo (Zuluaga et al., 2012).

El número de dientes naturales presentes está relacionado con bajos índices de actividad diaria, baja calidad de vida, función cognitiva y depresión (Kimura et al., 2013). Esta asociación se ha observado incluso de forma independiente de la nutrición (Elsig et al., 2015). En concreto, un menor número de dientes se asocia con peores resultados en diferentes procesos cognitivos basados en la actividad del hipocampo, como realización de tareas episódicas y semánticas de memoria (Hansson et al., 2013). Es interesante la demostración de Stein y colaboradores que en 2007 observaron una interacción significativa entre la pérdida de dientes y la prevalencia de demencia a través del alelo apolipoproteína E (ApoE), uno de los marcadores más estudiados de la AD (Stein et al., 2010).

Tabla 2: Artículos seleccionados en modelo humano sobre la relación entre el número de dientes remanentes en la boca y el deterioro cognitivo.

REFERENCIA	DISEÑO	N/ EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Elsig et al., 2015)	Transversal	51 (>75)	- Deterioro cognitivo: 29 - Control cognitivo: 22	- No hay diferencias significativas en el número de dientes naturales en ambos grupos (6.5 ± 8.8 dientes naturales en el grupo control vs. 4.9 ± 8.3 dientes naturales en el grupo de deterioro cognitivo). - Mayor eficiencia masticatoria en el grupo control que en el grupo de deterioro cognitivo (2.9 ± 0.8 vs. 2.2 ± 0.9; $p<0.011$). - La asociación entre eficiencia masticatoria parece ser mayor con el deterioro cognitivo que con el número de dientes.
(Hansson et al., 2013)	Transversal	273 (55-80)	-	- El número de dientes naturales está positivamente asociado con la memoria episódica: recuerdo ($\beta=0.24$; $p<0.002$) y reconocimiento ($\beta=0.24$; $p<0.002$). - El número de dientes naturales está positivamente asociado con la memoria semántica, vocabulario ($\beta=0.24$; $p<0.002$). - El número de dientes no influye en la memoria de trabajo, en la capacidad visuoespacial o la velocidad de procesamiento.

Tabla 2: Artículos seleccionados en modelo humano sobre la relación entre el número de dientes remanentes en la boca y el deterioro cognitivo (continuación).

REFERENCIA	DISEÑO	N / EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Kimura et al., 2013)	Transversal	296 (>75 (80.6+/- 4.7))	-	- El número de dientes está significativamente relacionado con la capacidad masticatoria ($p<0.001$). - Una menor capacidad masticatoria está asociada con puntuaciones más bajas en ADL ($p=0.029$), menor variedad en la alimentación ($p<0.001$) y una merma en las funciones cognitivas (MMSE ($p=0.022$), HDSR ($p=0.017$) y FAB ($p=0.002$)).
(Kuroki et al., 2018)	Transversal	565 (29-91)	Número de dientes remanentes: - 0 - 1-10 - 11-20 - 21-27 - >28	Tener 1-10 dientes aumenta significativamente el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.
(Lexomboon et al., 2012)	Transversal	557 (>77)	-	- La pérdida dental múltiple está relacionada con el deterioro cognitivo (OR 2.10; $p=0.001$). - La dificultad masticatoria está relacionada con el deterioro cognitivo (OR 1.72; $p<0.001$).
(Nilsson et al., 2018)	Transversal	775 (60-99)	Según edad: - 60-66 - 72-78 - 81-99	- Asociación entre el nivel educativo y número de dientes. - Asociación entre la pérdida de hueso como marcador periodontal, número de dientes y resultados en el MMSE. - La presencia de bolsas periodontales >5mm no se asoció a peores resultados cognitivos.

Tabla 2: Artículos seleccionados en modelo humano sobre la relación entre el número de dientes remanentes en la boca y el deterioro cognitivo (continuación).

REFERENCIA	DISEÑO	N / EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Stein et al., 2007)	Longitudinal	144 (75-98)	-	- Aproximadamente un tercio de los pacientes edéntulos o con 1-9 dientes tienen demencia. - Interacción significativa entre el número de dientes y apoE4 ($p=0.04$).
(Stein et al., 2010)	Transversal	144 (75-98)	-	- ApoE y menor cantidad de dientes se correlacionan con peor puntuación en los test de recuerdo de palabras (Stein et al., 2007) y empeoran más rápido que los participantes que no tienen ninguno de esos factores de riesgo o que tienen solo uno de esos factores de riesgo.
(Takeuchi et al., 2017)	Cohortes	1566 (>60)	Número de dientes al inicio: - >20 - 10-19 - 1-9 - 0	- La probabilidad de desarrollar demencia y sus subtipos se asocia con el número de dientes remanentes (HR ajustado en todas las demencias (95%CI): 0 dientes: 1.63 (0.95-2.8); 10-19 dientes: 1.62 (1.06-2.46); $p=0.04$). - Asociación inversa entre número de dientes remanentes y riesgo de desarrollar Alzheimer (0 dientes: 1.62 (0.87-3.04); 10-19 dientes: 1.39 (0.83-2.32); $p=0.08$); no hay asociación con el riesgo de demencia vascular (0 dientes: 1.94 (0.55-5.80); 10-19 dientes 3.19 (1.38-7.36); $p=0.30$).
(Zuluaga et al., 2012)	Transversal	215 (82.9)	Según edad: - 60-66 - 72-78 - 81-99	- Necesitar ayuda al vestirse o asearse (OR 2.14; $P=0.004$), tener 1-9 dientes (OR 1.85; $p=0.005$) y tener deterioro cognitivo (OR 0.54; $p=0.034$) alteran OH-QoL. - Ser edéntulo (OR 3.18; $p=0.0046$), tener 1-9 dientes (OR 2.62; $p=0.056$) y presentar deterioro cognitivo leve (MCI) (OR 0.32; $p=0.016$) predicen alteración en el OH-QoL.

2.B.2. Función masticatoria: más allá del número de dientes.

La función masticatoria no sólo está determinada por el número de dientes naturales presentes en la boca. Parece lógico pensar que cuantos más dientes naturales queden en boca, mejor será la masticación. Esto puede medirse mediante diversos métodos como chicles con cambios de color, movimientos mandibulares, fuerza masticatoria, número de pares de oclusión o la propia percepción del paciente. Pero hay pacientes con dientes naturales tan deteriorados que no son capaces de mantener una función masticatoria adecuada. Además, debemos tener en cuenta que la masticación puede llevarse a cabo tanto por dientes naturales como por rehabilitaciones protésicas totales o parciales, mejorando incluso la función masticatoria basal, independientemente del número de dientes naturales presentes en boca (Vaccaro et al., 2018).

En esta línea, muchos estudios establecen que la probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo no es significativamente diferente entre sujetos con dientes naturales y con múltiples ausencias dentales, pero sin embargo es significativamente mayor en sujetos con dificultades masticatorias independientemente del número de dientes naturales presentes (Lexomboon et al., 2012). El resumen de la evidencia publicada en este sentido se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Artículos seleccionados en el modelo humano sobre la relación entre la capacidad masticatoria y la función cognitiva.

REFERENCIA	DISEÑO	N / EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Banu et al., 2016)	Serie de casos	10 (55-65)	Edéntulos completos rehabilitados con prótesis completas o prótesis sobre implantes	- La amplitud, el poder de las ondas alfa y las puntuaciones cognitivas aumentaron en el caso de las sobredentaduras implantosoportadas. - Las puntuaciones cognitivas del MMSE aumentaron en edéntulos completos, prótesis completas y con sobredentadura sobre implantes.
(Cardoso et al., 2019)	Transversal	502 (>65)	Según unidades de oclusión y naturaleza (dientes o prótesis)	Mayor cantidad de pares de oclusión se relacionan con menor probabilidad de deterioro cognitivo, independientemente del contacto y su localización.
(Cerutti-Kopplin et al., 2015)	Transversal	117 (73.7±5.6)	Prótesis completas	- La puntuación del MMSE está significativamente asociada con la capacidad masticatoria ($p=0.001$) y con la calidad funcional de las prótesis and ($p<0.00001$). - La insatisfacción en la capacidad masticatoria es más frecuente en individuos edéntulos que puntúan peor la comodidad de sus prótesis ($p<0.0001$) y esto se relaciona con una menor puntuación en el MMSE.
(De Cicco et al., 2016)	Intervencional	9 (46.4±7.7)	Clase II de Kennedy (4 izquierda; 5 derecha)	- Evaluación sin coronas: Asimetrías en EMG (músculos maseteros) y en el tamaño de la pupila. - Evaluación con coronas: EMG reducido ($F(1.7)=42.71$, $p<0.0005$) y asimetrías de tamaño pupilar ($F(2.14)=45.19$, $p<0.0005$).

Tabla 3: Artículos seleccionados en el modelo humano sobre la relación entre la capacidad masticatoria y la función cognitiva (continuación).

REFERENCIA	DISEÑO	N / EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Elsig et al., 2015)	Transversal	51 (>75)	- Cognitivamente deteriorados=29 - Control cognitivo=22	- Sin diferencias estadísticamente significativas en el número de dientes naturales (4.9±8.3 en el grupo con deterioro cognitivo vs. 6.5±8.8 en el grupo control). - Eficiencia masticatoria significativamente mayor en el grupo control (2.9±0.8 vs. 2.2±0.9; p<0.011).
(Fiederer et al., 2016)	Control de casos	5 (NA)	Evaluación de pacientes con tratamiento para la epilepsia.	La EF cortical durante la masticación natural modula la actividad neuronal en la corteza cerebral e influye en el rendimiento cognitivo.
(Hatta et al., 2020)	Transversal	860 (69-71)	-	- El número de dientes y la fuerza oclusal al inicio están asociadas con el deterioro de la función cognitiva en el seguimiento. - Un mayor número de dientes y una mayor fuerza oclusal amortiguó el declive cognitivo.
(Hirano et al., 2008)	Transversal	17 (20-34; 25.2±4.79)	-	- El tiempo medio de reacción disminuyó significativamente durante la masticación. - Mayor activación en la corteza cingulada anterior y la circunvolución frontal izquierda durante la masticación. - Sin cambios significativos en los efectos de comportamiento (efectos de alerta y conflicto).
(Kawakami et al., 2017)	Transversal	14 (26.9±2.98)	-	Mascar chicle aumentó significativamente la concentración de oxi-Hb en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y acortó el tiempo de reacción (p<0.05).

Tabla 3: Artículos seleccionados en el modelo humano sobre la relación entre la capacidad masticatoria y la función cognitiva (continuación).

REFERENCIA	DISEÑO	N / EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Kugimiya et al., 2019)	Transversal	1118 (>70)	-	Las funciones orales motoras evaluadas: función masticatoria, fuerza oclusal y presión de la lengua se correlacionan con las puntuaciones de MMSE.
(Lexomboon et al., 2012)	Transversal	557 (>77)	-	Mayor probabilidad de deterioro cognitivo en sujetos con pérdida dental múltiple (OR=2.10; p=0.001) y con dificultad masticatoria (OR=1.72; p<0.001)
(Lin et al., 2016)	Transversal	27 (>55)	-	- Relación negativa significativa entre edad y MPI (índice de rendimiento masticatorio) (p<0.05). - Cambio en la corteza premotora y la circunvolución precentral relacionada positivamente con el MPI (p<0.001). - Cambio en la conectividad funcional en estado de reposo entre cerebelo y corteza premotora relacionada positivamente con el MPI. - Cambios de volumen de materia gris en corteza prefrontal dorsolateral y conectividad funcional en estado de reposo entre el cerebelo y corteza prefrontal dorsolateral relacionada positivamente con el MPI.
(Lotze et al., 2017)	Transversal	15 (25.3)	Sujetos diestros completamente dentados	- Oclusión bilateral: actividades en áreas somatosensoriales primarias (S1) y secundarias (S2) bilaterales, corteza motora primaria (M1) y premotoras, área motora suplementaria (SMA) y circunvolución cingulada medial, hemisferios cerebelosos anteriores bilaterales y vermis, ínsula izquierda y tálamo, y corteza prefrontal derecha.

Tabla 3: Artículos seleccionados en el modelo humano sobre la relación entre la capacidad masticatoria y la función cognitiva (continuación).

REFERENCIA	DISEÑO	N / EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Lotze et al., 2017) (continuación)	Transversal	15 (25.3)	Sujetos diestros completamente dentados	- Masticación del lado izquierdo y derecho (unilateral): sitios de activación comparables. - Sin diferencias significativas entre la masticación unilateral izquierda y derecha. - Activación prefrontal observada durante tres condiciones.
(Kim et al., 2020)	Transversal	7029 (>45)	Participantes edéntulos rehabilitados y sin rehabilitar	- La reducción en la función masticatoria se asocia con el deterioro cognitivo medio. - En los participantes que no llevaban prótesis, la reducción de la función masticatoria se correlacionó más fuertemente con el deterioro cognitivo.
(Morokuma, 2008)	Transversal	18 (63-87; 75.2)	Sujetos rehabilitados con prótesis completas	- El área de contacto oclusal aumentó significativamente después del tratamiento de prótesis completa en todos los sujetos. - La fuerza oclusal aumentó significativamente después del tratamiento de prótesis completa en todos los sujetos excepto en uno. - Aumento estadísticamente significativo en la actividad de la función cerebral después del tratamiento con prótesis completa.
(Narita et al., 2009)	Intervención: uso de prótesis parciales	3 (57-64; 60.3)	Parcialmente edéntulos	- Activación significativa de la corteza prefrontal dorsal en el hemisferio derecho y/o izquierdo mientras se usa prótesis parcial. - La actividad EMG de los músculos maseteros aumentó significativamente mientras se usaba prótesis parcial.

Tabla 3: Artículos seleccionados en el modelo humano sobre la relación entre la capacidad masticatoria y la función cognitiva (continuación).

REFERENCIA	DISEÑO	N / EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Paganini-Hill et al., 2012)	Cohortes (18 años)	5468 (81)	-	- Función masticatoria natural inadecuada: 91% mayor riesgo de demencia (IC 95%=1,13-3,21) que con masticación natural adecuada (>10 dientes superiores > 6 dientes inferiores). - Individuos dentados que reportaron no cepillarse los dientes diariamente: 22%-65% más riesgo de demencia que aquellos que se cepillan tres veces al día.
(Quintero et al., 2013)	Transversal	29 (24±3,5)	Sujetos diestros completamente dentados: clase I	- Conexiones funcionales bilaterales significativas entre las cortezas motoras. - Conectividad funcional bilateral e ipsilateral entre hemisferios cerebelosos y con la circunvolución temporal superior, pre y post circunvoluciones centrales.
(Sakamoto et al., 2009)	Correlacional	19 (E1: 24-42; E2: 25-43)	- Experimento 1 (E1): masticación y control (relajante sin chicle). - Experimento 2 (E2): movimiento de la mandíbula y golpeo con los dedos.	- E1: masticación: latencias máximas de P300 y N100 significativamente más largas en pre que en post 2 o post 3. - E2 y control de Experimento 1: picos de latencia casi idénticos entre sesiones.

Tabla 3: Artículos seleccionados en el modelo humano sobre la relación entre la capacidad masticatoria y la función cognitiva (continuación).

REFERENCIA	DISEÑO	N / EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Sasaguri et al., 2015)	Intervencional. Ajuste de la restauración	24 (31.75±2. 36 (30- 35))	- Grupo 1: voluntarios sanos (CT)=8 - Grupo 2: restauraciones en premolares (PA)=8 - Grupo 3: Restauraciones en molares (MA)=8	- Diferencia significativa entre MA, PA y CT. - Flujo sanguíneo prefrontal reducido y relacionado con molestias en PA y MA ($p<0.01$).
(Scherder et al., 2008)	Transversal	38 (NA)	- Grupo 1: 19 (dentición natural completa) - Grupo 2: 19 (prótesis completas)	En el grupo 2 el desempeño masticatorio predijo el 19.4% de la memoria episódica ($r^2=0.194$) [F (3.34) =2.73, $p=0.059$] mientras que las quejas del Sistema masticatorio predijeron el 22% de las funciones ejecutivas ($t=2.489$, $p=0.018$).
(Ki et al., 2019)	Transversal	1115 (70- 84)	Número de dientes naturales y número de implantes	Los implantes dentales se asociaron de manera significativa con los resultados de los test cognitivos de manera positiva: ayudan a preservar la cognición

Tabla 3: Artículos seleccionados en el modelo humano sobre la relación entre la capacidad masticatoria y la función cognitiva (continuación).

REFERENCIA	DISEÑO	N / EDAD	GRUPOS	RESULTADOS PRINCIPALES
(Shin et al., 2019)	Transversal	101 (>65)	-	- Hay una asociación entre la capacidad masticatoria y la función cognitiva indicada por el cambio de color del chicle. - Los participantes con más fuerza oclusal posterior tuvieron más puntuación en el MMSE que aquellos con más fuerza oclusal anterior.
(Shoi et al., 2014)	Uso experimental cruzado de prótesis parcial removible (RPD)	11 (66.1±8.9)	Clase I de Kennedy con o sin RPD	- Función masticatoria: diferencias significativas entre el SDA (arco dental corto) y FDA (arco dental completo). - FDA>SDA con masticación: véxeles significativamente más activados con FDA que con SDA durante la masticación de chicle. - FDA>SDA con simulación: véxeles significativamente más activados con FDA que con SDA durante la masticación simulada.

Así, el tratamiento del edentulismo total o parcial aumenta el área de contacto oclusal y la fuerza de oclusión. Esto conlleva un aumento en la actividad cerebral medida con encefalografía EEG (Morokuma, 2008). También se produce un aumento en la información sensorial y motora que llega al cerebro ejerciendo efectos beneficiosos en áreas cognitivas y una mejora en las puntuaciones de pruebas cognitivas como el MMSE. Durante la masticación se produce también un aumento en el flujo sanguíneo basal en la corteza prefrontal, cortezas sensorial e insular, el cuerpo estriado, tálamo, cerebelo e hipocampo. Este incremento se relaciona con un mayor aporte de oxígeno y glucosa, esenciales en la función cerebral.

Sin embargo, hay distintas opciones para el tratamiento del edentulismo, y en ocasiones las prótesis removibles completas o parciales generan incomodidad y daño en los pacientes por un mal ajuste, por la limitación de los alimentos que se pueden ingerir, una menor capacidad de masticación y una función masticatoria inadecuada, reduciendo así el aporte sanguíneo al cerebro (Sasaguri et al., 2015), provocando un deterioro en las funciones cognitivas con peores resultados en MMSE, *Dementia Rating Scale* (HDR) y *Frontal Assessment Battery* (FAB), y aumentando el riesgo de desarrollar demencia (Paganini-Hill et al., 2012).

Todos estos resultados refuerzan la idea de que la relación entre la salud oral y las funciones cognitivas implican no sólo el número de dientes naturales, sino la capacidad de masticación en sí misma (Cerutti-Kopplin et al., 2015; Elsig et al., 2015; Lexomboon et al., 2012; Narita et al., 2009; Scherder et al., 2008), así como la distribución en las fuerzas masticatorias (Shin et al., 2019). En resumen, los sujetos edéntulos parciales o totales con una buena función oclusal después de una adecuada rehabilitación, deberían mantener unas funciones cognitivas correctas. Entender esta hipótesis y los posibles mecanismos fisiológicos de esta relación es clave para entender y proponer mejoras potenciales en las terapias actuales. Por ello, y como explicaremos a

continuación de forma detallada, entendemos la relación entre la masticación y la actividad cognitiva como una relación compleja que puede resumirse como se presenta en la **Figura 3**.

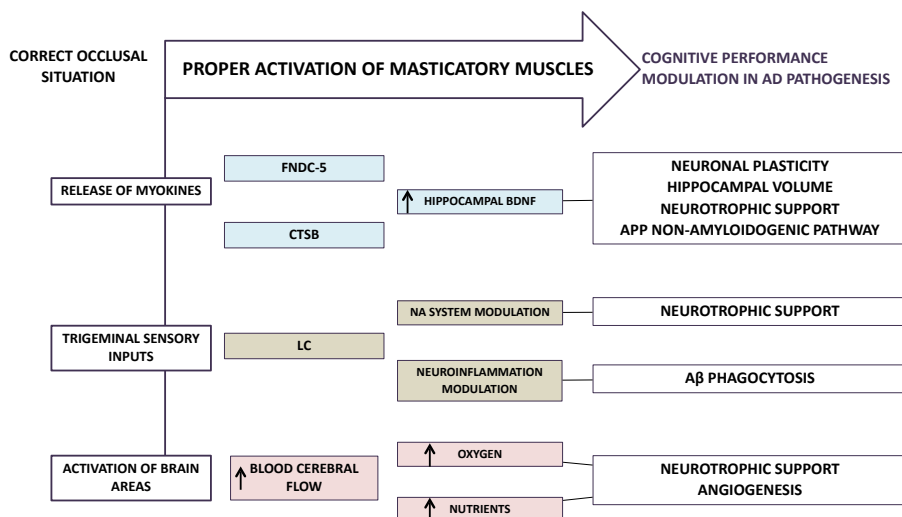


Figura 3: Vías de interacción entre salud oral y deterioro cognitivo descritas en el modelo humano: a) La liberación de mioquinas como FNDC-5 y catepsina B mejoran el soporte trófico hipocampal aumentando la plasticidad neuronal, el volumen hipocampal, el soporte neurotrófico y la vía no amiloidogénica de la proteína precursora amiloide. b) La mayor actividad del *Locus Coeruleus* a través de los estímulos sensoriales trigeminales mejora la modulación del sistema noradrenérgico y la modulación de la neuroinflamación, lo que se traduce en un mejor soporte neurotrófico y una mayor fagocitosis de las placas beta amiloides. c) El mayor flujo sanguíneo en distintas áreas cerebrales por la activación directa durante la masticación aumenta el aporte de oxígeno y nutrientes favoreciendo el soporte neurotrófico y la angiogénesis. Reproducida de (Lopez-Chaichio et al., 2021).

Liberación de mioquinas

En los últimos años, el efecto que la liberación de mioquinas por las contracciones de la musculatura esquelética ejerce en las funciones cognitivas se ha estudiado muy bien en el modelo de ejercicio físico (Gomez-Pinilla & Hillman, 2013; Nelson & Guyer, 2012; P. J. Smith et al., 2011). Considerando que la musculatura relacionada con la masticación también es esquelética, podríamos asumir que la relación entre la función masticatoria y función cognitiva debe implicar vías similares.

El efecto beneficioso del ejercicio en las funciones cognitivas puede explicarse por el incremento en los niveles de neurotrofinas como el BDNF especialmente en el hipocampo (Wang & Holsinger, 2018). Las neurotrofinas son una familia de proteínas que inducen la supervivencia, crecimiento y correcto funcionamiento de las neuronas. Este incremento en el BDNF puede ser explicado por la activación de las mioquinas liberadas por el músculo como la fibronectina tipo III con 5 dominios (FNDC5) liberada al torrente sanguíneo como irisina y catepsina B (CTSB) que cruzan la barrera hematoencefálica generando un aumento en la concentración de BDNF en el cerebro (Moon et al., 2016; Wrann et al., 2013). Esto ha sido probado en estudios humanos (Wang & Holsinger, 2018) y además se ha ligado con la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo en el modelo animal.

BDNF tiene un papel importante en el mantenimiento de las funciones cognitivas (Bekinschtein et al., 2014). Altos niveles de esta neurotrofina se asocian con mayor plasticidad neuronal, mantenimiento del volumen hipocampal y mejora del soporte trófico, reduciendo por tanto la susceptibilidad de las neuronas al estrés oxidativo y la disfunción causada por especies neurotóxicas como las placas beta amiloides (Tapia-Arancibia et al., 2008). Además, los niveles elevados de BDNF tienen también un papel protector en la patogénesis del Alzheimer: BDNF induce una vía no amiloidogénica en la que la proteína precursora amiloide (APP) es escindida por una gamma-secretasa (ADAM10 o ADAM17/TACE) previniendo la formación de los péptidos insolubles de beta amiloide (Nigam et al., 2018; Rohe et al., 2009).

Por tanto, en resumen, las mioquinas como FNDC5 y CTSB liberadas en el medio por la contracción de músculos esqueléticos durante su activación mejora las funciones cognitivas superiores gracias a la función neurotrófica del BDNF y a su intervención en el establecimiento de una vía no amiloidogénica en el procesamiento de la APP (**Figura 4 y Tabla 4**).

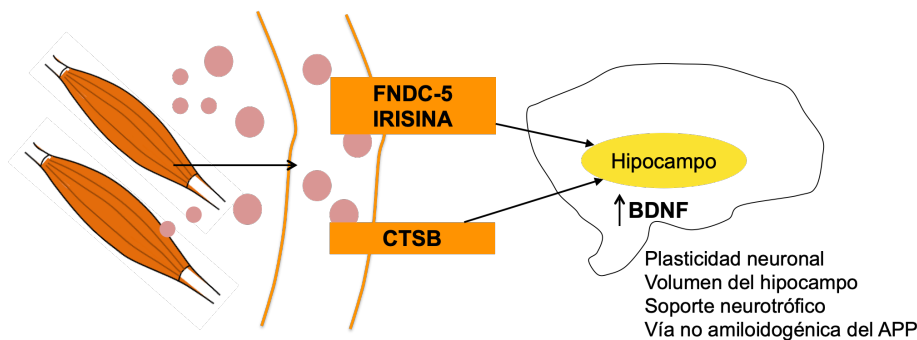


Figura 4: Influencia de la contracción de la musculatura esquelética en las funciones cognitivas a través de la liberación de mioquinas y la activación de las neurotrofinas en el hipocampo.

Tabla 4: Estudios in vitro y experimentales que relacionan las mioquinas con el deterioro cognitivo.

AUTORES	N/GRUPOS	RESULTADOS
(Cefis et al., 2019)	69 ratas Wistar tratadas con escopolamina para inducir alteraciones de memoria.	- El ejercicio físico intenso mejora la función de memoria. - La vía del BDNF es dependiente de la intensidad del ejercicio con un efecto gradual en el hipocampo y una intensidad elevada en la corteza prefrontal. - La mejora de memoria a través de la liberación de BDNF es dependiente de la intensidad del ejercicio.
(Choi et al., 2018)	Ratones 5xFAD	Hay una mejora cognitiva mediante la inducción de BDNF a través del ejercicio físico.
(Embury et al., 2017)	NPC (cultivo de células progenitoras neurales) transfectadas o no con adenovirus recombinante con expresión de CTSD	- CTSD suprime la producción de A-Beta a partir de neuronas derivadas de NPC de ratón. - Lamp-1 y vATPasa (involucrados en las redes neuronales del fagosoma) están regulados al alza en las células que sobreexpresan CTSD. - Las inyecciones de células que sobreexpresan CTSD atenúan las cargas de A-Beta en el hipocampo de ratones APP/PS1 y restauran el aprendizaje especial y la memoria.
(Håkansson et al., 2017)	Personas sanas entre 65-85 años practicando ejercicio	Hay una liberación inmediata de BDNF al practicar ejercicio físico. Este BDNF en el suero influye en la memoria de trabajo.

Tabla 4: Estudios in vitro y experimentales que relacionan las mioquinas con el deterioro cognitivo (continuación).

AUTORES	N/GRUPOS	RESULTADOS
(Moon et al., 2016)	1) Estudio in vitro. 2) Estudio animal (n=7-9 por grupo): a. CTSB KO control (sedentario) (KO-S). b. CTSB KO corriendo (KO-R). c. CTSB WT control (sedentario) (WT-S). d. CTSB WT corriendo (WT-R). 3) Estudio animal 2 (ratones KO, n no disponible): a. CTSB KO inyectado con vehículo (control). b. CTSB KO inyectado con CTSB (experimental).	1) Estudio in vitro: a. CTSB mRNA aumenta 3 horas después del tratamiento con AICAR. b. Los niveles de CTSB aumentan 6 y 12 horas después del tratamiento con AICAR. 2) Estudio animal: a. WT-R: aumenta los niveles de CTSB en plasma a los 14 y 30 días y los niveles de CTSB en el músculo gastrocnemio después de 30 días de carrera. b. WT-R: induce la neurogénesis adulta en el giro dentado y se asocia positivamente con la memoria. c. KO-R: memoria no mejorada. 3) La CTSB exógena atraviesa la barrera hematoencefálica.
(Nigam et al., 2018)	Modelo de ratón transgénico de AD y células neuronales humanas cultivadas.	El ejercicio y el BDNF reducen la producción de los péptidos tóxicos de beta amiloide a través de mecanismos que envuelven un mayor procesamiento del APP a través de gamma secretasas.
(Wu et al., 2017)	Ratones heterocigóticos deficientes en CTSB expuestos a P. gingivalis LPS: a. n=6 ratones adultos WT (2 meses). b. n=6 ratones de mediana edad 12 meses). c. n=6 ratones CTSB-/- de la misma edad.	Exposición a Pg LPS: a. Induce déficits de aprendizaje y memoria en ratones WT de mediana edad, que fue significativamente inhibido por la deficiencia de CTSB (p<0.01). b. Aumenta la producción de CTSB en microglía y neurona y en el hipocampo de ratones de mediana edad. c. Induce la acumulación de ABeta dependiente de CTSB en neuronas en ratones de mediana edad. d. Induce la activación de la microglía dependiente de Cat B en neuronas de hipocampo cultivadas.

Activación del Locus Coeruleus

Otra vía posible de interacción entre oclusión y función cognitiva descrita en la literatura es la activación del *Locus Coeruleus* (LC) a través de los estímulos sensoriales trigeminales.

El LC es parte del sistema ascendente reticular activador (ARAS). Está principalmente compuesto por neuronas noradrenérgicas (Jones, 2004) que conectan virtualmente todas las estructuras cerebrales (Heneka et al., 2002; Kong et al., 2010; Vermeiren & De Deyn, 2017). El estímulo de las neuronas del LC favorece los procesos cognitivos a través de la modulación del sistema noradrenérgico (Chamberlain & Robbins, 2013; McMorris, 2016) y regula los procesos neuroinflamatorios mediante la estimulación de la fagocitosis de las placas de ABeta por la microglía (Heneka et al., 2002; Kong et al., 2010). Hay que mencionar que se han observado cambios patológicos en las neuronas del LC como signos de aparición temprana en la enfermedad de Alzheimer (Braak & Del Tredici, 2012).

