

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Gabriela González¹, Nora María Viviana Rivas-Torres¹

¹Carrera de Odontología (Asunción), Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad del Norte, Paraguay

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia, ésta es una patología neurodegenerativa crónica e irreversible. Se ha establecido en estudios previos una relación entre la enfermedad de Alzheimer y las inflamaciones crónicas, pudiendo ser una de ellas la enfermedad periodontal, una inflamación crónica que afecta las encías y el hueso alveolar. El objetivo de esta revisión es determinar una relación causal entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer. Se realizó una revisión sistemática en la que se evaluaron artículos de revisión y ensayos clínicos obtenidos de las bases de datos MEDLINE/PUBMED y Cochrane, que cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados indican que la periodontitis puede ser un factor que empeore el estado cognitivo o que pueda predisponer la aparición temprana de la enfermedad en pacientes susceptibles, sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar una relación causal.

Palabras claves: Enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer, periodontitis, demencia.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia, and it is a chronic, irreversible neurodegenerative disease. A relationship between Alzheimer's disease and chronic inflammation has been established in previous studies, and periodontal disease could be one of them since it is a chronic inflammation of the gums and alveolar bone. The purpose of this review is to establish a causal link between periodontitis and Alzheimer's disease. Through a systematic review, reviews, and clinical essays, obtained from MEDLINE/PUBMED and Cochrane database, that followed inclusion criteria, were analyzed. Results demonstrate that periodontal disease might worsen cognitive state or anticipate the onset of Alzheimer's disease in susceptible patients. Nevertheless, more research is necessary to establish a causal link.

Keywords: Periodontal disease, Alzheimer's disease, periodontitis, dementia

INTRODUCCIÓN

La demencia se define como la reducción de las capacidades intelectuales en comparación con las aptitudes previas, que resulta en una limitación funcional para realizar actividades diarias, a pesar de que el grado de conciencia se encuentre intacto. La enfermedad de Alzheimer, la causa más común de demencia es una patología neurodegenerativa crónica e irreversible. Es de difícil diagnóstico debido a que existen diferentes criterios, siendo el análisis post-mortem la única manera de realizar un diagnóstico definitivo (1).

El Alzheimer se asocia a atrofia y muerte neuronal específica particularmente en la región hipocampal del cerebro. Las investigaciones realizadas demuestran que existen dos categorías clínicas de la enfermedad: Alzheimer de inicio temprano (antes de los 65 años) o familiar, que representa el 2% de los casos, y Alzheimer de inicio tardío o esporádico, que constituye el 98% de los casos; esta presentación puede deberse a factores genéticos de los cuales el más conocido es el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE4), que requiere factores ambientales para la expresión de la enfermedad (2).

En la enfermedad de Alzheimer el cerebro presenta unas características particulares, encontrándose reducido de tamaño. También existe una disminución en el consumo de glucosa, lo que significa que hay actividad neuronal disminuida. Por otro lado, se encuentran placas seniles y ovillos neurofibrilares que contienen acúmulos de péptidos de amiloide β (AB), así como proteína tau hiperfosforilada, lo que actuará negativamente en el desarrollo de la enfermedad (3).

Se podría decir que esta patología se clasifica en el grupo de patologías de plegamiento proteico anormal. La formación de placas de péptido β amiloide extracelular, y ovillos neurofibrilares intraneuronales de proteína tau hiperfosforilada, lleva a la pérdida gradual de sinapsis neuronales, culminando en degeneración neuronal con disminución de los neurotransmisores esenciales (3).

El amiloide $\beta\beta$ deriva de la proteína precursora de amiloide (APP) expresada por varios tejidos y órganos del cuerpo humano, incluyendo el cerebro. Esta APP puede ser procesada por una vía ameloidogénica o no ameloidogénica dando lugar a resultados muy diferentes. Cuando se procesa de forma no ameloidogénica, la metaloenzima $\alpha\alpha$ -secretasa separa la APP entre los aminoácidos, liberando un fragmento soluble denominado sAPP $\alpha\alpha$. El dominio transmembrana es recortado a su vez por la $\gamma\gamma$ -secretasa dando lugar a péptidos AB (17-40) o AB (17-42). Sin embargo, en la vía ameloidogénica, el primer corte es realizado por la metaloenzima

β -secretasa que genera el fragmento soluble sAPP β . El segundo fragmento es cortado también por la γ -secretasa, generando péptidos ameloideogénicos AB (1-40) o AB (1-42). Ambos péptidos son propensos a la agregación, y tienden a formar oligómeros y fibrillas (3).

