

Sommario

Abstract	1
Introduzione.....	2
1. L' invecchiamento	2
1.1. Cambiamenti quantitativi e qualitativi del sistema immunitario durante l' invecchiamento	3
1.2. Effetto dei fattori ambientali sull' invecchiamento sistemico.....	6
1.3. Differenza tra età biologica ed età cronologica.....	8
2. La malattia parodontale	9
2.1. Cavo orale e tessuti di supporto del dente.....	9
2.2. La malattia parodontale.....	12
3. La relazione tra l' invecchiamento e la perdita dei denti.....	14
3.1. Cambiamenti nel cavo orale che si verificano con l' invecchiamento...	14
3.2. Cambiamenti del sistema immunitario e salute del parodonto	18
3.3. Compromissione della funzione masticatoria negli anziani.....	22
3.4. Salute orale e parodontale e l' aspettativa di vita.....	24
3.5. Correlazione tra l' età biologica e la perdita di denti	25
4. Conclusioni.....	28
Bibliografia.....	31

Abstract

La perdita dei denti è una conseguenza diretta delle più comuni patologie che affliggono il cavo orale, in particolare la malattia parodontale. Il fattore eziologico maggiormente implicato nella sua patogenesi è il biofilm dentale, costituito principalmente da un'eterogeneità di specie batteriche. Proprio per questo motivo, per la prevenzione della malattia parodontale è di fondamentale importanza l'igiene del cavo orale, che si occupa di contrastare l'adesione del biofilm alla superficie dentale.

Il presente elaborato è il frutto di una revisione della letteratura scientifica che analizza la relazione tra la perdita dei denti e l'invecchiamento e se la perdita di denti può essere considerata un indicatore di età biologica. Durante il processo di invecchiamento, infatti, si osservano cambiamenti morfologici e funzionali di tutti i tessuti, incluso il cavo orale, che determinano effetti anche sistemici, aumentando il rischio di sviluppare malattie che infatti vengono definite età-associate e riducendo l'aspettativa di vita.

Introduzione

Alla base di questo studio vi è l'analisi del processo di invecchiamento umano e della malattia parodontale, una delle principali cause di perdita dei denti con conseguente deficit della funzione dell'apparato stomatognatico. Lo scopo è quello di individuare la possibile relazione esistente tra queste in modo tale da comprendere se si influenzano a vicenda.

1. L'invecchiamento

Ogni specie presente sul pianeta, compresa quella umana, ha una differente aspettativa di vita, la quale dipende da numerosi fattori alcuni non modificabili, come quello genetico, altri modificabili, come lo stile di vita, e altri ancora casuali, quindi non prevedibili, ma che rappresentano solo una minima percentuale sul totale (circa il 5%) (Barzilai N & Bartke A, 2009; Lopez-Otin C et al., 2013). Una parte determinante della vita di ogni essere umano è costituita dal processo di invecchiamento. Esso è definito come la progressiva perdita delle funzioni fisiologiche dell'organismo che porta all'instaurarsi di patologie fino ad arrivare alla morte (Lopez-Otin C et al., 2013). Si tratta, dunque, di un fenomeno naturale facente parte della normale vita degli esseri umani, che conduce verso il declino, generalmente in età adulta e anziana, proprio perché predispone all'affermarsi di patologie sia orali che sistemiche (Kanasi E et al. 2016). Dal punto di vista biologico, l'invecchiamento è, infatti, caratterizzato dalla diminuzione delle funzioni che riguardano l'organismo data dal passare del tempo, che porta a una perdita dell'integrità fisiologica e alla conseguente manifestazione di malattie sistemiche, come patologie cardiovascolari, diabete e tumori. L'invecchiamento dal punto di vista cellulare può essere analizzato attraverso la valutazione di numerosi parametri che si verificano in questa condizione, come l'accorciamento dei telomeri, l'instabilità genomica, la presenza di modificazioni epigenetiche, la disfunzione mitocondriale, la perdita di proteostasi, la senescenza cellulare, l'esaurimento delle cellule staminali e l'alterazione della comunicazione cellulare (Lopez-Otin C et al., 2013; Kanasi E et al. 2016). Nell'organismo si verificano continuamente danni al DNA che vengono

normalmente riparati da meccanismi attuati dalle nostre cellule; ma l'accumulo graduale, progressivo di tali danni porta a difetti cellulari che non vengono più riparati da questi meccanismi provocando, così, lo sviluppo del processo di invecchiamento (Kanasi E et al. 2016). Il verificarsi di danni al DNA o la sua insufficiente riparazione può derivare da vari fattori di rischio, sia esogeni, che endogeni, come meccanismi di stress ossidativo o errori nella duplicazione (Lopez-Otin C et al., 2013; Kanasi E et al. 2016).

Le alterazioni epigenetiche sono cambiamenti della cromatina attraverso meccanismi come la metilazione del DNA o modifiche alle proteine istoniche e possono portare a variazioni nell'espressione e nella struttura genetica (Brunet A & Berger SL, 2014; Kanasi E et al. 2016).

La diminuzione del numero di cellule staminali, che si verifica con l'invecchiamento è importante per la rigenerazione cellulare nell'organismo; infatti, in assenza di cellule in grado di differenziarsi, queste non possono prendere il posto di cellule senescenti che vanno in apoptosi e tutto ciò porta ad uno stato generale di senescenza tissutale ed immunitaria. La senescenza cellulare potrebbe anche caratterizzare una condizione positiva per l'organismo quando è finalizzata a ridurre la presenza di cellule e meccanismi oncogeni. Affinché questo processo possa realizzarsi è necessario che alla base vi sia un efficiente meccanismo di ricambio cellulare, procedimento che invece non avviene nella maniera corretta in un organismo che sta invecchiando a causa proprio della perdita del potenziale rigenerativo per mancanza di un adeguato numero di cellule staminali (Kanasi E et al. 2016). Diversi studi hanno dimostrato che determinate caratteristiche genetiche ed epigenetiche possono portare ad un invecchiamento privo di comorbidità grazie alla presenza di specifici geni. Questi geni, infatti, sono associati ad una maggiore durata della vita e alcuni di essi fanno parte del sistema immunitario (Lindborg CM et al., 2015).

1.1. Cambiamenti quantitativi e qualitativi del sistema immunitario durante l'invecchiamento

Il sistema immunitario è lo strumento che protegge l'organismo da infezioni e tumori (Ebersole JL et al., 2016). Durante il processo di invecchiamento, tuttavia, si verificano dei cambiamenti del sistema immunitario, sia sotto il punto di vista

quantitativo che qualitativo. Questi espongono l'organismo a una maggiore probabilità che possano insorgere malattie. Il fenomeno che porta all'alterazione del sistema immunitario è definito come "immunosenescenza" (McElhaney JE et al, 2012; Michaud M et al., 2013; Weng NP, 2006) e causa da un lato una riduzione della capacità del sistema immunitario di rispondere a stimoli antigenici e fattori di stress e dall'altro una progressione dello stato di infiammazione dell'organismo stesso (Franceschi C et al., 2000; Shaw AC et al., 2013; Ebersole JL et al., 2016). In realtà, l'avanzamento dello stato infiammatorio cronico è presente sia in coloro che invecchiano in assenza di patologie, quindi con successo, che in coloro che invecchiano senza successo (Ebersole JL et al., 2016), ma la combinazione tra la presenza di infiammazione e la diminuzione della capacità di risposta del sistema immunitario conduce a una compromissione immunitaria e, quindi, all'insorgenza di patologie (Franceschi C & Campisi J, 2014; Ebersole JL et al., 2016).

Il sistema immunitario è caratterizzato da due componenti principali: l'immunità innata e l'immunità adattativa, che insieme portano ad un processo di risposta infiammatoria, atto a proteggere l'organismo da agenti patogeni, così da garantirne la sopravvivenza, mantenendo uno stato di equilibrio al suo interno. Per cui, l'infiammazione non è altro che una risposta biologica, da considerare protettiva per l'organismo dal momento in cui viene attivata quando il sistema immunitario si trova davanti ad uno stimolo nocivo ed ha la necessità di combatterlo. In quel momento sono coinvolte nel processo di infiammazione cellule immunitarie, vasi sanguigni e mediatori dell'infiammazione che eliminano l'agente patogeno e promuovono la riparazione dei tessuti danneggiati. Il processo di infiammazione viene considerato come un meccanismo facente parte dell'immunità innata, anche detta naturale. Quest'ultima comprende l'attivazione di risposte aspecifiche nei confronti dell'agente patogeno, in modo da difendere l'organismo nella maniera più immediata possibile. L'immunità adattativa, invece, anche chiamata immunità acquisita, è attivata proprio grazie all'immunità innata che si occupa di presentare l'antigene. In questo modo è in grado di riconoscere in maniera specifica l'antigene e attivare tutte le funzioni necessarie a combatterlo. Una delle principali funzioni dell'immunità adattativa è quella della "memoria", che consente di avere un'attivazione incrementata della risposta immunitaria nel caso in cui si verifichi una seconda esposizione nei confronti dello stesso agente patogeno. Entrambe queste

componenti del sistema immunitario sono necessarie e fondamentali per mantenere l'omeostasi all'interno dell'organismo umano e proteggerlo dall'insorgenza di patologie (O'Connor JE et al., 2014; Ebersole JL et al., 2016).

Diversi studi hanno dimostrato che con l'invecchiamento l'attivazione del sistema immunitario porta ad uno stato di infiammazione squilibrato, in cui si verifica un'alterazione della normale funzione delle cellule dell'immunità innata con conseguente iperattivazione dell'immunità adattativa (Ebersole JL et al., 2016). In particolare, le cellule del sistema immunitario innato, durante questo processo, subiscono una riduzione sia numerica che funzionale (Ebersole JL et al., 2016). Uno dei principali componenti dell'immunità innata è la barriera epiteliale, la quale subisce un deterioramento nella sua integrità, provocando problemi nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo con il microbiota e nella risposta nei confronti di agenti patogeni (Man AL et al., 2014; Ebersole JL et al., 2016); infatti, andando avanti nel processo di invecchiamento, aumenta sempre di più la predisposizione a infezioni batteriche e virali (Mabbott NA et al., 2015; Ebersole JL et al., 2016). Inoltre, le cellule staminali ematopoietiche di un individuo anziano, che si differenziano in cellule immunitarie innate, sono caratterizzate da una ridotta capacità di rigenerazione e possono influenzare la risposta immunitaria dell'individuo (Ebersole JL et al., 2016). L'invecchiamento provoca anche un'alterazione delle funzioni dei neutrofili: chemiotassi (la risposta a un gradiente chimico che influenza il loro spostamento) (Niwa Y et al., 1989; Wenisch C et al., 2000; Ebersole JL et al., 2016), ridotta capacità di fagocitare ed uccidere microrganismi (Butcher SK et al., 2001; Fortin CF et al., 2008; Fulop T et al., 2004; Simell B et al., 2011; Tseng CW et al., 2012; Ebersole JL et al., 2016) e maggiore sensibilità nei confronti di segnali apoptotici (Butcher S et al., 2000; Ebersole JL et al., 2016). Infine, l'invecchiamento porta ad una iperproduzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule dell'immunità innata, come interleuchina-6, interleuchina-1, il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- α) e la proteina C reattiva, le quali sono associate a un elevato rischio di morbilità e mortalità (Michaud M et al., 2013; Ebersole JL et al., 2016).