El LC recibe información sensorial de diferentes fuentes, incluyendo el núcleo trigeminal (De Cicco et al., 2018). Esta información sensorial trigeminal se origina en, entre otras estructuras, las fibras periodontales (Trulsson, 2006; Türker et al., 2007) y los husos propioceptivos de los músculos mandibulares, cuya función depende del tipo de actividad, es decir, del tipo de dieta o estímulos oclusales que estimulan los husos de manera diferente (De Cicco et al., 2018). Particularmente, la alteración en la actividad de los maseteros causada por una maloclusión genera una alteración en la información sensorimotora trigeminal, que causa una asimetría en la excitabilidad del LC y un cambio en el rendimiento cognitivo (De Cicco et al., 2014, 2016).

La pérdida dental unilateral o bilateral sin rehabilitación oclusal lleva sin duda a una situación maloclusiva. Este problema también genera cambios estructurales en los músculos masticatorios. La pérdida de función unilateral

debida al edentulismo derecho o izquierdo genera una atrofia del masetero del sitio edéntulo, acompañando a la falta de dientes (Aoun et al., 2017; Mayil et al., 2018). La rehabilitación de la función oclusal perdida permite recuperar de nuevo el rendimiento masticatorio y la función de la musculatura de ese lado (Eberhard et al., 2018). Sin embargo, debemos tener en mente que el ajuste de la prótesis removible no siempre permite una completa recuperación de la funcionalidad oclusal del paciente. Pero las rehabilitaciones fijas sobre implantes preservan mejor la fisiología de los músculos mandibulares (Guzmán-Venegas et al., 2018).

Activación directa de áreas cerebrales

La masticación conlleva la activación de muchas áreas cerebrales que intervienen en la iniciación y perpetuación de los movimientos masticatorios. Estudios con resonancia magnética funcional muestran que la masticación produce conexiones funcionales bilaterales entre las cortezas motoras (Quintero et al., 2013). Estas conexiones incluyen grandes grupos ubicados en la circunvolución central anterior y posterior. También abarcan cortezas motoras, premotoras y somatosensoriales y áreas motoras suplementarias (SMA).

Además, la corteza motora presenta conexiones funcionales bilaterales con los lóbulos cerebelares, el precúneo, el cuneus y la corteza cingulada. Además, ambos hemisferios cerebelares muestran vías de conectividad funcional entre ellas. Además, se han observado cambios en el volumen de la materia gris en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). La conectividad funcional en estado de reposo entre DLPFC y el cerebelo también está relacionada de manera positiva con la función masticatoria (Lin, 2018; Lin et al., 2016).

También se han investigado otras tareas masticatorias para ver la activación de áreas cerebrales como apertura desde oclusión céntrica, cierre en céntrica, cierre en máxima intercuspidadación, masticación de un chicle con los

premolares y molares derechos e izquierdos de manera unilateral y de manera bilateral. La oclusión bilateral muestra actividad en la corteza prefrontal derecha, ínsula izquierda y tálamo, hemisferios cerebelares bilaterales anteriores y vermis, áreas motoras suplementarias, giro cingulado, área motora primaria (M1) y cortezas premotoras, y cortezas sensoriales primarias y secundarias (S1 y S2) (Lotze et al., 2017).

Es interesante remarcar que no hay diferencias en la activación de áreas cerebrales cuando la masticación es unilateral o bilateral. Esta falta de diferencias significativas puede deberse al diseño de los estudios que comparan la activación cerebral: Evalúan sujetos con toda la dentición completa natural. En esta situación, al masticar el chicle de manera unilateral, el resto de los dientes del arco, incluyendo los premolares y molares del área contralateral, también entran en oclusión, al menos ocasionalmente.

Pero otro estudio que compara la activación de áreas cerebrales en sujetos con ausencia unilateral de molares (clase I de Kennedy) también con resonancia magnética funcional (Shoi et al., 2014) sí encuentra diferencia en la activación cerebral. Se evaluaron dos situaciones diferentes: arco dental completo, con la prótesis removible colocada y ajustada y por tanto con oclusión total (FDA) y arco dental corto, sin la prótesis removible colocada, clase I de Kennedy, sin oclusión en uno de los lados (SDA). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la activación de diferentes áreas cerebrales durante la masticación. Masticar chicle con la prótesis colocada generó activación en la circunvolución frontal media, corteza primaria sensorimotora, circunvolución precentral, áreas motoras suplementarias, putamen, ínsula y cerebelo. Sin embargo, durante la masticación sin la prótesis la activación de la circunvolución frontal media no se produjo.

Algunas regiones del cerebro, característicamente alteradas en la enfermedad de Alzheimer, están involucradas en el proceso de masticación, incluyendo la circunvolución cingulada posterior, el giro fusiforme, el cuneus, la corteza

motora primaria, las cortezas somatosensoriales, el precúneo y el núcleo caudado (Rondina et al., 2018) así como el hipocampo, la amígdala, la corteza fusiforme temporal, planum plare, circunvolución cingulada, los ventrículos laterales, la corteza precúnea, el giro superior temporal y central y la corteza central opercular (Rasero et al., 2017) (**Figura 5**). Por tanto, si el deterioro cognitivo y la masticación comparten regiones cerebrales diana, la alteración en la masticación u oclusión debe tener algún papel en el declive cognitivo.

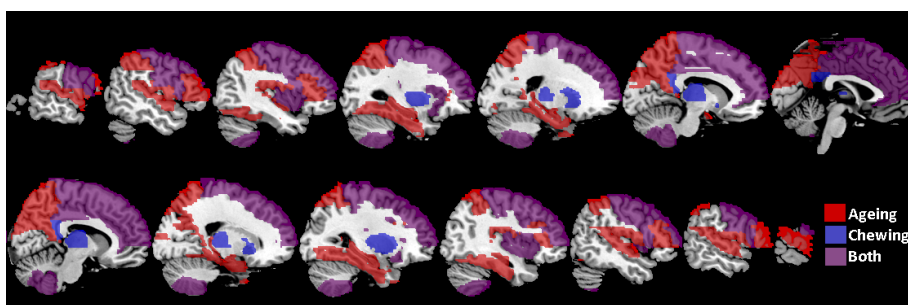


Figura 5: Representación de las áreas cerebrales afectadas durante el envejecimiento (rojo), implicadas en la masticación (azul) e implicadas en ambos procesos (morado). Reproducida de (Lopez-Chaichio et al., 2021).

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

- Hipótesis General: Las alteraciones de la dentición o de la masticación (salud oral) pueden producir cambios estructurales en el cerebro (corteza, materia blanca y núcleos subcorticales) que podrían estar asociados a cambios en las funciones cognitivas superiores.
 - Hipótesis 1: Las alteraciones en la función masticatoria están asociadas a cambios estructurales cerebrales.
 - Hipótesis 2: Las alteraciones en la función masticatoria están asociadas a un deterioro en algunas funciones cognitivas superiores, como la memoria, la función ejecutiva o la inteligencia.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

4.A. Objetivo general

- OG. Determinar si hay una asociación entre los problemas de salud oral (número de dientes y de pares de oclusión funcionales presentes en boca y fuerza masticatoria) y el declive observado en algunas funciones cognitivas superiores que se acompaña de un deterioro cerebral manifestado, en primer lugar, en cambios anatómicos.

4.B. Objetivos específicos

- OE.1. Objetivo Específico 1: Evaluar la función masticatoria mediante pruebas objetivas y subjetivas, pérdida dentaria y salud oral de los participantes en el estudio para determinar su relación con la anatomía cerebral y funciones cognitivas.
- OE.2. Objetivo Específico 2: Obtener imágenes de alta resolución del cerebro mediante resonancia magnética estructural para medir volumen y otros parámetros de morfología cerebral, y determinar su relación con la función masticatoria.
- OE.3. Objetivo Específico 3: Evaluar la habilidad cognitiva de los participantes en el estudio mediante pruebas obtenidas de test, cuyas características psicométricas son conocidas en población española, y determinar su relación con la función masticatoria.
- OE.4. Objetivo Específico 4: Evaluar las áreas cerebrales comunes a la masticación y a las tareas cognitivas mencionadas en el objetivo específico 3, y determinar su relación con la función masticatoria.

MATERIALES Y MÉTODOS

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.A. Análisis de la correlación entre el edentulismo y el estatus cognitivo

Una primera aproximación al problema, tras la revisión exhaustiva de la literatura, consistió en un estudio observacional retrospectivo para analizar la posible asociación entre la salud bucal y el estado cognitivo en grandes bases de datos (Galindo-Moreno et al., 2022).

Para ello, se utilizaron diversas oleadas anuales de encuestas nacionales de salud: la Encuesta Nacional de Entrevista de Salud (NHIS, 2014-2017) y la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES, 2005-2018), ambas realizadas en los Estados Unidos de América. Ambas encuestas midieron el estado cognitivo (memoria y problemas de atención/concentración) de forma subjetiva. Para ello, el NHIS planteó a los participantes cuatro preguntas relevantes para comprender su función cognitiva con respuestas categorizadas:

- 1- Grado de dificultad para recordar o concentrarse: ninguna dificultad, algo, mucho, no puedo hacer nada.
- 2- Dificultad para recordar, concentrarse o ambos: sólo recordar, sólo concentrarse o ambos.
- 3- Con qué frecuencia tiene dificultad para recordar: a veces, a menudo, todo el tiempo.
- 4- Cuántas cosas le cuesta recordar: poco, mucho, casi todo.

Debido a que la encuesta NHIS presenta algunas limitaciones en cuanto al estado dental, ya que sólo se registró la presencia de dentición adulta completa o la ausencia de al menos un diente, se procedió a analizar estos datos a partir de la encuesta NHANES, que incluye un examen completo del estado de la dentición con información detallada sobre cada diente individual, aunque sólo

hace una pregunta cognitiva (memoria/problemas de concentración). Ambas encuestas recopilaron información sobre edad, sexo, nivel educativo, nivel socioeconómico (NSE) e índice de masa corporal.

5.A.1. Resultados

Para la valoración de resultados, se estableció como resultado primario la función cognitiva en relación con el edentulismo en adultos de 45 años o más. Las covariables de edad, sexo, NSE, nivel de escolarización, índice de salud cardiovascular, índice de masa corporal, ejercicio, alcohol y hábitos de tabaquismo fueron consideradas para el análisis. En el análisis de NHIS, también incluimos la depresión y la ansiedad como factores de confusión. En el análisis de NHANES, solo se incluyó la depresión, ya que la encuesta no hizo preguntas sobre la ansiedad. Las variables y factores de confusión incluidos en este estudio fueron codificados para homogeneizar los datos entre ambas encuestas. La codificación final puede encontrarse en la publicación original (Galindo-Moreno et al., 2022). Así, la variable independiente fue el edentulismo medido en cada encuesta, y las variables dependientes fueron las medidas de función cognitiva, como se define en cada encuesta también.

5.A.2. Análisis de datos

Para el análisis estadístico del impacto del edentulismo y los hábitos de higiene oral en la función cognitiva se empleó la regresión nominal (logística multinomial). La solidez de los hallazgos con respecto a los valores faltantes se probó utilizando dos modelos de regresión, uno con las covariables mencionadas (edad, sexo, nivel educativo, nivel socioeconómico, e índice de masa corporal entre otros, Modelo 1) y otro en el que se excluyeron estos factores de confusión (Modelo 2). En todos los análisis, los efectos se calcularon utilizando la dentición adulta natural completa como referencia para el edentulismo, y “ninguna dificultad” para las variables cognitivas de modo

que una odds ratio (OR) mayor que 1 indicó una mayor probabilidad de tener problemas cognitivos en los edéntulos en comparación con los no edéntulos.

Para la encuesta NHANES, el número de dientes remanentes se sometió a un análisis de curva ROC, siendo la variable de estado “problemas de memoria/concentración”. Utilizando el método de Unal (Unal, 2017), el mejor punto de corte fue de 20.5 dientes. Además, se contó el número de molares, premolares, incisivos y caninos para determinar la influencia relativa de cada tipo de diente en los problemas de memoria/concentración. Nuevamente, utilizando el método Unal, los mejores puntos de corte fueron 5,5, 5,5, 3,5 y 4,5 respectivamente para molares, premolares, caninos e incisivos.

Los análisis se realizaron utilizando el software IBM SPSS, versión 24 (IBM, Armonk, NY, EE.UU.). En todos los casos, el nivel de significación estadística se fijó en $p=0,05$.

5.B. Estudio Experimental

De forma simultánea al análisis de la literatura y de bases de datos, se diseñó un estudio experimental en pacientes. El diseño del estudio consistió en tres fases. Una fase correlacional (Fase I) y una fase intervencional (Fase II), así como una última fase observacional (Fase III).

Todos los procedimientos fueron realizados tras la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada (código de autorización 905, de 28 de octubre de 2014, Anexo 4) y tras la obtención del correspondiente consentimiento informado por cada paciente.

5.B.1. Población de estudio

Se seleccionó una muestra de 110 pacientes adultos que seguían los siguientes criterios de inclusión:

- Ser mayores de 30 años
- Ser edéntulos parciales rehabilitados o sin rehabilitar

- Ser edéntulos completos sin rehabilitar.

Los pacientes fueron excluidos si:

- Tenían patologías que conllevaran la ingesta de psicofármacos o depresores del sistema nervioso central de manera habitual.
- Consumían sustancias o estupefacientes que alterasen las funciones cognitivas.
- Tenían alteraciones neuropsicológicas o neurológicas.
- No podían, no querían o era poco probable que fueran capaces de cumplir con los procedimientos de estudio.
- No cumplían los requisitos necesarios recogidos en el consentimiento para la realización de la exploración con resonancia magnética (detallado en Anexo 2).

5.B.2. Fase I: Estudio Correlacional

1. **Cita 1:** Los pacientes fueron citados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada para realizar la evaluación de la situación oclusal y masticatoria. Se les realizó una ortopantomografía inicial y fueron incluidos en los distintos grupos de estudio anotados anteriormente.

Además, en una tabla se recogieron los siguientes datos:

- Clasificación inicial.
- Dientes presentes/ausentes.
- Tiempo de edentulismo.
- Historia clínica.
- Factores de confusión.

Una vez obtenidos estos datos se procedió a la evaluación objetiva de la situación oclusal de cada participante mediante el estudio de las excursiones mandibulares con el ArcusDigma y la evaluación de la distribución de fuerza oclusal máxima con el T-Scan. Igualmente, ese mismo día se realizó el plan de tratamiento de cada participante y se asignaron citas para la colocación de

implantes en los pacientes edéntulos parciales o totales, y citas para tartrectomía en los pacientes dentados totales.

2. **Cita 2:** Los pacientes fueron citados en el Centro de Investigación de Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC) de la Universidad de Granada para realizar una evaluación de la actividad cerebral mediante una resonancia funcional y la evaluación de las funciones cognitivas.

- Todas estas pruebas fueron llevadas a cabo y supervisadas por personal cualificado específico: psicólogos y técnicos en imagen y radiodiagnóstico.
- Cualquier anomalía observada en la resonancia fue rápidamente reportada, para contactar con el paciente y derivarlo a su médico para evaluación detallada.

3. **Cita 3 (sólo en pacientes dentados totales):** Los pacientes fueron citados nuevamente en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada. En esta cita se les realizó una tartrectomía y una exploración odontológica detallada para tratamiento según necesidades, así como la toma de muestras de sangre.

5.B.3. Fase II: Estudio intervencional

Los pacientes edéntulos totales o parciales fueron sometidos a cirugía de implantes para la posterior rehabilitación oclusal. Todas estas citas se desarrollaron en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada.

4. **Cita 4:** Realización de la cirugía de implantes.

- En primer lugar, se tomaron muestras de sangre, saliva y fluido y placa de los dientes adyacentes a la zona edéntula.
- Los implantes empleados en todos los casos fueron V3 y C1 de MIS (Dentsply Sirona Implants, Mölndal, Suecia). La colocación de implantes se realizó de forma convencional siguiendo los protocolos establecidos.

- A los pacientes que necesitaron elevación de seno se les practicó la intervención siguiendo las pautas establecidas según la técnica de ventana lateral. El biomaterial empleado en estos casos fue Bio-Oss, tamaño de partícula 250-1000m, Geistlich Pharma AG, Wolhousen, Suiza). Tras la colocación del injerto se colocó una membrana reabsorbible de colágeno (Bio-Gide- Geistlich Pharma AG) para cubrir la zona.
 - Para la sutura de colgajos se empleó sutura de seda de 3-0 (Laboratorio Aragón, Barcelona, España).
 - Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia local (articaina, Ultracain, Aventis Inc., Frankfurt, Alemania) y a todos los pacientes se les indicó una pauta antibiótica y antiinflamatoria consistente en amoxicilina 1 gramo cada 8 horas durante 7 días o azitromicina, 500mg, 1 cada 24 horas durante 3 días en alérgicos, e ibuprofeno 600mg cada 8 horas durante 3 ó 4 días. Los pacientes que fueron sometidos a elevación de seno se les prescribió también prednisona 10mg durante tres días en una pauta 4-0-4/2-0-2/1-0-1.
 - Se informó por escrito a todos los pacientes de las recomendaciones postquirúrgicas. Una vez finalizado el procedimiento quirúrgico, se realizaron ortopantomografías y radiografías periapicales que se codificaron adecuadamente.
5. **Cita 5:** Retirada de la sutura a los 7 ó 15 días, dependiendo del procedimiento quirúrgico al que fueron sometidos. En esta cita se tomaron, además, muestras de sangre, saliva, placa y fluido de los dientes adyacentes al tramo edéntulo antes de proceder a la retirada de la sutura.
6. **Cita 6:** Segunda fase del tratamiento de implantes. El tiempo que transcurrió entre una cita y otra varió en función del procedimiento quirúrgico al que fueron sometidos; en cualquier caso, siempre fue entre 3 y 5 meses. En esta cita se volvieron a tomar muestras de saliva, fluido y

placa de los dientes adyacentes al tramo edéntulo antes de anestesiar. Se realizó la segunda fase quirúrgica colocando los tapones de cicatrización y se citó a los pacientes a los 14 días para la toma de impresiones.

7. **Citas 7, 8, 9 y 10:** Rehabilitación protésica tras la que se tomaron registros radiográficos (ortopantomografía y radiografías periapicales). El control inmediato de la carga se realizó 7-14 días después.
8. **Citas 11, 12 y 13:** Los pacientes fueron citados a los 3, 6 y 12 meses tras la carga de los implantes para revisiones clínicas y radiográficas.

5.B.4. Fase III: Evaluación a los cinco años

Cinco años después de la rehabilitación oral, los participantes volverán a ser citados para reevaluar la situación oclusal y cognitiva. También se reevaluarán los pacientes controles o dentados totales. Se ha estimado que, para que la intervención (rehabilitación oclusal) pueda tener efecto (mejora en la función cognitiva) es imprescindible que haya transcurrido suficiente tiempo, ya que los datos indican que no se consiguen efectos estímulo-dependientes a corto plazo (hasta tres años), pero sí pueden observarse a partir del quinto o sexto año. Esta fase, debido a las limitaciones temporales de la ejecución de una Tesis Doctoral, no ha sido realizada en su totalidad hasta la fecha.

1. **Cita 1:** Evaluación de la situación oclusal y control radiográfico en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada. Se tomarán nuevamente las muestras de sangre, saliva, fluido y placa.
2. **Cita 2:** Evaluación de la actividad cerebral mediante una resonancia magnética funcional y evaluación de la situación cognitiva en el Centro de Investigación de Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC) de la Universidad de Granada.

La **Tabla 5** muestra un resumen global de las actividades realizadas como parte del estudio experimental.

Tabla 5: Resumen global de las actividades realizadas como parte del estudio experimental.**FASE I: CORRELACIONAL**

CITA	LUGAR	ACCIONES
Cita 1	 Facultad de Odontología	- Ortopantomografía - Evaluación oclusal - Odontograma - T-Scan - ArcusDigma - Plan de tratamiento
Cita 2	 UNIVERSIDAD DE GRANADA cimcyc Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento	- Resonancia Magnética anatómica y funcional - Pruebas cognitivas
Cita 3	 Facultad de Odontología	- Evaluación odontológica detallada, tartrectomía y muestras de sangre en pacientes dentados totales

FASE II: INTERVENCIONAL

CITA	LUGAR	ACCIONES
Cita 4	 Facultad de Odontología	- Muestra de sangre - Muestras de saliva, placa y fluido - Cirugía de implantes - Antibiótico + AINEs - Radiografía
Cita 5		- Muestras de saliva, placa y fluido - Retirada de sutura
Cita 6		- Muestras de saliva, placa y fluido - Segunda fase de implantes
Citas 7, 8, 9 y 10		- Prótesis sobre implantes - Control radiográfico final
Citas 11, 12 y 13		- Controles clínicos y radiográficos

Tabla 5: Resumen global de las actividades realizadas como parte del estudio experimental (continuación).

FASE III: EVALUACIÓN A 5 AÑOS		
CITA	LUGAR	ACCIONES
Cita 1	 Facultad de Odontología	- Evaluación clínica odontológica - Evaluación oclusal: T-Scan y ArcusDigma - Control radiográfico
Cita 2	 UNIVERSIDAD DE GRANADA  Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento	- Resonancia Magnética anatómica y funcional - Pruebas cognitivas

5.B.5. Datos registrados

En primer lugar, se registraron los siguientes factores de confusión: edad, género, nivel educativo, estatus socioeconómico, lateralidad, historia clínica, toma de psicofármacos, consumo de tabaco, consumo de alcohol y motivo de pérdida de los dientes.

Análisis de la oclusión y función masticatoria

Para la evaluación objetiva de la situación oclusal y la función masticatoria se tomaron los siguientes registros:

- Número de unidades de oclusión presentes: pares de dientes superiores/inferiores que contactan, recogidos en una tabla Excel.
- Número de dientes ausentes, recogidos en un odontograma y una tabla Excel.
- Excursiones maxilo-mandibulares. La movilidad mandibular voluntaria activa se evaluó en apertura máxima, protrusión y retrusión máxima y excursiones laterales máximas izquierda y derecha. Estas excursiones forman el llamado diagrama de Posselt de movimientos mandibulares que se recogió en un registro digital con el ArcusDigma.

El ArcusDigma es un pantógrafo digital que mide los movimientos mediante ultrasonidos de 40KHz. Consta de dos partes principales: un arco superior que se apoya en la glabella y una horquilla adaptada a un arco que se fija en la arcada inferior. La información recibida aparece en una pantalla táctil que permite determinar los parámetros antes de iniciar la medición. Para ello, se procede de la siguiente forma:

- El arco superior se apoya en la glabella y se fija con los adaptadores laterales en la zona temporal.
 - Una vez situado el arco superior, fijamos la horquilla a los dientes anteroinferiores mientras el paciente está en máxima intercuspidad con una resina autopolimerizable.
 - Fijamos el arco inferior a la horquilla y vamos determinando los puntos que nos indica el software para iniciar la medición: cóndilo derecho, cóndilo izquierdo, punto infraorbitario derecho y punto infraorbitario izquierdo.
 - Una vez introducida toda esta información, los pacientes realizan las excursiones mandibulares y el software registra la trayectoria condílea en su base de datos.
- Fuerza voluntaria máxima de oclusión en incisivos, premolares y molares medida con el T-Scan.

El T-Scan es un dispositivo que permite obtener un análisis oclusal de cada participante. Identifica la fuerza de oclusión relativa según la distribución por dientes y en el tiempo. Consta del dispositivo, el cargador inductivo, dos horquillas de distinto tamaño según la arcada dental y los sensores electrónicos de presión de un solo uso. El registro se realiza de la siguiente forma:

- Se seleccionan la horquilla y el sensor según el tamaño de la arcada dental de cada paciente.

- Se coloca el sensor entre ambas arcadas, se activa en el software el registro de datos y se le pide al participante que ocluya en máxima intercuspidadación.
- Inmediatamente, en el software del T-Scan aparece la distribución de las fuerzas oclusales relativas en tiempo real. Estas imágenes quedan grabadas para su posterior evaluación.

Imagen cerebral

- Imágenes por resonancia magnética para medir volúmenes, morfología y conectividad cerebrales.

Se obtuvieron volúmenes anatómicos y funcionales. En ambos casos se utilizó una resonancia magnética funcional de Siemens Trio de 3T (instalada en el Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento de la Universidad de Granada, CIMCYC), operando con bobinas de cabeza de 32 canales para la recepción.

Para cada participante, se adquirió un volumen 3D mediante una secuencia *T1-weighted 3D-turbo-gradient-echo* (3D-TFE) en orientación sagital con 1x1x1 mm de resolución (160 cortes, FOV=240 mm², matriz 256x256x160, con un tiempo de repetición de 8 ms, tiempo de eco de 4 ms, ángulo de 8°, anchura de banda 191 Hz/píxel). Esta secuencia está optimizada para reducir la sensibilidad al movimiento, los artefactos de susceptibilidad y las heterogeneidades de campo.

Además, se realizó una exploración funcional con una tarea que incluyó 180 adquisiciones con secuencia *T2*-weighted echoplanar imaging* (EPI). Los parámetros de la secuencia fueron: Tiempo de repetición =2,0 s, tiempo de eco=30 ms, ángulo= 70°, 33 cortes de 3 mm de anchura con un gap de 1 mm, y 3 mm de resolución en plano).

Evaluación cognitiva

- Cuestionario Mini-mental State Examination (MMSE) para evaluar el estado general global del sistema cognitivo.
- Índice de Lawton. El índice de Lawton es una escala que permite valorar la capacidad de la persona para realizar las actividades instrumentales necesarias para vivir de manera independiente en la comunidad.
- Test de inteligencia general. Test K-bit.
- Fluidez verbal. Se midió tanto la categórica, en la que los participantes tienen que decir tantas instancias de una categoría prefijada como puedan en un máximo de un minuto (por ejemplo, animales), como la fonética, que consiste en decir tantas palabras fonéticamente semejantes a una prefijada. Se valoraron en cada caso el número de respuestas correctas y el tiempo empleado (si es inferior a 1 minuto).
- Sub-test “Amplitud de dígitos” de la escala de inteligencia Wechler. En esta prueba el sujeto tiene que repetir una secuencia de dígitos en orden inverso al de presentación (*backward digits*). Esto requiere actualización y manipulación de la información en memoria a corto plazo, por lo que se la considera una excelente medida de memoria de trabajo (*working memory*). En ambas pruebas la secuencia se alarga siempre que el participante acierte. La medida de amplitud es la longitud de la secuencia.
- Memoria verbal a corto y a largo plazo. Prueba de recuerdo libre: Se utiliza una prueba de recuerdo libre en la que se presentan listas de palabras, que tras un intervalo de retención de tres minutos, los participantes tienen que recordar, sin importar el orden. Tras la prueba de recuerdo se realiza una de reconocimiento en la que tienen que indicar si cada palabra formaba parte o no miembro de la lista previa.

- Memoria visual a corto y largo plazo. Tiene una estructura similar a la prueba anterior. Se presentan varias láminas con dibujos que el participante tiene que recordar de forma inmediata y demorada (tras 20 minutos de intervalo de retención). Se realiza también una prueba de reconocimiento.
- Trail Making test. Test empleado para la evaluación de la atención, flexibilidad del pensamiento y habilidad visuoespacial. Consta de dos partes A y B: en la primera parte el participante debe unir rápidamente con líneas los números (en orden numérico) estando colocados aleatoriamente. y en la segunda parte el participante debe unir números y letras (colocadas en orden aleatorio) con líneas; por ejemplo, unir 1 con A, 2 con B, etc.
- Test Stroop del D-Kefs (Desikan-Killany executive function test). Prueba en la que los participantes tienen que indicar el color de la tinta de una palabra que es el nombre de un color, por ejemplo, ante la palabra “ROJO” escrita en azul, los participantes tendrían que responder “azul”, que es el color de la tinta. Es una excelente medida de la capacidad para inhibir o suprimir respuestas prepotentes o automáticas. La función de inhibición es fundamental para que los sujetos puedan seleccionar información relevante para la tarea que tienen que realizar.

5.B.6. Análisis de los datos obtenidos

Para el análisis de las imágenes estructurales de resonancia magnética se utilizó el *Computational Anatomy Toolbox* (CAT12) para realizar la morfometría basada en vóxeles y la estimación del grosor de la materia gris cortical, con los parámetros predeterminados. Básicamente, el procesamiento realizado por CAT consiste en las siguientes etapas: eliminación de ruido (usando medios no locales adaptables al espacio y campo aleatorio de Markov clásico), interpolación (para mejorar la calidad de la imagen), preprocesamiento afín,

segmentación adaptativa local (usando una transformación de intensidad local de todas las clases de tejidos para reducir las diferencias en las intensidades de la materia gris en diferentes partes del cerebro), técnica adaptativa máxima a posteriori (AMAP, que es adaptativo para que la variación local de los parámetros se modele como funciones espaciales que varían lentamente), segmentación de volumen parcial (que incluye materia gris, sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo y dos clases mixtas de tejidos: sustancia gris-blanca y líquido gris-cefalorraquídeo), extracción y limpieza del cráneo, una normalización espacial según la plantilla del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). Para la estimación del grosor cortical, CAT usa una segmentación de tejido para estimar la distancia de la materia blanca, luego proyecta los máximos locales a otros vóxeles de materia gris usando una relación de vecinos descrita por la distancia de la materia blanca.

En los análisis se utilizó un modelo de regresión múltiple en el que el predictor de interés fue el número de pares de oclusión remanentes en boca y las variables de no interés fueron la edad, el sexo, la ocupación y el nivel educativo. Para los datos volumétricos se utilizó el volumen intracraneal total como covariable adicional de no interés. Para el grosor cortical se utilizó el atlas Desikan-Killany implementado en CAT12. Para todos los análisis se utilizó un nivel de significación de 0,05 corregido para comparaciones múltiples utilizando FDR a nivel de grupo. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la asociación entre el número de pares de oclusión y el resto de predictores sin interés.

En el resto de los análisis de pruebas cognitivas se utilizó el modelo lineal general, usando Holm-Bonferroni para controlar el problema de las comparaciones múltiples. Se utilizaron correlaciones de Pearson sobre datos originales o transformados para mejorar el ajuste a la normalidad y coeficientes de Spearman.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.A. Análisis de la correlación entre el edentulismo y el estatus cognitivo

La muestra de población analizada en combinación de las diversas encuestas fue de 102.291 individuos. Concretamente, de la encuesta NHIS se pudieron analizar datos de 17.134 individuos en 2014, 15.075 en 2015, 15.350 en 2016 y 12.122 en 2017.