Estos péptidos ameloideogénicos son productos preteolíticos normales. Por lo tanto, existen mecanismos de desecho, ya sea por proteólisis o eliminación por transporte a través de la barrera hematoencefálica, que deben estar equilibrados con la producción de estos. Cuando hay una descompensación entre producción y eliminación se produce la acumulación de AB en el cerebro, produciendo neurotoxicidad, ya que el amiloide β presenta un dominio hidrofóbico que lo hace propenso a adherirse a otras moléculas de AB y a otros lípidos, iones de cobre o cinc, proteínas y proteoglicanos. También se une a receptores de glutamato (que participa en la síntesis de proteínas), receptores de la familia de factores de necrosis tumoral, así como receptores de las células gliales (4).

La proteína tau es miembro de la familia de proteínas asociadas a microtúbulos, provee integridad estructural y estabilidad a los microtúbulos (3). Puede regular el transporte axonal, es soluble, y muestra una alta tendencia al ensamblaje en condiciones fisiológicas. En condiciones patológicas tiende a fosforilarse anormalmente, disociándose de los microtúbulos y formando fibras insolubles. En esta forma se vuelve resistente a la proteólisis, provocando una acumulación y toxicidad en la neurona. La sobrecarga de AB provoca la hiperfosforilación y esto reduce el transporte de nutrientes en la neurona (4). Una vez producidos estos cambios patológicos, las células gliales (microglía) son activadas, y estas células alteran su morfología y secretan antígenos celulares, lo que a su vez resulta en una expresión descontrolada de factores proinflamatorios volviendo a producir estos factores la neurodegeneración. Citocinas tales como el factor de necrosis tumoral $\alpha\alpha$ (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6 y la proteína C-reactiva (PCR), pueden actuar por vía paracrina y/o autocrina para estimular la producción de AB42, tau hiperfosforilada y más moléculas

proinflamatorias (5). Por lo tanto, se podría decir que se establece un círculo vicioso en el cual los mediadores inflamatorios establecen una doble función, activan las vías que llevan a la neurodegeneración y, además, la perpetúan (6).

La enfermedad periodontal es un grupo heterogéneo de patologías que afectan las estructuras de soporte del diente. En ella, el equilibrio entre las bacterias y la respuesta del huésped se encuentra alterado, resultando en una respuesta inflamatoria caracterizada por una alta producción de IL-1, IL-6, IL-7, y TNF- α , y un descenso de los niveles de moléculas antiinflamatorias IL-10. Estas moléculas amplifican la respuesta inflamatoria (7). A su vez, el organismo reacciona de manera sistémica produciendo proteína C-reactiva (PCR) y citocinas. La PCR es una proteína de respuesta de la fase aguda que aumenta hasta 1000 veces en las enfermedades inflamatorias agudas, aunque también aumenta en ciertas enfermedades crónicas. En la periodontitis, particularmente en la forma severa, incrementa hasta 3mg/L (7).

Los patógenos periodontales y sus toxinas, como enzimas citolíticas y lipopolisacáridos, pueden pasar al torrente sanguíneo a través de úlceras de la bolsa periodontal, y colonizar otras partes del organismo (8). Considerando que la enfermedad periodontal comprende un grupo de alteraciones que causan inflamación, puede contribuir a exacerbar la enfermedad de Alzheimer, una vez que los patógenos periodontales y sus productos pasan a la circulación, atraviesan la barrera hematoencefálica y llegan al cerebro (6).