L'immunità adattativa è caratterizzata principalmente da linfociti T e B che interagiscono con le cellule presentanti l'antigene e in questo modo possono proliferare e attivare tutti i meccanismi di difesa nei confronti dell'agente patogeno. I linfociti che non hanno ancora incontrato l'antigene sono definiti linfociti vergini; una volta incontrato

l'antigene essi vengono definiti linfociti effettori e rimangono come cellule della memoria. In particolare, i linfociti B producono anticorpi; i linfociti T possono essere linfociti T citotossici o CD8+, che si occupano di lisare la cellula infettata dall'antigene, o linfociti T helper o CD4+, che si occupano, invece, di produrre citochine proinfiammatorie ed attivare ulteriormente la risposta immunitaria nei confronti dell'antigene (Weng NP, 2006; Ebersole JL et al., 2016). I linfociti T vengono prodotti nel timo, che è un organo linfoide primario; durante il processo di invecchiamento questo organo può andare incontro ad un progressivo decadimento definito involuzione timica, causato sostanzialmente dall'alterazione delle componenti funzionali dell'organo stesso (Gruver AL et al., 2007; Pinti M et al., 2016). Con l'invecchiamento si verificano significative alterazioni quantitative di linfociti T CD4+ e CD8+ vergini ed effettori. I linfociti vergini vengono prodotti in numero minore e presentano anche difetti funzionali, mentre si verifica un aumento degli effettori (Nasi M et al., 2006; Pinti M et al., 2016) e di linfociti T vergini (Li G et al., 2012; Pinti M et al., 2016); tutto questo porta i soggetti anziani ad avere una ridotta risposta da parte dei linfociti vergini nei confronti di antigeni che non hanno mai incontrato (Briceno O et al., 2016; Pinti M et al., 2016). Mentre, per quanto riguarda la presenza di un numero elevato di cellule differenziate terminalmente, ciò è dovuto al fatto che durante questo processo di decadimento c'è un'attivazione immunitaria ricorrente che porta ad infiammazione cronica (Papagno L et al., 2004; Pinti M et al., 2016). Le cellule T effettrici producono citotossine e secernono citochine proinfiammatorie, che contribuiscono al mantenimento dello stato infiammatorio, anche se, non sono dotate di grandi capacità proliferative a causa dell'accorciamento dei telomeri e del loro stato di senescenza (Papagno L et al., 2004; Brenchley JM et al., 2003; Pinti M et al., 2016). Anche i linfociti B sono presenti in numero minore negli individui anziani, infatti questi ultimi risultano essere maggiormente sensibili a malattie infettive a causa di una ridotta risposta degli anticorpi nei confronti degli antigeni (Frasca D & Blomberg BB, 2015; Pinti M et al., 2016).

1.2. Effetto dei fattori ambientali sull'invecchiamento sistemico

E' noto che l'alterazione del normale equilibrio dell'organismo ed il progressivo danno al DNA causato da fattori stressogeni porta all'accumulo progressivo di danni al

DNA e, quindi, alla manifestazione fenotipica della condizione di invecchiamento. L'accumulo di questi danni favorisce poi l'insorgenza di malattie croniche infiammatorie, che l'organismo non è più in grado di affrontare, con conseguenti disabilità fisiche e cognitive che conducono fino alla morte (Bektas A et al., 2017).

In particolare, questo continuo declino provoca conseguenze a livello sistemico, quali modificazioni nella struttura corporea, alterazioni tra la richiesta di energia e la sua produzione, alterazione nella comunicazione di segnali che si occupano del mantenimento dell'omeostasi e progressiva compromissione del sistema nervoso con conseguente riduzione della neuroplasticità (Bektas A et al., 2017).

I cambiamenti a livello corporeo sono le conseguenze più evidenti del processo di invecchiamento; si assiste a una costante diminuzione della massa magra (Ferrucci L et al., 2010; Bektas A et al., 2017) e ad un accumulo di grasso viscerale, importante fattore di rischio per l'obesità, per l'aumento dell'iperlipidemia, per l'insorgenza di malattie cardiovascolari e morte (Folsom AR et al., 1993; Bektas A et al., 2017). Inoltre, anche la perdita di qualità muscolare, derivante dall'accumulo di lipidi può portare a disfunzione metabolica e una maggior predisposizione a cadute e fratture, con conseguente aumento della morbilità e mortalità (Ferrucci L et al., 2014; Bektas A et al., 2017).

Anche l'ambiente influenza lo stato di infiammazione cronica e, di conseguenza, la manifestazione fenotipica dell'invecchiamento (Lopez-Otin et al., 2013; Bektas A et al., 2017). Per cui, fattori di rischio ambientali, come agenti chimici, biologici e fisici, possono provocare danni a livello del DNA, che vanno a sommarsi a quelli provocati da fattori intrinseci, come gli errori nella replicazione o la presenza di radicali liberi dell'ossigeno, chiamati anche ROS (Hoeijmakers JH, 2009; Bektas A et al., 2017). La presenza di danni al DNA è stata associata, quindi, non solo ad alterazioni a livello genetico, ma anche a fattori come la dieta (Slyskova J et al., 2014; Bektas A et al., 2017) oppure al sesso - con un'incidenza più alta nelle donne - e, inversamente, al consumo di cibi come la frutta; mentre un aumento della capacità di riparazione del DNA è associato alla presenza di sostanze come acido ascorbico e α -carotene (Peters MJ et al., 2015; Bektas A et al., 2017). Si pensa che intervenendo sulla riduzione dell'infiammazione, che si verifica durante il processo di decadimento, si possa prevenire la manifestazione fenotipica dell'invecchiamento con tutte le sue alterazioni a livello funzionale dell'organismo. Quindi, regolare tutti quei fattori riconducibili allo stile di vita e alle

condizioni ambientali, come la dieta, la carenza di vitamina D, la presenza di stress, le modifiche nel microbiota, può essere utile per evitare processi infiammatori che portano a condizioni come l'obesità e una ridotta funzione immunitaria, tipiche dell'invecchiamento (Rook GA, 2010; Bektas A et al., 2017). L'infiammazione e il processo di decadimento possono, perciò, essere considerati come il risultato della combinazione tra la maggiore suscettibilità genetica che si verifica con l'avanzamento dell'età e la presenza di fattori di rischio ambientali e comportamentali (Bektas A et al., 2013; Lin H et al., 2014; Pilling LC et al., 2015; Bektas A et al., 2017).

1.3. Differenza tra età biologica ed età cronologica

L'invecchiamento è caratterizzato dal progressivo declino delle normali funzioni dell'organismo dovuto all'avanzamento dell'età (Barzilai N & Bartke A, 2009; Kanasi E et al. 2016). E' possibile, però, notare come esistano delle differenze nel processo di decadimento da individuo a individuo; questo concetto porta alla definizione di invecchiamento biologico, anche detto funzionale o fisico, che riguarda la degenerazione delle funzioni. L'età cronologica, invece, fa riferimento solamente al passare del tempo (Hamczyk MR et al., 2020). E' possibile notare una grande eterogeneità nello stato di salute delle persone anziane che condividono la stessa età cronologica (Lowsky DJ et al., 2014; Jylhävä J et al., 2017). Ci sono individui che sviluppano patologie che richiedono assistenza quotidiana e sono considerati perciò soggetti fragili ad un'età cronologica in cui altri soggetti, invece, non manifestano nessun tipo di problematica e non necessitano di assistenza; addirittura, pare siano meno soggetti al processo di deterioramento che si verifica invecchiando fino ad un'età molto avanzata (Jylhävä J et al., 2017). Infatti, anche se un'età cronologica avanzata è normalmente associata alla presenza di patologie ed è considerata come fattore di rischio per l'insorgenza di queste, alcune persone, che potrebbero essere considerate anziane, godono invece di ottima salute e svolgono le normali attività di vita quotidiana e relazionale anche a 70, 80 o 90 anni. Inoltre, studi dimostrano che la salute non è influenzata solamente dall'avanzamento dell'età durante il processo di invecchiamento, ma anche da altri fattori come il sesso, la razza, il reddito e il livello di istruzione (Crimmins EM et al., 1996; Crimmins EM & Saito Y, 2001; Lubetkin EI et al., 2005; Lowsky DJ et al., 2014). Per cui, lo stato funzionale

dell'individuo è sicuramente più rilevante rispetto alla sua età cronologica; infatti, sono stati conosciuti a tal proposito i termini “giovane-vecchio” e “vecchio-vecchio” per sottolineare il fatto che ognuno può rientrare in entrambe le categorie ad ogni età, a seconda del proprio stato di salute (Neugarten BL & Neugarten DA, 1987; Lowsky DJ et al., 2014). Quindi, valutare l'età biologica potrebbe essere fondamentale per poter prevedere l'aspettativa di vita di un individuo e la sua capacità di resistenza nei confronti di fattori di stress (Chang AY et al., 2019; Colloca G et al., 2020).

2. La malattia parodontale

2.1. Cavo orale e tessuti di supporto del dente

L'apparato stomatognatico è costituito da numerose componenti, che lavorando insieme garantiscono una buona funzionalità della masticazione e del morso, consentendo la prima digestione del cibo, che avviene proprio in bocca. Questi elementi sono le porzioni scheletriche e muscolari - tra cui le ossa mascellari, mandibola e mascella -, le articolazioni temporomandibolari, i muscoli masticatori e soprattutto la dentizione con le proprie strutture di supporto. Generalmente, l'apparato stomatognatico, successivamente all'eruzione dei primi denti, svolge la sua funzione principale almeno tre volte nell'arco della giornata; ma non solo, è noto, infatti, che esso è attivo, altresì, per due o tre ore al giorno a causa dell'uso involontario delle sue componenti associato ad altre abitudini - alcune viziate, come il bruxismo - che implicano il contatto tra i denti in altri momenti, al di fuori della masticazione. Questo sistema, se mantenuto con cura attraverso una corretta igiene orale, svolge le sue funzioni nella maniera adeguata durante tutta la vita dell'individuo. Nel momento in cui queste cure vengono a mancare, diventa particolarmente suscettibile a determinate patologie (Lamster IB et al., 2016). In particolare, con riferimento ai tessuti che costituiscono il dente, lo smalto, pur essendo il tessuto più duro presente all'interno dell'organismo umano, in quanto costituito prevalentemente da una componente minerale, l'idrossiapatite, ha uno spessore di soli 2,5 mm nella dentatura permanente di un adulto (Kunin AA et al., 2015; Lamster IB et al., 2016) per cui è suscettibile alla dissoluzione da parte degli acidi, generalmente prodotti dal metabolismo batterico: il biofilm che è costituito principalmente da batteri, aderisce

alle superfici dentali ed è in grado di metabolizzare i carboidrati, producendo sostanze acide che provocano la demineralizzazione del tessuto stesso. L'igiene orale è importante per la rimozione continua di questo biofilm. Oltre al biofilm, tuttavia, anche procedure di igiene orale scorrette o cibi e bevande acide possono causare traumi ai tessuti molli e duri del dente ed altri effetti negativi (Lamster IB et al., 2016).

Le strutture di supporto del dente, ossia quelle che fanno sì che il dente rimanga all'interno del tessuto osseo delle ossa mascellari, rappresentano i cosiddetti tessuti parodontali, dei quali fanno parte la gengiva, il legamento parodontale, il cemento alveolare e l'osso alveolare, a sua volta costituito da osso alveolare proprio che continua con il processo alveolare (Lang NP & Lindhe J, 2016).

La gengiva fa parte della mucosa masticatoria e, a livello macroscopico, può essere differenziata in gengiva marginale - o gengiva libera - e gengiva aderente. In particolare, la gengiva libera non è adesa alla superficie del dente e si estende dal margine gengivale libero fino alla base del solco; la gengiva aderente, invece, è strettamente adesa all'osso sottostante e al tessuto del dente ed è delimitata apicalmente dalla linea mucogengivale, che segna il punto di passaggio con la mucosa di rivestimento. La gengiva sana ha un colore rosa corallo ed un aspetto detto "a buccia d'arancia". A livello microscopico è costituita da differenti tipologie di epitelio e da un tessuto connettivo sottostante. La porzione esterna, dal margine gengivale libero alla linea mucogengivale, è costituita da epitelio orale, che è un epitelio squamoso, stratificato e cheratinizzato; esso è costituito da uno strato basale, uno spinoso, uno granuloso e infine uno strato cheratinizzato esternamente. Al suo interno troviamo differenti tipi di cellule: melanociti, cellule di Langerhans, cellule di Merkel e cellule infiammatorie. Le cellule comunicano tramite strutture, dette emidesmosomi. L'epitelio sulculare orale, invece, si trova all'interno del solco gengivale e si estende dal margine gengivale libero fino alla base del solco ed è strutturalmente simile all'epitelio orale, ma non è cheratinizzato. Infine, troviamo l'epitelio giunzionale situato apicalmente all'epitelio sulculare orale e strettamente adeso ai tessuti del dente. Il tessuto connettivo presente al di sotto dell'epitelio è composto per lo più da fibre collagene, che ne costituiscono il 60% del volume totale, dopodiché vi sono i fibroblasti, vasi e nervi, immersi all'interno di una matrice amorfa. Inoltre, sono presenti altri tipi di fibre, come le fibre reticolari, ossitalaniche ed elastiche; le fibre collagene, inoltre, sono organizzate in fibre circolari - che circondano il dente -,

dentogengivali - che dal cemento si estendono verso il margine gengivale libero -, dentoperiostali - che dal cemento si estendono in direzione apicale - e transettali, che si estendono tra il cemento di due denti adiacenti (Lang NP & Lindhe J, 2016).