La **Tabla 6** muestra los resultados del análisis de los datos de 2014 a 2017 relativos a las preguntas de dificultades cognitivas relacionadas con tener problemas de memoria o de concentración. Se observó que la presencia de dientes es beneficiosa en el mantenimiento de un buen estado cognitivo (memoria y atención/concentración). La ausencia de edentulismo se asocia con $OR < 1$ en las cinco encuestas agrupadas para las categorías “alguna dificultad” y “muchoa dificultad” respectivamente a la categoría de referencia “ninguna dificultad”. Estos resultados fueron similares para el Modelo 2 sin covariables, lo que indica que las covariables no fueron muy relevantes, aunque algunas otras variables también parecían afectar de manera independiente la función cognitiva. Así, como se muestra en la **Tabla 7**, y como era de esperar, la edad, el nivel educativo (NSE), junto con la salud cardiovascular, el ejercicio y la ansiedad y depresión tuvieron el OR más significativo.

La **Tabla 6** muestra también los resultados de los análisis destinados a discriminar el efecto del edentulismo en el tipo de dificultad cognitiva (es decir, recordar, concentrarse o ambos). En relación con la categoría de referencia “sin problema”, los sujetos completamente desdentados exhibieron un OR más alto para tener dificultades para recordar, concentrarse o ambas. Esto también se observó para las variables de género, educación, NSE y riesgo CV entre otras.

Se realizaron también análisis de datos relativos a la frecuencia de fallos de memoria (**Tabla 6** y **Tabla 7**). En relación con la categoría de referencia “sin problema”, se encontró que los sujetos completamente desdentados tienen una mayor probabilidad de fallos de memoria ya sea “a veces”, “a menudo” o “todo el tiempo”. Esto también se observó en relación con SES (que fue la asociación más fuerte), el género, la educación, el tabaquismo y los riesgos CV.

Después de la cuantificación de los fallos de memoria en función del edentulismo, se encontró que, en relación con la categoría de referencia “ningún problema”, los sujetos completamente desdentados exhibieron una mayor probabilidad de olvidar “pocas cosas” y “muchas cosas” (**Tabla 6** y **Tabla 7**). Se observó la misma tendencia para la edad, la educación, el nivel socioeconómico, la salud cardiovascular, el ejercicio, la ansiedad y la depresión.

Tabla 6: Regresión logística multinomial del efecto del edentulismo sobre problemas en la función cognitiva en la encuesta NHIS. El modelo 1 es un modelo con covariables y el modelo 2 es el modelo sin covariables. Adaptada de (Galindo-Moreno et al., 2022).

	Edentulismo (Modelo 1)		Edentulismo (Modelo 2)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Problemas de estatus cognitivo				
Poco	1,24	[1,15 1,33]	1,82	[1,72 1,94]
Mucho	1,29	[1,10 1,51]	2,67	[2,35 3,02]
Problema cognitivo				
Recuerdo	1,20	[1,09 1,33]	1,81	[1,66 1,96]
Concentración	1,22	[1,00 1,50]	1,66	[1,40 1,97]
Ambos	1,30	[1,18 1,42]	2,02	[1,88 2,17]
Frecuencia de problemas de recuerdo				
A veces	1,21	[1,12 1,31]	1,76	[1,65 1,88]
A menudo	1,31	[1,16 1,48]	2,31	[2,10 2,54]
Cantidad de problemas en los recuerdos				
Pocos	1,22	[1,13 1,32]	1,75	[1,64 1,87]
Muchos	1,32	[1,16 1,51]	2,60	[2,33 2,89]

Tabla 7: Regresión logística multinomial del efecto de las variables de control sobre la función cognitiva en las encuestas NHIS. Adaptada de (Galindo-Moreno et al., 2022).

	Sexo		Edad		IMC		Educación		NSE		Salud oral	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Estatus cognitivo	1,09	[1,03 1,14]	2,00	[1,89 2,12]	0,95	[0,93 0,97]	0,86	[0,82 0,91]	1,34	[1,28 1,40]	1,02	[0,99 1,06]
	0,87	[0,77 0,99]	2,20	[1,90 2,53]	0,88	[0,83 0,93]	0,67	[0,60 0,76]	1,40	[1,28 1,53]	1,09	[1,02 1,17]
Problemas cognitivos												
	1,09	[1,02 1,18]	2,57	[2,38 2,77]	0,94	[0,91 0,97]	0,89	[0,83 0,95]	1,27	[1,20 1,36]	1,03	[0,99 1,07]
Concentración	0,96	[0,83 1,11]	1,22	[1,03 1,45]	0,96	[0,90 1,03]	0,88	[0,77 1,02]	1,26	[1,12 1,40]	1,04	[0,95 1,13]
	1,07	[1,00 1,14]	1,70	[1,58 1,83]	0,94	[0,91 0,97]	0,79	[0,74 0,85]	1,40	[1,33 1,47]	1,03	[0,99 1,07]
Frecuencia de recuerdo												
	1,13	[1,07 1,19]	2,07	[1,95 2,21]	0,95	[0,92 0,97]	0,85	[0,81 0,90]	1,30	[1,23 1,36]	1,03	[0,99 1,07]
A veces	0,94	[0,85 1,03]	2,11	[1,90 2,34]	0,92	[0,88 0,95]	0,80	[0,73 0,87]	1,45	[1,36 1,56]	1,02	[0,97 1,08]
Cantidad de recuerdos	1,12	[1,06 1,18]	2,06	[1,94 2,19]	0,95	[0,92 0,97]	0,86	[0,81 0,91]	1,32	[1,26 1,38]	1,01	[0,98 1,05]
	0,88	[0,79 0,98]	2,21	[1,96 2,50]	0,91	[0,86 0,95]	0,75	[0,68 0,83]	1,41	[1,30 1,53]	1,11	[1,05 1,18]

Tabla 7: Regresión logística multinomial del efecto de las variables de control sobre la función cognitiva en las encuestas NHIS. Adaptada de (Galindo-Moreno et al., 2022) (continuación).

	Alcohol		Tabaco		Salud Cardiovascular		Ejercicio		Ansiedad		Depresión	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Estatus cognitivo	Poco	0,97 [0,93 1,00]	1,05 [1,01 1,09]	1,24 [1,21 1,27]	0,94 [0,91 0,97]	0,74 [0,72 0,75]	0,71 [0,70 0,73]					
	Mucho	0,82 [0,76 0,89]	1,11 [1,02 1,20]	1,31 [1,25 1,39]	0,71 [0,65 0,77]	0,65 [0,61 0,68]	0,54 [0,51 0,57]					
Problemas cognitivos	Recuerdo	1,01 [0,97 1,06]	1,04 [0,99 1,10]	1,23 [1,20 1,27]	0,94 [0,90 0,99]	0,82 [0,79 0,85]	0,79 [0,76 0,82]					
	Concentración	0,82 [0,74 0,90]	1,05 [0,95 1,15]	1,11 [1,04 1,18]	0,97 [0,89 1,06]	0,68 [0,64 0,73]	0,68 [0,63 0,72]					
	Ambos	0,93 [0,89 0,97]	1,06 [1,01 1,11]	1,29 [1,25 1,33]	0,89 [0,85 0,93]	0,67 [0,65 0,69]	0,64 [0,62 0,66]					
Frecuencia de recuerdo	A veces	1,00 [0,96 1,03]	1,03 [0,99 1,07]	1,25 [1,22 1,28]	0,96 [0,92 0,99]	0,77 [0,75 0,79]	0,75 [0,75 0,79]					
	A menudo	0,90 [0,85 0,96]	1,12 [1,05 1,19]	1,29 [1,24 1,34]	0,78 [0,74 0,83]	0,66 [0,64 0,69]	0,62 [0,59 0,64]					
Cantidad de recuerdos	Pocos	1,01 [0,97 1,05]	1,05 [1,01 1,09]	1,25 [1,22 1,28]	0,95 [0,92 0,99]	0,76 [0,74 0,78]	0,74 [0,72 0,76]					
	Muchos	0,81 [0,76 0,87]	1,05 [0,98 1,13]	1,30 [1,24 1,36]	0,73 [0,68 0,79]	0,66 [0,63 0,69]	0,59 [0,56 0,62]					

Los datos de las encuestas NHANES se utilizaron para analizar con precisión el impacto de la pérdida de dientes en el desarrollo de problemas cognitivos (**Tabla 8**). El análisis de la curva ROC indicó que el mejor punto de corte fue de 20.5 dientes remanentes. Los resultados mostraron que, en comparación con ningún edentulismo (más de 20,5 dientes), el edentulismo tiene una probabilidad significativamente mayor de estar asociado con confusión/problemas de memoria (**Tabla 8**). Cuando se analizó de forma independiente por tipo de diente, los peores resultados se produjeron cuando los dientes que faltaban eran los molares. En este sentido, es muy importante tener en cuenta que es la ausencia de molares, pero no la ausencia de ningún otro tipo de diente, la determinante de los efectos sobre los problemas de memoria/confusión. Todas las variables de control también tienen efecto, excepto la salud bucal y la hipertensión. También se analizó si las personas menores de 45 años mostraban una mayor probabilidad de tener problemas de memoria/confusión. Se encontró un OR=1,877 (IC 95% [1,331 2,646]).

Tabla 8: Regresión logística multinomial del efecto del edentulismo y factores de confusión en las encuestas NHANES. Las últimas cuatro filas muestran los efectos del edentulismo según su posición en la boca sobre la función cognitiva. El Modelo 1 es el modelo con las covariables (edad, sexo, índice de masa corporal, nivel educativo, nivel socioeconómico, estado de salud oral, consumo de alcohol, consumo de tabaco, estado de salud general, hipertensión, hábito deportivo, depresión, edentulismo total, ausencia de molares, ausencia de premolares, ausencia de caninos y ausencia de incisivos) y el Modelo 2 es un modelo sin covariables. Adaptada de (Galindo-Moreno et al., 2022).

	Modelo 1		Modelo 2	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Sexo	0,76	[0,64 0,90]		
Edad	1,43	[1,18 1,72]		
IMC	0,87	[0,79 0,96]		
Educación	0,89	[0,83 0,95]		
SES	1,23	[1,16 1,32]		
Salud oral	1,01	[0,98 1,03]		
Alcohol	1,17	[1,04 1,30]		

	Modelo 1		Modelo 2	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Tabaco	1,01	[0,92 1,11]		
Salud CV	1,24	[1,15 1,35]		
Hipertensión	0,97	[0,82 1,15]		
Ejercicio	0,73	[0,63 0,85]		
Depresión	0,87	[0,86 0,88]		
Edentulismo	1,22	[1,02 1,45]	2,38	[2,19 2,59]
Molares	1,32	[1,05 1,66]	1,50	[1,33 1,70]
Premolares	1,07	[0,84 1,36]	1,37	[1,20 1,55]
Caninos	0,84	[0,65 1,09]	1,12	[0,98 1,28]
Incisivos	1,06	[0,81 1,38]	1,34	[1,17 1,55]

6.B. Estudio Experimental

6.B.1. Análisis de diferencias estructurales y volumétricas cerebrales en función del estatus masticatorio

Los resultados que se presentarán a continuación han sido enviados para publicación estando actualmente en proceso de revisión (Lopez-Chaichio et al., 2022).

De todos los participantes que firmaron el consentimiento informado, 70 (31 mujeres) pudieron pasar la etapa de resonancia magnética, mientras que los 10 participantes restantes no pudieron pasar esta etapa de resonancia magnética debido a varias condiciones de salud. La edad promedio fue de 57,46 años (DE=9,79, Max=75, Min=38). Todos los participantes eran diestros. Por nivel educativo, el 35% tenía nivel primario o menos, el 21% había cursado estudios secundarios, el 15% bachillerato y el 29% se graduó en la universidad. El 54% de los participantes nunca había fumado y el 40% no consumía alcohol.

El número medio de pares de oclusión que quedaron en la boca fue de 10.21 (SD=3,99, Max=15, Min=0). No hubo asociación entre el número de pares de oclusión y la edad ($r=-0,089$, $p=0,46$). Hubo una tendencia de las mujeres a

tener más pares de oclusión que los hombres ($r=0,27$, $p=0,024$, promedios de 9,3 y 11,4, respectivamente para hombres y mujeres). Finalmente, se encuentra que a mayor nivel académico, mayores pares de oclusión ($r=0,28$, $p=0,019$).

El análisis de los datos volumétricos arrojó el efecto del número de pares de oclusión tanto en la sustancia gris como en la blanca. En cuanto a la sustancia gris, se observó más volumen en un área del giro temporal superior y medial derecho y en el Cerebellum Crus 1 izquierdo cuando había más pares de oclusión (**Figura 6** y **Tabla 9**). En cuanto a la sustancia blanca, se observaron efectos para el número de pares de oclusión en la cápsula externa derecha y el brazo posterior derecho de la cápsula interna en la misma dirección: a mayor número de pares de oclusión, mayor volumen de las áreas cerebrales indicadas (**Figura 7** y **Tabla 9**).

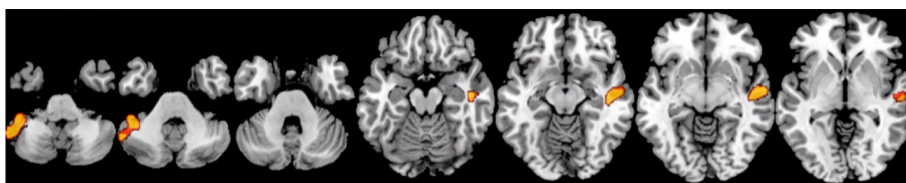


Figura 6: Los dos grupos significativos de materia gris que se asociaron positivamente con el número de pares de oclusión. Reproducida de (Lopez-Chaichio et al., 2022).

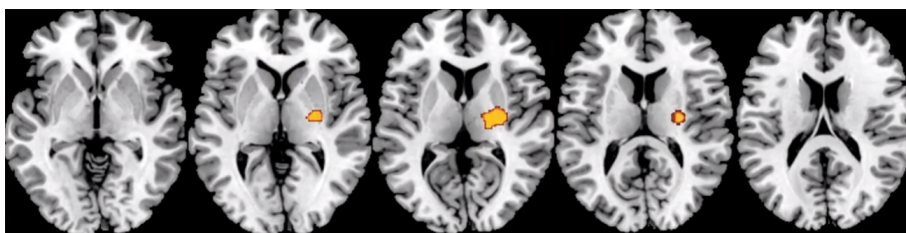


Figura 7: El grupo de sustancia blanca que se asoció positivamente con el número de pares de oclusión. Reproducida de (Lopez-Chaichio et al., 2022).

Tabla 9: Áreas de materia gris y blanca cuyo volumen está significativamente asociado con el número de pares de oclusión presentes en boca. Nota: k=tamaño en vóxeles; T: t de Student; X, Y, Z: coordenadas MNI (*Montreal Neurological Institute*) del pico del clúster. Adaptada de (Lopez-Chaichio et al., 2022).

HEMISFERIO	ÁREA	k	T	X	Y	Z
MATERIA GRIS						
Derecho	Giro Temporal Superior y Medial	766	4,46	53	-14	-5
Izquierdo	Cerebellum Crus 1	695	4,26	-42	-41	-41
MATERIA BLANCA						
Derecho	Cápsula externa y Brazo posterior de la cápsula interna	475	4,38	24	-14	8

El análisis del grosor de la corteza cerebral arrojó un efecto del número de pares de oclusión remanentes en la corteza cingulada anterior rostral del hemisferio derecho, cuando se corrigió para comparaciones múltiples (**Figura 8**). También se adoptó un criterio menos estricto, que no corrige comparaciones múltiples, para evaluar áreas candidatas potenciales que se correlacionan con el número de pares de oclusión. En este caso, las áreas en el hemisferio izquierdo y derecho, especialmente en la corteza frontal, se redujeron en grosor de su corteza cuando se redujo el número de pares de oclusión (**Figura 8** y **Tabla 10**).

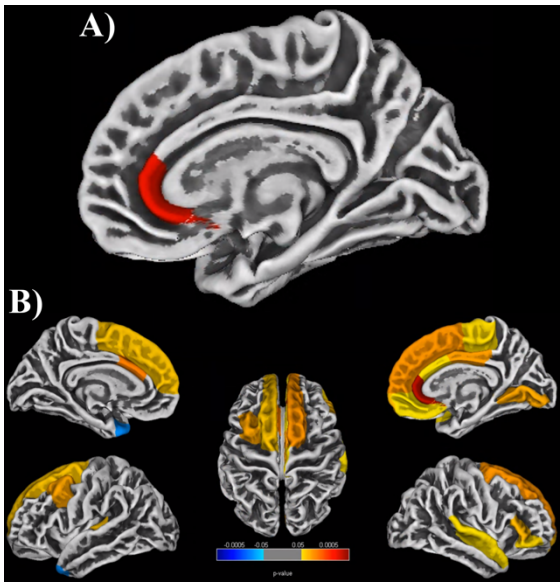


Figura 8: A) La corteza cingulada anterior rostral del hemisferio derecho se asoció positivamente con el número de pares de oclusión en la boca. B) Áreas de espesor de la corteza cerebral asociadas al número de pares de oclusión en la boca sin corregir por comparaciones múltiples. Reproducida de (Lopez-Chaichio et al., 2022).

Tabla 10: Áreas de la corteza cerebral cuyo grosor está significativamente asociado con el número de pares de oclusión presentes en boca. Nota: p: valor de significación estadística; k: tamaño del clúster. Adaptada de (Lopez-Chaichio et al., 2022).

p	k	SUPERPOSICIÓN	REGIÓN	ASOCIACIÓN
HEMISFERIO IZQUIERDO				
0,005	17.354	70%	Frontal superior	Positiva
		22%	Frontal caudal media	Positiva
		8%	Cingulada caudal anterior	Positiva
0,01	839	100%	Polo temporal	Negativa
HEMISFERIO DERECHO				
<0,001	24.532	48%	Frontal superior	Positiva
		16%	Paracentral	Positiva
		12%	Cingulada posterior	Positiva
		11%	Orbital medial	Positiva
		7%	Cingulada caudal anterior	Positiva
		4%	Cingulada rostral	Positiva
0,05	6.868	100%	Temporal superior	Positiva
0,02	3.886	100%	Lingual	Positiva
0,02	3.326	72%	Pars triangularis	Positiva
		28%	Pars orbitalis	Positiva

6.B.2. Análisis de diferencias en funciones cognitivas superiores en función del estatus masticatorio

Un total de 110 pacientes (60 mujeres) participaron voluntariamente en este estudio, de los cuales 70 participantes que cumplían todos los ítems del cuestionario de seguridad de resonancia magnética fueron sometidos a evaluación por imágenes de resonancia magnética (véase más adelante). La edad promedio fue de 54,97 años (DE=8,73, Max=75, Min=35). La media de dientes en boca fue de 21,25 (DE=7,94, Max=28, Min=0), y la de pares de oclusión fue de 9,33 (DE=4,08, Max=14, Min=0). La distribución relativa de fuerzas de oclusión en máxima intercuspidación fue 84,16 (DE=31,60, Max=99,9, Min=0). El 31% tenía estudios primarios o menos, y el resto tenían secundaria (15,5%), bachiller/FP (11,8%) o estudios universitarios (28,2%).

Estos pacientes fueron también evaluados en las pruebas psicológicas mencionados más arriba, diseñados para medir las funciones cognitivas superiores. También se evaluó la inteligencia general utilizando el test KBIT, que tiene dos dimensiones: verbal (inteligencia cristalizada, mide la habilidad verbal que requiere respuestas orales, e incluye aparte de la habilidad verbal, desarrollo del lenguaje, formación de conceptos e información) y de matrices (inteligencia fluida, con dos subpruebas, vocabulario y definiciones, que miden habilidades no verbales y capacidad para resolver problemas nuevos). Se utilizaron las puntuaciones brutas, en lugar de las normadas. La estadística descriptiva de estos test se encuentra en la **Tabla 11**.

Tabla 11: Estadística descriptiva, con indicación del número de pacientes que pasaron cada prueba.

PRUEBA	ÍNDICE	N	MEDIA	DE
MEMORIA VERBAL	Memoria Inmediata	107	5,93	2,425
	Aprendizaje		11,27	2,797
	Recuerdo Total		46,28	11,624
	Interferencia retroactiva		4,41	2,480
	Recuerdo Libre a Corto Plazo		9,51	2,772
	Recuerdo Libre Señalado		12,00	2,559
	Recuerdo Libre a Largo Plazo		9,84	3,195
	Recuerdo Señalado a Largo Plazo		11,83	2,590
	Reconocimiento		14,05	2,217
MEMORIA VISUAL	Corto Plazo	105	13,23	3,459
	Reconocimiento		8,18	1,980
	Largo Plazo	103	21,54	5,392
PLANIFICACIÓN	<i>Color Trail Making Test A</i>	106	22,71	4,470
	<i>Color Trail Making Test B</i>	101	22,58	5,013
MEMORIA DE TRABAJO	Dígitos inversos	104	3,99	1,029
FUNCIÓN EJECUTIVA	Fluidez Verbal Semántica	104	17,89	3,899
	Fluidez Verbal Fonológica	102	12,38	4,365
HABILIDADES NUMÉRICAS		97	5,65	2,273
INTELIGENCIA CRISTALIZADA	Vocabulario	58	13,67	2,372
	Definiciones	59	16,12	6,881
INTELIGENCIA FLUIDA	Matrices	59	19,66	6,792

Las correlaciones parciales entre el número de dientes en boca, los pares de oclusión y la fuerza relativa de oclusión con las variables de función cognitiva, mientras se controlaba por edad, sexo, estudios, tabaco y alcohol, aparecen resumidas en la **Tabla 12**. Un mayor número de dientes y pares de oclusión

funcionales se correlaciona con una mejor función cognitiva superior en dos aspectos principales: la capacidad de planificación (*Trail Making Test A*) y la fluidez verbal y semántica. Esta medida se relaciona también con la inteligencia fluida, que es más elevada cuanto mayor sea el número de dientes, pares de oclusión y fuerza oclusal. La fuerza de oclusión se correlaciona, además, con la memoria operativa de trabajo, que implica la función ejecutiva.

Tabla 12: Correlaciones parciales entre variables de funciones cognitivas y salud oral.
Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

PRUEBA	ÍNDICE	Nº DE DIENTES	PARES DE OCLUSIÓN	FUERZA DE OCLUSIÓN
MEMORIA VERBAL	Memoria Inmediata	-0,044	-0,031	0,097
	Aprendizaje	0,085	0,100	0,124
	Recuerdo Total	0,043	0,036	0,136
	Interferencia retroactiva	0,088	0,039	0,121
	Recuerdo Libre a Corto Plazo	0,009	0,024	0,050
	Recuerdo Libre Señalado	0,102	0,121	0,121
	Recuerdo Libre a Largo Plazo	0,107	0,088	0,187
	Recuerdo Señalado a Largo Plazo	0,088	0,109	0,126
	Reconocimiento	0,024	0,002	0,002
MEMORIA VISUAL	Corto Plazo	0,219*	0,218*	0,303**
	Reconocimiento	0,313**	0,316**	0,396**
	Largo Plazo	0,352**	0,334**	0,452**
PLANIFICACIÓN	<i>Color Trail Making Test A</i>	0,301*	0,316**	0,449**
	<i>Color Trail Making Test B</i>	-0,050	-0,111	-0,024
MEMORIA DE TRABAJO	Dígitos inversos	0,148	0,112	0,222*

PRUEBA	ÍNDICE	Nº DE DIENTES	PARES DE OCLUSIÓN	FUERZA DE OCLUSIÓN
FUNCIÓN EJECUTIVA	Fluidez Verbal Semántica	0,246*	0,292**	0,311**
	Fluidez Verbal Fonológica	0,387***	0,363***	0,334***
HABILIDADES NUMÉRICAS		0,026	-0,010	0,088
INTELIGENCIA	Vocabulario	0,134	0,124	0,139
CRISTALIZADA	Definiciones	0,262	0,355**	0,172
INTELIGENCIA FLUIDA	Matrices	0,362**	0,350**	0,383**

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

En resumen, los resultados del estudio de análisis de datos de las encuestas nacionales de salud indican que el edentulismo se correlaciona con una disminución de la función cognitiva. Estos hallazgos, que se basan en un tamaño de muestra grande, respaldan esta noción más allá del efecto de otras variables epidemiológicas como la edad o el nivel socioeconómico actual. Estudios previos han indicado que el número de dientes remanentes está asociado con la función cognitiva (Cerutti-Kopplin et al., 2016; Fonseca et al., 2016; Gil-Montoya et al., 2015; Hansson et al., 2013; Holmer et al., 2018; Holmes, 2013; Kamer et al., 2016; Stein et al., 2007; Zuluaga et al., 2012). En este estudio, el valor de corte se estableció en 20 dientes. Esto significa que es probable que la función cognitiva se vea afectada incluso cuando sólo faltan 8 dientes de un total de 28, sin incluir los terceros molares. Por lo tanto, la preservación de todos los dientes funcionales es de suma importancia, no solo para la salud bucal sino también para una preservación de las funciones cognitivas, al menos de la atención/concentración y la memoria. Estos resultados difieren de otros estudios que establecen 9 dientes para determinar edentulismo (Cerutti-Kopplin et al., 2016; Hansson et al., 2013; Stein et al., 2007; Zuluaga et al., 2012) e indican, muy claramente, que la función cognitiva puede estar afectada incluso cuando se pierden relativamente pocos dientes, siempre y cuando estos sean molares.

Otras investigaciones han concluido que el impacto sobre la función cognitiva no está influenciado por el número de dientes perdidos per se, sino que resulta de la pérdida de la función masticatoria (Cerutti-Kopplin et al., 2015; Lexomboon et al., 2012; Morokuma, 2008; Narita et al., 2009; Paganini-Hill et al., 2012; Sasaguri et al., 2015; Scherder et al., 2008). En este sentido se sabe que los molares son los dientes que soportan más fuerza masticatoria y determinan principalmente la eficiencia masticatoria, tanto en oclusión natural

como protésica. Por lo tanto, la función masticatoria con dientes naturales, o una rehabilitación protésica, puede influir positivamente en la función cognitiva. Más interesante aún, cuando se analizó de forma independiente por tipo de diente faltante, la única asociación significativa entre el deterioro cognitivo y la pérdida de dientes se observó que cuando los molares estaban ausentes, la pérdida de funciones cognitivas aumentaba. Esto podría deberse a la influencia del núcleo subcortical Locus Coeruleus, que es activado, entre otros, por las fibras periodontales y los husos musculares propioceptivos de la mandíbula (De Cicco et al., 2018). Más aún, la activación del músculo masticatorio más importante y potente relacionado con la actividad de los molares, el masetero, podría ayudar a liberar importantes factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) a través de la liberación de catepsina B e irisina. Este efecto podría ser similar al del ejercicio (Moon et al., 2016).

Los problemas cognitivos son generalmente más frecuentes y debilitantes en los ancianos. En este análisis, como era de esperar, la edad avanzada se asoció fuertemente con el desarrollo de deterioro cognitivo. Es importante señalar que la prevalencia de la periodontitis también aumenta con la edad (Persson, 2018). El análisis de los datos de la encuesta NHIS reveló que la pérdida temprana de dientes en personas menores de 45 años se asoció con una función cognitiva deteriorada. Por lo tanto, si tuviéramos que plantear la hipótesis de un marco de tiempo para esta asociación, se podría proponer que las estrategias efectivas para promover la salud oral y el mantenimiento dental en todos los grupos de edad son importantes para minimizar el impacto del edentulismo en la función cognitiva.

SES (el estatus socioeconómico) también parece ser un factor importante en el deterioro cognitivo. La relación entre SES y el acceso a la salud dental ha sido ampliamente discutida en la literatura (Bersell, 2017). Las personas con mayores ingresos suelen disponer de una atención sanitaria mejor y más

eficiente, lo que puede explicar en parte una menor prevalencia de deterioro cognitivo en estos grupos (Meara et al., 2018). Además se ha demostrado que un SES más alto durante la infancia favorece el desarrollo cerebral y cognitivo a largo plazo (McDermott et al., 2019).

En la literatura se han propuesto varios mecanismos para explicar la asociación entre el edentulismo y las ENT. Además de los factores de riesgo no modificables como la edad o el sexo, los hábitos sociales y conductuales, las condiciones sistémicas crónicas, así como elementos, emocionales y cognitivos, se han relacionado con las ENT a través de alteraciones fisiológicas que pueden afectar el sistema nervioso central por aumento de la inflamación, daño vascular, estrés oxidativo y neurotoxicidad (Livingston et al., 2020). Curiosamente, muchos de estos factores también están involucrados en la etiopatogenia de la periodontitis (Knight et al., 2016), lo que puede explicar parcialmente el vínculo entre las ENT y el edentulismo total o parcial asociado con antecedentes de periodontitis grave (estadio III o IV).

Se han hecho y se están haciendo esfuerzos importantes por parte de las agencias gubernamentales, instituciones e investigadores para prevenir y minimizar los efectos negativos del deterioro cognitivo en la población mundial. Nuestros hallazgos sugieren que la pérdida de dientes está fuertemente asociada con una función cognitiva reducida, y con un deterioro de áreas cerebrales importante. Por lo tanto, es plausible que al aumentar los esfuerzos dedicados a la prevención de la pérdida de dientes en la población adulta que equivaldrían a mucho menos que los dedicados a tratar la pérdida cognitiva, los costos generales del tratamiento de tales afecciones se reducirían significativamente. Retrasar la aparición del deterioro cognitivo en solo un año supondría un ahorro de aproximadamente 375.000 millones de euros sólo en Europa, 4 veces menos que el presupuesto total dedicado a la salud dental estimado en 93mil millones de euros en 2020 (European Union Oral Health Platform, 2020).

Estos resultados también enfatizan la importancia de la salud oral y los dientes funcionales remanentes en el mantenimiento de la memoria. Además de las ramificaciones económicas, el impacto real de la pérdida de la función cognitiva, si consideramos esto como la pérdida de la memoria, así como de las experiencias e interacciones personales, no es verdaderamente medible. Por lo tanto, al prevenir la pérdida de dientes, puede ser posible preservar y proteger otros aspectos del bienestar del individuo que no tienen una medida cuantitativa: la capacidad de vivir de forma independiente, preservar los recuerdos y mantener la identidad personal.