Una vez en el cerebro, puede afectar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer a través del efecto directo de los patógenos. También debido a la respuesta inflamatoria del organismo ante estos microorganismos, y debido a los cambios vasculares que provocan trombos y agregación plaquetaria, ya que las plaquetas son la principal fuente de APP y la agregación plaquetaria asociada a la patología cerebrovascular favorece la formación de péptidos β amiloide (9). Por lo tanto, podríamos decir que las infecciones

periodontales pueden dar lugar a productos patogénicos dañinos que llevan a una respuesta inflamatoria por parte del huésped. La presencia de inflamación sistémica puede contribuir a la exacerbación de las patologías cerebrales existentes (9).

MATERIAL Y MÉTODO

El objetivo de esta revisión es determinar una relación causal entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer. Se realizó una evaluación de revisiones sistemáticas y estudios científicos. Se llevó a cabo una búsqueda artículos científicos en las bases de datos Cochrane y Medline, mediante las siguientes ecuaciones de búsqueda: "Periodontal disease" AND "Alzheimer's disease" y "Periodontitis" AND "Alzheimer's disease". Se aplicó como criterio de inclusión estudios de los últimos 11 años en español e inglés, artículos de revisión y estudios clínicos realizados en humanos. Se excluyeron de esta revisión los artículos anteriores al año 2008, estudios realizados en animales, y aquellos que no se correspondiesen con el objetivo del estudio.

Los datos fueron extraídos de 24 artículos, 16 revisiones y 8 ensayos clínicos. Se llegó a este número a partir de una búsqueda inicial en la que se obtuvieron 121 artículos indexados en PubMed y 8 en Cochrane. Fueron excluidos 30 repetidos, 40 estudios en animales, 18 que no se correspondían con el objetivo de estudio, y 17 no se encontraban disponibles.

RESULTADOS

Kamer describió dos posibles mecanismos mediante los cuales los patógenos periodontales y sus productos llegan al cerebro, mediante el torrente sanguíneo y a través de los nervios periféricos (7).

Además, Pizzo explicó que la enfermedad periodontal afecta la salud sistémica a través de la lesión vascular debido a las toxinas microbianas y a los mediadores proinflamatorios. Esto puede afectar al desarrollo del Alzheimer porque las plaquetas son una de las principales fuentes de APP, y la agregación plaquetaria en el cerebro puede aumentar la producción de péptido β amiloide en las células endoteliales, lo que causará la secreción de más proteínas inflamatorias y aumentará, a su vez, la producción de amiloide β (7).

A su vez, Upoor indicó que estos cambios vasculares pueden producir hipoxia cerebral, desestabilizando las neuronas y las sinapsis, pudiendo llevar al proceso de neurodegeneración caracterizado por la formación de placas neuríticas, y formación de ovillos neuronales. También indica que después de seis meses de tratamiento periodontal, las alteraciones vasculares pueden mostrar una mejoría (10).

El mismo autor describió que otro factor de riesgo que predispone a la hiperinflamación son los polimorfismos en IL-1 y TNF- α , así como los receptores de los productos finales de la glicación avanzada (RAGE) que también se encuentran sobreexpresados tanto en la periodontitis crónica como en la enfermedad de Alzheimer. En el Alzheimer, los RAGE se encargan de la entrada de amiloide β proveniente del plasma al sistema nervioso central, y en la enfermedad periodontal favorece la destrucción tisular y la inflamación al estimular células mononucleares y la vía NF- $\kappa\beta$ (10).

En el estudio de casos y controles realizado por Kamer en el año 2009, se midieron los niveles de TNF- α y anticuerpos ante patógenos periodontales a 18 enfermos con Alzheimer y 16 controles. Se realizó la colección del plasma de los 34 sujetos y se analizó el nivel de anticuerpos a través de la técnica ELISA y el nivel de citocinas a través de Multiplex. Se encontró que el nivel de TNF- α era superior en pacientes con Alzheimer (AD: 13.0 ± 4 pg/mL) que en los no afectados (8.2 ± 4 pg/mL), así como los anticuerpos ante patógenos periodontales (13 pacientes con enfermedad de Alzheimer presentaban al menos 1, mientras que solo 6 controles presentaban estos anticuerpos) (11).