Il legamento parodontale è la struttura che permette il collegamento tra il cemento che ricopre la radice del dente e l'osso alveolare. Questo è costituito da tessuto connettivo molle, cellulare e vascolarizzato e circonda le radici nella loro interezza. L'ampiezza del legamento parodontale è di circa 0,25 mm - in condizioni fisiologiche - e la sua funzione è quella di mantenere il dente nell'alveolo, ma anche di assorbire e distribuire correttamente le forze derivanti dalla masticazione. Esso è costituito da fasci di fibre collagene, chiamate fibre di Sharpey, divise, in base alla loro organizzazione e al loro orientamento, in fibre della cresta alveolare, fibre orizzontali, fibre oblique e fibre apicali (Lang NP & Lindhe J, 2016).

Il cemento radicolare è il tessuto che ricopre le superfici delle radici dei denti ed è un tessuto calcificato, non è vascolarizzato né innervato. La componente minerale è costituita principalmente da idrossiapatite; inoltre, sono presenti fibre collagene immerse in una matrice organica. Esso è costituito da una parte di cemento acellulare a fibre estrinseche, una di cemento cellulare a stratificazione mista e una di cemento cellulare a fibre intrinseche. Può contribuire a processi di riparazione della superficie radicolare grazie alla presenza, in alcune sue porzioni, di cellule denominate cementoblasti (Lang NP & Lindhe J, 2016).

Il processo alveolare costituisce la porzione di osso mascellare e mandibolare che forma gli alveoli dei denti. La sua porzione più coronale, chiamata cresta alveolare, si trova, in condizioni fisiologiche, a 1-3 mm apicalmente alla giunzione amelo-cementizia (CEJ). La lamina dura, invece, è la porzione di osso compatto che ricopre l'alveolo. L'osso alveolare è costituito prevalentemente nella sua componente minerale da idrossiapatite e contiene diversi tipi di cellule al suo interno; le principali sono gli osteoblasti, che si occupano della deposizione di nuovo tessuto osseo; durante il processo di mineralizzazione dell'osso depositato, essi rimangono intrappolati all'interno di questo, diventando osteociti, i quali comunicano con gli osteoblasti in superficie tramite canalicoli. Il tessuto osseo è sottoposto continuamente ad un processo di rimodellamento, che avviene grazie a cellule specializzate, gli osteoclasti, che si occupano della distruzione della matrice mineralizzata, attraverso la liberazione di sostanze acide; le

sostanze organiche, invece, sono eliminate grazie a enzimi e alla fagocitosi da parte degli osteoclasti (Lang NP & Lindhe J, 2016).

2.2. La malattia parodontale

La parodontite è una malattia cronica infiammatoria multifattoriale causata da una disbiosi, ovvero una perdita di equilibrio, che si viene a creare tra il biofilm presente nel cavo orale e il sistema immunitario dell'ospite. Questa provoca una progressiva distruzione dei tessuti di supporto del dente che si manifesta attraverso la perdita di attacco clinico (CAL) e la perdita di osso alveolare radiografica, nonché con la presenza di tasche parodontali (PPD) e sanguinamento gengivale. La perdita graduale di tessuto di supporto porta come conseguenza finale la perdita del dente e, quindi, della funzione masticatoria, causando disabilità, alla quale sono legati anche problemi di natura sociale, conseguenti alla compromissione della fonazione e perdita dell'estetica, con conseguente compromissione della qualità della vita di chi ne soffre. La parodontite, avendo un'alta incidenza all'interno della popolazione, può essere, quindi, considerata un importante problema di salute pubblica. Questa malattia rappresenta una delle cause principali della condizione di edentulismo e, come detto, delle disfunzioni masticatorie. La riabilitazione per riacquistare la funzionalità persa è, spesso, molto costosa. La disabilità causata dalla parodontite non è confinata localmente ma va considerato anche il suo impatto a livello sistemico, dal momento che può determinare effetti negativi sulla salute generale di chi ne soffre (Papapanou PN et al., 2018).

Numerosi studi hanno dimostrato che il biofilm dentale è il fattore eziologico principale delle malattie parodontali e carie dentali; senza la presenza di placca dentale, queste malattie non possono insorgere. Spesso, tuttavia, la presenza di biofilm non è sufficiente allo sviluppo della malattia. Ci sono individui che, pur essendo esposti a biofilm, non sviluppano le suddette patologie (Bouchard P et al., 2017). Questo perché, come accade in molte malattie croniche degenerative, anche la malattia parodontale è una condizione eterogenea sotto il punto di vista clinico, a cui concorrono più fattori di rischio e, generalmente, più è elevato il numero di questi fattori, maggiore è la severità della patologia (Anderson G, 2008; Bouchard P et al., 2017). Si possono distinguere fattori di rischio predisponenti, che hanno un'associazione non diretta con la malattia come le

condizioni ambientali e sociali di povertà, che implicano una scarsa cura dell'igiene orale, oppure a bassi livelli di istruzione, entrambi direttamente correlati alla difficoltà di accesso alle cure dentali e a una minor consapevolezza dell'importanza della prevenzione orale (Boillot A et al., 2011; Bouchard P et al., 2017). Il rischio parodontale comprende fattori di rischio generali, quali lo stile di vita, l'alimentazione, la presenza di malattie sistemiche come diabete, obesità, malattie cardiovascolari, sia fattori di rischio locali, che possono influenzare l'accumulo di biofilm orale, come la presenza di otturazioni debordanti, protesi incongrue, caratteristiche anatomiche sfavorevoli (Lang NP & Lindhe J, 2016; Bouchard P et al., 2017). Inoltre, i fattori di rischio possono essere non modificabili, pensiamo all'età, al sesso, alla genetica, all'etnia, ma possono essere anche modificabili. Questi ultimi, grazie al controllo di professionisti della salute e grazie alla costante collaborazione del paziente stesso potrebbero essere eliminati o corretti (fumo di sigaretta, dieta, adeguata igiene orale) per prevenire ed assicurare un maggior controllo della malattia che, come accennato, può causare effetti anche sistemici (Bouchard P et al., 2017).

Diversi studi hanno, infatti, dimostrato l'associazione tra parodontite e malattie sistemiche (Sanz M & Kornman K, 2013; Tonetti MS & Van Dyke TE, 2013; Tonetti MS et al., 2018). I batteri presenti nel biofilm orale possono entrare nel flusso sanguigno attraverso l'epitelio e creare una condizione di batteriemia; i mediatori dell'infiammazione presenti nelle tasche parodontali possono migrare attraverso il flusso sanguigno e indurre ulteriormente la produzione di proteine della fase acuta, come la proteina C-reattiva (CRP), il livello di infiammazione sistemica, oltre che orale. La parodontite, quindi, può influenzare l'infiammazione complessiva dell'individuo e aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, incluso il diabete di tipo II (Paraskevas S et al, 2008; Teeuw WJ et al., 2014; D'Aiuto F et al., 2005; D'Aiuto F et al., 2013; Tonetti MS et al., 2018).

I fattori prognostici, invece, indicano la severità della malattia e forniscono informazioni sulla naturale evoluzione di questa; essi sono rappresentati dalla perdita di attacco clinico, fattore prognostico per la perdita dei denti, e dal sondaggio parodontale (Bouchard P et al., 2017). Nei pazienti con parodontite, l'età rappresenta un fattore prognostico non modificabile (Reynolds MA, 2014; Bouchard P et al., 2017); anche il fumo è considerato un fattore prognostico importante, pur essendo modificabile nel

tempo. Ne consegue che la prognosi del paziente può essere stabilita al momento della diagnosi, tenendo conto dei fattori di rischio, siano essi sia modificabili che non (Bouchard P et al., 2017).

3. La relazione tra l'invecchiamento e la perdita dei denti

3.1. Cambiamenti nel cavo orale che si verificano con l'invecchiamento

E' ormai noto che con l'invecchiamento diminuisce la capacità degli individui di rispondere a fattori di stress sia endogeni che esogeni (Morgan L et al., 2001; Lamster IB et al., 2016). Ciò è dovuto ai numerosi cambiamenti, fisiologici e non, che si osservano durante il processo di declino in tutti gli organi e tessuti dell'organismo, compreso anche il cavo orale. Sebbene le patologie che affliggono il cavo orale, come la carie dentale o la parodontite, possono presentarsi in ogni momento della vita di un soggetto, la carie ha un picco di incidenza in età puberale, mentre la parodontite è una patologia che progredisce e aumenta di gravità con l'avanzare dell'età, portando alla perdita dei denti. Tuttavia, sebbene l'età sia un fattore di rischio, la malattia parodontale non può essere considerata come un esito fisiologico del processo di invecchiamento, in quanto dovuta ad un insieme di altri fattori eziologici che si verificano nel corso della vita. I problemi dentali sono cumulativi e possono nel tempo portare a ulteriori problematiche fino alla perdita del dente interessato qualora la condizione patologica non venga trattata. Rimane ad ogni modo difficile distinguere nettamente la malattia dal processo di invecchiamento (Lamster IB et al., 2016).

Degenerazione della dentizione correlata all'età. I cambiamenti fisiologici che avvengono nella dentizione durante l'invecchiamento sono dovuti principalmente all'usura dello smalto dentale; si manifestano, infatti, scheggiature e linee di frattura sulle superfici dentali, spesso anche con esposizione della dentina, tessuto più fragile rispetto allo smalto, che viene danneggiata. Così aumenta la deposizione di dentina secondaria, con conseguente riduzione della camera pulpare e dei canali. A livello clinico tutto ciò si manifesta con la comparsa di denti di colore più scuro, dato dalla combinazione tra la

deposizione di dentina secondaria, l'assottigliamento dello strato di smalto e la manifestazione di macchie estrinseche (Lamster IB et al., 2016). In alcuni studi in cui sono stati inclusi oltre 700 individui anziani e sono stati messi a confronto con soggetti più giovani, è stato dimostrato che la comparsa di questi segni di usura dello smalto è attribuibile a fattori alimentari - maggior consumo di cibi duri e acidi - al bruxismo e a problemi dell'articolazione temporomandibolare (Liu B et al., 2014; Lamster IB et al., 2016). Quindi, l'usura è una conseguenza dovuta sì al processo di invecchiamento e all'utilizzo nel tempo dell'apparato, ma risulta fortemente influenzata da fattori esogeni, come la dieta e da fattori endogeni, come il bruxismo. (Lamster IB et al., 2016).

Un altro cambiamento, che non può essere considerato fisiologico, è l'insorgenza di carie dentale, della quale sarebbe necessario prevenirne lo sviluppo soprattutto in età adulta e anziana (Lamster IB et al., 2016). Una revisione della letteratura ha individuato tre picchi d'incidenza delle carie dentali a 6, 25 e 70 anni di età. Il picco a 70 anni di età è legato per lo più all'insorgenza di carie radicolari e del cemento, non solo dalla maggiore ritenzione di biofilm sui denti, che si verifica con l'aumentare dell'età, ma soprattutto all'esposizione delle superfici radicolari a causa della perdita di tessuto parodontale (Kassebaum NJ et al., 2015; Lamster IB et al., 2016).