Por otro lado, la combinación de las técnicas de resonancia magnética MRI no invasivas y el análisis objetivo del estado oclusal del paciente nos permite obtener información objetiva que relaciona ambas variables. Una reducción en volumen de sustancia blanca, sustancia gris y grosor cortical se observa en pacientes con menos pares de oclusión dental, independientemente de la edad del paciente. Observamos cambios en la sustancia blanca en la cápsula externa derecha y el brazo posterior de la cápsula interna. Los cambios observados en la sustancia gris involucran especialmente la circunvolución temporal superior y medial derecha y el *Cerebellum Crus 1* izquierdo. En cuanto a la corteza cerebral, encontramos una reducción de su grosor en la corteza cingulada anterior rostral del hemisferio derecho, y varias áreas en hemisferio derecho e izquierdo, especialmente en la corteza frontal. No se ha realizado ningún estudio que analice tales cambios hasta ahora. Estos hallazgos son de suma importancia ya que las áreas del cerebro que encontramos modificadas en asociación con el número de pares de oclusión en boca también están relacionadas con la progresión de varias enfermedades que cursan con demencia. Se ha observado que la materia gris del hemisferio superior y la circunvolución temporal media se reducen en la enfermedad de Alzheimer (Hiscox et al., 2020). Se asocian con la memoria a corto plazo, la comprensión del habla y la atención (Ghinst et al., 2016). Los cambios en la materia blanca

también se asocian con el deterioro cognitivo, el Alzheimer y la demencia (Nolze-Charron et al., 2020). En particular, la reducción de la sustancia blanca en la cápsula externa se relaciona con alteraciones en las funciones ejecutivas (Nolze-Charron et al., 2020) y una reducción de las fibras colinérgicas (Schmahmann et al., 2008). En conjunto, todos estos cambios contribuyen a explicar algunas de las disfunciones ejecutivas y alteraciones en las funciones cognitivas que se observan en la enfermedad de Alzheimer (Hiscox et al., 2020). Es más, los cambios estructurales en la sustancia blanca del cerebro se pueden observar décadas antes del inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad de Alzheimer. Esta pérdida de sustancia blanca precede a la pérdida de sustancia gris (Mendez Colmenares et al., 2021).

La corteza cingulada anterior rostral se ha relacionado con la demencia frontotemporal (Mitchell et al., 2019), el miedo (de Lima et al., 2022) y varias funciones cognitivas (Gefen et al., 2018), pero también se ha sugerido recientemente que esta área es un centro de conexión entre la emoción y el control cognitivo (Tang et al., 2019). Se ha observado previamente una corteza cingulada anterior rostral más delgada en un grupo con beta amiloide, en comparación con el grupo de control de la misma edad pero sin beta amiloide (Pelkmans et al., 2019).

En consecuencia, existe una asociación negativa entre el grosor del cíngulo anterior rostral y la función cognitiva global (Hays et al., 2020).

Por primera vez en la literatura, hemos encontrado que las estructuras descritas se ven afectadas negativamente por la pérdida de dientes, particularmente la reducción de pares de oclusión funcionales. Es decir, la deficiencia masticatoria afecta negativamente áreas importantes del cerebro relacionadas con la cognición y particularmente afectadas en la demencia y en la enfermedad de Alzheimer.

En el aspecto cognitivo nuestros resultados demuestran que el número de dientes y pares de oclusión funcionales presentes en boca son fundamentales para una correcta función ejecutiva superior en dos aspectos: la capacidad de planificación (que es más elevada cuánto mayor es el número de dientes y pares de oclusión) y la fluidez verbal y semántica. Esta medida se ha relacionado también con la inteligencia fluida, que es crucial para la adaptación del individuo a su medio y que es más elevada cuanto mayor es el número de dientes, pares de oclusión y fuerza masticatoria. También es de especial interés que la fluidez verbal y semántica dependen del lóbulo temporal, una de las primeras estructuras en deteriorarse cuando aparece demencia o enfermedad de Alzheimer (Wright et al., 2022). Además, una mayor fuerza masticatoria se relaciona con una mejor memoria operativa de trabajo, que requiere mantener la información a corto plazo y operar con ella, lo que también implica a la función ejecutiva, y también se encuentra alterada en la demencia y el Alzheimer (Elosúa et al., 2021; Jahn, 2013).

Estas conexiones entre la función masticatoria y el deterioro cognitivo han sido revisadas como vimos en el apartado de introducción. Para hacer un breve recordatorio de las posibles vías de conexión descritas, una posible explicación sería la activación directa de las áreas cerebrales con el consecuente aumento del flujo sanguíneo cerebral en esas áreas durante la masticación (Morokuma, 2008). De esta forma, se produce una mayor angiogénesis y mejor soporte neurotrófico. Además, hay un aumento de los estímulos sensoriales del trigémino hacia el *Locus Coeruleus* (De Cicco et al., 2018) que conduce a una modulación de la neuro inflamación y del sistema noradrenérgico, mejorando el soporte neurotrófico y favoreciendo la fagocitosis de las placas beta amiloide. También se produce un aumento en la liberación de mioquinas de los músculos masticatorios como la irisina, lo que conduce a un aumento del BDNF hipocampal, mejorando la plasticidad neuronal, el volumen

hipocampal, el soporte neurotrófico y la vía no amiloidogénica de la proteína precursora amiloide (Bekinschtein et al., 2014; Nigam et al., 2018).

La mayoría de estas vías descritas en modelos animales sólo se han sugerido en humanos mediante estudios observacionales y transversales.

A la luz de los resultados obtenidos en cuanto a la relación entre el número de pares de oclusión dental, y por lo tanto función masticatoria, con cambios anatómicos y estructurales cerebrales que están directamente involucrados en la cognición y desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, y ante la falta de terapias eficaces para frenar la aparición y desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, el control de la salud bucodental, la prevención de la pérdida dental y la rehabilitación oclusal deben emplearse como herramienta para luchar contra las enfermedades neurodegenerativas.

La función masticatoria, sin embargo, es más compleja que solo el número de dientes. Implica actividad muscular y propiocepción, puede ser automática o voluntaria, está influenciada por el tipo de restauración, patología o estado de los dientes mismos y las estructuras circundantes (es decir, ligamento periodontal), y puede verse afectada por parafunciones como bruxismo, altamente dependiente del estrés y la ansiedad. El deterioro cognitivo y el Alzheimer también son más que simples cambios anatómicos en el cerebro. Sin embargo, en conjunto, la información presentada es objetiva y potencialmente justifica vías de asociación entre las dos condiciones. Por lo tanto, es necesario profundizar en la comprensión de ambas entidades y su relación mediante la determinación de la vía de interacción a través de estudios de intervención, análisis anatomopatológicos e investigaciones biológicas. Esta combinación nos permitirá establecer estrategias efectivas para ayudar a frenar algunas enfermedades cognitivas devastadoras.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Nuestros hallazgos evidencian la relación entre función masticatoria, funciones cognitivas superiores y cambios anatómicos.
2. Los resultados de nuestro estudio demuestran, específicamente, que la función masticatoria, medida de manera subjetiva a través del recuento directo de dientes, análisis oclusal y número de pares de oclusión, y de manera objetiva cuantitativa según la distribución relativa de la fuerza masticatoria medida con un dispositivo digital de análisis oclusal puede utilizarse para analizar la relación con alteraciones anatómicas cerebrales y funciones cognitivas.
3. Gracias a las imágenes de alta resolución del cerebro obtenidas mediante resonancia magnética estructural en nuestro estudio, hemos podido evaluar el volumen, grosor y patrones morfológicos de diversas áreas cerebrales en personas diferentes y en momentos distintos de su ciclo vital. Los parámetros de salud oral en términos de función masticatoria se relacionan con cambios anatómicos en volumen y forma de la materia gris, materia blanca y grosor cortical en áreas cerebrales involucradas en la cognición y que se ven alteradas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.
4. Gracias a las pruebas cognitivas realizadas en nuestro estudio, obtenidas de test cuyas características psicométricas son conocidas en población española, se ha podido evaluar la habilidad cognitiva de los participantes. Se ha podido demostrar una relación entre el deterioro de la función masticatoria y alteraciones en las funciones cognitivas, principalmente con las funciones ejecutivas, con la memoria operativa de trabajo y con la inteligencia fluida.
5. Hemos podido evaluar las áreas cerebrales comunes a la masticación e implicadas en el procesamiento cognitivo mediante las imágenes de alta resolución del cerebro obtenidas mediante resonancia magnética

estructural, y gracias al análisis oclusal objetivo empleado en el presente estudio, hemos podido relacionar cambios en estas áreas cerebrales con la función masticatoria.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

Allen, V. J., Methven, L., & Gosney, M. A. (2013). Use of nutritional complete supplements in older adults with dementia: Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Clinical Nutrition*, 32(6), 950–957. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.015>

Alzheimer Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 12(4), 459–509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>

Aoki, H., Kimoto, K., Hori, N., & Toyoda, M. (2005). Cell proliferation in the dentate gyrus of rat hippocampus is inhibited by soft diet feeding. *Gerontology*, 51(6), 369–374. <https://doi.org/10.1159/000088700>

Aoun, G., Nasseh, A., Sokhn, S., & Rifai, M. (2017). Apparent diffusion coefficient measurement in mediastinal lymphadenopathies-differentiation between benign and malignant lesions. *Journal of Clinical Imaging Science*, 7(12), 1–10. <https://doi.org/10.4103/jcis.JCIS>

Assaf, G., & Tanielian, M. (2018). Mild cognitive impairment in primary care: A clinical review. *Postgraduate Medical Journal*, 94(1117), 647–652. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136035>

Banu, F. R., Veeravalli, P. T., & Kumar, A. (2016). Comparative evaluation of changes in brain activity and cognitive function of edentulous patients, with dentures and two-implant supported mandibular overdenture-pilot study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(3), 580–587. <https://doi.org/10.1111/cid.12336>

Batista, M., Honório, S. A., Serrano, J., Petrica, J., & Santos, J. (2018). Benefits of physical activity in neurotrophic factors. *Minerva Ortopedica e Traumatologica*, 69(3), 84–89. <https://doi.org/10.23736/S0394-3410.18.03883-3>

Bekinschtein, P., Cammarota, M., & Medina, J. H. (2014). BDNF and memory processing. *Neuropharmacology*, 76(PART C), 677–683. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.024>

Bersell, C. H. (2017). Access to oral health care: A national crisis and call for reform. *Journal of Dental Hygiene: JDH*, 91(1), 6–14.

Braak, H., & Del Tredici, K. (2012). Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Current Opinion in Neurology*, 25(6), 708–714. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835a3432>

Cardoso, M. G., Diniz-Freitas, M., Vázquez, P., Cerqueiro, S., Diz, P., & Limeres, J. (2019). Relationship between functional masticatory units and cognitive impairment in elderly persons. *Journal of Oral Rehabilitation*, 46(5), 417–423. <https://doi.org/10.1111/joor.12763>

Cefis, M., Prigent-Tessier, A., Quirié, A., Pernet, N., Marie, C., & Garnier, P. (2019). The effect of exercise on memory and BDNF signaling is dependent on intensity. *Brain Structure & Function*, 224(6), 1975–1985. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01889-7>

Cerutti-Kopplin, D., Emami, E., Hilgert, J. B., Hugo, F. N., & Padilha, D. M. P. (2015). Cognitive status of edentate elders wearing complete denture: Does quality of denture matter? *Journal of Dentistry*, 43(9), 1071–1075. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.07.008>

Cerutti-Kopplin, D., Feine, J., Padilha, D. M., de Souza, R. F., Ahmadi, M., Rompré, P., Booij, L., & Emami, E. (2016). Tooth loss increases the risk of diminished cognitive function. *JDR Clinical & Translational Research*, 1(1), 10–19. <https://doi.org/10.1177/2380084416633102>

Chamberlain, S. R., & Robbins, T. W. (2013). Noradrenergic modulation of cognition: Therapeutic implications. *Journal of Psychopharmacology*, 27(8), 694–718. <https://doi.org/10.1177/0269881113480988>

- Choi, S. H., Bylykbashi, E., Chatila, Z. K., Lee, S. W., Pulli, B., Clemenson, G. D., Kim, E., Rompala, A., Oram, M. K., Asselin, C., Aronson, J., Zhang, C., Miller, S. J., Lesinski, A., Chen, J. W., Kim, D. Y., van Praag, H., Spiegelman, B. M., Gage, F. H., & Tanzi, R. E. (2018). Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science*, 361(6406), eaan8821. <https://doi.org/10.1126/science.aan8821>
- Chuhuaicura, P., Dias, F. J., Arias, A., Lezcano, M. F., & Fuentes, R. (2019). Mastication as a protective factor of the cognitive decline in adults: A qualitative systematic review. *International Dental Journal*, 69(5), 334–340. <https://doi.org/10.1111/idj.12486>
- Daniels, S. K., Corey, D. M., Hadskey, L. D., Legendre, C., Priestly, D. H., Rosenbek, J. C., & Foundas, A. L. (2004). Mechanism of sequential swallowing during straw drinking in healthy young and older adults. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 47(1), 33–45. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2004/004\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2004/004))
- De Cicco, V., Barresi, M., Tramonti Fantozzi, M. P., Cataldo, E., Parisi, V., & Manzoni, D. (2016). Oral implant-prostheses: New teeth for a brighter brain. *PLoS ONE*, 11(2), e0148715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148715>
- De Cicco, V., Cataldo, E., Barresi, M., Parisi, V., & Manzoni, D. (2014). Sensorimotor trigeminal unbalance modulates pupil size. *Archives Italiennes de Biologie*, 152(1), 1–12. <https://doi.org/10.12871/000398292017126>
- De Cicco, V., Tramonti Fantozzi, M. P., Cataldo, E., Barresi, M., Bruschini, L., Faraguna, U., & Manzoni, D. (2018). Trigeminal, visceral and vestibular inputs may improve cognitive functions by acting through the locus coeruleus and the ascending reticular activating system: A new hypothesis. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11(January), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00130>
- de Lima, M. A. X., Baldo, M. V. C., Oliveira, F. A., & Canteras, N. S. (2022).

The anterior cingulate cortex and its role in controlling contextual fear memory to predatory threats. *ELife*, 11, e67007. <https://doi.org/10.7554/eLife.67007>

Dorszewska, J., Prendecki, M., Oczkowska, A., Dezor, M., & Kozubski, W. (2016). Molecular basis of familial and sporadic Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 13(9), 952–963. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160314150501>

Eberhard, L., Oh, K., Eiffler, C., Rammelsberg, P., Kappel, S., Schindler, H. J., & Giannakopoulos, N. N. (2018). Adaptation to new complete dentures—Is the neuromuscular system outcome-oriented or effort-oriented? *Clinical Oral Investigations*, 22(6), 2309–2317. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2331-8>

Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Thornton-Evans, G. O., & Genco, R. J. (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*, 91(10), 914–920. <https://doi.org/10.1177/0022034512457373>

Elosúa, M. R., Ciudad, M. J., & Contreras, M. J. (2021). Executive-function tasks in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease: Effects of decline and gender. *Applied Neuropsychology. Adult*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1961142>

Elsig, F., Schimmel, M., Duvernay, E., Giannelli, V. S., Graf, C. E., Carlier, S., Herrmann, F. R., Michel, J. P., Gold, G., Zekry, D., & Müller, F. (2015). Tooth loss, chewing efficiency and cognitive impairment in geriatric patients. *Gerodontology*, 32(2), 149–156. <https://doi.org/10.1111/ger.12079>

Emami, E., de Souza, R. F., Kabawat, M., & Feine, J. S. (2013). The impact of edentulism on oral and general health. *International Journal of Dentistry*, 2013, 498305. <https://doi.org/10.1155/2013/498305>

Embury, C. M., Dyavarshetty, B., Lu, Y., Wiederin, J. L., Ciborowski, P., Gendelman, H. E., & Kiyota, T. (2017). Cathepsin B improves β -amyloidosis

and learning and memory in models of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 12(2), 340–352.
<https://doi.org/10.1007/s11481-016-9721-6>

European Union Oral Health Platform. (2020). *The state of oral health in Europe—Oral Health Platform*. Oral Health Platform EU.
<http://www.oralhealthplatform.eu/our-work/the-state-of-oral-health-in-europe/>

Fiederer, L. D. J., Lahr, J., Vorwerk, J., Lucka, F., Aertsen, A., Wolters, C. H., Schulze-Bonhage, A., & Ball, T. (2016). Electrical stimulation of the human cerebral cortex by extracranial muscle activity: Effect quantification with intracranial EEG and FEM simulations. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 63(12), 2552–2563.
<https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2570743>

Findeis, M. A. (2007). The role of amyloid beta peptide 42 in Alzheimer's disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 116(2), 266–286.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.06.006>

Fiske, J., Davis, D. M., Frances, C., & Gelbier, S. (1998). The emotional effects of tooth loss in edentulous people. *British Dental Journal*, 184(2), 90–93.

Fonseca, M. I., Chu, S., Pierce, A. L., Brubaker, W. D., Hauhart, R. E., Mastroeni, D., Clarke, E. V., Rogers, J., Atkinson, J. P., & Tenner, A. J. (2016). Analysis of the putative role of CR1 in Alzheimer's Disease: Genetic association, expression and function. *PLoS ONE*, 11(2), e0149792.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149792>

Fruta de Almeida, M. N., de Siqueira Mendes, F. D. C. C., Gurgel Felício, A. P., Falsoni, M., Ferreira de Andrade, M. L., Bento-Torres, J., da Costa Vasconcelos, P. F., Perry, V. H., Picanço-Diniz, C. W., & Kronka Sosthenes, M. C. (2012). Spatial memory decline after masticatory deprivation and aging is associated with altered laminar distribution of CA1 astrocytes. *BMC*

Neuroscience, 13(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-23>

Fukushima-Nakayama, Y., Ono, T., Ono, T., Hayashi, M., Inoue, M., Wake, H., & Nakashima, T. (2017). Reduced mastication impairs memory function. *Journal of Dental Research*, 96(9), 1058–1066. <https://doi.org/10.1177/0022034517708771>

Galindo-Moreno, P., Lopez-Chaichio, L., Padial-Molina, M., Avila-Ortiz, G., O'Valle, F., Ravida, A., & Catena, A. (2022). The impact of tooth loss on cognitive function. *Clinical Oral Investigations*, 26(4), 3493–3500. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04318-4>

Gefen, T., Papastefan, S. T., Rezvanian, A., Bigio, E. H., Weintraub, S., Rogalski, E., Mesulam, M.-M., & Geula, C. (2018). Von Economo neurons of the anterior cingulate across the lifespan and in Alzheimer's disease. *Cortex*, 99, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.10.015>

Ghinst, M. V., Bourguignon, M., Beeck, M. O. de, Wens, V., Marty, B., Hassid, S., Choufani, G., Jousmäki, V., Hari, R., Bogaert, P. V., Goldman, S., & Tiège, X. D. (2016). Left superior temporal gyrus is coupled to attended speech in a cocktail-party auditory scene. *Journal of Neuroscience*, 36(5), 1596–1606. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1730-15.2016>

Gil Montoya, J. A., Barrios, R., Sanchez-Lara, I., Ramos, P., Carnero, C., Fornieles, F., Montes, J., Santana, S., Luna, J. de D., & Gonzalez-Moles, M. A. (2020). Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology*, 37(1), 11–18. <https://doi.org/10.1111/ger.12431>

Gil-Montoya, J. A., Barrios, R., Santana, S., Sanchez-Lara, I., Pardo, C. C., Fornieles-Rubio, F., Montes, J., Ramírez, C., González-Moles, M. A., & Burgos, J. S. (2017). Association between periodontitis and amyloid β peptide in elderly people with and without cognitive impairment. *Journal of Periodontology*, 88(10), 1051–1058. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170071>

Gil-Montoya, J. A., Ponce, G., Sanchez Lara, I., Barrios, R., Llodra, J. C., &

- Bravo, M. (2013). Association of the oral health impact profile with malnutrition risk in Spanish elders. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 57(3), 398–402. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.05.002>
- Gil-Montoya, J. A., Sanchez-Lara, I., Carnero-Pardo, C., Fornieles, F., Montes, J., Vilchez, R., Burgos, J. S., Gonzalez-Moles, M. A., Barrios, R., & Bravo, M. (2015). Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *Journal of Periodontology*, 86(2), 244–253. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140340>
- Gil-Montoya, J. A., Sánchez-Lara, I., Carnero-Pardo, C., Fornieles-Rubio, F., Montes, J., Barrios, R., Gonzalez-Moles, M. A., & Bravo, M. (2017). Oral hygiene in the elderly with different degrees of cognitive impairment and dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(3), 642–647. <https://doi.org/10.1111/jgs.14697>
- Gil-Montoya, J. A., Subirá, C., Ramón, J. M., & González-Moles, M. A. (2008). Oral Health-Related Quality of Life and nutritional status. *Journal of Public Health Dentistry*, 68(2), 88–93. <https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.2007.00082.x>
- Gomez-Pinilla, F., & Hillman, C. (2013). The influence of exercise on cognitive abilities. In *Comprehensive Physiology* (Vol. 3, Issue 1, pp. 403–428). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110063>
- Guitar, N. A., Connelly, D. M., Nagamatsu, L. S., Orange, J. B., & Muir-Hunter, S. W. (2018). The effects of physical exercise on executive function in community-dwelling older adults living with Alzheimer's-type dementia: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 47(July), 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.009>
- Guzmán-Venegas, R. A., Palma, F. H., Biotti P, J. L., & de la Rosa, F. J. B. (2018). Spectral components in electromyograms from four regions of the human masseter, in natural dentate and edentulous subjects with removable

protheses and implants. *Archives of Oral Biology*, 90(September 2017), 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.03.010>

Haass, C., & De Strooper, B. (1999). The presenilins in Alzheimer's disease—Proteolysis holds the key. *Science*, 286(5441), 916–919. <https://doi.org/10.1126/science.286.5441.916>

Håkansson, K., Ledreux, A., Daffner, K., Terjestam, Y., Bergman, P., Carlsson, R., Kivipelto, M., Winblad, B., Granholm, A.-C., & Mohammed, A. K. H. (2017). BDNF responses in healthy older persons to 35 minutes of physical exercise, cognitive training, and mindfulness: Associations with working memory function. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 55(2), 645–657. <https://doi.org/10.3233/JAD-160593>

Hansson, P., Sunnegårdh-Grönberg, K., Bergdahl, J., Bergdahl, M., Nyberg, L., & Nilsson, L.-G. (2013). Relationship between natural teeth and memory in a healthy elderly population. *European Journal of Oral Sciences*, 121(4), 333–340. <https://doi.org/10.1111/eos.12060>

Harada, C. N., Natelson Love, M. C., Triebel, K. L., Love, M. C. N., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>.Normal

Hatta, K., Gondo, Y., Kamide, K., Masui, Y., Inagaki, H., Nakagawa, T., Matsuda, K.-I., Inomata, C., Takeshita, H., Mihara, Y., Fukutake, M., Kitamura, M., Murakami, S., Kabayama, M., Ishizaki, T., Arai, Y., Sugimoto, K., Rakugi, H., Maeda, Y., & Ikebe, K. (2020). Occlusal force predicted cognitive decline among 70- and 80-year-old Japanese: A 3-year prospective cohort study. *Journal of Prosthodontic Research*, 64(2), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.jpjor.2019.07.002>

Hays, C. C., Zlatar, Z. Z., Meloy, M. J., Osuna, J., Liu, T. T., Galasko, D. R., & Wierenga, C. E. (2020). Anterior cingulate structure and perfusion is associated with cerebrospinal fluid Tau among cognitively normal older adult

APOE ϵ 4 carriers. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 73(1), 87–101. <https://doi.org/10.3233/JAD-190504>

Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., ... Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 14(4), 388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)

Heneka, M. T., Galea, E., Gavriluyk, V., Dumitrescu-Ozimek, L., Daeschner, J., O'Banion, M. K., Weinberg, G., Klockgether, T., & Feinstein, D. L. (2002). Noradrenergic depletion potentiates beta-amyloid-induced cortical inflammation: Implications for Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 22(7), 2434–2442. <https://doi.org/20026222>

Heydecke, G., Thomason, J. M., Lund, J. P., & Feine, J. S. (2005). The impact of conventional and implant supported prostheses on social and sexual activities in edentulous adults: Results from a randomized trial 2 months after treatment. *Journal of Dentistry*, 33(8), 649–657. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2005.01.003>

Hirano, Y., Obata, T., Kashikura, K., Nonaka, H., Tachibana, A., Ikehira, H., & Onozuka, M. (2008). Effects of chewing in working memory processing. *Neuroscience Letters*, 436(2), 189–192. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.033>

Hiscox, L. V., Johnson, C. L., McGarry, M. D. J., Marshall, H., Ritchie, C. W., van Beek, E. J. R., Roberts, N., & Starr, J. M. (2020). Mechanical property alterations across the cerebral cortex due to Alzheimer's disease. *Brain Communications*, 2(1). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcz049>

Holmer, J., Eriksdotter, M., Schultzberg, M., Pussinen, P. J., & Buhlin, K. (2018). Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease,

mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(11), 1287–1298. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13016>

Holmes, C. (2013). Review: Systemic inflammation and Alzheimer's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 39(1), 51–68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01307.x>

Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., Fuller, J., Ibbett, P., Raybould, R., Thomas, R., Puenter, U., Teeling, J., Perry, V. H., & Holmes, C. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 11(3), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>

Iwasaki, M., Kimura, Y., Ogawa, H., Yamaga, T., Ansai, T., Wada, T., Sakamoto, R., Ishimoto, Y., Fujisawa, M., Okumiya, K., Miyazaki, H., & Matsubayashi, K. (2019). Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment: A 5-year cohort study. *Journal of Periodontal Research*, 54(3), 233–240. <https://doi.org/10.1111/jre.12623>

Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)

Jahn, H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(4), 445–454.

Jones, B. E. (2004). Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Progress in Brain Research*, 145, 157–169. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)45011-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)45011-5)

Kamer, A. R., Craig, R. G., Dasanayake, A. P., Brys, M., Glodzik-Sobanska, L., & de Leon, M. J. (2008). Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's and Dementia*, 4(4), 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.08.004>

- Kamer, A. R., Fortea, J. O., Videla, S., Mayoral, A., Janal, M., Carmona-Iragui, M., Benejam, B., Craig, R. G., Saxena, D., Corby, P., Glodzik, L., Annam, K. R. C., Robbins, M., & de Leon, M. J. (2016). Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 2, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.01.001>
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
- Katano, M., Kajimoto, K., Iinuma, M., Azuma, K., & Kubo, K.-Y. (2020). Tooth loss early in life induces hippocampal morphology remodeling in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice. *International Journal of Medical Sciences*, 17(4), 517–524. <https://doi.org/10.7150/ijms.40241>
- Kawahata, M., Ono, Y., Ohno, A., Kawamoto, S., Kimoto, K., & Onozuka, M. (2014). Loss of molars early in life develops behavioral lateralization and impairs hippocampus-dependent recognition memory. *BMC Neuroscience*, 15, 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-4>
- Kawakami, Y., Takeda, T., Konno, M., Suzuki, Y., Kawano, Y., Ozawa, T., Kondo, Y., & Sakatani, K. (2017). Relationships between gum chewing and stroop test: A pilot study. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 977, 221–226. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55231-6_30
- Kawanishi, K., Koshino, H., Toyoshita, Y., Tanaka, M., & Hirai, T. (2010). Effect of mastication on functional recoveries after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 19(5), 398–403. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.07.011>
- Ki, S., Yun, J., Kim, J., & Lee, Y. (2019). Association between dental implants and cognitive function in community-dwelling older adults in Korea. *Journal*

of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Uihakhoe Chi, 52(5), 333–343. <https://doi.org/10.3961/jpmph.19.163>

Kim, M.-S., Oh, B., Yoo, J. W., & Han, D.-H. (2020). The association between mastication and mild cognitive impairment in Korean adults. *Medicine*, 99(23), e20653. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020653>

Kimura, Y., Ogawa, H., Yoshihara, A., Yamaga, T., Takiguchi, T., Wada, T., Sakamoto, R., Ishimoto, Y., Fukutomi, E., Chen, W., Fujisawa, M., Okumiya, K., Otsuka, K., Miyazaki, H., & Matsubayashi, K. (2013). Evaluation of chewing ability and its relationship with activities of daily living, depression, cognitive status and food intake in the community-dwelling elderly. *Geriatrics & Gerontology International*, 13(3), 718–725. <https://doi.org/10.1111/ggi.12006>

Knight, E. T., Liu, J., Seymour, G. J., Faggion, C. M., & Cullinan, M. P. (2016). Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 71(1), 22–51. <https://doi.org/10.1111/prd.12110>

Kondo, H., Kurahashi, M., Mori, D., Iinuma, M., Tamura, Y., Mizutani, K., Shimpo, K., Sonoda, S., Azuma, K., & Kubo, K. (2016). Hippocampus-dependent spatial memory impairment due to molar tooth loss is ameliorated by an enriched environment. *Archives of Oral Biology*, 61, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.10.006>

Kong, Y., Ruan, L., Qian, L., Liu, X., & Le, Y. (2010). Norepinephrine promotes microglia to uptake and degrade amyloid peptide through upregulation of mouse formyl peptide receptor 2 and induction of insulin-degrading enzyme. *Journal of Neuroscience*, 30(35), 11848–11857. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2985-10.2010>

Kubo, K., Iwaku, F., Arakawa, Y., Ichihashi, Y., Sato, Y., Takahashi, T., Watanabe, K., Karasawa, N., Nagatsu, I., & Onozuka, M. (2007). The

molarless condition in aged SAMP8 mice reduces hippocampal inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biogenic Amines*, 21, 309–319.