Stein en el año 2012, realizó un estudio de casos y controles anidado en un estudio de cohortes longitudinal retrospectivo. Se realizó la colección suero de 158 sujetos, todos ellos sanos inicialmente, de los cuales, 46 desarrollaron deterioro cognitivo leve y 35 desarrollaron enfermedad de Alzheimer, la longitud media del seguimiento fue de 12.5 años. Una vez obtenidas todas las muestras se separaron en cinco grupos: a) suero inicial de pacientes sin alteraciones cognitivas al final del seguimiento, b) suero inicial de pacientes que presentaron deterioro cognitivo leve al final del seguimiento, c) suero inicial de pacientes que presentaron Alzheimer al final del seguimiento, d) suero final de pacientes con deterioro cognitivo leve, e) suero final de pacientes con Alzheimer. Se midió el nivel de inmunoglobulina G ante patógenos periodontales. Se encontró que *F. nucleatum*, *P. intermedia*, y *T. denticola* se encontraban aumentados en pacientes que más adelante desarrollaron Alzheimer. En pacientes que luego desarrollaron deterioro cognitivo leve había un aumento de *F. nucleatum*, *P. intermedia* y *C. rectus*. El grupo control presentó un nivel elevado de 7 bacterias. Sin embargo, los niveles de anticuerpos eran mucho menores que aquellos que luego desarrollaron la enfermedad de Alzheimer (12).

El estudio de Kamer en el año 2015 demostró que el nivel de amiloide cerebral en pacientes que presentan enfermedad periodontal se encuentra aumentado. Fueron evaluados 38 pacientes entre 44 y 79 años sin alteraciones cognitivas. Se eliminaron posibles factores de confusión como grado de educación bajo, hábitos nocivos como el tabaco y alcohol, y genotipo APOE4, y se evaluó el estado de salud periodontal (número de dientes, presencia de sangrado, pérdida de adherencia clínica y profundidad de bolsa). Se observó la presencia o no de depósitos amiloides a través de tomografía por emisión de positrones utilizando el componente Pittsburgh B (PIB), considerando regiones de interés y posible riesgo de Alzheimer. Se encontró que aquellos pacientes que presentaban pérdida de adherencia clínica mayor o igual a 3 mm en más de 66% de los dientes y concomitantemente profundidad de bolsa mayor a 5 mm presentaban correlación con la cantidad de zonas de interés reactivas a PIB (13).

Sochocka *et al.* en el año 2017, tras realizar un estudio que incluyó a 128 pacientes con enfermedad de Alzheimer sometidos a un examen periodontal y al MMSE (Mini examen de estado mental), encontraron niveles aumentados de citocinas proinflamatorias, IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , en pacientes con patología periodontal. Éstos a su vez presentaban un peor rendimiento en el MMSE (14).

Okamoto, en el 2015, realizó un estudio longitudinal prospectivo de cohortes, en el que se evaluó el estado dental de 2335 pacientes sin alteraciones cognitivas al inicio del seguimiento, y después de 5 años fue reevaluado el estado mental. Se dividió en 5 grupos según la cantidad de dientes remanentes, y se observó que aquellos que presentaban demencia moderada después de los 5 años, coincidían con los que tenían menor cantidad de dientes (15).

Para evaluar una posible asociación entre los trastornos cognitivos y la salud bucal, Hannele realizó un estudio de corte transversal de casos y controles a 354 pacientes (76 casos y 278 controles). Se encontró que, de los 76 casos, 44 presentaban Alzheimer, y de estos, el 37% eran dentados y el 78% presentaban higiene oral deficiente. No se observó una diferencia significativa con los otros tipos de demencia, llegando a la conclusión que el tipo de demencia no influye en el grado de salud bucal del paciente (16).

En el 2017 Chen *et al.* publicaron un estudio retrospectivo en el que compararon pacientes con enfermedad de Alzheimer. De los sujetos evaluados, 115 fueron diagnosticados con periodontitis en el año 1995-1997 y 208 estaban libres de enfermedad periodontal. Encontraron que los pacientes, posteriormente al diagnóstico de periodontitis, presentaron otras comorbilidades que pueden predisponer a sufrir enfermedad de Alzheimer. Llegaron a la conclusión de que la enfermedad periodontal aumenta 1.7 veces más el riesgo padecer Alzheimer (17).