Degenerazione dei tessuti parodontali correlata all'età. I tessuti parodontali, con l'invecchiamento, subiscono una riduzione che si manifesta come una perdita di attacco clinico (CAL). Essendo la malattia parodontale una patologia non reversibile, in cui non si ha una *restitutio ad integrum* della quota di tessuto perso, aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età (Lamster IB et al., 2016); dati recenti hanno dimostrato che la sua prevalenza aumenta costantemente dai 30 agli 80 anni di età. Come conseguenza dell'aumento della prevalenza della parodontite, con l'avanzamento dell'età si verifica anche una diminuzione del numero dei denti (Eke PI et al., 2015; Lamster IB et al., 2016). I denti che risultano maggiormente coinvolti nella perdita di attacco clinico, sono proprio quelli che vengono persi con l'avanzare dell'età e solitamente sono i molari, quelli con numero maggiore di radici (Hirotsu T et al., 2002; Lamster IB et al., 2016). Sebbene una progressiva perdita di tessuto di supporto sia diretta conseguenza dell'invecchiamento, la malattia parodontale costituisce comunque una condizione patologica; numerosi studi hanno dimostrato che la prevalenza a livello globale di soggetti

che soffrono di parodontite severa varia dal 10,5% al 12%, con un aumento esponenziale nella fascia di età compresa tra i 20 e i 40 anni, per poi stabilizzarsi successivamente, con un rallentamento nella progressione della malattia verso la sesta o settima decade di vita dei soggetti (Eke PI et al., 2015; Lamster IB et al., 2016). Un altro studio, invece, condotto su una popolazione con accesso ai servizi di igiene orale, ha mostrato un'alta percentuale di soggetti con superfici dentali non affette da malattia parodontale dimostrando che la malattia parodontale non è da associare principalmente all'invecchiamento fisiologico (Papapanou PN et al., 1991; Lamster IB et al., 2016); inoltre, i fattori di rischio per lo sviluppo della parodontite sono gli stessi sia per gli individui anziani che per i più giovani (Darby I, 2015; Lamster IB et al., 2016). Questi fattori di rischio, però, si riscontrano maggiormente in individui anziani, che generalmente presentano, in conseguenza di una manualità compromessa, una minore efficienza nella rimozione dei depositi di biofilm nelle manovre di igiene orale domiciliare oppure diverse patologie sistemiche, tra queste diabete mellito, che favoriscono l'insorgenza della malattia parodontale. Invece, in un normale processo di invecchiamento, non si manifesta una malattia parodontale, ma si riscontra una possibile riduzione dei tessuti del parodonto - che non comporta un problema a livello funzionale - con una mobilità che viene considerata fisiologica, una profondità di sondaggio che non supera i 4 mm e un'inflammazione gengivale che può svilupparsi in alcune aree della bocca, ma non è accentuata. Le condizioni sopra descritte, che delineano le modifiche fisiologiche che si possono avere durante il processo di invecchiamento, nel momento in cui si allontanano da questi standard, vengono considerate patologiche. Per il mantenimento di una condizione fisiologica il trattamento è una procedura essenziale, volta a modificare quei fattori di rischio relativi alla salute sistemica, tenendo sotto controllo la glicemia in caso di diabete, riducendo o cessando l'abitudine al fumo, ma anche quelli relativi al mantenimento della salute orale attraverso una terapia mirata alla rimozione del biofilm e ad un miglioramento del controllo di questo con la collaborazione attiva del paziente, tramite, ad esempio, la modifica del manico dello spazzolino per pazienti con problemi di manualità (Lamster IB et al., 2016).

Degenerazione della mucosa orale con l'età. Con l'invecchiamento si verificano cambiamenti a livello della pelle, dovuti a un assottigliamento della giunzione dermo-epidermica; il derma stesso diventa più sottile e presenta una ridotta vascolarizzazione,

un minor numero di cellule e di fibre elastiche e risulta costituito da un collagene disorganizzato. Ciò comporta che la pelle degli individui più anziani è maggiormente suscettibile alla comparsa di lesioni e a un ritardo nella loro guarigione (Farage MA et al., 2013; Lamster IB et al., 2016). Alcuni studiosi hanno assimilato l'invecchiamento della pelle con quello della mucosa orale (Hill MW, 1984; Lamster IB et al., 2016); in realtà ci sono numerose differenze: la pelle, a differenza della mucosa orale, è esposta ai dannosi raggi UV della luce solare; è sottoposta all'aria, non sempre pura, e a insulti di vario tipo come tagli, abrasioni e usura progressiva; la mucosa orale, invece, risiedendo in un ambiente buio e continuamente umettato, non è esposta ai raggi ultravioletti, ma può essere comunque sottoposta a traumi derivanti dalla masticazione e dalla presenza della dentizione e può essere sottoposta a un maggiore insulto batterico, causa di un carico infettivo più rilevante. La mucosa orale, pertanto, è caratterizzata dalla presenza di un maggior numero di cellule infiammatorie, necessarie alla protezione del tessuto stesso. Esse sono adibite alla produzione di mediatori dell'infiammazione, anche presenti nella saliva che bagna la mucosa stessa (Lamster IB et al., 2016). Inoltre, durante il processo di invecchiamento, nella mucosa del cavo orale si verifica una diminuzione della presenza di fibre elastiche e un'alterazione nell'organizzazione delle fibre di collagene presenti nel connettivo, che subisce anche un ispessimento (Klein DR, 1980; Lamster IB et al., 2016). Si verifica anche una riduzione della vascolarizzazione periferica che, insieme alla minor resistenza del tessuto, porta ad un ritardo nella guarigione delle lesioni (Holm-Pedersen P & Loe H, 1971; Lamster IB et al., 2016). Uno studio che ha messo a confronto l'epitelio orale nelle diverse età, ha dimostrato che in età avanzata le cellule epiteliali presentano tipiche caratteristiche di senescenza come l'aumento di volume e morfologia appiattita (Abu Eid R et al., 2012; Lamster IB et al., 2016); tuttavia, in un altro studio sull'aspetto clinico della mucosa orale si sostiene che non si hanno cambiamenti attribuibili al processo di invecchiamento (Wolff A et al., 1991; Lamster IB et al., 2016). Ulteriori studi, svolti sugli animali, dimostrano che lo spessore della mucosa orale subisce una diminuzione con l'aumentare dell'età, mentre lo strato cheratinizzato aumenta; non si hanno, invece, cambiamenti sulla capacità proliferativa delle cellule epiteliali (Carrard VC et al., 2008; Lamster IB et al., 2016). Tutto ciò dimostra che durante l'invecchiamento non si verificano cambiamenti sostanziali che non possano essere ritenuti fisiologici; invece, in presenza di fattori di rischio, come ad esempio il fumo di sigaretta, si possono

riscontrare variazioni patologiche a livello della mucosa del cavo orale, come lesioni precancerose e cancerose (Shet RGK et al., 2013; Lamster IB et al., 2016). La mucosa orale può essere sottoposta a cambiamenti riguardanti la permeabilità della membrana delle cellule epiteliali durante l'invecchiamento (Shckorbatov YG et al., 1995; Lamster IB et al., 2016). In tal modo, fattori di rischio come l'assunzione di determinati farmaci o di sostanze tossiche penetrano nell'epitelio e nel connettivo sottostante e possono entrare in circolo (Squier CA, 1991; Lamster IB et al., 2016).

Flusso salivare e invecchiamento. I numerosi farmaci assunti o la presenza di patologie sistemiche, come il diabete mellito, possono causare una riduzione del flusso salivare. In assenza, però, dei suddetti fattori di rischio, non è stata osservata una riduzione della produzione della saliva da parte delle ghiandole salivari in soggetti anziani; per cui, la riduzione del flusso salivare non è una conseguenza fisiologica del processo di decadimento (Ship JA et al., 1995; Lamster IB et al., 2016). Una percentuale compresa tra il 25% e il 50% di individui in età avanzata lamenta spesso questa condizione di secchezza del cavo orale, chiamata xerostomia (Nagler RM, 2004; Lamster IB et al., 2016). In realtà, un terzo di essi non dimostra una riduzione del flusso salivare, per cui la sensazione di secchezza è dovuta a una componente emotiva o psichiatrica; la principale causa della xerostomia è dovuta all'assunzione di farmaci, marginalmente è conseguenza della presenza di diabete mellito o della sindrome di Sjogren (Hjertstedt J et al., 2014; Lamster IB et al., 2016).

3.2. Cambiamenti del sistema immunitario e salute del parodonto

La malattia parodontale colpisce maggiormente la popolazione adulta, nella quale il 10-15% soffre di una forma severa, ed è stata associata all'avanzare dell'età, per cui prevalenza e gravità aumentano parallelamente con l'invecchiamento (Pihlstrom BL et al., 2005; van der Velden U, 1991; Ebersole JL et al., 2016). La parodontite è il risultato di un danno che si manifesta a livello dei tessuti di supporto del dente conseguente ad un'attivazione esagerata del sistema immunitario nei confronti degli agenti patogeni presenti nelle tasche parodontali (Ebersole JL et al., 2016). E' già noto che il processo di invecchiamento comporta modifiche a livello del sistema immunitario, dove le cellule

subiscono un processo definito di “immunosenescenza” a causa del quale non riescono a far fronte agli insulti come in precedenza e sono, perciò, più sensibili all’insorgenza di infezioni e patologie (McElhaney JE et al, 2012; Michaud M et al., 2013; Weng NP, 2006; Ebersole JL et al., 2016); tutto questo comporta un aumento dello stato infiammatorio a livello sistemico (Franceschi C et al., 2000; Shaw AC et al., 2013; Ebersole JL et al., 2016). Per tali motivi, gli individui anziani hanno una maggiore suscettibilità nei confronti di malattie infettive, autoimmuni e infiammatorie, compresa la parodontite (Gomez CR et al., 2008; Hajishengallis G, 2010; Huttner EA et al., 2009; Miller RA, 1996; Ebersole JL et al., 2016).

Come già detto, il processo di invecchiamento fisiologico conduce verso la perdita di attacco clinico parodontale e di osso marginale, ma si tratta di cambiamenti che non rientrano nel patologico (Hajishengallis G, 2010; Huttner EA et al., 2009; Kornman KS, 2006; Ebersole JL et al., 2016), mentre in presenza di infiammazione dei tessuti, queste condizioni risultano esagerate e comportano la perdita della funzione normale dell’apparato di supporto del dente (Agrawal A et al., 2007; Hajishengallis G, 2010; Kornman KS, 2006; Ebersole JL et al., 2016). In gran parte dei soggetti anziani si verificano contemporaneamente sia cambiamenti fisiologici che uno stato infiammatorio cronico di basso grado (inflammaging) (Huttner EA et al., 2009; Tortorella C et al., 2006; Ebersole JL et al., 2016). E’ stato dedotto che la presenza prolungata nel tempo di agenti microbici nel parodonto contribuisce ad accentuare gli effetti dell’invecchiamento su questi tessuti (Gaffen SL & Hajishengallis G, 2008; Hajishengallis G, 2010; Ebersole JL et al., 2016). Non si verificano, in realtà, differenze nella quantità di biofilm accumulato nei giovani rispetto agli anziani; nonostante questo, sono stati dimostrati livelli di infiammazione maggiori nelle persone di età avanzata (Fransson C et al., 1996; Ebersole JL et al., 2016). A questo proposito, è stato ipotizzato che lo sviluppo dell’infiammazione che porta all’insorgenza e alla progressione della malattia parodontale sia influenzato dai cambiamenti che avvengono nel sistema immunitario durante il processo di invecchiamento (Hajishengallis G, 2010; Huttner EA et al., 2009; Ebersole JL et al., 2016); ne consegue che la riorganizzazione del sistema immunitario tipica di questo periodo della vita, provoca l’immunosenescenza e porta a una progressiva infiammazione anche nel parodonto (Ebersole JL et al., 2016).