Kubo, K., Kojo, A., Yamamoto, T., & Onozuka, M. (2008). The bite-raised condition in aged SAMP8 mice induces dendritic spine changes in the hippocampal region. *Neuroscience Letters*, 441(2), 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.027>

Kugimiya, Y., Ueda, T., Watanabe, Y., Takano, T., Edahiro, A., Awata, S., & Sakurai, K. (2019). Relationship between mild cognitive decline and oral motor functions in metropolitan community-dwelling older Japanese: The Takashimadaira study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 81, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.11.008>

Kumar, A., Kothari, M., Grigoriadis, A., Trulsson, M., & Svensson, P. (2018). Bite or brain: Implication of sensorimotor regulation and neuroplasticity in oral rehabilitation procedures. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(4), 323–333. <https://doi.org/10.1111/joor.12603>

Kuroki, A., Sugita, N., Komatsu, S., Wakasugi, M., Yokoseki, A., Yoshihara, A., Kobayashi, T., Nakamura, K., Momotsu, T., Endo, N., Sato, K., Narita, I., & Yoshie, H. (2018). The number of remaining teeth as a risk indicator of cognitive impairment: A cross-sectional clinical study in Sado Island. *Clinical and Experimental Dental Research*, 4(6), 291–296. <https://doi.org/10.1002/cre2.147>

Kurozumi, A., Hara, T., Sakamoto, S., Araki, D., Iida-Tamada, S., Kuroda-Ishimine, C., & Minagi, S. (2019). Effects of the loss and reconstruction of molar occlusal support on memory retrieval and hippocampal neuron density in rats. *Journal of Prosthodontic Research*, 63(3), 283–287. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2018.12.009>

Lamont, R. J., & Hajishengallis, G. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends in Molecular Medicine*, 21(3), 172–

183. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.004>

Lee, I. C., Yang, Y. H., Ho, P. S., & Lee, I. C. (2014). Chewing ability, nutritional status and quality of life. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(2), 79–86. <https://doi.org/10.1111/joor.12115>

Leira, Y., Carballo, Á., Orlandi, M., Aldrey, J. M., Pías-Peleteiro, J. M., Moreno, F., Vázquez-Vázquez, L., Campos, F., D’Aiuto, F., Castillo, J., Sobrino, T., & Blanco, J. (2020). Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case–control study. *Journal of Clinical Periodontology*. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13267>

Lexomboon, D., Trulsson, M., Wardh, I., Parker, M. G. M. G., Wårdh, I., Parker, M. G. M. G., Wardh, I., & Parker, M. G. M. G. (2012). Chewing ability and tooth loss: Association with cognitive impairment in an elderly population study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(10), 1951–1956. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04154.x>

Lin, C.-S. (2018). Revisiting the link between cognitive decline and masticatory dysfunction. *BMC Geriatrics*, 18(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0693-z>

Lin, C.-S., Wu, S.-Y., Wu, C.-Y., & Ko, H.-W. (2016). Gray matter volume and resting-state functional connectivity of the motor cortex-cerebellum network reflect the individual variation in masticatory performance in healthy elderly people. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 247. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00247>

Linden, G. J., Lyons, A., & Scannapieco, F. A. (2013). Periodontal systemic associations: Review of the evidence. *Journal of Periodontology*, 84(4 Suppl), S8–S19. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340010>

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M.,

- Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Lopez-Chaichio, L., Galindo-Moreno, P., Padial-Molina, M., Gutierrez-Garrido, L., Rodriguez-Alvarez, R., O'Valle, F., & Catena, A. (2022). Mastication influences human brain anatomy. *Clinical Oral Investigations*, Under review.
- Lopez-Chaichio, L., Padial-Molina, M., O'Valle, F., Gil-Montoya, J. A., Catena, A., & Galindo-Moreno, P. (2021). Oral health and healthy chewing for healthy cognitive ageing: A comprehensive narrative review. *Gerodontology*, 38(2), 126–135. <https://doi.org/10.1111/ger.12510>
- Lotze, M., Domin, M., & Kordass, B. (2017). Symmetry of fMRI activation in the primary sensorimotor cortex during unilateral chewing. *Clinical Oral Investigations*, 21(4), 967–973. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1858-4>
- Luo, B., Pang, Q., & Jiang, Q. (2019). Tooth loss causes spatial cognitive impairment in rats through decreased cerebral blood flow and increased glutamate. *Archives of Oral Biology*, 102, 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.004>
- Mayil, M., Keser, G., Demir, A., & Pekiner, F. N. (2018). Assessment of masseter muscle appearance and thickness in edentulous and dentate patients by ultrasonography. *The Open Dentistry Journal*, 12(1), 723–734. <https://doi.org/10.2174/1745017901814010723>
- McDermott, C. L., Seidlitz, J., Nadig, A., Liu, S., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., Reardon, P. K., Lalonde, F., Greenstein, D., Patel, R., Chakravarty, M. M., Lerch, J. P., & Raznahan, A. (2019). Longitudinally mapping childhood socioeconomic status associations with cortical and subcortical morphology. *Journal of Neuroscience*, 39(8), 1365–1373. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1808-18.2018>

- McMorris, T. (2016). Developing the catecholamines hypothesis for the acute exercise-cognition interaction in humans: Lessons from animal studies. *Physiology and Behavior*, 165, 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.08.011>
- Meara, A., Davidson, N., Steigelman, H., Zhao, S., Brock, G., Jarjour, W. N., Rovin, B. H., Madhoun, H., Parikh, S., Hebert, L., Ayoub, I., & Ardoin, S. P. (2018). Screening for cognitive impairment in SLE using the self-administered gerocognitive exam. *Lupus*, 27(8), 1363–1367. <https://doi.org/10.1177/0961203318759429>
- Mendez Colmenares, A., Voss, M. W., Fanning, J., Salerno, E. A., Gothe, N. P., Thomas, M. L., McAuley, E., Kramer, A. F., & Burzynska, A. Z. (2021). White matter plasticity in healthy older adults: The effects of aerobic exercise. *NeuroImage*, 239, 118305. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118305>
- Mitchell, E., Tavares, T. P., Palaniyappan, L., & Finger, E. C. (2019). Hoarding and obsessive-compulsive behaviours in frontotemporal dementia: Clinical and neuroanatomic associations. *Cortex*, 121, 443–453. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.09.012>
- Moon, H. Y., Becke, A., Berron, D., Becker, B., Sah, N., Benoni, G., Janke, E., Lubejko, S. T., Greig, N. H., Mattison, J. A., Duzel, E., & van Praag, H. (2016). Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metabolism*, 24(2), 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>
- Mori, D., Miyake, H., Mizutani, K., Shimpo, K., Sonoda, S., Yamamoto, T., Fujiwara, S., & Kubo, K. (2016). Effects of occlusal disharmony on the hippocampal dentate gyrus in aged senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8). *Archives of Oral Biology*, 65, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.01.015>
- Morokuma, M. (2008). Influence of the functional improvement of complete

dentures on brain activity. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi*, 52(2), 194–199.

Naik, A. V., & Pai, R. C. (2011). Study of emotional effects of tooth loss in an aging north Indian community. *ISRN Dentistry*, 2011, 395498. <https://doi.org/10.5402/2011/395498>

Narita, N., Kamiya, K., Yamamura, K., Kawasaki, S., Matsumoto, T., & Tanaka, N. (2009). Chewing-related prefrontal cortex activation while wearing partial denture prosthesis: Pilot study. *Journal of Prosthodontic Research*, 53(3), 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2009.02.005>

Nelson, E. E., & Guyer, A. E. (2012). The development of the ventral prefrontal cortex and social flexibility. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(3), 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.01.002>.The

Newton, J. P., Yemm, R., Abel, R. W., & Menhinick, S. (1993). Changes in human jaw muscles with age and dental state. *Gerodontology*, 10(1), 16–22.

Nigam, S. M., Xu, S., Kritikou, J. S., Marosi, K., Brodin, L., Mattson, M. P., Institutet, K., & Institutet, K. (2018). Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of APP. *Journal of Neurochemistry*, 142(2), 286–296. <https://doi.org/10.1111/jnc.14034>.Exercise

Nilsson, H., Berglund, J. S., & Renvert, S. (2018). Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults. *Clinical Oral Investigations*, 22(5), 2103–2109. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2307-8>

Nolze-Charron, G., Dufort-Rouleau, R., Houde, J.-C., Dumont, M., Castellano, C.-A., Cunnane, S., Lorrain, D., Fülöp, T., Descoteaux, M., & Bocti, C. (2020). Tractography of the external capsule and cognition: A diffusion MRI study of cholinergic fibers. *Experimental Gerontology*, 130, 110792. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110792>

Nose-Ishibashi, K., Watahiki, J., Yamada, K., Maekawa, M., Watanabe, A.,

Yamamoto, G., Enomoto, A., Matsuba, Y., Nampo, T., Taguchi, T., Ichikawa, Y., Saido, T. C., Mishima, K., Yamaguchi, Y., Yoshikawa, T., & Maki, K. (2014). Soft-diet feeding after weaning affects behavior in mice: Potential increase in vulnerability to mental disorders. *Neuroscience*, 263, 257–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.065>

Okihara, H., Ito, J.-I., Kokai, S., Ishida, T., Hiranuma, M., Kato, C., Yabushita, T., Ishida, K., Ono, T., & Michikawa, M. (2014). Liquid diet induces memory impairment accompanied by a decreased number of hippocampal neurons in mice. *Journal of Neuroscience Research*, 92(8), 1010–1017. <https://doi.org/10.1002/jnr.23383>

Olivenza, R., Moro, M. A., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Fernández, A. P., Rodrigo, J., Boscá, L., & Leza, J. C. (2000). Chronic stress induces the expression of inducible nitric oxide synthase in rat brain cortex. *Journal of Neurochemistry*, 74(2), 785–791. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740785.x>

Olsen, I., & Singhrao, S. K. (2015). Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *Journal of Oral Microbiology*, 7(1), 1–16. <https://doi.org/10.3402/jom.v7.29143>

Ono, Y., Koizumi, S., & Onozuka, M. (2015). Chewing prevents stress-induced hippocampal LTD formation and anxiety-related behaviors: A possible role of the dopaminergic system. *BioMed Research International*, 2015, 294068. <https://doi.org/10.1155/2015/294068>

Ono, Y., Yamamoto, T., Kubo, K. -ya, & Onozuka, M. (2010). Occlusion and brain function: Mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *Journal of Oral Rehabilitation*, 37(8), 624–640. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2010.02079.x>

Paganini-Hill, A., White, S. C., & Atchison, K. A. (2012). Dentition, dental health habits, and dementia: The Leisure World Cohort Study. *Journal of the*

American Geriatrics Society, 60(8), 1556–1563.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04064.x>

Patten, A. R., Moller, D. J., Graham, J., Gil-Mohapel, J., & Christie, B. R. (2013). Liquid diets reduce cell proliferation but not neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuroscience*, 254, 173–184.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.024>

Pelkmans, W., Legdeur, N., Kate, M. ten, Yaqub, M. M., Berckel, B. N. M. V., Visser, P. J., & Tijms, B. M. (2019). Amyloid- β is associated with thinner cortex in cognitively normal oldest-old individuals. *Alzheimers & Dementia*, 15(7), P1104–P1105. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.3431>

Perry, V. H., & Teeling, J. (2013). Microglia and macrophages of the central nervous system: The contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Seminars in Immunopathology*, 35(5), 601–612. <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0382-8>

Persson, G. R. (2018). Periodontal complications with age. *Periodontology* 2000, 78(1), 185–194. <https://doi.org/10.1111/prd.12227>

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62(7), 1160–1163.
<https://doi.org/10.1001/archneur.62.7.1160>

Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63-75.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>

Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G., WU, Y., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia. Alzheimer's Disease International. In *World Health Organisation*.

Qiu, C., De Ronchi, D., & Fratiglioni, L. (2007). The epidemiology of the

dementias: An update. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(4), 380–385. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32816ebc7b>

Quintero, A., Ichesco, E., Schutt, R., Myers, C., Peltier, S., & Gerstner, G. E. (2013). Functional connectivity of human chewing: An fMRI study. *Journal of Dental Research*, 92(3), 272–278. <https://doi.org/10.1177/0022034512472681>

Rasero, J., Amoroso, N., Rocca, M. L., Tangaro, S., Bellotti, R., & Stramaglia, S. (2017). Multivariate regression analysis of structural MRI connectivity matrices in Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 12(11), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187281>

Rodrigues, S. M., Oliveira, A. C., Vargas, A. M., Moreira, A. N., & EF, E. F. (2012). Implications of edentulism on quality of life among elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 9(1), 100–109. <https://doi.org/10.3390/ijerph9010100>

Rohe, M., Synowitz, M., Glass, R., Paul, S. M., Nykjaer, A., & Willnow, T. E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor reduces amyloidogenic processing through control of SORLA gene expression. *Journal of Neuroscience*, 29(49), 15472–15478. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3960-09.2009>

Rondina, J. M., Ferreira, L. K., de Souza Duran, F. L., Kubo, R., Ono, C. R., Leite, C. C., Smid, J., Nitrini, R., Buchpiguel, C. A., & Busatto, G. F. (2018). Selecting the most relevant brain regions to discriminate Alzheimer's disease patients from healthy controls using multiple kernel learning: A comparison across functional and structural imaging modalities and atlases. *NeuroImage: Clinical*, 17(October 2017), 628–641. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.026>

Sakamoto, K., Nakata, H., & Kakigi, R. (2009). The effect of mastication on human cognitive processing: A study using event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 120(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.10.001>

- Sasaguri, K., Otsuka, T., Tsunashima, H., Shimazaki, T., Kubo, K.-Y., & Onozuka, M. (2015). Influence of restoration adjustments on prefrontal blood flow: A simplified NIRS preliminary study. *International Journal of Stomatology & Occlusion Medicine*, 8(1), 22–28. <https://doi.org/10.1007/s12548-015-0122-x>
- Scherder, E., Posthuma, W., Bakker, T., Vuijk, P. J., & Lobbezoo, F. (2008). Functional status of masticatory system, executive function and episodic memory in older persons. *Journal of Oral Rehabilitation*, 35(5), 324–336. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2007.01842.x>
- Schmahmann, J. D., Smith, E. E., Eichler, F. S., & Filley, C. M. (2008). Cerebral white matter: Neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1142, 266–309. <https://doi.org/10.1196/annals.1444.017>
- Shin, H., Cho, M., Amano, A., Song, K., & Choi, Y. (2019). Association between mastication-related factors and the prevalence of dementia in Korean elderly women visiting senior centres. *Gerodontology*, ger.12453. <https://doi.org/10.1111/ger.12453>
- Shoi, K., Fueki, K., Usui, N., Taira, M., & Wakabayashi, N. (2014). Influence of posterior dental arch length on brain activity during chewing in patients with mandibular distal extension removable partial dentures. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41(7), 486–495. <https://doi.org/10.1111/joor.12169>
- Smith, K. (2011). Trillion-dollar brain drain. *Nature*, 478(7367), 15–15. <https://doi.org/10.1038/478015a>
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Strauman, T. A., Welsh-bohmer, K., Jeffrey, N., & Sherwood, A. (2011). Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, 72(3), 239–252. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d14633.Aerobic>

Sochocka, M., Sobczyński, M., Sender-Janeczek, A., Zwolińska, K., Błachowicz, O., Tomczyk, T., Ziętek, M., & Leszek, J. (2017). Association between periodontal health status and cognitive abilities. The role of cytokine profile and systemic inflammation. *Current Alzheimer Research*, 14(9), 978–990. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170316163340>

Stein, P. S., Desrosiers, M., Donegan, S. J., Yepes, J. F., & Kryscio, R. J. (2007). Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun Study. *Journal of the American Dental Association*, 138(10), 1314–1322. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0046>

Stein, P. S., Kryscio, R. J., Desrosiers, M., Donegan, S. J., & Gibbs, M. B. (2010). Tooth loss, apolipoprotein E, and decline in delayed word recall. *Journal of Dental Research*, 89(5), 473–477. <https://doi.org/10.1177/0022034509357881>

Takeuchi, K., Ohara, T., Furuta, M., Takeshita, T., Shibata, Y., Hata, J., Yoshida, D., Yamashita, Y., & Ninomiya, T. (2017). Tooth loss and risk of dementia in the community: The Hisayama Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(5), e95–e100. <https://doi.org/10.1111/jgs.14791>

Tang, W., Jbabdi, S., Zhu, Z., Cottaar, M., Grisot, G., Lehman, J. F., Yendiki, A., & Haber, S. N. (2019). A connectional hub in the rostral anterior cingulate cortex links areas of emotion and cognitive control. *ELife*, 8, e43761. <https://doi.org/10.7554/eLife.43761>

Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Research Reviews*, 59(1), 201–220. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>

Teixeira, F. B., Pereira Fernandes, L. de M., Noronha, P. A. T., dos Santos, M. A. R., Gomes-Leal, W., Ferraz Maia, C. do S., & Lima, R. R. (2014). Masticatory deficiency as a risk factor for cognitive dysfunction. *International*

Journal of Medical Sciences, 11(2), 209–214.
<https://doi.org/10.7150/ijms.6801>

Trulsson, M. (2006). Sensory-motor function of human periodontal mechanoreceptors. *Journal of Oral Rehabilitation*, 33(4), 262–273.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2006.01629.x>

Tsai, C. Y., Lee, H. P., Chang, H. M., & Wu, F. C. (2018). Masticatory hypofunction effects induced by BTXA injection of hippocampal neurons in developing rats. *Archives of Oral Biology*, 96(250), 122–129.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.09.005>

Türker, K. S., Sowman, P. F., Tuncer, M., Tucker, K. J., & Brinkworth, R. S. A. (2007). The role of periodontal mechanoreceptors in mastication. *Archives of Oral Biology*, 52(4), 361–364.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.11.014>

Ueno, M., Yanagisawa, T., Shinada, K., Ohara, S., & Kawaguchi, Y. (2008). Masticatory ability and functional tooth units in Japanese adults. *Journal of Oral Rehabilitation*, 35(5), 337–344. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2008.01847.x>

Unal, I. (2017). Defining an optimal cut-point value in ROC analysis: An alternative approach. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2017, 3762651. <https://doi.org/10.1155/2017/3762651>

Utsugi, C., Miyazono, S., Osada, K., Matsuda, M., & Kashiwayanagi, M. (2014). Impaired mastication reduced newly generated neurons at the accessory olfactory bulb and pheromonal responses in mice. *Archives of Oral Biology*, 59(12), 1272–1278.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.07.018>

Vaccaro, G., Peláez, J. I., & Gil-Montoya, J. A. (2018). A novel expert system for objective masticatory efficiency assessment. *PLoS ONE*, 13(1), e0190386.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190386>

Vancampfort, D., Koyanagi, A., Ward, P. B., Veronese, N., Carvalho, A. F., Solmi, M., Mugisha, J., Rosenbaum, S., De Hert, M., & Stubbs, B. (2017). Perceived stress and its relationship with chronic medical conditions and multimorbidity among 229,293 community-dwelling adults in 44 low- and middle-income countries. *American Journal of Epidemiology*, 186(8), 979–989. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx159>

Vermeiren, Y., & De Deyn, P. P. (2017). Targeting the norepinephrinergic system in Parkinson's disease and related disorders: The locus coeruleus story. *Neurochemistry International*, 102, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.11.009>

Wang, R., & Holsinger, R. M. D. (2018). Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Research Reviews*, 48(October), 109–121. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.002>

Weijenberg, R. A. F., Delwel, S., Ho, B. Van, van der Maarel-Wierink, C. D., & Lobbezoo, F. (2019). Mind your teeth—The relationship between mastication and cognition. *Gerodontology*, 36(1), 2–7. <https://doi.org/10.1111/ger.12380>

Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., Prina, A. M., Winblad, B., Jönsson, L., Liu, Z., & Prince, M. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia*, 13(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150>

World Health Organization. (2018). *WHO Dementia*. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., Lin, J. D., Greenberg, M. E., & Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, 18(5), 649–659.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>.Exercise

Wright, L. M., De Marco, M., & Venneri, A. (2022). Verbal fluency discrepancies as a marker of the prehippocampal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. <https://doi.org/10.1037/neu0000836>

Wu, Z., Ni, J., Liu, Y., Teeling, J. L., Takayama, F., Collcutt, A., Ibbett, P., & Nakanishi, H. (2017). Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 65, 350–361. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.002>

Yamamoto, T., Hirayama, A., Hosoe, N., Furube, M., & Hirano, S. (2009). Soft-diet feeding inhibits adult neurogenesis in hippocampus of mice. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 50(3), 117–124.

Yoshikawa, M., Yoshida, M., Nagasaki, T., Tanimoto, K., Tsuga, K., Akagawa, Y., & Komatsu, T. (2005). Aspects of swallowing in healthy dentate elderly persons older than 80 years. *Journal of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(4), 506–509.

Zuluaga, D. J. M., Montoya, J. A. G., Contreras, C. I., & Herrera, R. R. (2012). Association between oral health, cognitive impairment and oral health-related quality of life. *Gerodontology*, 29(2), e667-73. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2011.00542.x>

ANEXOS

10. ANEXOS

10.A. Anexo 1: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado para participación en el estudio

SALUD ORAL PARA EL DETERIORO COGNITIVO SALUDABLE

Profesores responsables: Pablo Galindo Moreno, Andrés Catena Martínez

Experimentador responsable: Lucía López Chaichío

Email: luciaxa@correo.ugr.es

Información:

El estudio constará de tres fases.

Si aceptas participar en el estudio, una vez firmes el consentimiento informado y completes una serie de pruebas psicológicas para evaluar tu estado de ánimo y calidad de vida, se te citará en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada donde se te realizará una valoración de tu estado de salud oral y habilidad masticatoria mediante varias pruebas y una valoración objetiva por parte de un profesional.

A continuación, tendrás que dirigirte a la Unidad de Resonancia Magnética situada en CIMCYC donde tendrás que realizar una serie de tareas mientras se te hace la resonancia magnética.

La resonancia magnética no tiene efectos secundarios o indeseables, ya que no es una técnica radiológica. No obstante, se deben cumplir una serie de requisitos para poder realizarla. Todos ellos vienen especificados en el consentimiento para la realización de resonancia magnética. Si crees que puedes tener algún inconveniente, deberás ponerte en contacto con nosotros inmediatamente.

En la segunda fase se te citará en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada para llevar a cabo la colocación de implantes.

Para rehabilitar los implantes es necesario dejar un tiempo para que cicatricen. Se te citará a unas revisiones para comprobar que todo está correcto, y cuando pase el tiempo requerido (2-3 meses) se te citará para comenzar la rehabilitación de estos implantes. Es necesario que sepas que este proceso conlleva unas 2-3 pruebas de laboratorio con una duración aproximada de 15 días, y que tendrás que acudir a la Facultad de Odontología.

Una vez concluida la rehabilitación, comenzará la tercera fase: se te citará en el CIMCYC a los 24 meses de la rehabilitación oral para llevar a cabo otra resonancia magnética con las tareas que se hicieron en la primera sesión. Igualmente, te citaremos en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada para repetir las pruebas masticatorias 24 meses después de la rehabilitación de los implantes.

Independientemente de esas pruebas, te citaremos para las revisiones clínicas y radiológicas de tus implantes y coronas. Además, si tienes algún tipo de problema, podrás ponerte en contacto con nosotros y concretar otra cita fuera de la planificación.

En caso de no requerir tratamiento quirúrgico (colocación de los implantes) entrarás en una lista llamada “control en lista de espera”. En este caso, después de realizar la primera fase, se te citará nuevamente 24 meses después del comienzo del estudio para repetir la resonancia magnética y las pruebas oclusales.

Una vez concluido el experimento se te informará de los resultados del estudio. No obstante, es importante que sepas que tu participación es voluntaria y que en cualquier momento puedes abandonar el experimento sin que por ello se te penalice. Si quieres abandonar el estudio, notifica al experimentador de ello.

Consentimiento:

Acepto participar en el estudio denominado *Salud oral para el deterioro cognitivo saludable* que lleva a cabo Lucía López Chaichío bajo la supervisión de Andrés Catena Martínez y Pablo Galindo Moreno.

He tomado esta decisión basándome en la información que se me ha proporcionado por escrito y he tenido la oportunidad de recibir la información adicional que he solicitado. Del mismo modo, doy mi consentimiento voluntario para la utilización de los datos con fines de investigación respetando el anonimato. Entiendo que puedo retirar este consentimiento en cualquier momento sin recibir una penalización por ello.

Nombre:

Firma:

10.B. Anexo 2: Cuestionario de seguridad para los participantes en registros por Resonancia Magnética

Centro de Investigación de Mente, Cerebro y Comportamiento CUESTIONARIO DE SEGURIDAD PARA LOS PARTICIPANTES RM 3T

La información de este cuestionario es confidencial. Es importante que lo complete con cuidado y aportando toda la información que se le solicita. Por favor, escriba de forma legible y en mayúsculas, y conteste marcando con una X en las casillas. Consulte al técnico de RM si tiene alguna duda al realizar este cuestionario o antes de entrar en la habitación del sistema RM.

Fecha de nacimiento ____/____/____ Edad ____ años Altura ____ metros Peso ____ Kg Hombre ☐ Mujer ☐

1. ¿Ha sufrido previamente una operación? No ☐ Si ☐

Si ha contestado afirmativamente, por favor, indique el tipo de operación:

Fecha ____/____/____ Tipo de operación _____

Fecha ____/____/____ Tipo de operación _____

Fecha ____/____/____ Tipo de operación _____

2. ¿Tiene un marcapasos? No ☐ Si ☐

3. ¿Ha tenido algún problema relacionado con la aplicación de la técnica RM? No ☐ Si ☐

En caso afirmativo, describa el problema: _____

4. ¿Ha sufrido algún daño en el ojo debido a algún objeto metálico (astilla, cuerpo extraño en el ojo, etc.)? No ☐ Si ☐

En caso afirmativo, descríbalos: _____

5. ¿Tiene algún objeto metálico en su cuerpo (p.e. prótesis)? No ☐ Si ☐

En caso afirmativo, descríbalos: _____

6. ¿Está tomando alguna medicación? No ☐ Si ☐

¿Cuál? _____

7. ¿Sufre alguna enfermedad actualmente o ha tenido problemas de salud en el pasado? No ☐ Si ☐

¿Cuál? _____

Para mujeres participantes:

8. ¿Está embarazada o existe la posibilidad de que pueda estarlo? No ☐ Si ☐

AVISO: Ciertos implantes y objetos pueden ser peligrosos para usted o interferir con el procedimiento RM. **No entre** en la habitación del sistema RM si tiene alguna duda sobre un implante, o algún objeto que lleve encima. Consulte al Técnico de la RM antes de entrar la habitación. El sistema RM está **siempre** encendido.

Por favor, indique si tiene:

Un tatuaje o maquillaje permanente	No ☐	Si ☐
Un piercing en alguna parte de su cuerpo	No ☐	Si ☐
Parches de Nicotina o nitroglicerina	No ☐	Si ☐
Algún objeto metálico o cuerpo extraño	No ☐	Si ☐
Puntos quirúrgicos, tornillos, suturas metálicas	No ☐	Si ☐
Prótesis (rodilla, cadera, etc.)	No ☐	Si ☐
Implantes magnéticos o electrónicos	No ☐	Si ☐
Implantes radiactivos	No ☐	Si ☐
Electrodos internos	No ☐	Si ☐
Parches transdérmicos de medicación con soporte metálico	No ☐	Si ☐
Cualquier tipo de prótesis (mama, pene, ojos)	No ☐	Si ☐
Equipos de inyección de medicinas	No ☐	Si ☐
Pierna artificial	No ☐	Si ☐
Implantes de cualquier tipo	No ☐	Si ☐
DIU o diafragmas o espirales metálicas contraceptivas	No ☐	Si ☐
Dentaduras o aparatos dentales	No ☐	Si ☐
Aparatos auditivos	No ☐	Si ☐
Esquirlas de metal en ojos o ha sido trabajador del metal	No ☐	Si ☐
Pinzas o clips de aneurismas	No ☐	Si ☐
Sistemas de neuroestimulación	No ☐	Si ☐
Estimulador de la Espina dorsal	No ☐	Si ☐
Cualquier tipo de estimulador	No ☐	Si ☐
Dispensador de insulina u otra medicación	No ☐	Si ☐
Bomba de insulina	No ☐	Si ☐
Válvula cardíaca artificial	No ☐	Si ☐
Muelle o alambre en los párpados	No ☐	Si ☐
Marcapasos metálicos, filtros	No ☐	Si ☐
Anus praeter (ano artificial) con cierre magnético	No ☐	Si ☐
Cateter o puertos de acceso vascular	No ☐	Si ☐
Implante de defibrilador cardíaco (IDC)	No ☐	Si ☐
Cateterismo cardíaco Swan-Ganz o catéter de termomodulación	No ☐	Si ☐
Implantes cocleares, otológicos u otros implantes de oído	No ☐	Si ☐
Shunt espinal o intraventricular	No ☐	Si ☐
Problema de respiración o de movimiento	No ☐	Si ☐
Claustrofobia (miedo a espacios cerrados)	No ☐	Si ☐

Antes de entrar a la habitación de la RM debe quitarse TODOS los objetos metálicos incluidos los pendientes, dentaduras, llaves, teléfonos móviles, gafas, horquillas y pinzas del pelo, sortijas, pulseras, colgantes del cuello, collares, clips, tarjetas magnéticas, tarjetas de crédito, bolígrafos, herramientas, navajas, ropa con cremalleras metálicas, etc.
Algunas fajas, sostenes y sujetadores pueden contener piezas metálicas. Consulte con el técnico de RM para evitarle heridas y quemaduras.

Por favor, PREGUNTE al técnico ANTES de entrar en la habitación de la RM si tiene alguna pregunta o duda.

Aviso: Es posible que se le pida que se ponga unos auriculares o tapones de los oídos para amortiguar el ruido que produce la RM.

Para su comodidad pida ir al aseo antes de entrar a la resonancia y si cree tener fiebre o una temperatura no habitual comuníquese inmediatamente al técnico de RM.

Declaro que la información que he escrito en contestación al cuestionario es correcta. He leído y entendido toda la información de este documento y he tenido la oportunidad de preguntar al operador de la RM mis dudas sobre la información en este documento y sobre el procedimiento de RM

Nombre: _____ Firma: _____ Fecha: ____/____/____

PARA USO INTERNO DE LA UNIDAD DE RM (CIMCYC)

Nombre del responsable: _____

Referencia del proyecto: _____

Este documento lo han revisado el responsable y el técnico de la RM y está actualizado en el momento de escanear.

El participante ha mencionado información que hace necesario
comprobar si es seguro realizar una RM en este momento: No ☐ Si ☐

Es seguro realizar la RM al participante en este momento: No ☐ Si ☐

Nombre del técnico: _____

Firma: _____

Fecha ____/____/____

10.C. Anexo 3: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado para Implantología

Para satisfacción de los DERECHOS DEL PACIENTE, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Terapéuticos y Diagnósticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad y la ley 41/2002:

Yo D/D^a como paciente
o D/D^a como su
representante legal en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente,

DECLARO:

Que el/la Dr./Dra.