En el artículo publicado en el año 2014, Souza *et al.*, tras realizar un estudio prospectivo a 14 pacientes, indicaron que se observaba una mejoría en los resultados del MMSE (Mini examen de estado mental) tras 6 meses de tratamiento odontológico, que aparte de tratamiento periodontal incluía extracciones dentarias, aplicación de nistatina tópica, instalación de prótesis inferior, y rebasado de prótesis (18).

En el segundo estudio prospectivo, Ide *et al.* describen que se observó un aumento significativo de deterioro mental, observado en la escala de evaluación cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog), no en el MMSE, en pacientes que desarrollaron periodontitis en el periodo de 6 meses, independientemente del estado inicial (19).

DISCUSIÓN

Se ha establecido en estudios previos una relación entre la enfermedad de Alzheimer y las inflamaciones crónicas. Los artículos revisados en este trabajo parecen apoyar esta conexión. Kamer *et al.* (7) describen dos posibles mecanismos, a través de la circulación, teoría que también es explicada por Singh Rao al mencionar el mecanismo de evasión de las *P. gingivalis* o a través de nervios periféricos (20). La colonización vía nervios periféricos también es mencionada en la revisión realizada por Ganesh, en la que se describe que la presencia de espiroquetas es 8 veces mayor en los cerebros afectados por Alzheimer que en los controles (21). Según Gaur, la exposición prolongada a los patógenos o a sus productos virulentos, así como a los mediadores inflamatorios, tanto sistémicos como locales, activan las células gliales (22), coincidiendo con Kamer, quien indica que una vez activadas las células gliales producen amiloide β -42 y propician la hiperfosforilación de tau, lo que, a su vez, produce más moléculas inflamatorias (6).

Otro mecanismo que relaciona ambas patologías es el potencial de provocar daño en la microvascularización cerebral. Pizzo describe que uno de los mecanismos es debido a las toxinas microbianas y a los mediadores proinflamatorios (8). Gaur coincide con lo antedicho y añade que los lipopolisacáridos, a través de la infiltración celular, propician la reacción inflamatoria de los vasos sanguíneos, favorecen la proliferación del músculo liso vascular, causan degeneración grasa y coagulación intravascular (22). Tanto Aarabi *et al.* y Pazos *et al.*, refieren en sus trabajos que al producir alteraciones vasculares la enfermedad periodontal aumenta el riesgo de demencias (23,24).

Los ensayos clínicos realizados en pacientes buscan demostrar una asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer. Entre los artículos revisados se encontraron cuatro que demuestran una conexión a nivel molecular entre las dos patologías. Se encontró que el nivel de TNF- α era superior en pacientes con Alzheimer. Sin embargo, el modelo de corte transversal presenta como limitación la falta de relación causal entre ambas patologías. Esta limitación fue subsanada en un estudio de casos y controles anidado en un estudio de cohortes longitudinal retrospectivo en el que anticuerpos ante patógenos periodontales se encontraron aumentados en pacientes que posteriormente desarrollaron Alzheimer (12).

Cabe destacar que dos de los artículos revisados son estudios prospectivos que demuestran una asociación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer según se dejen progresar las patologías dentales o no. En el primer estudio se encontró que los pacientes con Alzheimer mejoraban su estado cognitivo tras 6 meses de tratamiento odontológico. Sin embargo, la limitación de este trabajo es el número reducido de sujetos (18). En el segundo estudio se observó un aumento significativo de deterioro mental en pacientes que desarrollaron periodontitis en el periodo de 6 meses independientemente del estado de salud oral inicial (19). Sin embargo, el

empeoramiento también se podría deber a que el deterioro mental lleva a la dejadez y, por lo tanto, a la periodontitis.