I neutrofili, i macrofagi e le natural killer sono le cellule dell'immunità innata maggiormente coinvolte nella risposta infiammatoria dei tessuti del parodonto. I neutrofili, infatti, sono le prime cellule che arrivano nel sito di infiammazione e sono in grado di rispondere all'agente patogeno tramite tre meccanismi: la fagocitosi, il rilascio di peptidi solubili con azione antimicrobica e la generazione di trappole extracellulari, che facilitano la cattura e l'uccisione dei microrganismi (Ebersole JL et al., 2016). È stato osservato che la velocità di migrazione dei neutrofili verso il sito di infezione non subisce un rallentamento con il processo di invecchiamento (Wenisch C et al., 2000; Ebersole JL et al., 2016), tuttavia il processo chemiotattico risulta alterato (Niwa Y et al., 1989; Wenisch C et al., 2000; Ebersole JL et al., 2016). Questo comporta un rallentamento della risposta nei confronti dell'infiammazione e, quindi, un rallentamento nella sua risoluzione (Shaw AC et al., 2013; Ebersole JL et al., 2016). Inoltre, come già specificato, i neutrofili con l'invecchiamento subiscono una riduzione nella capacità di fagocitare e uccidere i patogeni fagocitati (Butcher SK et al., 2001; Fortin CF et al., 2008; Fulop T et al., 2004; Simell B et al., 2011; Tseng CW et al., 2012; Ebersole JL et al., 2016) ed è stato dimostrato, in uno studio sui topi, che la loro competenza nel formare trappole extracellulari risulta compromessa (Butcher SK et al., 2001; Tseng CW et al., 2012; Ebersole JL et al., 2016). Tali alterazioni possono provocare un'inefficienza dei neutrofili che vengono reclutati nel parodonto in risposta alla presenza del biofilm, ma un aumento del rilascio di sostanze tossiche, che sono responsabili del danno ai tessuti. Anche i macrofagi e le cellule dendritiche, che nel parodonto possono fagocitare i microrganismi e rilasciare peptidi antimicrobici solubili (Ebersole JL et al., 2016), con l'aumentare dell'età subiscono delle alterazioni funzionali (Agrawal A et al., 2007; Shaw AC et al., 2013; Zhao J et al., 2011; Ebersole JL et al., 2016) che riguardano principalmente il processo di fagocitosi, di presentazione dell'antigene e la produzione di mediatori dell'infiammazione come le citochine (Cuervo AM & Macian F, 2014; Ebersole JL et al., 2016); perciò, la fagocitosi è ridotta, mentre la produzione di citochine è aumentata e ciò determina un'eccessiva infiammazione con una risposta immunitaria protettiva inefficiente, contribuendo allo sviluppo di una infiammazione cronica (Stranks AJ et al., 2015; Ebersole JL et al., 2016). Come già affermato, anche le cellule dendritiche negli anziani hanno minore capacità di fagocitare cellule apoptotiche e presentano un'accentuata risposta infiammatoria e reattività nei confronti degli autoantigeni (Gupta

S & Agrawal A, 2013; Ebersole JL et al., 2016); ne consegue che il processo di invecchiamento riveste un ruolo importante nell'alterazione dell'equilibrio tra queste funzioni (Agrawal A et al., 2012; Ebersole JL et al., 2016). Con l'invecchiamento si verifica un aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie quali il TNF- α (Hearps AC et al., 2012; Ebersole JL et al., 2016), IL-8 (interluchina-8) e IL-6 (interluchina-6) (Qian F et al., 2012; Ebersole JL et al., 2016). Tra gli altri mediatori pro-infiammatori prodotti in soggetti con età avanzata vi sono anche i metaboliti dell'acido arachidonico, tra cui la prostaglandina E2 (PGE2) rispetto a soggetti più giovani. Come noto, questo mediatore è responsabile della distruzione parodontale (Moretto MM et al., 2008; Ebersole JL et al., 2016) in risposta a batteri patogeni come *P. gingivalis* (Gorony JJ & Weyand CM, 2005; Noguchi K & Ishikawa I, 2007; Ebersole JL et al., 2016) per cui, suoi livelli elevati, possono spiegare l'aumento dell'infiammazione che si verifica nei soggetti anziani (Moretto MM et al., 2008; Ebersole JL et al., 2016). Tra le cellule dell'immunità innata infiltrate in condizioni di malattia parodontale e che contribuiscono alla distruzione del parodonto si trovano anche le cellule natural killer (Muthukuru M, 2012; Ebersole JL et al., 2016) che producono interferone-gamma, catalizzando l'attivazione delle cellule fagocitiche. Tale osservazione deriva da studi effettuati in vitro simulando un'infezione da *P. gingivalis* o *A. actinomycetemcomitans* (Kikuchi T et al., 2004; Kikuchi T et al., 2005; Ebersole JL et al., 2016). Negli esseri umani le cellule natural killer possono essere suddivise in due popolazioni, una con attività citotossica e l'altra adibita alla produzione di citochine (Caligiuri MA, 2008; Ebersole JL et al., 2016). Nel processo di invecchiamento si osserva un calo nell'espressione delle citochine e un aumento, invece, delle cellule della popolazione citotossica (Shaw AC, 2013; Ebersole JL et al., 2016). Con riferimento, invece, alle cellule del tessuto, i fibroblasti gengivali senescenti subiscono delle alterazioni a livello funzionale nella produzione di mediatori dell'infiammazione (Ogura N et al., 1996; Ebersole JL et al., 2016). Tutte queste osservazioni dimostrano che le modifiche dovute all'avanzamento dell'età, con la conseguente ridotta capacità di queste cellule di rispondere agli agenti patogeni e promuovere la riparazione dei tessuti in seguito a un danno, possono condurre a un maggiore rischio di instaurazione della malattia parodontale; infatti, queste componenti, normalmente indispensabili per il mantenimento dell'omeostasi tra il microbiota del cavo orale e l'ospite stesso, subendo cambiamenti con l'invecchiamento, possono predisporre

alla disbiosi e, quindi, alla parodontite. Addirittura, l'invecchiamento sembra creare un microambiente a livello gengivale favorevole nei confronti di specie anaerobiche che possono colonizzare le tasche parodontali e attivare una risposta infiammatoria che si protrae nel tempo, portando alla distruzione tissutale (Ebersole JL et al., 2016).

In merito alle cellule dell'immunità adattativa, la riduzione della loro attività e del repertorio linfocitario, si ripercuote a livello parodontale con una minor produzione di immunoglobuline nel fluido crevicolare (Ebersole JL et al., 2000; Ebersole JL et al., 2016), sebbene alcune classi di IgG siano presenti in quantità elevate in individui di età avanzata che presentano malattia parodontale (Reinhardt RA et al., 1989; Ebersole JL et al., 2016). Inoltre, in condizioni di salute gengivale sono presenti anticorpi specifici per numerosissimi microrganismi presenti nel normale microbiota orale, mentre in condizioni di parodontite sono presenti anticorpi specifici per un numero minore di microrganismi (Ebersole JL et al., 2000; Ebersole JL et al., 2016). Oltre alle alterazioni riguardanti la quantità, si verificano anche problemi a livello funzionale nelle cellule dell'immunità adattativa con l'invecchiamento; i linfociti T CD4+ vergini mostrano una ridotta reattività alla stimolazione negli individui in età avanzata (Allman D & Miller JP, 2005; Swain S et al., 2005; Ebersole JL et al., 2016). Tutti questi elementi descrivono le modifiche associate all'invecchiamento nel sistema immunitario innato e adattativo e le conseguenze a cui esse conducono, ossia la presenza di un'immunità adattativa più suscettibile nei confronti di processi infiammatori cronici di basso grado che si verificano nella malattia parodontale. Gli effetti dell'invecchiamento sui linfociti producono risposte alterate ed aumentate che contribuiscono, infatti, alla progressione di questa patologia nei soggetti anziani (Ebersole JL et al., 2016).

3.3. Compromissione della funzione masticatoria negli anziani

Un invecchiamento sano presuppone che siano presenti elementi come una masticazione efficace e un adeguato apporto nutrizionale. Una corretta masticazione dipende da numerosi fattori: la regolare funzione della dentizione, dell'articolazione temporomandibolare e dei muscoli masticatori. I problemi relativi alla dentizione e la perdita dei denti stessi non possono essere considerati conseguenze fisiologiche dell'invecchiamento e, nel caso in cui si dovessero presentare, portano a una scarsa

funzione masticatoria; la funzione masticatoria è, altresì, compromessa laddove sono presenti protesi incongrue o mal funzionanti o restauri inadeguati (Singh KA & Brennan DS, 2012; Zhang Q et al., 2013; Lamster IB et al, 2016).

Bisogna tuttavia considerare un altro aspetto caratteristico dell'invecchiamento, ovvero la perdita di massa muscolare con conseguente deficit funzionale (Filippin LI et al., 2015; Walston JD, 2012; Lamster IB et al, 2016). Una limitata perdita della massa muscolare è ritenuta fisiologica durante un invecchiamento sano (Lang T et al., 2010; Lamster IB et al, 2016), ma quando questo deficit assume particolare rilevanza, a causa di una ridotta attività fisica, si assiste ad un aumento del rischio di cadute, di lesioni ed altre conseguenze traumatiche (Lamster IB et al, 2016). La perdita di massa muscolare colpisce anche i muscoli masticatori, contribuendo alla riduzione della funzione masticatoria negli anziani (Goodpaster BH et al., 2006; Lamster IB et al, 2016). Con l'invecchiamento si verifica anche un aumento del numero di colpi necessari per masticare il cibo e ridurlo a bolo alimentare, anche se l'aumento dell'età, in realtà, non è associato ad una diminuzione della capacità di ridurre il bolo alimentare affinché possa essere facilmente deglutito (Peyron MA et al., 2004; Lamster IB et al, 2016). Questa condizione, in cui è necessario un maggior numero di colpi per ridurre il bolo alimentare, dà come risultato una macinazione del cibo meno efficiente, che spesso costringe gli individui a modificare la dieta, con una riduzione del contenuto di fibre, presenti in frutta e verdura, o di proteine, contenute nella carne ed al contrario un aumento di carboidrati, presenti in pane e pasta, che richiede una minore efficienza nella masticazione (Lamster IB et al, 2016). In uno studio trasversale condotto su adulti anziani, cognitivamente sani, che vivevano in comunità ed erano stati ricoverati per problemi medici acuti, sono stati osservati problemi di salute orale associati a una riduzione della massa corporea anche se non è stata dimostrata la relazione di causa ed effetto tra le due condizioni (Solemndal K et al., 2012; Lamster IB et al, 2016). In soggetti di età tra 60 e 75 anni, in assenza di patologie, è stata osservata durante la masticazione di cibi duri una diminuzione dell'attività dei muscoli masticatori, rispetto a giovani adulti (Galo R et al., 2007; Lamster IB et al, 2016), misurata tramite elettromiografia, sia nelle posizioni di riposo che durante la contrazione (Cecilio FA et al., 2010; Lamster IB et al, 2016). In generale, dunque, l'inefficienza masticatoria nelle persone anziane è una conseguenza di problematiche a livello sistemico e fattori locali legati ad alterazioni funzionali e della dentizione. La

sarcopenia è principalmente dovuta alla presenza di una dieta squilibrata a sfavore delle proteine, spesso causata dalla mancanza di elementi dentari (Lamster IB et al, 2016). Infatti, la mancanza di denti porta ad avere una masticazione meno efficiente (Mowlana F et al., 1994; Lamster IB et al, 2016). Come già specificato, la condizione della dentizione influenza la scelta degli alimenti (Krall E et al., 1998; Sheiham A et al., 2001; Lamster IB et al, 2016); quando mancano elementi dentari cui conseguono problemi masticatori, si verifica una riduzione nell'assunzione di fibre e proteine, nonché una riduzione del valore nutrizionale dei cibi, dal momento in cui gli stessi vengono sottoposti a un'eccessiva cottura ovvero a causa della rimozione di porzioni esterne di cibi freschi (Lamster IB et al, 2016). E' stato dimostrato, invece, che un adeguato trattamento protesico può portare ad un processo di invecchiamento di successo con il vantaggio di evitare il peggioramento della funzione masticatoria (Budtz-Jorgensen E et al., 2000; Lamster IB et al, 2016), anche se ciò non comporta necessariamente una modifica nelle scelte alimentari; questo presuppone l'esigenza di avere un approccio multidisciplinare, che preveda anche la consultazione di un dietologo per il miglioramento delle abitudini nutrizionali del paziente (Lamster IB et al, 2016).