Me ha explicado, en términos asequibles, la naturaleza exacta de la intervención o procedimiento que se me va a realizar y su necesidad. He tenido la oportunidad de discutir con el facultativo cómo se va a efectuar, su propósito, las alternativas razonables, las posibles consecuencias de no hacer este tratamiento y todos los riesgos y posibles complicaciones que de él puedan derivarse.

Comprendo que la práctica de la Cirugía Bucal no es una ciencia exacta, y que pretende solucionar una patología diagnosticada gracias a los hechos observados o comprobados hasta este momento; por tanto, no es razonable que el cirujano sea capaz de anticipar ni de explicar todos los riesgos o complicaciones. Comprendo también que un resultado indeseable no necesariamente implica un error en ese juicio, por lo que buscando los mejores resultados confío en que el conocimiento y las decisiones del profesional durante el procedimiento o intervención estarán basados sobre los hechos hasta entonces conocidos, buscando siempre mi mayor beneficio.

Me ha explicado que el tratamiento que se va a hacer se efectuará bajo anestesia local, o general en los casos que requieren hospitalización. Su finalidad es bloquear, de forma reversible, la transmisión de los impulsos nerviosos, para poder realizar la intervención sin dolor. Se me ha informado que notaré una sensación de acorchamiento del labio, lengua o de otras zonas de la cara, que va a durar horas, y que normalmente desaparecerá entre dos y cuatro.

Si bien a partir de mis antecedentes personales no se deducen posibles alergias o hipersensibilidad a los componentes de la solución anestésica, ello no excluye la posibilidad de que, a pesar de ser muy improbable, puedan presentarse manifestaciones alérgicas del tipo urticaria, dermatitis de contacto, asma, edema angio-neurótico, y en casos extremos shock anafiláctico, que pueden requerir tratamiento urgente. También se me ha explicado que la administración de anestesia local puede provocar, a veces y en el punto de inyección, ulceración de la mucosa y dolor. Así mismo, es posible que transitoriamente quede una cierta dificultad en los movimientos de apertura de boca.

Las sustancias que contiene la solución anestésica pueden originar leves alteraciones del pulso y de la tensión arterial. Se me ha informado que, aún en el caso de que no se deduzca ningún tipo de patología cardiovascular de mis antecedentes, la presencia de adrenalina puede favorecer, aunque de forma muy inusual, la aparición de arritmias leves.

Me ha explicado que toda intervención quirúrgica en la boca, aunque de modo infrecuente e incluso impredecible, puede tener riesgos y complicaciones entre las que se incluyen:

- Inflamación.
- Dolor.
- Infección.
- Limitación de la apertura bucal.

- Dehiscencia de la sutura.
- Complicaciones nerviosas: anestesia o hipoestesia del nervio dentario inferior, nervio mentoniano, nervio lingual, nervio infraorbitario; temporal o permanente.
- Fractura ósea.
- Rotura de instrumentos.
- Comunicación oronasal y/u orosinusal.
- Daño a estructuras vecinas (dientes o restauraciones).

He sido informado de:

- Que estas complicaciones generales pueden requerir tratamientos médico-quirúrgicos adicionales y que, raramente, algunas pueden dejar secuelas definitivas.
- Las distintas posibilidades de tratamiento protésico, tanto sobre implantes como opciones terapéuticas convencionales.
- La rehabilitación protésica con implantes dentales supone la colocación de estos dispositivos de titanio que al osteointegrarse soportarán la prótesis dental.
- En ocasiones (situaciones de poca altura ósea, proximidad con estructuras nobles, etc.) es necesario realizar técnicas de cirugía preprotésica para la colocación de implantes, técnicas que consisten en acondicionar los tejidos bucales y prepararlos para la recepción de los implantes dentales.
- En la mayoría de los casos es necesario realizar pruebas diagnósticas complementarias radiográficas del tipo TAC (Tomografía Axial Computerizada), TAC sometido a manipulación informática, etc.
- La inserción de los implantes dentales requiere la realización de una incisión en la mucosa oral, despegamiento de esta y colocación del implante en el hueso maxilar. Dependiendo de la técnica empleada, puede ser necesario un periodo de osteointegración, que oscilará

entre cuatro meses en la mandíbula y seis en el maxilar superior. Este periodo no es inamovible, y estará sujeto a variaciones individuales en función del tipo de paciente, tipo de prótesis dental, etc.

- Tras el plazo de osteointegración, se puede practicar una segunda cirugía que consistirá en descubrir el implante para poder conectar un pilar protésico que servirá para atornillar o cementar sobre él coronas y/o puentes protésicos necesarios.
- No obstante lo anterior, existen diferentes tipos y técnicas para la colocación de implantes osteointegrados. Actualmente, si las condiciones del paciente lo permiten, se puede realizar esta técnica en una sola cirugía, decisión que tomará el cirujano en función de las características individuales del paciente, así como del sistema de implantes que vaya a ser utilizado.

Las complicaciones potenciales de este tratamiento quirúrgico son, aparte de las mencionadas previamente:

- Inflamación, hematoma y hemorragia de la zona intervenida, con posibilidad de sangrado durante los primeros días después de la intervención.
- Infección de la herida y/o del propio implante, pudiendo dar lugar a una peri-implantitis, que, en ocasiones, requiere la extracción del implante en cuestión y limpieza y legrado del lecho óseo.
- Posibilidad de variación del número de implantes previsto inicialmente.
- Fractura de alguno de los aditamentos necesarios para la rehabilitación implantoprotésica.
- Dehiscencia de la sutura.
- Lesiones radicales de dientes adyacentes.
- Lesiones nerviosas con pérdida de sensibilidad en labios, lengua, encía y mentón, que suele ser transitoria, aunque en un pequeño porcentaje de casos podría llegar a ser permanente.

- Sinusitis.
- Desplazamiento del implante a regiones adyacentes y fractura de mandíbula en situaciones de hueso atrófico.

Consiento en que se tomen fotografías o registros en otros tipos de soporte audiovisual, antes, durante y después de la intervención quirúrgica, para facilitar el avance del conocimiento científico y la docencia. En todos los casos será resguardada la identidad del/de la paciente.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado, y el facultativo me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Si surgiera cualquier situación inesperada durante la intervención, autorizo a mi especialista a realizar cualquier procedimiento o maniobra que, en su juicio clínico, estime oportuna para mi mejor tratamiento.

También comprendo, que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por todo lo anterior, me considero en condiciones de ponderar debidamente tanto los riesgos como la utilidad y beneficio que puedo obtener del tratamiento; así pues, manifiesto que estoy satisfecho/a con la información recibida y por ello,

Yo DOY MI CONSENTIMIENTO, para que se me practique la intervención quirúrgica de
bajo anestesia

Observaciones:

.....
.....

Y para que así conste, firmo el presente original después de leído.

En, a de de

Firma del Paciente (o representante legal) y DNI	Firma del Odontólogo y N° Colegiado

10.D. Anexo 4: Justificante de Aprobación Ética del Estudio

Universidad de Granada
Vicerrectorado de Política
Científica e Investigación

COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada, oído el informe preliminar del Presidente del Comité en Investigación Humana, emite informe favorable a la metodología en la investigación titulada "SALUD ORAL PARA EL ENVEJECIMIENTO COGNITIVO SALUDABLE" que dirige D/Dña Pablo Antonio Galindo Moreno, quedando registrada con el n°: 905.

Granada a 28 de octubre de 2014

LA PRESIDENTA

Fdo: M^a Dolores Suárez Ortega



LA SECRETARIA

Fdo: Irene Luque Fernández

10.E. Anexo 5: Publicación 1**10.E.1. Referencia completa**

Lopez-Chaichio L, Padial-Molina M, O'Valle F, Gil-Montoya JA, Catena A, Galindo-Moreno P. 2021. Oral health and healthy chewing for healthy cognitive ageing: A comprehensive narrative review. Gerodontology. 38(2):126–135.

Dirección URL: <https://doi.org/10.1111/ger.12510>

10.E.2. Indicios de Calidad

- Índice de impacto de la revista: 2,750
- Orden en la categoría “Dentistry, Oral Health and Medicine”: 47 de 92
- Cuartil “Dentistry, Oral Health and Medicine”: Q2
- Número de citas recibidas (a 6 de noviembre de 2022):
 - o Scopus: 5
 - o Web of Science: 3
 - o Google Scholar: 7

10.E.3. Publicación

(Con el fin de evitar conflictos de copyright, no se incluye el pdf generado por la revista sino el contenido aceptado en su versión final).

ORAL HEALTH AND HEALTHY CHEWING FOR HEALTHY COGNITIVE AGING. A COMPREHENSIVE NARRATIVE REVIEW

Running title: Healthy chewing for healthy cognitive aging.

Authors: Lucia Lopez-Chaichio¹, Miguel Padial-Molina¹, Francisco O'Valle^{2,3}, Jose Antonio Gil-Montoya^{3,4}, Andres Catena⁵, Pablo Galindo-Moreno¹

Authors' affiliation:

¹ Department of Oral Surgery and Implant Dentistry. School of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain.

² Department of Pathology and IBIMER. School of Medicine, University of Granada.

³ Biosanitary Institute of Granada (ibs.Granada). University of Granada.

⁴ Department of Gerodontology, School of Dentistry, University of Granada.

⁵ Mind, Brain, and Behavior Research Center. University of Granada.

Corresponding author:

Pablo Galindo-Moreno

School of Dentistry, Campus Universitario de Cartuja, s/n

18071, Granada, Spain

Phone: (+34) 958 249032

Email: pgalindo@ugr.es

Acknowledgements:

This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors. Authors received generic funding from Junta de Andalucía (F.O., CTS-138; A.C., CTS-176; M.P.-M. and P.G.-M., CTS-1028) and the University of Granada (M.P.-M., P.G.-M., F.O. and A.C., 2016-P1-23).

The authors would like to thank Justin G. Davis for his assistance with the English translation.

Author statement:

Lucia Lopez-Chaichio conducted the literature search, integrated the information, and drafted the first version of the manuscript. Miguel Padial-Molina helped in the literature search and the drafting of the manuscript. Francisco O'Valle and Jose Antonio Gil-Montoya critically revised the manuscript. Andres Catena and Pablo Galindo-Moreno conceptualized the idea for this manuscript and critically reviewed it.

Conflict of interest: No author declares any conflict of interest related to the information presented in the current manuscript.

ABSTRACT

Introduction: Aging leads to physiological cognitive decline that it is worsened in people with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's Disease. Despite the ongoing search for a solution to this cognitive decline, no effective remedies have been established. It has been determined that modifiable external factors, such as oral health and occlusal function, prevent cognitive decline.

Objective: To analyze the primary interactions between occlusal function and cognitive functions.

Main findings: Masticatory function is related to cognitive functions. In particular, current evidence, from both animal and human studies, suggests that the activation of masticatory muscles and proper mastication, with natural teeth or dental prosthesis, induces the release of several mediators and the activation of specific brain areas. Together, they result in higher neuronal activity, neurotrophic support, blood flow and the prevention of amyloid beta plaque formation. Thus, all the components of the masticatory system must work together in order to preserve cognitive function.

Conclusions: Available evidence suggests that oral and cognitive health are more interconnected than previously thought. Therefore, maintenance and adequate restoration of the whole masticatory system are important for the prevention of cognitive decline. In summary, oral and chewing health lead to healthy cognitive aging.

Key words: mastication; dementia; cognitive dysfunction.

INTRODUCTION

Aging involves physiological cognitive decline. The deterioration of processing speed and memory, language, visuospatial, and executive functions, is normal as one ages ¹. However, the magnitude of this deterioration, the temporality, and the rate at which it occurs throughout life differ ¹. Certain situations or modifiable external factors either protect against this deterioration or accelerate the underlying mechanisms ². In fact, about 10% of the levels of neurodegenerative biomarkers (such as amyloid beta) may decrease spontaneously ³. Furthermore, some factors have been identified as modifiable and reversible causes of cognitive deterioration ⁴.

Besides normal aging and the associated cognitive decline that does not affect daily normal activities, neurodegenerative diseases, and dementia syndromes, such as Alzheimer's Disease (AD), induce more aberrant forms of deterioration ⁵. Dementia syndromes are among the most devastating of all mental illnesses related to cognitive decline and are the most significant age-related disorders ⁶. The deterioration affects several functions including motivation, social behavior, and emotional control ⁷. As a result, dementia syndromes cause a profound impact on quality of life and an economic burden from the need for a caregiver.

The effect on healthcare systems is significant as well. It costs almost €800 billion (\$1 trillion) a year in Europe. This is greater than the cost of diabetes, cardiovascular diseases and cancer put together ⁸⁻¹⁰. This cost will increase globally as longevity increases. This drives the urgency to search for effective strategies which modify its course in the adult population ¹¹.

The literature describes various external modifiable factors that may affect the development of different dementia syndromes such as AD. These include smoking, alcohol, drug abuse, diet, and stress ¹². Protective factors which reduce the progression of established AD include education, exercise ¹³ and

active social commitments¹². Moreover, some of these protective factors have been described as beneficial in slowing the normal physiological cognitive decline associated with aging^{14,15}. The absence of a clearly defined and studied strategy for addressing pathological cognitive deterioration¹ make this a very attractive field to explore.

An abundance of animal and human studies suggest that masticatory function is relevant to cognitive deterioration^{16,17}. However, this relationship is complex and difficult to establish. Although data from animal studies seems to establish a causal relation, this has not been confirmed in longitudinal human studies. A deeper understanding of this relationship would give us the chance to institute new strategies that improve the course of cognitive deterioration in patients. This must be done by analyzing the available data while understanding its complexity.

Thus, it is the aim of the current review to describe the interactions between occlusal and cognitive functions presented in the literature and to propose how such interactions may benefit patients. This review offers a broad overview of this highly complex interaction that previously, has only been partially analyzed. We achieve this by conducting a search of the database Pubmed with the following search strategies ("mastication"[MeSH Terms] OR "mastication"[All Fields]) AND ("cognition"[MeSH Terms] OR "cognition"[All Fields]), ("mastication"[MeSH Terms] OR "mastication"[All Fields] OR "chewing"[All Fields]) AND ("hippocampus"[MeSH Terms] OR "hippocampus"[All Fields]), ("mastication"[MeSH Terms] OR "mastication"[All Fields] OR "chewing"[All Fields]) AND ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields]) and ("mastication"[MeSH Terms] OR "mastication"[All Fields] OR "chewing"[All Fields]) AND ("Cortex"[Journal] OR "cortex"[All Fields]).

MASTICATORY AND COGNITIVE FUNCTIONS IN ANIMALS

Many animal studies have linked aspects of chewing function with alterations in areas of the brain related to cognitive function ¹⁸. This has been done by modifying the masticatory system to create different dysfunctions for comparison. Masticatory dysfunction is a common technique used to study the connection between chewing and cognitive function. This is often done by extracting teeth (in part or completely), providing a soft (powder or liquid) or hard (solid) diet or raising the bite by adding a hard permanent material to the occlusal surface.

In mice, these masticatory changes cause alterations in learning and memory by reducing the number and activity of neurons in the hippocampus ¹⁹⁻²¹, especially in the cornus Ammonis 1 (CA1) and CA3 regions ^{22,23}. Reducing the chewing function of mice is also found to reduce neuronal activity and neurogenesis in the subgranular zone (SGZ) ²⁴ and subventricular zone (SVZ) of the hypothalamus. These are involved in connecting the central nervous system with the periphery ²⁵.

A soft diet reduces expression of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), c-Fos and bromodeoxyuridine (BrdU) + cells in areas such as the motor M1, CA1, 2 and 3, dentate gyrus (DG), piriform cortex and the SVZ and SGZ zones ^{20,22,26,27}. This causes a reduction in neurogenesis, neuronal activity, neuronal trophic activity, and synaptic formation (**Figure 1**). Insufficient masticatory activity (induced with a powdered diet) during development and aging restrains hippocampal neurogenesis in adulthood ²⁶.

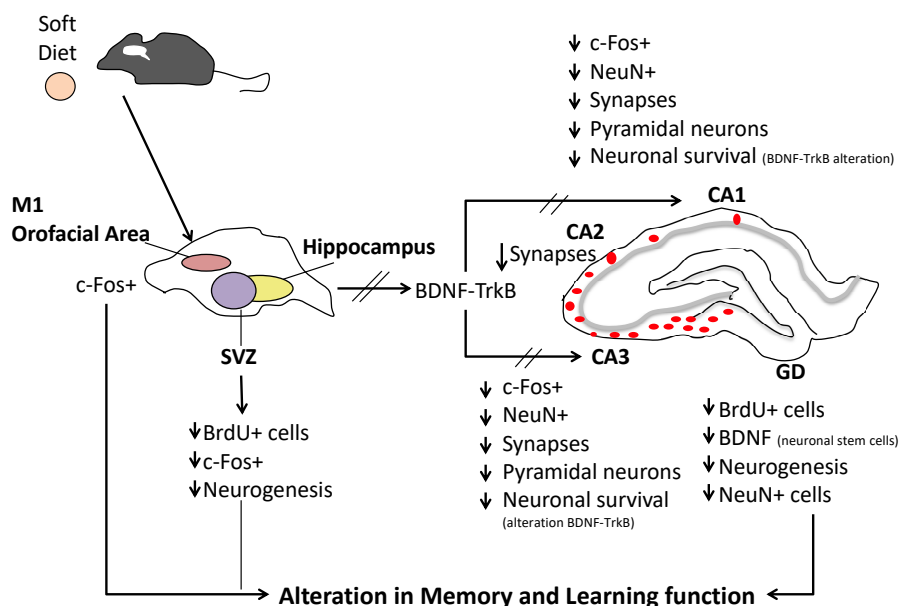


Figure 1. Graphical summary of the alterations that occur in memory and learning functions in animal models due to an occlusal dysfunction with the deprivation by soft diet.

Reducing mastication by extracting all teeth induces mice to have longer escape latencies. This is possibly due to a reduction in cell proliferation and newborn cell survival and differentiation in the hippocampal DG. This also reduces the expression of hippocampal BDNF^{28–30}. Reduced masticatory function in early life causes chronic stress which impairs the ability to recognize novel objects³¹. Tooth loss in mice also causes reduced volume of the frontal association cortex and nucleus accumbens³², two structures related to cognition (**Figure 2**).

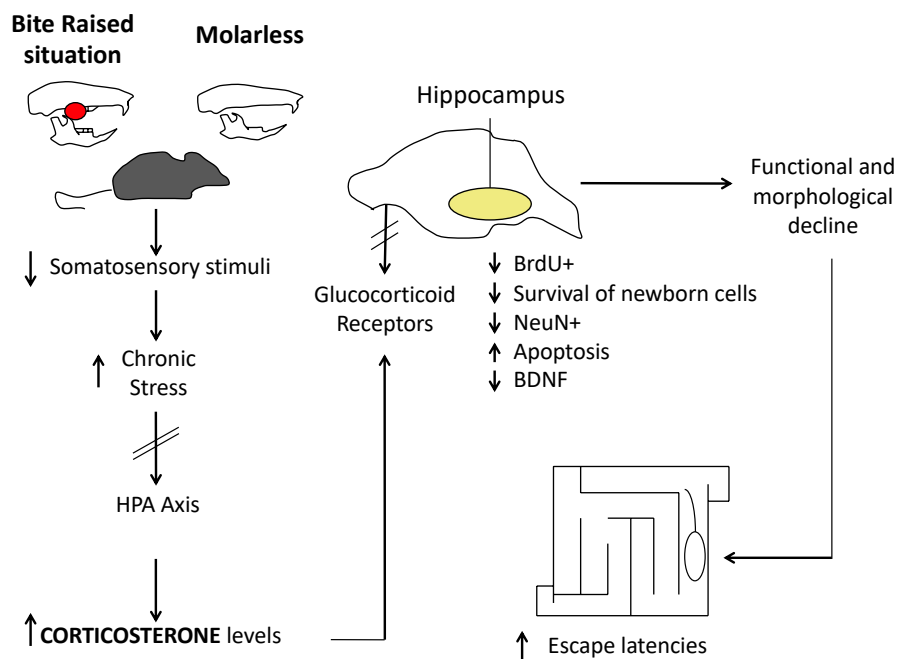


Figure 2. Graphical summary of the interaction between the occlusal condition and the alteration of structures such as the hippocampus through the chronic stress generated by an experimental occlusal alteration in the animal model.

Excessive occlusal loading, from the placement of a hard permanent material to the occlusal surface, for example, reduces the number of newborn BrdU+ cells in the hippocampal DG. Additionally, the survival of these newborn cells is reduced, the apoptotic cells in the hippocampal DG are increased³³ and the number of dendritic spine numbers in CA1 are lowered³⁴. This malocclusion also reduces glucocorticoid receptors-mRNA, which impairs the hypothalamic-pituitary-adrenal feedback inhibition, especially in CA3³⁴ (Figure 2).

As a summary, the link between cognitive decline and altered masticatory function seems plausible. However, direct translation to humans must be made with caution as many of the functions described above do not occur in the same way, as presented below.

MASTICATORY AND COGNITIVE FUNCTIONS IN HUMANS

Aging leads to physical and functional deterioration in older individuals. In addition to esthetic and social problems ³⁵, tooth loss causes stress ³⁶ which may trigger the activation of neuroinflammatory pathways related to oxidation ³⁷. Tooth loss also contributes to multiple other pathologies that are associated to functional and physical deterioration ^{38,39}, and dietary changes that lead to worse nutrition ⁴⁰⁻⁴³. The association between the loss of teeth and general health could be even greater considering that aging implies a deterioration in the chewing ability for other reasons as well (see ⁴⁴ for review). For example, the masticatory muscles are weakened ⁴⁵, more natural teeth are lost ⁴⁶, swallowing patterns change ⁴⁷, and there is an increase in the number of scars in the mouth and throat that make chewing difficult ⁴⁸. Oral health also affects “quality of life”, altering the management of emotions, self-esteem, and self-confidence ⁴⁹⁻⁵¹.

Number of natural teeth and cognitive function: The periodontal pathway

Tooth loss is often the consequence of periodontal disease. More than 60% of adults over the age of 65 suffer from moderate to severe periodontal disease ⁵². It is the 6th most prevalent disease in the world ⁵³. The inflammatory process around the teeth is usually caused by accumulated microbial plaque from poor oral hygiene, which elderly people are less competent to maintain ⁵⁴. Moreover, the presence of periodontal disease has been associated with cognitive impairment regardless of age, sex, or education level ⁵⁵. Although reverse causation may be suspected (cognitive impairment results in poor oral hygiene that leads to periodontal disease), longitudinal studies have found that periodontitis is associated with an increase in cognitive impairment ⁵⁶ and risk of AD development ⁵⁷. These studies have short follow-up periods; only 6 months and 3 years, respectively.

The possible pathway linking both diseases might be the low-level but chronic systemic inflammation that accompany peripheral infections, such as periodontal disease ⁵⁸ (**Figure 3**). Lower mini-mental state examination (MMSE) results are related to a higher state of periodontal deterioration as measured by the levels of cytokines produced by exposure to bacteria lipopolysaccharides (LPS), such as interleukin (IL) 1beta, IL6, IL10 and Tumor Necrosis Factor (TNF) alfa ⁵⁹. Periodontitis and the associated inflammatory mediators have also been associated with higher levels of tau protein ^{60,61}, and plasma levels of amyloid beta (A β) -1-42 ⁶² and A β ₁₋₄₀ ⁶³, which may reinforce the inflammatory hypothesis. Both tau protein and A β are associated with AD when they become hyperphosphorylated and form fibrillar structures in the form of plaques, respectively.

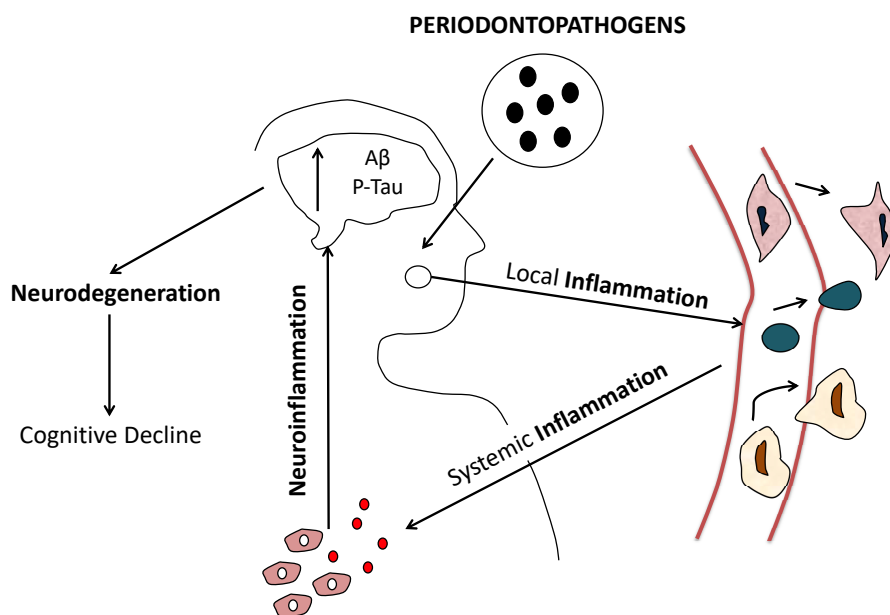


Figure 3. Periodontopathogens generate neuroinflammation through an increase in the levels of local and systemic inflammation that results in neurodegeneration and cognitive decline by an increase in the accumulation of A β and P-Tau.

However, most of the studies referenced above focus on few inflammatory markers, such as the C-reactive protein (CRP) ⁶³. It may be suspected that a subject susceptible to periodontal disease has a higher inflammatory response profile. An increased inflammatory response would not occur only in the periodontium but everywhere. Thus, the connection between periodontitis and cognitive impairment could be a spurious association due to a confounding factor, the inflammatory response potential of the patient. This inflammatory response is, in fact, a necessary cause for both periodontitis and cognitive impairment.

It has recently been reported that 29 markers of systemic inflammation which normally increase with periodontitis are not as relevant as previously thought for cognitive impairment ⁶⁴. This study supports the idea that the most probable relationship between cognitive functions and oral health can be caused by the loss of teeth caused by periodontal disease, but not inflammation itself. This leads to the study of other parameters in oral health such as the number of natural teeth remaining in the mouth.

The number of remaining natural teeth is directly related to cognitive function ⁶⁵⁻⁶⁸ and the presence of less than 9 teeth is related to dementia ⁶⁵ and cognitive impairment ⁶⁷. Furthermore, the number of remaining natural teeth is related to lower activities of daily living (ADL), quality of life scores, and cognitive function as well as depression and food deficiency ⁶⁹. Tooth loss has also been associated with cognitive impairment regardless of nutrition ⁷⁰. Different hippocampus-based cognitive processes have been evaluated by episodic and semantic memory tasks which find that a lower number of natural teeth resulted in worse scores ⁶⁶. It is important to note that most of these studies are cross-sectional in nature, the reported associations must be considered carefully without assuming causality. Thus, a reduced number of teeth might be a consequence of an already impaired capacity for ADL, as previously stated.

Interestingly, after the 2007 study, Stein and co-workers found a significant interaction between tooth loss and the prevalence of dementia through ApoE allele (one of the most studied markers of AD). From the study, 21.5% of the participants had dementia at baseline which was directly related to the number of remaining teeth (0-9) ⁷¹. The authors pointed out that the participants with at least one ApoE allele and fewer teeth had lower scores at the first cognitive examination which declined quicker than participants with no or one risk factor ⁷¹. The risk of developing AD was also found to be inversely related to the number of remaining teeth in another longitudinal study ⁷². These studies were conducted in community-dwelling settings, which could have other co-lateral factors possibly not controlled for.

Chewing ability and cognitive function: more than natural teeth

It may seem logical to think that more natural teeth will induce better masticatory abilities. These can be measured by color-changing gums, mandibular excursions (ranges of distances that the mandible moves in the open, lateral, and forward directions), bite force, number of occluding pairs (pairs of upper teeth that contact with lower teeth when closing the mandible) and complaints of the masticatory system (facial pain, headaches/migraines). Better masticatory abilities are related to improved cognitive function ⁷³.

However, there are patients that are already so deteriorated that they lack adequate masticatory function regardless of the number of teeth. Some studies have determined that the relationship between masticatory function and cognition is not influenced by the number of natural teeth or the type of prosthetic rehabilitation (complete or partial, removable or fixed), but the masticatory function itself ^{70,74-77}. The local distribution of the masticatory forces seems to be important as well ⁷⁸.

Episodic memory is predicted by masticatory performance in individuals with complete dentures ⁷⁴. However, this study does not address the direction of the

association and masticatory performance was self-assessed. Furthermore, poor chewing ability is related to lower cognitive functions, measured with different cognitive tests such as MMSE, Hasegawa Dementia Scale-Revised (HDS-R) and Frontal Assessment Battery (FAB) ^{69,76}. Likewise, other executive functions, such as word fluency, Stroop color word test or trail-making B, can be predicted by from masticatory system issues such as headaches and migraines ⁷⁴. However, not all dentures provide these benefits. Patients who wear complete dentures often complain of issues such as bad adjustment, more limited range of ingestible food, discomfort, and dissatisfaction. As a consequence, the cerebral blood flow is reduced ⁷⁹. To solve some of the limitations associated with standard complete dentures, implant-retained overdentures can be prescribed. This treatment option increases the amplitude and power of alpha waves and cognitive scores (cognitive performance (MMSE) and brain function (EEG)) ⁸⁰.

Multiple interactions have been explored to explain this association. The treatment of edentulism with adequately adjusted dentures increases the occlusal contact area and increases occlusal force. This situation leads to an increase in the brain function activity measured with electroencephalography (EEG) ⁸¹.

In summary, edentulous subjects with good occlusal function after an adequate rehabilitation should maintain correct cognitive functions. Understanding this hypothesis and the possible physiological mechanisms of this link are key to understanding potential improvements in current therapies.

Chewing ability and release of myokines

In recent years, the effect that the contractions of skeletal muscles, from general exercise, exert on cognitive functions has been well studied ⁸²⁻⁸⁴. Considering that the musculature related to chewing is also skeletal, it could be assumed that the relationship between occlusal function and cognitive

functions may imply similar pathways. Confirmation of such similarities is crucial.