En conclusión, la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad compleja, cuya etiología permanece aún desconocida. Estudios indican que puede tener una causa inflamatoria, y que la inflamación generalizada puede producir una posterior degeneración neuronal. Para confirmar que existe una relación causal entre enfermedad periodontal y Alzheimer harían falta más estudios, sobre todo, de diseño longitudinal. Sin embargo, la conclusión a la que llegan muchos de los artículos revisados es que existe una exacerbación de la demencia cuando ésta y la periodontitis se encuentran de forma concomitante, debido a que tienen vías de fisiopatológicas comunes. Por lo señalado, se recomienda un cuidado especial de la salud oral, especialmente del estado periodontal, en pacientes diagnosticados o pacientes susceptibles de padecer la enfermedad de Alzheimer, debido a que estudios demuestran que el empeoramiento de las patologías bucales conlleva un agravamiento del estado de demencia.

RECONOCIMIENTOS

Este artículo ha sido seleccionado por el Comité Científico del Programa de Iniciación Científica e Incentivo a la Investigación (PRICILA) como mejor artículo en el área de Ciencias de la Salud de la Facultad de Ciencias de la Salud de la ciudad de Asunción durante el Ciclo 1 (2019-2020). PRICILA es gestionado por la Dirección de Investigación y Divulgación Científica en conjunto con las Supervisiones de Facultades de Asunción y de Facultades Comunitarias, con fondos proveídos por el BBVA Paraguay y el Rectorado de la Universidad del Norte.

Correspondencia: Dra. Nora Rivas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Asunción, Paraguay
(nora_maria75@hotmail.com)

Fecha de recepción: 1 de noviembre de 2019

Fecha de aceptación: 22 de diciembre de 2019

Fecha de publicación: 22 de octubre de 2020

REFERENCIAS

1. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: A potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J*. 2015;218(1):29–34.
2. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol* (Internet). 2015 (cited 2020 Feb 25);7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4575419/>
3. Savelieff MG, Lee S, Liu Y, Lim MH. Untangling amyloid- β , tau, and metals in Alzheimer's disease. *ACS Chem Biol*. 2013;8(5):856–65.
4. Huang H-C, Jiang Z-F. Accumulated amyloid-beta peptide and hyperphosphorylated tau protein: Relationship and links in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(1):15–27.
5. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. *N Am J Med Sci*. 2015;7(6):241–6.
6. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, Leon MJ de. Alzheimer's disease and peripheral infections: The possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(4):437–49.
7. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, Leon MJ de. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4(4):242–50.
8. Blum A. Dentistry and internal medicine: From the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *European Journal of Internal Medicine* (Internet). 2011 (cited 2020 Feb 25);22(3):e15. Available from: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(11\)00041-0/abstract](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(11)00041-0/abstract)
9. Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(5):865–76.
10. Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D. Periodontitis and Alzheimer's disease: Oral systemic link still on the rise? *Gerodontology*. 2013;30(3):239–42.

11. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol.* 2009;216(1-2):92–7.
12. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(3):196–203.
13. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging.* 2015;36(2):627–33.
14. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T, et al. Association between periodontal health status and cognitive abilities: The role of cytokine profile and systemic inflammation. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(9):978–90.
15. Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K, Yanagi M, Amano N, Kurumatani N. Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: The Fujiwara-kyo Study. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(3):777–86.
16. Syrjälä A-MH, Ylöstalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R, et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology.* 2012;29(1):36–42.
17. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):56.
18. Souza MN, Ortiz SO, Mello MM, Oliveira F de M, Severo LC, Goebel CS. Comparison between four usual methods of identification of *Candida* species. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo (Internet).* 2015 (cited 2020 Feb 26);57(4):281–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616911/>
19. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0151081.
20. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:137357.
21. Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J. A potential role of periodontal inflammation in Alzheimer's disease: A review. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(1):7–12.

22. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(4):391–404.
23. Aarabi G, Thomalla G, Heydecke G, Seedorf U. Chronic oral infection: An emerging risk factor of cerebral small vessel disease. *Oral Dis*. 2019;25(3):710–9.
24. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleiteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia*. 2018;33(9):602–13.