3.4. Salute orale e parodontale e l'aspettativa di vita

E' stato ampiamente dimostrato che con l'invecchiamento si ha una maggiore probabilità di avere un cattivo stato di salute orale e la presenza di patologie sistemiche croniche. E' stata ipotizzata e ampiamente indagata la tesi secondo cui la malattia parodontale e la perdita dei denti siano associate ad una crescente mortalità e alla comparsa di malattie cardiovascolari (CVD). Tale relazione è influenzata da diversi fattori. La malattia parodontale e la perdita dei denti possono condizionare la dieta dei soggetti anziani e aumentare il rischio di aterosclerosi (Qi L et al., 2020). All'interno delle tasche parodontali sono presenti batteri e fattori infiammatori, come la proteina C-reattiva o l'interleuchina-6, le quali, oltre ad essere responsabili della perdita di attacco e del riassorbimento osseo, sono anche associate ad eventi cardiovascolari (Mélanie R-G et al., 2019; Lobão Walder JM et al., 2019). In realtà, molti studi non sostengono vi sia associazione tra malattia parodontale e mortalità a causa di patologie cardiovascolari, in

quanto la presenza di fattori confondenti non controllati e definizioni diverse di parodontite non ha permesso di chiarirne l'interdipendenza (Qi L et al., 2020).

E' stato svolto uno studio retrospettivo per valutare la relazione tra parodontite e perdita dei denti e mortalità, inclusa quella per CVD. In questo studio sono stati reclutati 1385 pazienti con età maggiore di 75 anni, che si erano sottoposti ad un trattamento parodontale tra il 2010 e il 2014; oltre all'analisi del loro stato parodontale è stata valutata la condizione di salute generale, quindi le patologie del paziente, il BMI (indice di massa corporea), lo stile di vita e le abitudini relative al consumo di alcool o la dipendenza dal fumo di sigaretta, il sesso e il livello di istruzione. I risultati ottenuti, aggiustando l'analisi statistica multivariata per quei parametri confondenti, hanno dimostrato che ad un cattivo stato parodontale o un minor numero di denti si associa un maggior rischio di mortalità in soggetti di età maggiore di 75 anni; mentre non è stata trovata nessuna associazione statisticamente significativa con CVD. Ne consegue che lo stato di salute parodontale e il numero di denti non possono essere considerati fattori predittivi di mortalità per malattie cardiovascolari, a differenza degli studi precedenti che mostravano un'associazione tra la malattia parodontale, il numero di denti e la morte per CVD. Questo studio ha fornito dati statisticamente più precisi valutando soggetti al di sopra di una soglia ben precisa di età, un campione abbastanza ampio, rilevazioni cliniche precise, come la porzione di osso rimanente, calcolata rispetto alla lunghezza della radice (classificando, così, il soggetto, a seconda dello stato di salute parodontale, con parametri ben precisi) e aggiustando l'analisi per i fattori confondenti. Pertanto questi risultati suggeriscono che un miglioramento della salute orale e parodontale, con conseguente mantenimento di un maggiore numero di denti naturali, è efficace non solo per evitare deficit nutrizionali, migliorare la qualità della vita delle persone anziane e favorire lo stato di salute e di benessere generale, ma influenza significativamente anche l'aspettativa di vita e quindi favorirebbe una maggiore longevità (Qi L et al., 2020).

3.5. Correlazione tra l'età biologica e la perdita di denti

Con l'invecchiamento della popolazione aumenta la prevalenza della malattia parodontale e della perdita dei denti. Uno dei primi studi sull'evoluzione naturale della malattia parodontale, svolto nell'arco di quindici anni in una popolazione di contadini

delle piantagioni di tè nello Sri Lanka (Löe H et al., 1986), ha evidenziato che circa il 10% della popolazione va incontro a una rapida progressione della malattia, un altro 10% ha una progressione lenta, mentre la restante percentuale, che rappresenta la maggioranza della popolazione, ha una progressione moderata. Grazie a queste indagini si è compreso che ogni individuo ha una diversa suscettibilità nei confronti della malattia e una differente resistenza, ragione per cui non esiste una risposta standardizzata. La risposta del soggetto nei confronti della malattia è influenzata dalle sue caratteristiche individuali acquisite nei primi anni di vita e dagli effetti derivanti dalle esposizioni ambientali; infatti, individui di età simile, ma con caratteristiche genetiche, stili di vita e influenze ambientali differenti, presentano delle variazioni in merito alla sopravvivenza dei denti naturali. Così, secondo il concetto di età biologica, alcuni sembrano più giovani, per quanto riguarda lo stato di salute, rispetto alla loro età cronologica, mentre altri presentano numerose patologie rispetto a quanto ci si aspetterebbe per quell'età. Sono stati sviluppati metodi statistici per costruire modelli in grado di determinare l'età biologica degli individui, che si pensa sia caratterizzata dalle influenze positive e negative che si accumulano durante la vita delle persone portando a una maggiore o minore suscettibilità nei confronti di determinate patologie (Meisel P et al., 2019).

In merito alla perdita di denti, uno studio ha cercato di mettere in relazione l'età biologica, valutata tramite metodi statistici, con la perdita dei denti in un periodo di 10 anni. In questo studio sono stati inclusi in totale 2049 soggetti, 974 maschi e 1075 femmine. I biomarcatori (metabolici e della malattia parodontale) presi in esame per valutare l'età biologica sono stati analizzati all'inizio e al termine dello studio (dopo 10 anni) per valutarne il valore predittivo sulla perdita dei denti. Sono state raccolte tutte le valutazioni cliniche e parodontali in condizioni standardizzate, come i fattori legati all'obesità, le varie misurazioni di laboratorio, l'emoglobina glicosilata (HbA1c), il colesterolo totale - comprendente lipoproteine a bassa densità (LDL) e ad alta densità (HDL) -, la perdita di attacco clinico (CAL) valutata in quattro siti per dente, la pressione sanguigna sistolica e diastolica a riposo, la forza della presa della mano e la massa grassa del corpo. La perdita dei denti è stata calcolata come la differenza tra il numero di denti naturali che il soggetto presentava al basale (esclusi i terzi molari) e il numero di denti naturali presenti al follow-up. La perdita dei denti è stata valutata come una rilevazione dicotomica e sono state individuate tre categorie: nessuna perdita di denti, da 1 a 2 denti

persi e un numero >2 denti persi durante il periodo di 10 anni. Dopo aver costruito il punteggio di età biologica e averlo confrontato, le differenze tra età biologica e cronologica sono state suddivise in terzili; il primo terzile individuava i soggetti con età biologica minore rispetto alla cronologica, il secondo terzile i soggetti in cui le due età correlavano e il terzo, invece, i soggetti biologicamente più anziani rispetto alla loro età cronologica. I risultati hanno mostrato, per tutte le misurazioni effettuate, delle condizioni migliori per i soggetti più giovani della loro età cronologica, rispetto sia ai corrispondenti che ai più anziani. Questo è vero soprattutto per quanto riguarda la perdita dei denti, in cui i soggetti con età biologica maggiore rispetto all'età cronologica, siano essi uomini o donne, presentavano un più alto deficit nel numero di elementi dentari nel corso di questi 10 anni. Dai risultati ottenuti, perciò, è possibile dedurre che si hanno differenze significative, alla fine del periodo di 10 anni di osservazione, a seconda del punteggio di età biologica ottenuto in relazione all'età cronologica dell'individuo; infatti, la perdita dei denti e l'edentulia totale sono state predette sicuramente in maniera più accurata dall'età biologica attribuita che dall'età cronologica reale del soggetto. Perciò, un soggetto che ha un'età biologica inferiore rispetto alla sua età cronologica è sicuramente un soggetto che presenta un buono stato di salute e un numero maggiore di elementi dentari naturali che possono rappresentare un valido indicatore positivo di salute; al contrario un minor numero di denti, correlerà con uno stato di salute peggiore e un'età biologica maggiore rispetto a quella cronologica. Ad avvalorare questa ipotesi ci sono diversi studi scientifici che mostrano un'associazione significativa tra il numero di denti presenti e i parametri che caratterizzano la sindrome metabolica: l'emoglobina glicosilata, ad esempio, è associata alla presenza di parodontite, così come i marcatori dell'infiammazione, caratteristici della malattia parodontale, come la proteina C-reattiva e il fibrinogeno, sono correlati a patologie infiammatorie croniche sistemiche; l'ipertensione, fattore di rischio importante per le malattie cardiovascolari, è associata all'aumento dell'età e alla parodontite. Grazie a queste osservazioni è stato possibile stabilire la relazioni tra i fattori di rischio a cui era sottoposto un soggetto, il suo futuro stato parodontale e la sua probabile perdita di denti già prima che questa si possa prevedere attraverso una rilevazione clinica. Da tutto ciò ne deriva che lo stato di salute di un soggetto, che determina la sua età biologica, può influenzare la salute orale e la conseguente perdita dei denti. (Meisel P et al., 2019).

4. Conclusioni

Dalla ricerca condotta è emerso che con il passare del tempo tutti gli individui subiscono delle alterazioni a livello generale, in ogni distretto dell'organismo. Questi cambiamenti sono dovuti a diversi fattori, genetici, ambientali e casuali. E' chiaro che queste alterazioni rivestono un ruolo fondamentale nell'influenzare la salute del cavo orale; sappiamo, infatti, che la malattia parodontale subisce un incremento, sia per quanto riguarda la sua estensione che la severità, in una percentuale molto ampia della popolazione (Ebersole JL et al., 2016).

Tra le più importanti alterazioni che influenzano la prevalenza della parodontite c'è quella della funzione del sistema immunitario, sia nella sua componente innata che adattativa. L'infiammazione cronica derivante dalla malattia parodontale negli individui anziani, infatti, è una conseguenza della ridotta capacità del sistema immunitario di far fronte agli agenti patogeni, permettendo, così, la distruzione dei tessuti. La perdita di elasticità, di tono muscolare e la degenerazione dei tessuti duri e molli sono tutte alterazioni che si riversano all'interno del cavo orale come conseguenza dell'usura progressiva nel tempo. Da tali considerazioni, è possibile dedurre che durante il processo di invecchiamento sicuramente si verificano dei cambiamenti all'interno del cavo orale, che possono essere ritenuti fisiologici entro certi standard senza portare a conseguenze invalidanti per il soggetto. Nel momento in cui le alterazioni che affliggono l'individuo non possono più essere considerate quelle di un normale invecchiamento, esse vanno a costituire dei fattori di rischio per patologie anche a livello del cavo orale. E' stato, infatti, dimostrato che la malattia parodontale, che determina la perdita dei denti, non può essere ritenuta un'alterazione fisiologica del meccanismo di invecchiamento, ma essa si presenta nel momento in cui il soggetto mostra un decadimento precoce, con un'età biologica maggiore rispetto alla sua reale età cronologica (Lamster IB et al., 2016). Sarebbe opportuno, quindi, intercettare e comprendere i meccanismi responsabili dell'invecchiamento, in modo da poter prevenire le condizioni patologiche legate proprio a questo processo attraverso il controllo dei fattori di rischio modificabili e fare, quindi, in modo che venga mantenuta anche una buona salute orale.