The beneficial effect of exercise on cognition could be explained by increased levels of neurotrophins such as BDNF, especially in the hippocampus⁸⁵. This increase could be explained by the activation of muscle-released myokines such as fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) (released to the bloodstream as irisin) and cathepsin B (CTSB) that cross the Blood Brain Barrier generating an up-regulation of BDNF in the brain^{86,87}. This has been proven in human studies⁸⁵ and has been linked with neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus in animal models. However, in humans it has been recently discussed that in the adult dentate gyrus, neurogenesis is a rare and isolated event⁸⁸. Others support the idea that adult neurogenesis in humans is persistent in both physiological and pathological aging⁸⁹. Thus, there could be other ways that the influence of exercise is transferred to cognitive improvement.

BDNF has an important role in the maintenance of cognitive functions⁹⁰. High levels of this neurotrophin are associated with greater neuronal plasticity⁹¹, maintenance of hippocampal volume⁹² and an improvement of trophic support, thus reducing the susceptibility of neurons to oxidative stress and the dysfunction caused by neurotoxic species such as amyloid beta plaques⁹¹. Elevated levels of BDNF also play a protective role in the pathogenesis of AD. It allows a non-amyloidogenic pathway in which the amyloid precursor protein (APP) is cleaved by a gamma secretase (ADAM10 or ADAM17 / TACE) preventing the formation of amyloid-beta insoluble peptides^{93,94}.

Thus, in summary, myokines such as FNDC5 and CTSB released in the medium by the contraction of the skeletal muscles during its activation improve superior cognitive functions thanks to the BDNF neurotrophic roles and their involvement in the establishment of a non-amyloidogenic pathway in the processing of APP.

Chewing ability and activation of Locus Coeruleus

Locus Coeruleus (LC) activation through trigeminal sensory inputs is another possible interaction pathway between occlusion and cognitive functioning.

The LC is part of the Ascending Reticular Activating System (ARAS). It is composed of noradrenergic neurons ⁹⁵ that connect with virtually all brain structures ⁹⁶⁻⁹⁸. The stimulation of LC neurons favors cognitive processes through the modulation of the noradrenergic system ^{15,99} and regulates neuroinflammatory processes by stimulating phagocytosis of A β plaque through microglia ^{97,98}. It is important to note that pathological changes of LC neurons have been observed as an early sign of AD ¹⁰⁰.

The LC receives sensory inputs from different sources, including the trigeminal nucleus ¹⁰¹. The trigeminal sensory inputs originate in, among other structures, the periodontal fibers ^{102,103} and in the proprioceptive jaw muscle spindles, whose function will depend on the type of activity, i.e., the type of diet or occlusal stimulation ¹⁰¹. The alteration in the activity of the masseter muscles caused by a malocclusion generates an alteration in the ascending trigeminal sensorimotor information. This causes an asymmetry in the LC excitability and a change in cognitive performance ^{104,105}. Unilateral or bilateral tooth loss without occlusal rehabilitation leads to a malocclusive situation. This problem also generates structural changes in the chewing muscles. The loss of unilateral function due to a right-left edentulism generates a masseter atrophy of the edentulous side accompanying the absence of teeth ^{106,107}. The rehabilitation of the lost occlusal function allows masticatory performance recovery and the function of the musculature on that side ¹⁰⁸. However, we must keep in mind that the adjustment of removable prosthesis does not always allow a complete recovery of occlusal functionality. In contrast, fixed prosthetic rehabilitation better preserves the physiology of the mandibular muscles ¹⁰⁹. However, a specific comparison of both denture types has not been analyzed.

Chewing ability and direct activation of brain areas

Chewing also involves the activation of numerous brain areas that intervene in the initiation and perpetuation of masticatory movements. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies show that chewing produces significant bilateral functional connections between motor cortices¹¹⁰. They also embrace motor, premotor and somatosensory cortices and supplementary motor areas (SMA). In addition, motor cortical seeds show bilateral functional connections with the posterior cerebellar lobes, precuneus, cuneus and cingulate cortex. Both cerebellar hemispheres show functional connectivity paths with each other.

Other masticatory tasks, including uni- or bi-lateral chewing of gum, show activity in several areas of the brain, including the right prefrontal cortex, left insula, thalamus, bilateral anterior cerebellar hemispheres, vermis, SMA, medial cingulate gyrus, primary motor (M1) and premotor cortices, and bilateral primary (S1) and secondary (S2) cortices¹¹¹. Interestingly, these authors found no differences in the activation of brain areas when they compare unilateral chewing and bilateral occlusion, considering that all subjects were evaluated fully dentated.

To clarify this aspect, the activation of brain areas in subjects with bilateral absence of molars (Kennedy class I) has also been investigated¹¹². Two different situations were analyzed within the same 11 patients: FDA (full dental arch, with the removable prosthesis, and, therefore, total dentition) and SDA (shortened dental arch, with edentulous posterior sections, Kennedy class I, without the partial prosthetic rehabilitation). Statistically significant differences in the activation of different areas of the brain occurred in both situations during mastication. Chewing gum with FDA generated activation in the middle frontal gyrus, primary sensorimotor cortex extending to the pre-central gyrus, SMA, putamen, insula, and cerebellum. However, during gum

chewing with the SDA the activation of the middle frontal gyrus was not observed.

In summary, some areas of the brain, characteristically altered in cognitive ageing, are also involved in the chewing processes, particularly the posterior cingulate gyrus, fusiform gyrus, cuneus, primary motor, somatosensory cortices, precuneus and caudate nucleus as well as the hippocampus, amygdala, temporal fusiform cortex, planum plare, cingulate gyrus, lateral ventricle, precuneous cortex, superior temporal gyrus, post central gyrus and central opercular cortex (**Figure 4**). Thus, if cognitive impairment and chewing share target brain regions, it would seem clear that alterations in mastication or occlusion may also have some role in cognitive decline by reducing the activity of those areas.

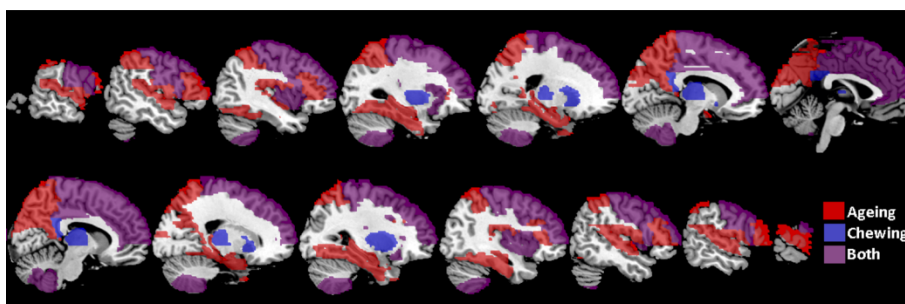


Figure 4. Overlapping of the brain areas involved in chewing processes (blue) or sensible to cognitive ageing effects (red). Violet indicates common areas to both processes.

INTEGRATIVE REMARKS

This review offers a broad overview of the highly complex interaction between oral health and cognitive function that has only been partially analyzed. We have evaluated the direct effects that oral health and mastication may have on cognitive health.

As a general summary (**Figure 5**), chronic low-level systemic inflammation classically made responsible for this association has recently been considered with caution. The absence of teeth or proper occlusal rehabilitation that could

lead to reduced chewing abilities is being investigated with great interest. Reduced mastication generates a reduction in specific mediators released from masticatory muscles that are associated with neuronal activities and amyloid plaque removal in the hippocampus. Furthermore, trigeminal inputs as a consequence of masticatory function are also able to activate neurons in the Locus Coeruleus, which are implicated in regulating neuroinflammation and neurotrophic support. Finally, during mastication, the areas that get activated receive more blood flow. Some of these areas are also commonly affected in cognitive deterioration. Thus, it seems logical to think that if those areas are properly stimulated and receive adequate blood supply by masticatory functions, they would be less prone to deteriorate, and, so, less prone to induce cognitive decline.

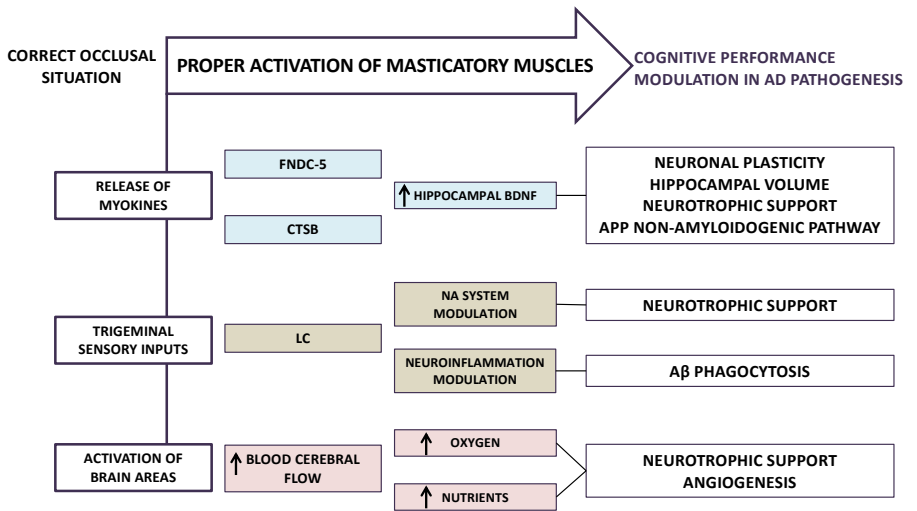


Figure 5. Graphical summary of the different pathways by which the occlusal function influences cognitive performance and AD pathogenesis.

It is important to remember that because of the complexity of the association and the long period between cause and effect, results that link proper masticatory function to better cognitive health are difficult to be achieved. Other indirect connections must also be accounted for, from considering mastication as the first step of digestion to, of course, reduced stress and better

social interactions, which are also important in cognitive maintenance and brain function. Thus, all the components of the masticatory system must work together to maintain cognitive function.

CONCLUSION

The current review summarizes the available evidence suggesting that the association between oral and cognitive health involves much more than a single interaction. We are not only referring to oral health as the absence of inflammation or trying to restore teeth once they are lost from an esthetic or social perspective; we are proposing a completely new tool: adequately restoring functional mastication to prevent cognitive decline.

REFERENCES

1. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL, Love MCN, Triebel KL. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):737-752.
2. Dorszewska J, Prendecki M, Oczkowska A, Dezor M, Kozubski W. Molecular Basis of Familial and Sporadic Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(9):952-963.
3. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128.
4. Assaf G, Tanielian M. Mild cognitive impairment in primary care: a clinical review. *Postgrad Med J*. 2018;94(1117):647-652.
5. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*. 2004;62(7):1160-1163.
6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement*. 2013;9(1):63-75.e2.

7. World Health Organization. WHO Dementia. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Accessed July 15, 2018.
8. Smith K. Trillion-dollar brain drain. *Nature*. 2011;478(7367):15-15.
9. Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement*. 2017;13(1):1-7.
10. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, WU Y, Prina M. *World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia. Alzheimer's Disease International*.; 2015. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>. Accessed July 15, 2018.
11. Alzheimer Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2016;12(4):459-509.
12. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: An update. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):380-385.
13. Guitart NA, Connelly DM, Nagamatsu LS, Orange JB, Muir-Hunter SW. The effects of physical exercise on executive function in community-dwelling older adults living with Alzheimer's-type dementia: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2018;47(July):159-167.
14. Batista M, Honório SA, Serrano J, Petrica J, Santos J. Benefits of physical activity in neurotrophic factors. *Minerva Ortop e Traumatol*. 2018;69(3):84-89.
15. McMorris T. Developing the catecholamines hypothesis for the acute exercise-cognition interaction in humans: Lessons from animal studies. *Physiol Behav*. 2016;165:291-299.
16. Chuhuaicura P, Dias FJ, Arias A, Lezcano MF, Fuentes R. Mastication as a protective factor of the cognitive decline in adults: A qualitative systematic review. *Int Dent J*. 2019;69(5):334-340.

17. Weijenberg RAF, Delwel S, Ho B Van, van der Maarel-Wierink CD, Lobbezoo F. Mind your teeth—The relationship between mastication and cognition. *Gerodontology*. 2019;36(1):2-7.
18. Frota de Almeida MN, de Siqueira Mendes FDCC, Gurgel Felício AP, et al. Spatial memory decline after masticatory deprivation and aging is associated with altered laminar distribution of CA1 astrocytes. *BMC Neurosci*. 2012;13(1):23.
19. Ono Y, Yamamoto T, Kubo K -y., Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil*. 2010;37(8):624-640.
20. Fukushima-Nakayama Y, Ono T, Ono T, et al. Reduced mastication impairs memory function. *J Dent Res*. 2017;96(9):1058-1066.
21. Tsai CY, Lee HP, Chang HM, Wu FC. Masticatory hypofunction effects induced by BTXA injection of hippocampal neurons in developing rats. *Arch Oral Biol*. 2018;96(250):122-129.
22. Okihara H, Ito J-I, Kokai S, et al. Liquid diet induces memory impairment accompanied by a decreased number of hippocampal neurons in mice. *J Neurosci Res*. 2014;92(8):1010-1017.
23. Aoki H, Kimoto K, Hori N, Toyoda M. Cell proliferation in the dentate gyrus of rat hippocampus is inhibited by soft diet feeding. *Gerontology*. 2005;51(6):369-374.
24. Utsugi C, Miyazono S, Osada K, et al. Hard-diet feeding recovers neurogenesis in the subventricular zone and olfactory functions of mice impaired by soft-diet feeding. Soriano E, ed. *PLoS One*. 2014;9(5):e97309.
25. Patten AR, Moller DJ, Graham J, Gil-Mohapel J, Christie BR. Liquid diets reduce cell proliferation but not neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuroscience*. 2013;254:173-184.

-
26. Yamamoto T, Hirayama A, Hosoe N, Furube M, Hirano S. Soft-diet feeding inhibits adult neurogenesis in hippocampus of mice. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2009;50(3):117-124.
 27. Nose-Ishibashi K, Watahiki J, Yamada K, et al. Soft-diet feeding after weaning affects behavior in mice: Potential increase in vulnerability to mental disorders. *Neuroscience.* 2014;263:257-268.
 28. Kondo H, Kurahashi M, Mori D, et al. Hippocampus-dependent spatial memory impairment due to molar tooth loss is ameliorated by an enriched environment. *Arch Oral Biol.* 2016;61:1-7.
 29. Takeda Y, Oue H, Okada S, et al. Molar loss and powder diet leads to memory deficit and modifies the mRNA expression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus of adult mice. *BMC Neurosci.* 2016;17(1):1-10.
 30. Su S, Qi T, Su B, Gu H, Wang J, Yang L. Tooth loss inhibits neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Neural Regen Res.* 2014;9(17):1606-1609.
 31. Kawahata M, Ono Y, Ohno A, Kawamoto S, Kimoto K, Onozuka M. Loss of molars early in life develops behavioral lateralization and impairs hippocampus-dependent recognition memory. *BMC Neurosci.* 2014;15(1):4.
 32. Avivi-Arber L, Seltzer Z, Friedel M, et al. Widespread volumetric brain changes following tooth loss in female mice. *Front Neuroanat.* 2017;10:121.
 33. Mori D, Miyake H, Mizutani K, et al. Effects of occlusal disharmony on the hippocampal dentate gyrus in aged senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8). *Arch Oral Biol.* 2016;65:95-101.

-
34. Kubo K ya, Kojo A, Yamamoto T, Onozuka M. The bite-raised condition in aged SAMP8 mice induces dendritic spine changes in the hippocampal region. *Neurosci Lett*. 2008;441(2):141-144.
35. Heydecke G, Thomason JM, Lund JP, Feine JS. The impact of conventional and implant supported prostheses on social and sexual activities in edentulous adults Results from a randomized trial 2 months after treatment. *J Dent*. 2005;33(8):649-657.
36. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB, et al. Perceived stress and its relationship with chronic medical conditions and multimorbidity among 229,293 community-dwelling adults in 44 low- and middle-income countries. *Am J Epidemiol*. 2017;186(8):979-989.
37. Olivenza R, Moro MA, Lizasoain I, et al. Chronic stress induces the expression of inducible nitric oxide synthase in rat brain cortex. *J Neurochem*. 2000;74(2):785-791.
38. Emami E, de Souza RF, Kabawat M, Feine JS. The impact of edentulism on oral and general health. *Int J Dent*. 2013;2013:498305.
39. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S8-S19.
40. Lee IC, Yang YH, Ho PS, Lee IC. Chewing ability, nutritional status and quality of life. *J Oral Rehabil*. 2014;41(2):79-86.
41. Allen VJ, Methven L, Gosney MA. Use of nutritional complete supplements in older adults with dementia: systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Clin Nutr*. 2013;32(6):950-957.
42. Gil-Montoya JA, Ponce G, Sanchez Lara I, Barrios R, Llodra JC, Bravo M. Association of the oral health impact profile with malnutrition risk in Spanish elders. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57(3):398-402.

-
43. Gil-Montoya JA, Subirá C, Ramón JM, González-Moles MA. Oral health-related quality of life and nutritional status. *J Public Health Dent.* 2008;68(2):88-93.
 44. Kumar A, Kothari M, Grigoriadis A, Trulsson M, Svensson P. Bite or brain: Implication of sensorimotor regulation and neuroplasticity in oral rehabilitation procedures. *J Oral Rehabil.* 2018;45(4):323-333.
 45. Newton JP, Yemm R, Abel RW, Menhinick S. Changes in human jaw muscles with age and dental state. *Gerodontology.* 1993;10(1):16-22.
 46. Ueno M, Yanagisawa T, Shinada K, Ohara S, Kawaguchi Y. Masticatory ability and functional tooth units in Japanese adults. *J Oral Rehabil.* 2008;35(5):337-344.
 47. Daniels SK, Corey DM, Hadskey LD, et al. Mechanism of sequential swallowing during straw drinking in healthy young and older adults. *J Speech Lang Hear Res.* 2004;47(1):33-45.
 48. Yoshikawa M, Yoshida M, Nagasaki T, et al. Aspects of swallowing in healthy dentate elderly persons older than 80 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(4):506-509.
 49. Fiske J, Davis DM, Frances C, Gelbier S. The emotional effects of tooth loss in edentulous people. *Br Dent J.* 1998;184(2):90-93.
 50. Naik A V, Pai RC. Study of emotional effects of tooth loss in an aging north Indian community. *ISRN Dent.* 2011;2011:395498.
 51. Rodrigues SM, Oliveira AC, Vargas AM, Moreira AN, EF EF. Implications of edentulism on quality of life among elderly. *Int J Env Res Public Heal.* 2012;9(1):100-109.
 52. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the united states: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91(10):914-920.

-
53. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-1053.
54. Gil-Montoya JA, Sánchez-Lara I, Carnero-Pardo C, et al. Oral hygiene in the elderly with different degrees of cognitive impairment and dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(3):642-647.
55. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, et al. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol*. 2015;86(2):244-253.
56. Ide M, Harris M, Stevens A, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016;11(3):1-9.
57. Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2018;45(11):1287-1298.
58. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*. 2015;7(1):1-16.
59. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, et al. Association between periodontal health status and cognitive abilities: the role of cytokine profile and systemic inflammation. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(9):978-990.
60. Kamer AR, Fortea JO, Videla S, et al. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2016;2:49-57.
61. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's Dement*. 2008;4(4):242-250.

-
62. Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, et al. Association between periodontitis and amyloid β peptide in elderly people with and without cognitive impairment. *J Periodontol*. 2017;88(10):1051-1058.
63. Leira Y, Carballo Á, Orlandi M, et al. Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2020.
64. Gil Montoya JA, Barrios R, Sanchez-Lara I, et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology*. 2020;37(1):11-18.
65. 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(10):1314-1322.
66. Hansson P, Sunnegårdh-Grönberg K, Bergdahl J, Bergdahl M, Nyberg L, Nilsson L-G. Relationship between natural teeth and memory in a healthy elderly population. *Eur J Oral Sci*. 2013;121(4):333-340.
67. Zuluaga DJM, Montoya JAG, Contreras CI, Herrera RR. Association between oral health, cognitive impairment and oral health-related quality of life. *Gerodontology*. 2012;29(2):e667-73.
68. Cerutti-Kopplin D, Feine J, Padilha DM, et al. Tooth loss increases the risk of diminished cognitive function. *JDR Clin Transl Res*. 2016;1(1):10-19.
69. Kimura Y, Ogawa H, Yoshihara A, et al. Evaluation of chewing ability and its relationship with activities of daily living, depression, cognitive status and food intake in the community-dwelling elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(3):718-725.
70. Elsig F, Schimmel M, Duvernay E, et al. Tooth loss, chewing efficiency and cognitive impairment in geriatric patients. *Gerodontology*. 2015;32(2):149-156.

-
71. Stein PS, Kryscio RJ, Desrosiers M, Donegan SJ, Gibbs MB. Tooth loss, apolipoprotein E, and decline in delayed word recall. *J Dent Res*. 2010;89(5):473-477.
72. Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, et al. Tooth loss and risk of dementia in the community: the hisayama study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(5):e95-e100.
73. Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, et al. Occlusal force is correlated with cognitive function directly as well as indirectly via food intake in community-dwelling older Japanese: From the SONIC study. Gil-Montoya JA, ed. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190741.
74. Scherder E, Posthuma W, Bakker T, Vuijk PJ, Lobbezoo F. Functional status of masticatory system, executive function and episodic memory in older persons. *J Oral Rehabil*. 2008;35(5):324-336.
75. Lexomboon D, Trulsson M, Wardh I, et al. Chewing ability and tooth loss: association with cognitive impairment in an elderly population study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):1951-1956.
76. Cerutti-Kopplin D, Emami E, Hilgert JB, Hugo FN, Padilha DMP. Cognitive status of edentate elders wearing complete denture: Does quality of denture matter? *J Dent*. 2015;43(9):1071-1075.
77. Narita N, Kamiya K, Yamamura K, Kawasaki S, Matsumoto T, Tanaka N. Chewing-related prefrontal cortex activation while wearing partial denture prosthesis: pilot study. *J Prosthodont Res*. 2009;53(3):126-135.
78. Shin H, Cho M, Amano A, Song K, Choi Y. Association between mastication-related factors and the prevalence of dementia in Korean elderly women visiting senior centres. *Gerodontology*. 2019;37(2):177-184.
79. Sasaguri K, Otsuka T, Tsunashima H, Shimazaki T, Kubo K-Y, Onozuka M. Influence of restoration adjustments on prefrontal blood flow: A

simplified NIRS preliminary study. *Int J Stomatol Occlusion Med.* 2015;8(1):22-28.

80. Banu FR, Veeravalli PT, Kumar A. Comparative evaluation of changes in brain activity and cognitive function of edentulous patients, with dentures and two-implant supported mandibular overdenture-pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(3):580-587.

81. Morokuma M. Influence of the functional improvement of complete dentures on brain activity. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi.* 2008;52(2):194-199.

82. Gomez-Pinilla F, Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities. In: *Comprehensive Physiology*. Vol 3. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013:403-428.

83. Nelson EE, Guyer AE. The development of the ventral prefrontal cortex and social flexibility. *Dev Cogn Neurosci.* 2012;1(3):233-245.

84. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med.* 2011;72(3):239-252.

85. Wang R, Holsinger RMD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Res Rev.* 2018;48(October):109-121.

86. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 2013;18(5):649-659.

87. Moon HY, Becke A, Berron D, et al. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metab.* 2016;24(2):332-340.

-
88. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018;555(7696):377-381.
89. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2019;25(4):554-560.
90. Bekinschtein P, Cammarota M, Medina JH. BDNF and memory processing. *Neuropharmacology*. 2014;76:677-683.
91. Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev*. 2008;59(1):201-220.
92. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al. BDNF is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci*. 2011;30(15):5368-5375.
93. Nigam SM, Xu S, Kritikou JS, et al. Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of APP. *J Neurochem*. 2018;142(2):286-296.
94. Rohe M, Synowitz M, Glass R, Paul SM, Nykjaer A, Willnow TE. Brain-derived neurotrophic factor reduces amyloidogenic processing through control of SORLA gene expression. *J Neurosci*. 2009;29(49):15472-15478.
95. Jones BE. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog Brain Res*. 2004;145:157-169.
96. Vermeiren Y, De Deyn PP. Targeting the norepinephrinergic system in Parkinson's disease and related disorders: The locus coeruleus story. *Neurochem Int*. 2017;102:22-32.
-

-
97. Heneka MT, Galea E, Gavrilyuk V, et al. Noradrenergic depletion potentiates beta-amyloid-induced cortical inflammation: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2002;22(7):2434-2442.
98. Kong Y, Ruan L, Qian L, Liu X, Le Y. Norepinephrine promotes microglia to uptake and degrade amyloid peptide through upregulation of mouse formyl peptide receptor 2 and induction of insulin-degrading enzyme. *J Neurosci*. 2010;30(35):11848-11857.
99. Chamberlain SR, Robbins TW. Noradrenergic modulation of cognition: Therapeutic implications. *J Psychopharmacol*. 2013;27(8):694-718.
100. Braak H, Del Tredici K. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Curr Opin Neurol*. 2012;25(6):708-714.
101. De Cicco V, Tramonti Fantozzi MP, Cataldo E, et al. Trigeminal, visceral and vestibular inputs may improve cognitive functions by acting through the locus coeruleus and the ascending reticular activating system: a new hypothesis. *Front Neuroanat*. 2018;11(January):1-17.
102. Trulsson M. Sensory-motor function of human periodontal mechanoreceptors. *J Oral Rehabil*. 2006;33(4):262-273.
103. Türker KS, Sowman PF, Tuncer M, Tucker KJ, Brinkworth RSA. The role of periodontal mechanoreceptors in mastication. *Arch Oral Biol*. 2007;52(4):361-364.
104. De Cicco V, Barresi M, Tramonti Fantozzi MP, Cataldo E, Parisi V, Manzoni D. Oral implant-prostheses: New teeth for a brighter brain. Lebedev MA, ed. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148715.
105. de Cicco V, Cataldo E, Barresi M, Parisi V, Manzoni D. Sensorimotor trigeminal unbalance modulates pupil size. *Arch Ital Biol*. 2014;152(1):1-12.

-
106. Aoun G, Nasseh A, Sokhn S, Rifai M. Apparent diffusion coefficient measurement in mediastinal lymphadenopathies-differentiation between benign and malignant lesions. *J Clin Imaging Sci.* 2017;7(12):1-10.
107. Mayil M, Keser G, Demir A, Pekiner FN. Assessment of masseter muscle appearance and thickness in edentulous and dentate patients by ultrasonography. *Open Dent J.* 2018;12(1):723-734.
108. Eberhard L, Oh K, Eiffler C, et al. Adaptation to new complete dentures - is the neuromuscular system outcome-oriented or effort-oriented? *Clin Oral Investig.* 2018;22(6):2309-2317.
109. Guzmán-Venegas RA, Palma FH, Biotti P JL, de la Rosa FJB. Spectral components in electromyograms from four regions of the human masseter, in natural dentate and edentulous subjects with removable prostheses and implants. *Arch Oral Biol.* 2018;90:130-137.
110. Quintero A, Ichescio E, Schutt R, Myers C, Peltier S, Gerstner GE. Functional connectivity of human chewing: An fMRI study. *J Dent Res.* 2013;92(3):272-278.
111. Lotze M, Domin M, Kordass B. Symmetry of fMRI activation in the primary sensorimotor cortex during unilateral chewing. *Clin Oral Investig.* 2017;21(4):967-973.
112. Shoi K, Fueki K, Usui N, Taira M, Wakabayashi N. Influence of posterior dental arch length on brain activity during chewing in patients with mandibular distal extension removable partial dentures. *J Oral Rehabil.* 2014;41(7):486-495.

10.F. Anexo 6: Publicación 2**10.F.1. Referencia completa**

Galindo-Moreno P, Lopez-Chaichio L, Padial-Molina M, Avila-Ortiz G, O'Valle F, Ravida A, Catena A. 2022. The impact of tooth loss on cognitive function. Clinical Oral Investigations. 26(4):3493–3500.

Dirección URL: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04318-4>

10.F.2. Indicios de Calidad

- Índice de impacto de la revista (2021): 3,607
- Orden en la categoría “Dentistry, Oral Health and Medicine” (2021): 26/92
- Cuartil “Dentistry, Oral Health and Medicine” (2021): Q2
- Número de citas recibidas (a 6 de noviembre de 2022):
 - Scopus: 3
 - Web of Science: 4
 - Google Scholar: 6

10.F.3. Publicación

(Con el fin de evitar conflictos de copyright, no se incluye el pdf generado por la revista sino el contenido aceptado en su versión final).

THE IMPACT OF TOOTH LOSS ON COGNITIVE FUNCTION

Pablo Galindo-Moreno, DDS, PhD¹; Lucia Lopez-Chaichio, DDS^{1,2}; Miguel Padial-Molina, DDS, PhD¹; Gustavo Avila-Ortiz, DDS, MS, PhD³; Francisco O'Valle, MD, PhD^{4,5}; Andrea Ravida, DDS⁶; Andres Catena, PhD⁷.

¹ Department of Oral Surgery and Implant Dentistry, School of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain.

² PhD Program in Clinical Medicine and Public Health, University of Granada.

³ Department of Periodontics, University of Iowa College of Dentistry, Iowa City (IA), USA.

⁴ Department of Pathology and IBIMER, School of Medicine, University of Granada.

⁵ Instituto Biosanitario de Granada (ibs.GRANADA), University of Granada.

⁶ Department of Periodontics and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor (MI), USA.

⁷ Department of Experimental Psychology, School of Psychology, University of Granada.

Corresponding author:

Pablo Galindo-Moreno

School of Dentistry, Campus Universitario de Cartuja, s/n

18071, Granada, Spain

Phone: (+34) 958 249032

Email: pgalindo@ugr.es

ABSTRACT

Objective: To investigate if there is epidemiological evidence of an association between edentulism and cognitive decline beside that currently available from limited sample-sized case series and cross-sectional studies considering limited co-variables.

Materials and Methods: Data from two USA national health surveys [NHIS 2014-2017 and NHANES 2005-2018] were analyzed using multinomial logistic regression to study the impact of type of edentulism and number of remaining teeth on memory and concentration problems. Age, gender, socioeconomic status, education level, cardiovascular health index, body mass

index, exercise, alcohol, smoking habits, and anxiety and depression were used as covariates.