E' stato dimostrato, inoltre, che anche il cattivo stato parodontale e del cavo orale in generale, con la conseguente perdita di elementi dentari naturali, è un fattore di rischio

per un invecchiamento più rapido e una longevità ridotta. Infatti, il numero di denti può influenzare la longevità e l'aspettativa di vita di un individuo perché rispecchia la somma dei fattori di rischio che il soggetto accumula nel corso della vita, che riguardano lo stato sociale, emotivo, economico e, soprattutto, di salute dell'individuo stesso. Lo stato di salute orale è direttamente collegato alla salute sistemica dell'individuo, alla presenza di patologie croniche, alla componente genetica, alla conseguente qualità dello stato nutrizionale e allo stile di vita. Da ciò è possibile dedurre che il mantenimento del maggior numero di denti possibile è predittivo di una maggiore durata della vita.

A questo proposito, l'igienista dentale, essendo la figura professionale che si occupa della salute orale del paziente, dovrebbe sensibilizzare i pazienti ad un maggior controllo dei fattori di rischio modificabili associati ad un invecchiamento precoce, non solo per ridurre le problematiche a livello parodontale con conseguente perdita di denti, ma anche quelle sistemiche legate ad una minore aspettativa di vita. Tra i principali e più comuni fattori modificabili possiamo annoverare il fumo di sigaretta e la dieta, entrambi fattori di rischio associati a patologie sistemiche e orali: l'igienista dovrebbe rendere il paziente consapevole del danno che essi inducono avviando un percorso di counselling e integrando le sue competenze con quelle di altri operatori sanitari come dietisti per un controllo della dieta sana, ricca di fibre e proteine, a discapito di cibi ricchi di carboidrati.

Ovviamente per prevenire la perdita dei denti e, di conseguenza, un precoce invecchiamento con il rischio di un'aspettativa di vita ridotta, il professionista dentale deve mettere in gioco tutti i mezzi in suo possesso. L'arma principale nei confronti delle patologie orali causate dal biofilm è proprio una corretta igiene. A questo proposito, l'igienista dentale si occupa di educare il paziente ad un'igiene orale adeguata, insegnando la corretta tecnica di spazzolamento, adeguata per il soggetto stesso e consigliando l'utilizzo degli strumenti maggiormente appropriati. Inoltre, fondamentale è far capire al paziente l'importanza del suo ruolo nell'igiene domiciliare, ma anche dei richiami di debridement professionale. Infatti, il professionista, in base ai fattori di rischio a cui è sottoposto il paziente, dovrebbe scandire un timing per i richiami da rispettare per garantire la salute orale del paziente e tenerlo sotto controllo.

Il professionista della salute orale dovrebbe valutare lo stato della bocca di un adulto anziano sotto l'aspetto della funzionalità e della presenza di malattie e garantire un trattamento che sia ponderato sulle esigenze del paziente e sulle sue necessità. Lo

sviluppo di un piano di prevenzione individuale e personalizzato è fondamentale per prevenire la perdita dei denti del soggetto e favorire una maggiore aspettativa di vita.

Nel fare questo, è importante che si avvalga della collaborazione con altri professionisti della salute, in modo da avere un approccio multidisciplinare nei confronti del paziente, dal momento che la salute orale è influenzata dalla salute sistemica e viceversa e che una buona salute orale è parte di un invecchiamento di successo.

Bibliografia

- Abu Eid R, Sawair F, Landini G, Saku T. Age and the architecture of oral mucosa. *Age (Dordr)* 2012; 34: 651–658.
- Agrawal A, Agrawal S, Cao JN, Su H, Osann K, Gupta S. Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway. *J Immunol* 2007; 178: 6912–6922.
- Agrawal A, Sridharan A, Prakash S, Agrawal H. Dendritic cells and aging: consequences for autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 73–80.
- Allman D, Miller JP. The aging of early B-cell precursors. *Immunol Rev* 2005; 205: 18–29.
- Anderson G. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008. 372. 1107-19. 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
- Barzilai N, Bartke A. Biological approaches to mechanistically understand the healthy life span extension achieved by calorie restriction and modulation of hormones. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 187–191.
- Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol*. 2018 May;105:10-18. doi: 10.1016/j.exger.2017.12.015. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275161; PMCID: PMC5909704.
- Bektas A, Zhang Y, Wood WH, 3rd, Becker KG, Madara K, Ferrucci L, Sen R. Age-associated alterations in inducible gene transcription in human CD4+ T lymphocytes. *Aging*. 2013;5:18–36.
- Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Rangé H, Czernichow S, Bouchard P. Education as a predictor of chronic periodontitis: a systematic review with meta-analysis population-based studies. *PLoS One*. 2011;6(7):e21508. doi: 10.1371/journal.pone.0021508. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21814546; PMCID: PMC3140980.

- Bouchard P, Carra MC, Boillot A, Mora F, Rangé H. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *J Clin Periodontol*. 2017 Feb;44(2):125-131. doi: 10.1111/jcpe.12650. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27862138.
- Brenchley JM, Karandikar NJ, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Crotty LE, Casazza JP, et al. Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8+ T cells. *Blood*. 2003;101:2711–2720.
- Briceno O, Lissina A, Wanke K, Afonso G, von Braun A, Ragon K, Miquel T, et al. Reduced naive CD8(+) T-cell priming efficacy in elderly adults. *Aging Cell*. 2016;15:14–21.
- Brunet A, Berger SL. Epigenetics of aging and aging-related disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(Suppl 1): S17–S20.
- Budtz-Jorgensen E, Chung JP, Mojon P. Successful aging– the case for prosthetic therapy. *J Public Health Dent* 2000; 60: 308–312.
- Butcher S, Chahel H, Lord JM. Review article: ageing and the neutrophil: no appetite for killing? *Immunology* 2000; 100: 411–416.
- Butcher SK, Chahal H, Nayak L, Sinclair A, Henriquez NV, Sapey E, O’Mahony D, Lord JM. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 881–886.
- Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood* 2008; 112: 461–469.
- Carrard VC, Pires AS, Badauy CM, Rados PV, Lauxen IS, Sant’Ana Filho M. Effects of aging on mouse tongue epithelium focusing on cell proliferation rate and morphological aspects. *Bull Tokyo Dent Coll* 2008; 49: 199–205.
- Cecilio FA, Regalo SC, Palinkas M, Issa JP, Siessere S, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Semprini M. Ageing and surface emg activity patterns of masticatory muscles. *J Oral Rehabil* 2010; 37: 248–255.
- Chang AY, Skirbekk VF, Tyrovolas S, Kassebaum NJ, Dieleman JL. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health* 2019;4(3):e159-e67.

Colloca G, Di Capua B, Bellieni A, Fusco D, Ciciarello F, Tagliaferri L, Valentini V, Balducci L. Biological and Functional Biomarkers of Aging: Definition, Characteristics, and How They Can Impact Everyday Cancer Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2020 Aug 22;22(11):115. doi: 10.1007/s11912-020-00977-w. PMID: 32827112; PMCID: PMC7442549.

Crimmins EM, Hayward MD, Saito Y. Differentials in active life expectancy in the older population of the United States. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1996;51:S111–S120

Crimmins EM, Saito Y. Trends in healthy life expectancy in the United States, 1970–1990: gender, racial, and educational differences. *Soc Sci Med.* 2001;52:1629–1641

Cuervo AM, Macian F. Autophagy and the immune function in aging. *Curr Opin Immunol* 2014; 29: 97–104.

D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.* 2005;84:269–273.

D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Periodontol.* 2013;84:S85-S105.

Darby I. Periodontal considerations in older individuals. *Aust Dent J* 2015: 60(Suppl 1): 14–19.

Ebersole JL, Dawson DR 3rd, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, Gonzalez OA. Periodontal disease immunology: ‘double indemnity’ in protecting the host. *Periodontol* 2000 2000: 62: 163–202.

Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, Dawson D 3rd, Morford LA, Huja PE, Hartsfield JK Jr, Huja SS, Pandruvada S, Wallet SM. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2016 Oct;72(1):54-75. doi: 10.1111/prd.12135. PMID: 27501491.

Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009–2012. *J Periodontol* 2015: 86: 611–622.

- Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of the aging skin. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013; 2: 5–10.
- Ferrucci L, Baroni M, Ranchelli A, Lauretani F, Maggio M, Mecocci P, Ruggiero C. Interaction between bone and muscle in older persons with mobility limitations. *Curr Pharm Des.* 2014;20:3178–3197.
- Ferrucci L, Hesdorffer C, Bandinelli S, Simonsick EM. Frailty as a Nexus Between the Biology of Aging, Environmental Conditions and Clinical Geriatrics. *Public Health Reviews.* 2010;32:475–488.
- Filippin LI, Teixeira VN, da Silva MP, Miraglia F, da Silva FS. Sarcopenia: a predictor of mortality and the need for early diagnosis and intervention. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27: 249–254.
- Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *Jama.* 1993;269:483–487.
- Fortin CF, McDonald PP, Lesur O, Fulop T Jr. Aging and neutrophils: there is still much to do. *Rejuvenation Res* 2008; 11: 873–882.
- Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244–254.
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(Suppl 1): S4–S9.
- Fransson C, Berglundh T, Lindhe J. The effect of age on the development of gingivitis. Clinical, microbiological and histological findings. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 379–385.
- Frasca D, Blomberg BB. Aging, cytomegalovirus (CMV) and influenza vaccine responses. *Hum Vaccin Immunother.* 2015

- Fulop T, Larbi A, Douziech N, Fortin C, Guerard KP, Lesur O, Khalil A, Dupuis G. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell* 2004; 3: 217–226.
- Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/ Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res* 2008; 87: 817–828.
- Galo R, Vitti M, Mattos Mda G, Regalo SC. Masticatory muscular activation in elderly individuals during chewing. *Gerodontology* 2007; 24: 244–248.
- Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol* 2008; 43: 718–728.
- Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonsick EM, Tylavsky FA, Visser M, Newman AB. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1059–1064.
- Goronzy JJ, Weyand CM. T cell development and receptor diversity during aging. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 468–475.
- Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007;211:144–56.
- Gupta S, Agrawal A. Inflammation & autoimmunity in human ageing: dendritic cells take a center stage. *Indian J Med Res* 2013; 138: 711–716.
- Hajishengallis G. Too old to fight? Aging and its toll on innate immunity. *Mol Oral Microbiol* 2010; 25: 25–37.
- Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 3;75(8):919-930. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.062. PMID: 32130928.
- Hearps AC, Martin GE, Angelovich TA, Cheng WJ, Maisa A, Landay AL, Jaworowski A, Crowe SM. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function. *Aging Cell* 2012; 11: 867–875.

- Hill MW. The influence of aging on skin and oral mucosa. *Gerodontology* 1984; 3: 35–44.
- Hirotoomi T, Yoshihara A, Yano M, Ando Y, Miyazaki H. Longitudinal study on periodontal conditions in healthy elderly people in Japan. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 409–417.
- Hjertstedt J, Barnes SL, Sjostedt JM. Investigating the impact of a community-based geriatric dentistry rotation on oral health literacy and oral hygiene of older adults. *Gerodontology* 2014; 31: 296–307.
- Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:1475–1485.
- Holm-Pedersen P, Loe H. Wound healing in the gingiva of young and old individuals. *Scand J Dent Res* 1971; 79: 40– 53.
- Huttner EA, Machado DC, de Oliveira RB, Antunes AG, Hebling E. Effects of human aging on periodontal tissues. *Spec Care Dentist* 2009; 29: 149–155.
- Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine*. 2017 Jul;21:29-36. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28396265; PMCID: PMC5514388..
- Kanasi E, Ayilavarapu S, Jones J. The aging population: demographics and the biology of aging. *Periodontol* 2000. 2016 Oct;72(1):13-8. doi: 10.1111/prd.12126. PMID: 27501488.
- Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res* 2015; 94: 650–658.
- Kassebaum NJ, Bernabe 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: 1045–1053.
- Kikuchi T, Hahn CL, Tanaka S, Barbour SE, Schenkein HA, Tew JG. Dendritic cells stimulated with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* elicit rapid gamma interferon responses by natural killer cells. *Infect Immun* 2004; 72: 5089–5096.