Results: The combined population sample was 102,291 individuals. Age, socioeconomic status, educational level, anxiety, and depression levels, and edentulism showed the highest odds ratios for cognitive decline. Number of teeth present in the mouth was found to be a predictor of cognitive status. This association showed a gradient effect, so that the lower the number of teeth, the greater the risk of exhibiting cognitive decline.

Conclusions: Edentulism was found among the higher ORs for cognitive impairment.

Clinical Relevance: Maintenance of functional teeth through the promotion of oral health may contribute to the preservation of memory/concentration and other essential cognitive functions. Thus, increasing and efficiently coordinating efforts aimed at preventing of tooth loss in the adult population could substantially contribute to reduce the incidence of cognitive impairment.

MeSH Keywords: Oral health; mastication; cognitive dysfunction; dementia; aging; dental prosthesis.

INTRODUCTION

Oral diseases rank amongst some of the most prevalent health conditions worldwide [1] affecting approximately 3.6 billion people, with edentulism accounting for 18.45 million global incidences [2]. Edentulism is a major cause of global productivity losses (US\$127 billion), followed by periodontitis (US\$38 billion) and caries (US\$22 billion) [3]. Periodontitis and edentulism have been associated with numerous systemic health disorders [4], including mental health conditions, such as depression, anxiety, or alterations in personality traits (e.g., emotional stability and consciousness) [5].

Neurological disorders are the leading cause of disability-adjusted life-years (DALY) globally [6]. This has in fact increased in most world regions in the

last 20 years. Of those disorders, the global impact of neurocognitive disorders (NCDs) is also expected to escalate worldwide in parallel with longevity, from 44 million people in 2013 to 76 million in 2030 and 131 million by 2050 [7]. The socioeconomic impact of this trend is expected to be higher in low- and middle-income countries [8], and will have a total estimated cost of around 1 trillion US dollars by 2018 and 2 trillion by 2030 [9], with a mean cost per person of US \$43,680 in G7 countries and US \$20,187 in G20 countries [10]. One of the most common NCDs is mild cognitive impairment (MCI) [11]. MCI is a syndrome defined as cognitive decline greater than that expected for an individual's age and education level but that does not interfere notably with activities of daily life, and may be indicative of Alzheimer's disease or another dementia [12]. Alzheimer's disease and other types of dementia are the second group of disorders to which DALYs are risk attributable, only after stroke [6]. Among such risks factors, the 2020 report of the Lancet Commission for Dementia proposed three new risk factors, namely alcohol intake, head injury, and air pollution, in addition to the nine previously proposed in 2017 (i.e., less education, hypertension, hearing impairment, smoking, obesity, depression, physical inactivity, diabetes, and infrequent social contact) [13]. By tackling them, about 40% of dementia cases may be potentially prevented [13, 14]. It is interesting, though, that among such modifiable factors, oral health and edentulism is not included.

The possible etiologic role of edentulism in the development of MCI and dementia has attracted the attention of researchers in recent years [15–17]. Possible mechanisms supporting this relationship, as reviewed elsewhere [18], include: 1) The inflammation/infection mechanism: *Porphyromonas gingivalis*, a well-known periodontopathogen, may induce the local release of pro-inflammatory cytokines [19] and subsequently increase both the peripheral circulation [20] and brain accumulation of amyloid- β [21]; 2) The masticatory mechanism: Preclinical and clinical studies have demonstrated the negative

effect of impaired masticatory function on the incidence of cognitive performance [22]; 3) The diet and nutrition mechanism: This is strongly related to the masticatory one, since tooth loss may influence dietary patterns, which can have a deleterious effect on intraoral food preprocessing before deglutition, leading to a reduction in the intake of nutritional components that have a neuroprotective effect and also promote obesity [23].

However, the heterogeneity of studies, the different outcome measures for cognitive decline and the variable inclusion of important confounders across the studies makes it difficult to clearly estimate an effect size in this association. Furthermore, most studies only evaluate the number of missing teeth, whereas mastication is a multifaceted functional activity that cannot be measured on the basis of a mere numeric value. Little is known about the “larger picture”, particularly the impact that all-cause edentulism may have on cognitive function in diverse populations from different cultural backgrounds. Hence, the aim of this study was to investigate the association between edentulism and cognitive function through a combined analysis of large national health surveys. We hypothesized that cognitive function depends, at least in part, on tooth status and masticatory function when other potential important factors, such as age or socioeconomic status, are controlled.

MATERIAL AND METHODS

Design and Sample

This is a retrospective observational study in which data from two national health surveys were analyzed to assess the potential association between oral health and cognitive status. The United States of America’s (USA) National Health Interview Survey (NHIS, 2014-2017) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 2005-2018) were used. These are public databases, and no ethics approval is required to use their data. They both measured the cognitive status (memory/concentration problems) subjectively.

The NHIS asked the participants four questions relevant to understand their cognitive function: 1) Degree of difficulty remembering or concentrating? (No difficulty, Some, A lot, Cannot do at all), 2) Difficulty remembering, concentrating, or both? (remembering only, concentrating only, both), 3) How often do you have difficulty remembering? (sometimes, often, all the time) and 4) Number of things you have difficulty remembering? (A few, a lot, almost everything). This survey also presents some limitations regarding dental status, as only either presence of complete adult dentition or absence of at least one tooth was registered. The NHANES survey, asked the participants only a cognitive question (memory/concentration problems), but included an examination of the dentition status with detailed information regarding each individual tooth. Both surveys collected information about age, sex, education level, socioeconomic status (SES), body mass index.

Outcomes

The primary outcome was cognitive function relative to edentulism in adults 45 years or older. Age, gender, SES, education level, cardiovascular health index, body mass index, exercise, alcohol, and smoking habits were used as covariates. In the NHIS analysis we also included depression and anxiety as confounders. In the NHANES analysis only depression was included, as the survey did not ask questions about anxiety. Variables and confounders included in this study were coded in an attempt to homogenize the data, as shown in **Supplementary Tables 1 and 2**. Therefore, the independent variable was edentulism as measured in each survey, and the dependent variables were the cognitive function measures, as defined in each survey as well.

Statistical Analysis

Nominal regression (logistic multinomial) was used to analyze the impact of edentulism and oral hygiene habits on cognitive function. The robustness of the findings respective to the missing values was tested using two regression

models, one with covariates (Model 1, being the reference category the last one on each variable), and one in which the confounders were excluded (Model 2). In all the analyses, odd ratios were calculated using complete natural adult dentition as the reference for edentulism, and “no difficulty at all” for cognitive variables, so that, $OR > 1$ indicated higher probability of having cognitive problems in the edentulous compared to non-edentulous participants. The statistical significance level was set at 0.05. For the NHANES survey the number of remaining teeth was subjected to an ROC curve analysis, being the state variable “memory/concentration problems”. Using the Unal method [24], the best cut-off point was 20.5 teeth. Additionally, the number of molars, premolars, incisors, and canines were counted in order to determine the relative influence of each tooth type on memory/concentration problems. Again, using the Unal method, the best cut-off points were 5.5, 5.5, 3.5 and 4.5, respectively for molars, premolars, canines, and incisors. Analyses were conducted using IBM SPSS, version 24 (IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTS

The results of the analysis of USA NHIS data are displayed in **Tables 1** and **2**. The sample was composed by 17134 (1169 missing) in 2014, 15075 (1864 missing) in 2015, 15350 (1128 missing) in 2016 and 12122 (1203 missing) in 2017. All cases for which all the variables of interest were measured were included in the model. Therefore, no exclusion criteria were used. **Table 1** shows the results of the analysis of 2014 to 2017 data relative to the cognitive difficulties questions related to difficulty with memory or concentration. It was observed that the presence of teeth is beneficial in the maintenance of a good cognitive status. Absence of edentulism is associated with ORs < 1 in the five pooled surveys for the categories “Some difficulty” and “A lot of difficulty”, respective to the reference category “No difficulty”. These results were similar for model 2, without covariates, although, as expected, were lower than for model 1. Some other variables also appeared to affect cognitive function. As

shown in **Table 2**, and as expected, age, education level or SES, together with cardiovascular health, exercise, and anxiety and depression had the most significant OR.

Table 1. Multinomial logistic regression effects of edentulism on cognitive function in the NHIS survey. Model 1 is a model with covariates and model 2 is the regression model without covariates.

	Edentulism (Model 1)		Edentulism (Model 2)	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Cognitive Status				
Some	1.24	[1.15 1.33]	1.82	[1.72 1.94]
A lot	1.29	[1.10 1.51]	2.67	[2.35 3.02]
Cognitive Problem				
Remember	1.20	[1.09 1.33]	1.81	[1.66 1.96]
Concentrating	1.22	[1.00 1.50]	1.66	[1.40 1.97]
Both	1.30	[1.18 1.42]	2.02	[1.88 2.17]
Remembering Frequency				
Sometimes	1.21	[1.12 1.31]	1.76	[1.65 1.88]
Often	1.31	[1.16 1.48]	2.31	[2.10 2.54]
Remembering Amount				
A few things	1.22	[1.13 1.32]	1.75	[1.64 1.87]
A lot	1.32	[1.16 1.51]	2.60	[2.33 2.89]

Cognitive Status Model 1 Nagelkerke R²=0.23; Cognitive Problem: 0.22; Remembering frequency: 0.21; Remembering amount: 0.21.

Table 2. Multinomial logistic regression effects of the control variables on cognitive function in the NHIS surveys.

	Sex		Age		BMI		Education		SES		Oral Health	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Cognitive Status												
Some	1.09	[1.03 1.14]	2.00	[1.89 2.12]	0.95	[0.93 0.97]	0.86	[0.82 0.91]	1.34	[1.28 1.40]	1.02	[0.99 1.06]
A lot	0.87	[0.77 0.99]	2.20	[1.90 2.53]	0.88	[0.83 0.93]	0.67	[0.60 0.76]	1.40	[1.28 1.53]	1.09	[1.02 1.17]
Cognitive Problem												

Remember	1.09	[1.02 1.18]	2.57	[2.38 2.77]	0.94	[0.91 0.97]	0.89	[0.83 0.95]	1.27	[1.20 1.36]	1.03	[0.99 1.07]
Concentrating	0.96	[0.83 1.11]	1.22	[1.03 1.45]	0.96	[0.9 1.03]	0.88	[0.77 1.02]	1.26	[1.12 1.40]	1.04	[0.95 1.13]
Both	1.07	[1.00 1.14]	1.70	[1.58 1.83]	0.94	[0.91 0.97]	0.79	[0.74 0.85]	1.40	[1.33 1.47]	1.03	[0.99 1.07]
Remembering Frequency												
Sometimes	1.13	[1.07 1.19]	2.07	[1.95 2.21]	0.95	[0.92 0.97]	0.85	[0.81 0.90]	1.30	[1.23 1.36]	1.03	[0.99 1.07]
Often	0.94	[0.85 1.03]	2.11	[1.90 2.34]	0.92	[0.88 0.95]	0.80	[0.73 0.87]	1.45	[1.36 1.56]	1.02	[0.97 1.08]
Remembering Amount												
A few things	1.12	[1.06 1.18]	2.06	[1.94 2.19]	0.95	[0.92 0.97]	0.86	[0.81 0.91]	1.32	[1.26 1.38]	1.01	[0.98 1.05]
A lot	0.88	[0.79 0.98]	2.21	[1.96 2.50]	0.91	[0.86 0.95]	0.75	[0.68 0.83]	1.41	[1.30 1.53]	1.11	[1.05 1.18]

Table 2 cont.

	Alcohol		Smoking		CV Health		Exercise		Anxiety		Depression	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Cognitive Status												
Some	0.97	[0.93 1.00]	1.05	[1.01 1.09]	1.24	[1.21 1.27]	0.94	[0.91 0.97]	0.74	[0.72 0.75]	0.71	[0.7 0.73]
A lot	0.82	[0.76 0.89]	1.11	[1.02 1.20]	1.31	[1.25 1.39]	0.71	[0.65 0.77]	0.65	[0.61 0.68]	0.54	[0.51 0.57]
Cognitive Problem												
Remember only	1.01	[0.97 1.06]	1.04	[0.99 1.10]	1.23	[1.20 1.27]	0.94	[0.90 0.99]	0.82	[0.79 0.85]	0.79	[0.76 0.82]
Concentrating only	0.82	[0.74 0.90]	1.05	[0.95 1.15]	1.11	[1.04 1.18]	0.97	[0.89 1.06]	0.68	[0.64 0.73]	0.68	[0.63 0.72]
Both	0.93	[0.89 0.97]	1.06	[1.01 1.11]	1.29	[1.25 1.33]	0.89	[0.85 0.93]	0.67	[0.65 0.69]	0.64	[0.62 0.66]
Remembering Frequency												
Sometimes	1.00	[0.96 1.03]	1.03	[0.99 1.07]	1.25	[1.22 1.28]	0.96	[0.92 0.99]	0.77	[0.75 0.79]	0.75	[0.75 0.79]
Often	0.90	[0.85 0.96]	1.12	[1.05 1.19]	1.29	[1.24 1.34]	0.78	[0.74 0.83]	0.66	[0.64 0.69]	0.62	[0.59 0.64]
Remembering Amount												
A few things	1.01	[0.97 1.05]	1.05	[1.01 1.09]	1.25	[1.22 1.28]	0.95	[0.92 0.99]	0.76	[0.74 0.78]	0.74	[0.72 0.76]
A lot/almost everything	0.81	[0.76 0.87]	1.05	[0.98 1.13]	1.30	[1.24 1.36]	0.73	[0.68 0.79]	0.66	[0.63 0.69]	0.59	[0.56 0.62]

Table 1 shows the results of analyses aimed at discriminating the effect of edentulism on the type of cognitive difficulty (i.e., remembering, concentrating or both). Relative to the reference category “No problem”, completely edentulous subjects exhibited a larger OR for having difficulties in remembering only, concentrating only and both. This was also observed for gender, education, SES, and CV risks variables, among others (**Table 2**).

Additional data analyses relative to the frequency of memory failures were conducted (**Table 1** and **Table 2**). Relative to the reference category “No problem”, it was found that completely edentulous subjects have an increased probability of memory failures either “Sometimes”, “Often” or “All the time”. This was also observed in relation to SES (strongest association), gender, education, smoking, and CV risks.

After quantification of memory failures in function of edentulism it was found that, relative to the reference category “No problem”, completely edentulous subjects exhibited an increased probability of forgetting “A few things” and “A lot of things” (**Table 1** and **Table 2**). The same trend was observed for age, education, SES, cardiovascular health, exercise and anxiety and depression.

Data from the NHANES surveys (N=17189, missing=5061, overall) were used to precisely analyze the impact of tooth loss on the development of cognitive problems (**Table 3**, see **Supplementary Table 2**). The ROC curve analysis indicated that the best cut-off was 20.5 remaining teeth. Results showed that, compared with no edentulism (more than 20.5 teeth), edentulism has a significantly higher probability of being associated with confusion/memory problems (**Table 3**). When analyzed independently by tooth type, the worst results emerged when molars are missing. Note that absence of molars, but not absence of any other tooth type, is determinant of the effects on memory/confusion problems. All the control variables have also an effect, except for oral health and hypertension. We also tested whether people under age 45 showed an increased probability of having memory/confusion problems. We found an OR=1.877 (95% CI [1.331, 2.646]).

Table 3. Multinomial logistic regression effects of edentulism and confounders in the NHANES surveys. The last four rows show the effects of dentition status according to their position in mouth on the cognitive function. Model 1 is the model with the covariates and Model 2 is a model without covariates.

Variable	Model 1		Model 2	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Sex	0.76	[0.64 0.90]		
Age	1.43	[1.18 1.72]		
BMI	0.87	[0.79 0.96]		
Education	0.89	[0.83 0.95]		
SES	1.23	[1.16 1.32]		
Oral Health	1.01	[0.98 1.03]		
Alcohol	1.17	[1.04 1.30]		
Smoking	1.01	[0.92 1.11]		
CV Health	1.24	[1.15 1.35]		
Hypertension	0.97	[0.82 1.15]		
Exercise	0.73	[0.63 0.85]		
Depression	0.87	[0.86 0.88]		
Edentulism	1.22	[1.02 1.45]	2.38	[2.19 2.59]
Molars	1.32	[1.05 1.66]	1.50	[1.33 1.70]
Premolars	1.07	[0.84 1.36]	1.37	[1.20 1.55]
Canines	0.84	[0.65 1.09]	1.12	[0.98 1.28]
Incisors	1.06	[0.81 1.38]	1.34	[1.17 1.55]

Model 1 Nagelkerke R²=0.23.

DISCUSSION

In summary, the results from this survey data analysis study indicate that edentulism is correlated with a decline in cognitive function. Our findings, which are based on a large sample size, support this notion beyond the effect of other epidemiological variables, such as age and current SES. To the best of our knowledge, this is the largest study to date that proves this relationship.

Previous studies have indicated that the number of remaining teeth is associated with cognitive function [25–28]. In our study, the cut-off value was established at 20 teeth. This means that cognitive function is likely to be affected

even when only 8 teeth out of a total of 28, not including third molars, are missing. Thus, preservation of all functional teeth is of paramount importance, not only for oral health, but also for cognitive function.

Other investigations have concluded that the impact on cognitive function is not influenced by the number of teeth lost *per se*, but rather results from loss of masticatory function [29]. In this sense, it is known that molars are the teeth that support more masticatory force and mainly determine masticatory efficiency, both in natural and prosthetic occlusion [30]. Thus, masticatory function with either natural teeth or a prosthetic rehabilitation may positively influence cognitive function [31]. In fact, recent data from large-scale European surveys suggests that patients who had prosthetic replacement of missing teeth may exhibit better cognitive performance in comparison to those with no tooth replacement [32].

More interestingly, when analyzed independently by type of tooth missing, the only significant association between cognitive decline and tooth loss was observed when molars are absent. This could be channeled through the Locus Coeruleus that is activated, among others, by the periodontal fibers and proprioceptive jaw muscle spindles [18]. Even more, the activation of the most important and potent masticatory muscle related to the activity of the molar teeth, the masseter, could help release important neurotrophic factors, such as brain derived neurotrophic factor (BDNF), through the release of cathepsin B and irisin [18]. This effect might be similar as that of exercise [33].

Cognitive problems are generally more frequent and debilitating in the elderly. In our analysis, as expected, older age was strongly associated with the development of cognitive impairment. It is important to remark that the prevalence of periodontitis also increases with age [34]. The analysis of data from the NHIS survey revealed that early tooth loss in people under 45 years of age was associated with impaired cognitive function. Therefore, if we were to hypothesize a time frame for this association, it could be proposed that

effective strategies to promote oral health and dental maintenance in all age groups are important to minimize the impact of edentulism on cognitive function [35].

SES also seems to be an important factor in cognitive impairment. The relationship between SES and access to dental healthcare has been widely discussed in the literature [36]. Better and more efficient healthcare is usually available to individuals with higher income, which may partially explain a lower prevalence of cognitive impairment in these groups [37]. Furthermore, it has been shown that a higher SES during childhood favors brain and cognitive development in the long term [38].

Several mechanisms have been proposed in the literature to explain the association between edentulism and NCDs. Beside non-modifiable risks factors, such as age or sex, social (e.g., network activity) and behavioral habits (e.g., smoking, diet and nutrition, exercise), chronic systemic conditions (e.g., obesity, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia), as well as emotional (e.g., depression) and cognitive elements (e.g., level of education, cognitive training), have been linked with NCDs through physiologic alterations that can affect the central nervous system due to an increase in inflammation, vascular damage, oxidative stress, and neurotoxicity [13]. Interestingly, many of these factors are also involved in the etiopathogenesis of periodontitis [39], which may partially explain the link between NCDs and complete or partial edentulism associated with a history of severe periodontitis (Stage III or IV).

Substantial efforts have been and are currently being made by governmental agencies, institutions, and researchers to prevent and minimize the deleterious effects of cognitive decline on the global population. Our findings suggest that tooth loss is strongly associated with reduced cognitive function. Hence, it is plausible that by increasing the efforts dedicated to the prevention of tooth loss in the adult population, which would equate to much lower than that dedicated to treat cognitive loss, the overall costs of treating such conditions would be

significantly reduced. Delaying the establishment of cognitive impairment by only one year would result in saving approximately €375 billion in Europe alone; 4-fold less than the total budget dedicated to dental healthcare, estimated to be 93 thousand million euros in 2020 [40].

Our results also emphasize the importance of oral health and remaining functional teeth in the maintenance of memory. Aside from economic ramifications, the real impact of loss of cognitive function, if we consider this as the loss of memory, as well as personal experiences and interactions, is not truly measurable. Thus, by preventing tooth loss it may be possible to preserve and protect other aspects of an individual's wellbeing that bear no quantitative measure: the ability to live independently, preserve memories and maintain personal self-identity.

Strengths of this study are the use of large surveys that combined the magnitude of the sample size, which included individuals with diverse background features, supports the generalizability of our findings, and the application of robust statistical methods to assess outcomes, predictors, and confounders. The main limitation was the inability to determine whether a causal relationship between edentulism and cognitive functions exists, due to the cross-sectional nature of the surveys included in the study. Another important limitation of the dataset was that the reason for tooth loss (e.g., periodontitis, caries, trauma, etc.) was not reported. It would have been interesting to factor that in the statistical analyses. It is also important to keep in mind the limitation in the evaluation of the actual dental status in the NHIS survey, which registered the "presence of complete adult dentition or absence of at least one tooth". Meanwhile the NHANES survey asked for the presence/absence of each tooth; in contrast, cognitive evaluation in the NHANES survey is limited to a single question on memory/confusion. Thus, future prospective observational studies involving large and diverse populations and solving those issues are warranted to investigate a possible

etiological connection between edentulism and NCDs, as well as the role that concomitant social and systemic factors may play in this binomial relationship. Furthermore, experimental research is needed to disentangle the crucial causal relationship by addressing the following key question: “Does edentulism lead to poorer cognition or rather poor cognition leads to edentulism?”. Preclinical studies investigating the effect that early tooth loss has on cognitive function may contribute to shed light on this matter. Investigations assessing whether rehabilitation of the masticatory function can enhance and maintain the cognitive status are also warranted. The current lack of knowledge in this cause-effect association likely derives from the fact that there is a paucity of well-conducted prospective clinical studies investigating the association between edentulism and cognition. In our assessment of the literature in this particular topic, we have been able to identify only one pilot study [41], and two protocols for clinical studies, one set in Sweden published in 2021 [42] and the other one, registered in 2016 and still ongoing, by our own group in Spain [43].

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest related to the current manuscript.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Authors have received non-specific funding from Junta de Andalucía (F.O., CTS-138; A.C., CTS-176; M.P.-M. and P.G.-M., CTS-1028) and the University of Granada (M.P.-M., P.G.-M., F.O. and A.C., 2016-P1-23).

Ethical Approval

No ethical approval was required for this study because we used deidentified information from the survey databases.

Informed Consent

No informed consent was required for this study because we used deidentified information from the survey databases.

Author contributions:

Galindo-Moreno P (pgalindo@ugr.es; ORCID ID: 0000-0002-6614-6470): Contributed to conception and design; Drafted the manuscript; Gave final approval; Agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Lopez-Chaichio L (lucialopezchaichio@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-0870-4195): Contributed to acquisition, analysis, and interpretation; Drafted the manuscript; Gave final approval; Agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Padial-Molina M (mipadial@ugr.es; ORCID ID: 0000-0001-6222-1341): Contributed to acquisition, analysis, and interpretation; Drafted the manuscript; Gave final approval; Agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Avila-Ortiz G (gustavo-avila@uiowa.edu; ORCID ID: 0000-0002-5763-0201): Contributed to interpretation; Critically revised the manuscript; Gave final approval; Agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

O'Valle F (fovalle@ugr.es; ORCID ID: 0000-0001-9207-2287): Contributed to interpretation; Critically revised the manuscript; Gave final approval; Agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Ravida A (ravida@umich.edu; ORCID ID: 0000-0002-3029-8130): Contributed to acquisition, analysis, and interpretation; Critically revised the manuscript; Gave final approval; Agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Catena A (acatena@ugr.es; ORCID ID: 0000-0002-0775-5751): Contributed to conception and design; Contributed to interpretation; Critically revised the manuscript; Gave final approval; Agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

REFERENCES

1. Peres MA, Macpherson LM, Weyant RJ, et al (2019) Oral diseases: a global public health challenge. *The Lancet* 394:249–260.
2. Hu C-Y, Wang W-M, Zhang J, et al (2019) The global trends in incidence of different oral disorders: results from the global burden of disease study 2017 and the impact on the prevention. Available SSRN 3362452
3. Righolt AJ, Jevdjevic M, Marcenes W, Listl S (2018) Global-, regional-, and country-level economic impacts of dental diseases in 2015. *J Dent Res* 97:501–507.
4. Emami E, de Souza RF, Kabawat M, Feine JS (2013) The impact of edentulism on oral and general health. *Int J Dent* 2013:498305.
5. Roohafza H, Afghari P, Keshteli AH, et al (2015) The relationship between tooth loss and psychological factors. *Community Dent Health* 32:16–9.
6. Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al (2019) Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18:459–480.
7. Salthouse TA (2004) What and when of cognitive aging. *Curr Dir Psychol Sci* 13:140–144.

8. Prince MJ (2013) The global impact of dementia 2013-2050.
9. Alzheimer's Disease International (2018) World Alzheimer Report 2018.
10. Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, et al (2017) The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement* 13:1-7.
11. Scannapieco FA, Cantos A (2016) Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol* 2000 72:153-175.
12. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al (2006) Mild cognitive impairment. *The Lancet* 367:1262-1270.
13. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al (2020) Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet* 396:413-446.
14. Montero-Odasso M, Ismail Z, Livingston G (2020) One third of dementia cases can be prevented within the next 25 years by tackling risk factors. The case "for" and "against." *Alzheimers Res Ther* 12:81.
15. Fang WL, Jiang MJ, Gu BB, et al (2018) Tooth loss as a risk factor for dementia: Systematic review and meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Psychiatry* 18:345.
16. Alvarenga MOP, Ferreira R de O, Magno MB, et al (2019) Masticatory dysfunction by extensive tooth loss as a risk factor for cognitive deficit: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 10.
17. Dioguardi M, Di Gioia G, Caloro GA, et al (2019) The association between tooth loss and Alzheimer's disease: A systematic review with meta-analysis of case control studies. *Dent J* 7.
18. Lopez-Chaichio L, Padial-Molina M, O'Valle F, et al (2021) Oral health and healthy chewing for healthy cognitive ageing: A comprehensive

narrative review. *Gerodontology* 38:126–135.

19. Ding Y, Ren J, Yu H, et al (2018) *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing* 15:6.
20. Leira Y, Carballo Á, Orlandi M, et al (2020) Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case–control study. *J Clin Periodontol* 47:561–571.
21. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, et al (2015) Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging* 36:627–633.
22. Weijenberg RAF, Scherder EJA, Lobbezoo F (2011) Mastication for the mind—The relationship between mastication and cognition in ageing and dementia. *Neurosci Biobehav Rev* 35:483–497.
23. Power R, Prado-Cabrero A, Mulcahy R, et al (2019) The role of nutrition for the aging population: implications for cognition and Alzheimer’s Disease. *Annu Rev Food Sci Technol* 10:619–639.
24. Unal I (2017) Defining an Optimal cut-point value in roc analysis: an alternative approach. *Comput Math Methods Med* 2017:3762651.
25. Cerutti-Kopplin D, Feine J, Padilha DM, et al (2016) Tooth loss increases the risk of diminished cognitive function. *JDR Clin Transl Res* 1:10–19.
26. Grabe HJ, Schwahn C, Völzke H, et al (2009) Tooth loss and cognitive impairment. *J Clin Periodontol* 36:550–557.
27. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, et al (2007) Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun Study. *J Am Dent Assoc* 138:1314–1322.
28. Zuluaga DJM, Montoya JAG, Contreras CI, Herrera RR (2012) Association between oral health, cognitive impairment and oral health-related

quality of life. *Gerodontology* 29:e667-73.

29. Fukushima-Nakayama Y, Ono T, Ono T, et al (2017) Reduced mastication impairs memory function. *J Dent Res* 96:1058–1066.

30. Fontijn-Tekamp FA, Slagter AP, Van Der Bilt A, et al (2000) Biting and chewing in overdentures, full dentures, and natural dentitions. *J Dent Res* 79:1519–1524.

31. Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, et al (2018) Occlusal force is correlated with cognitive function directly as well as indirectly via food intake in community-dwelling older Japanese: From the SONIC study. *PLoS ONE* 13:e0190741.

32. Khalaila R, Vitman-Schorr A, Cohn-Schwartz E (2021) A prospective association between tooth status and cognitive performance among older adults in Europe. *Aging Ment Health* 1–8.

33. Wang R, Holsinger RMD (2018) Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Res Rev* 48:109–121.

34. Persson GR (2018) Periodontal complications with age. *Periodontol* 2000 78:185–194.

35. Nilsson H, Berglund JS, Renvert S (2018) Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *J Clin Periodontol* 45:1142–1149.

36. Bersell CH (2017) Access to oral health care: A national crisis and call for reform. *J Dent Hyg JDH* 91:6–14.

37. Meara A, Davidson N, Steigelman H, et al (2018) Screening for cognitive impairment in SLE using the Self-Administered Gerocognitive Exam. *Lupus* 27:1363–1367.

38. McDermott CL, Seidlitz J, Nadig A, et al (2019) Longitudinally

mapping childhood socioeconomic status associations with cortical and subcortical morphology. *J Neurosci* 39:1365–1373.

39. Knight ET, Liu J, Seymour GJ, et al (2016) Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 71:22–51.

40. European Union Oral Health Platform (2020) The State of Oral Health in Europe - Oral Health Platform. In: Oral Health Platf. EU. <http://www.oralhealthplatform.eu/our-work/the-state-of-oral-health-in-europe/>. Accessed 18 Mar 2020.

41. Tan D, Foster S, Korgaonkar MS, et al (2020) The role of progressive oral implant rehabilitation in mastication, cognition and oral health-related quality of life outcomes—A pilot to define the protocol. *J Oral Rehabil* 47:1368–1381.

42. Hedberg L, Ekman U, Nordin LE, et al (2021) Cognitive changes and neural correlates after oral rehabilitation procedures in older adults: a protocol for an interventional study. *BMC Oral Health* 21:297.

43. Galindo-Moreno P (2021) Oral Health for Healthy Cognitive Aging. clinicaltrials.gov