- Kikuchi T, Willis DL, Liu M, Purkall DB, Sukumar S, Barbour SE, Schenkein HA, Tew JG. Dendritic-NK cell interactions in *P. gingivalis*-specific responses. *J Dent Res* 2005; 84: 858–862.
- Klein DR. Oral soft tissue changes in geriatric patients. *Bull N Y Acad Med* 1980; 56: 721–727.
- Kornman KS. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 475S–483.
- Krall E, Hayes C, Garcia R. How dentition status and masticatory function affect nutrient intake. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 1261–1269.
- Kunin AA, Evdokimova AY, Moiseeva NS. Age-related differences of tooth enamel morphochemistry in health and dental caries. *EPMA J* 2015; 6: 3.
- Lamster IB, Asadourian L, Del Carmen T, Friedman PK. The aging mouth: differentiating normal aging from disease. *Periodontol* 2000. 2016 Oct;72(1):96-107. doi: 10.1111/prd.12131. PMID: 27501493.
- Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Del Fabbro M. *Parodontologia clinica e implantologia orale*. Milano. Edi.Ermes srl, 2016, sesta edizione. 1439. ISBN 9788870515282
- Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010; 21: 543–559.
- Li G, Yu M, Lee WW, Tsang M, Krishnan E, Weyand CM, Goronzy JJ. Decline in miR-181a expression with age impairs T cell receptor sensitivity by increasing DUSP6 activity. *Nat Med*. 2012;18:1518–1524.
- Lin H, Joehanes R, Pilling LC, Dupuis J, Lunetta KL, Ying SX, Benjamin EJ, Hernandez D, Singleton A, Melzer D, et al. Whole blood gene expression and interleukin-6 levels. *Genomics*. 2014;104:490–495.
- Lindborg CM, Propert KJ, Pignolo RJ. Conservation of longevity genes among mammals. *Mech Ageing Dev* 2015; 146–148: 23–27

- Liu B, Zhang M, Chen Y, Yao Y. Tooth wear in aging people: an investigation of the prevalence and the influential factors of incisal/occlusal tooth wear in northwest China. *BMC Oral Health* 2014; 14: 65.
- Lobão Walder JM, Carvalho Rosana CC, Leite Sandra AM et al. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after non-surgical periodontal therapy. *An Acad Bras Cienc.* 2019. 91:e20170652.
- Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. 1986. Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 13(5):431–445.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153: 1194–1217.
- Lowsky DJ, Olshansky S.J., Bhattacharya J., Goldman D.P. Heterogeneity in healthy aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014;69:640–649.
- Lubetkin EI, Jia H, Franks P, Gold MR. Relationship among sociodemographic factors, clinical conditions, and health-related quality of life: examining the EQ-5D in the U.S. general population. *Qual Life Res.* 2005;14:2187–2196
- Mabbott NA, Kobayashi A, Sehgal A, Bradford BM, Pattison M, Donaldson DS. Aging and the mucosal immune system in the intestine. *Biogerontology* 2015; 16: 133–145.
- Man AL, Gicheva N, Nicoletti C. The impact of ageing on the intestinal epithelial barrier and immune system. *Cell Immunol* 2014; 289: 112–118.
- McElhaney JE, Zhou X, Talbot HK, Soethout E, Bleackley RC, Granville DJ, Pawelec G. The unmet need in the elderly: how immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine* 2012; 30: 2060– 2067.
- Meisel P, Pink C, Nauck M, Völzke H, Kocher T. Construction of a Biological Age Score to Predict Tooth Loss over 10 Years. *J Dent Res.* 2019 Sep;98(10):1096-1102. doi: 10.1177/0022034519861037. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31256728.

- Mélanie R-G, Vincent B-B, Pierre M et al. Infiximab induced a dissociated response of severe periodontal biomarkers in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Med*. 2019. 8:E751.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 877–882.
- Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 1996; 273: 70–74.
- Moretto MM, Lawlor EM, Khan IA. Aging mice exhibit a functional defect in mucosal dendritic cell response against an intracellular pathogen. *J Immunol* 2008; 181: 7977–7984.
- Morgan L, Kunkel S, Alessio H. *Aging: the social context*. Los Angeles, CA: Pine Forge Press, 2001.
- Mowlana F, Heath MR, van der Bilt A, van der Glas HW. Assessment of chewing efficiency: a comparison of particle size distribution determined using optical scanning and sieving of almonds. *J Oral Rehabil* 1994; 21: 545–551.
- Muthukuru M. Technical advance: decreased helper T cells and increased natural killer cells in chronic periodontitis analyzed by a novel method for isolating resident lymphocytes. *J Leukoc Biol* 2012; 92: 683–692.
- Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology* 2004; 5: 223–233.
- Nasi M, Troiano L, Lugli E, Pinti M, Ferraresi R, Monterastelli E, Mussi C, et al. Thymic output and functionality of the IL-7/IL-7 receptor system in centenarians: implications for the neolymphogenesis at the extreme limit of human life. *Aging Cell*. 2006;5:167–175.
- Neugarten BL, Neugarten DA. The changing meanings of age. *Psychology Today*. 1987;21:29
- Niwa Y, Kasama T, Miyachi Y, Kanoh T. Neutrophil chemotaxis, phagocytosis and parameters of reactive oxygen species in human aging: cross-sectional and longitudinal studies. *Life Sci* 1989; 44: 1655–166.

- Noguchi K, Ishikawa I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; 43: 85–101.
- O'Connor JE, Herrera G, Martinez-Romero A, de Oyanguren FS, Diaz L, Gomes A, Balaguer S, Callaghan RC. Systems Biology and immune aging. *Immunol Lett* 2014; 162: 334–345.
- Ogura N, Matsuda U, Tanaka F, Shibata Y, Takiguchi H, Abiko Y. In vitro senescence enhances IL-6 production in human gingival fibroblasts induced by lipopolysaccharide from *Campylobacter rectus*. *Mech Ageing Dev* 1996; 87: 47–59.
- Papagno L, Spina CA, Marchant A, Salio M, Rufer N, Little S, Dong T, et al. Immune Activation and CD8(+) T-Cell Differentiation towards Senescence in HIV-1 Infection. *PLoS Biol.* 2004;2:E20.
- Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD, Eneroth L. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 611–615.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951.
- Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35:277–290.
- Peters MJ, Joehanes R, Pilling LC, Schurmann C, Conneely KN, Powell J, Reinmaa E, Sutphin GL, Zhernakova A, Schramm K, et al. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood. *Nat Commun.* 2015;6:8570.
- Peyron MA, Blanc O, Lund JP, Woda A. Influence of age on adaptability of human mastication. *J Neurophysiol* 2004; 92: 773–779.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366: 1809–1820.

- Pilling LC, Joehanes R, Melzer D, Harries LW, Henley W, Dupuis J, Lin H, Mitchell M, Hernandez D, Ying SX, et al. Gene expression markers of age-related inflammation in two human cohorts. *Exp Gerontol*. 2015;70:37–45.
- Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fülöp T, Sauce D, Larbi A, Weinberger B, Cossarizza A. Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol*. 2016 Oct;46(10):2286-2301. doi: 10.1002/eji.201546178. PMID: 27595500; PMCID: PMC5156481.
- Qi L, Qian Y, Zhu F, Cao N, Lu H, Zhang L. Association between periodontal disease and tooth loss and mortality in an elderly Chinese population. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Nov;32(11):2375-2382. doi: 10.1007/s40520-019-01446-6. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020486.
- Qian F, Wang X, Zhang L, Chen S, Piecychna M, Allore H, Bockenstedt L, Malawista S, Bucala R, Shaw AC, Fikrig E, Montgomery RR. Age-associated elevation in TLR5 leads to increased inflammatory responses in the elderly. *Aging Cell* 2012; 11: 104–110.
- Reinhardt RA, McDonald TL, Bolton RW, DuBois LM, Kaldahl WB. IgG subclasses in gingival crevicular fluid from active versus stable periodontal sites. *J Periodontol* 1989; 60: 44–50.
- Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol* 2000. 2014 Feb;64(1):7-19. doi: 10.1111/prd.12047. PMID: 24320953.
- Rook GA. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the ‘hygiene’ or ‘old friends’ hypothesis. *Clinical and experimental immunology*. 2010;160:70–79.
- Sanz M, Kornman K, working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl.):S164–169.
- Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 875–887.

Shckorbatov YG, Shakhbazov VG, Bogoslavsky AM, Rudenko AO. On age-related changes of cell membrane permeability in human buccal epithelium cells. *Mech Ageing Dev* 1995; 83: 87–90.

Sheiham A, Steele JG, Marcenes W, Lowe C, Finch S, Bates CJ, Prentice A, Walls AW. The relationship among dental status, nutrient intake, and nutritional status in older people. *J Dent Res* 2001; 80: 408–413.

Shet RGK, Shetty SR, Kalavathi M, Kumar MN, Yadav RD, Soumya S. A study to evaluate the frequency and association of various mucosal conditions among geriatric patients. *J Contemp Dent Pract* 2013; 14: 904–910.

Ship JA, Nolan NE, Puckett SA. Longitudinal analysis of parotid and submandibular salivary flow rates in healthy, different-aged adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M285–M289.

Simell B, Vuorela A, Ekstrom N, Palmu A, Reunanen A, Meri S, Kayhty H, Vakevainen M. Aging reduces the functionality of anti-pneumococcal antibodies and the killing of *Streptococcus pneumoniae* by neutrophil phagocytosis. *Vaccine* 2011; 29: 1929–1934.

Singh KA, Brennan DS. Chewing disability in older adults attributable to tooth loss and other oral conditions. *Gerodontology* 2012; 29: 106–110.

Slyskova J, Lorenzo Y, Karlsen A, Carlsen MH, Novosadova V, Blomhoff R, Vodicka P, Collins AR. Both genetic and dietary factors underlie individual differences in DNA damage levels and DNA repair capacity. *DNA Repair (Amst)* 2014;16:66–73.

Solemdal K, Sandvik L, Moinichen-Berstad C, Skog K, Willumsen T, Mowe M. Association between oral health and body cell mass in hospitalised elderly. *Gerodontology* 2012; 29: e1038–e1044.

Squier CA. The permeability of oral mucosa. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2: 13–32.

Stranks AJ, Hansen AL, Panse I, Mortensen M, Ferguson DJ, Puleston DJ, Shenderov K, Watson AS, Veldhoen M, Phadwal K, Cerundolo V, Simon AK. Autophagy Controls Acquisition of Aging Features in Macrophages. *J Innate Immun* 2015; 7: 375–391.

- Swain S, Clise-Dwyer K, Haynes L. Homeostasis and the age-associated defect of CD4 T cells. *Semin Immunol* 2005; 17: 370–377.
- Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta analysis. *J Clin Periodontol*. 2014;41:70–79.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006. Erratum in: *J Periodontol*. 2018 Dec;89(12):1475. PMID: 29926952.
- Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl.):S24–29.
- Tortorella C, Simone O, Piazzolla G, Stella I, Cappiello V, Antonaci S. Role of phosphoinositide 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways in granulocyte macrophage-colony-stimulating factor failure to delay fas-induced neutrophil apoptosis in elderly humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1111–1118.
- Tseng CW, Kyme PA, Arruda A, Ramanujan VK, Tawackoli W, Liu GY. Innate immune dysfunctions in aged mice facilitate the systemic dissemination of methicillin-resistant *S. aureus*. *PLoS ONE* 2012; 7: e41454
- van der Velden U. The onset age of periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 380–383.
- Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 623–627.
- Weng NP. Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? *Immunity* 2006; 24: 495–499.
- Wenisch C, Patruta S, Daxbock F, Krause R, Horl W. Effect of age on human neutrophil function. *J Leukoc Biol* 2000; 67: 40–45.

Wolff A, Ship JA, Tylanda CA, Fox PC, Baum BJ. Oral mucosal appearance is unchanged in healthy, different-aged persons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 569–572.

Zhang Q, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NH. Chewing ability in an urban and rural population over 40 years in Shandong Province, China. *Clin Oral Investig* 2013; 17: 1425–1435.

Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Age-related increases in PGD(2) expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 4921–4930.