

# Οστεοπόρωση και Στοματικές Εκδηλώσεις: Βιολογικές και Κλινικές Σχέσεις

Αγγελική Γιαννοπούλου<sup>1</sup>, Φλώρα Ζερβού-Βάλβη<sup>1</sup>, Νεκτάριος Κορρές<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ, Γ.Ν. “Ασκληπιείο Βούλας”

<sup>2</sup>Α΄ Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. “ΚΑΤ”

## Osteoporosis and oral manifestations: biological and clinical relations

A. Giannopoulou<sup>1</sup>, F. Zervou-Valvi<sup>1</sup>, N. Korres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dental Department of “Asklepieion Voula’s” General Hospital

<sup>2</sup>KAT First Department of Orthopaedics and Trauma

**Κατηγορία εργασίας:** Ανασκόπηση

Μέρος της παρούσας εργασίας αποτελεί αναδημοσίευση μέρους της εργασίας των Γιαννοπούλου Α., Ζερβού-Βάλβη Φ.

«Οστεοπόρωση και Οδοντίατρος» που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Ελληνική Νοσοκομειακή Οδοντιατρική, τεύχος (9), σελ. 49-65, 2016.

**Αλληλογραφία:** Αγγελική Γιαννοπούλου, Οδοντιατρικό Τμήμα – Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα, τηλ. 2132163320

e-mail: a.tsironi@yahoo.gr

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οστεοπόρωση είναι μεταβολική πάθηση των οστών κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή μείωση της πυκνότητας και υποβάθμιση της ποιότητας του οστού, που οδηγούν σε ελαττωμένη μηχανική αντοχή με συνέπεια επιρρέπεια στα κατάγματα ευθραυστότητας. Αυξανόμενες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η νόσος σχετίζεται με ποικίλες επιπτώσεις στο στοματογναθικό σύστημα, αλλά οι ακριβείς επιπτώσεις αποτελούν μέχρι σήμερα πεδίο έρευνας. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η οστεοπόρωση συμβάλλει στην οστική απώλεια της γνάθου και συγκεκριμένα στην οστική απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας. Άλλες επίσης μελέτες εξετάζουν τους πιθανούς δεσμούς μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντίτιδας. Στις συνήθεις οδοντιατρικές ακτινογραφίες (οπισθοφατνιακές, πανοραμική) παρατηρείται, αραίωση των οστικών δοκίδων και λέπτυνση του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου.

Ο οδοντίατρος αφού συνεκτιμήσει το ιστορικό του ασθενούς, τα κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα, μπορεί να υποψιασθεί την ύπαρξη οστεοπόρωσης και να παραπέμψει τον ασθενή στις αντίστοιχες ειδικότητες προς διερεύνηση, συμβάλλοντας στην πρώιμη διάγνωση της νόσου.

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ οστεοπόρωσης, απώλειας φατνιακού οστού και περιοδοντίτιδας, καθώς και των υποκείμενων βιολογικών μηχανισμών. Επιπλέον η διερεύνηση του ρόλου του οδοντιάτρου στην ανίχνευση της οστεοπόρωσης.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, οστική πυκνότητα, στοματογναθικό σύστημα, επιπτώσεις οστεοπόρωσης, πανοραμική ακτινογραφία.

## ABSTRACT

*Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by decreasing bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue that leads to an increased risk for bone fragility and fracture. Osteoporosis affects stomatognathic system in various ways. It is believed that it plays a crucial role in bone loss of the jaw, in particular in bone resorption of the alveolar ridge. Also, it seems to be associated with the development of periodontal disease. Interestingly, changes due to osteoporosis may also be detected on routine dental and panoramic radiographs. The role of*

*dental professional in identification, prevention and management of patients with osteoporosis may be significant.*

*The aim of this study is the bibliographical review of possible interactions between osteoporosis, loss of alveolar bone and periodontitis, as well as the underlying biological mechanisms. Furthermore, the investigation of the role of the dentist in the detection of osteoporosis.*

*Key words: Osteoporosis; stomatognathic system; bone density; osteoporosis effects; panoramic radiography*

## Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση είναι μεταβολική πάθηση των οστών που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της οστικής πυκνότητας, της μηχανικής αντοχής του οστού, υποβάθμιση της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, και αύξηση του καταγματικού κινδύνου<sup>1,2</sup>. Είναι η πιο διαδεδομένη ασθένεια του σκελετού και αποτελεί ιατρικό πρόβλημα με τεράστια κοινωνικοοικονομική σημασία. Τα έξοδα της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης για την οστεοπόρωση θα αυξηθούν δραματικά σε όλο τον κόσμο λόγω της αύξησης της γήρανσης του πληθυσμού. Ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου παγκοσμίως είναι πιθανό να αυξηθεί από τα εκτιμώμενα 1,7 εκατομμύρια το έτος 1990 σε 6,3 εκατομμύρια το έτος 2050<sup>3</sup>.

Έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος τόσο στην οριοθέτηση αυτής της διαταραχής όσο και στην κατανόηση της σύνθετης παθογένεσης της οστεοπόρωσης. Σήμερα χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πρακτική αλγόριθμοι καταγματικού κινδύνου, που συνδυάζουν κλινικούς παράγοντες κινδύνου και πυκνότητας οστικής μάζας, προκειμένου να εντοπίσουν τα άτομα υψηλού κινδύνου που χρήζουν θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η ανακάλυψη βασικών οδών που ρυθμίζουν την απορρόφηση και τον σχηματισμό των οστών έχει αναπτύξει νέες προσεγγίσεις στη θεραπεία της οστεοπόρωσης με διακριτικούς μηχανισμούς δράσης.

Μελέτες υποστηρίζουν ότι η οστεοπόρωση συμβάλλει στην οστική απώλεια της γνάθου και συγκεκριμένα στην οστική απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας. Τις τελευταίες δεκαετίες πληθώρα μελετών επίσης εξετάζουν τους πιθανούς δεσμούς μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντίτιδας. Και οι δύο ασθένειες είναι πολυπαραγοντικές και έχουν πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου. Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν προσπαθήσει να αναπτύξουν μεθόδους για την πρόβλεψη της οστεοπόρωσης<sup>4,5</sup> και του καταγματικού κινδύνου μέσω

πληροφοριών που θα μπορούσαν να δοθούν από τη μελέτη των οστών των γνάθων<sup>6</sup>.

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ οστεοπόρωσης, απώλειας φατνιακού οστού και περιοδοντίτιδας, καθώς και των υποκείμενων βιολογικών μηχανισμών. Επιπλέον η διερεύνηση του ρόλου του οδοντίατρου στην ανίχνευση της οστεοπόρωσης.

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Την τελευταία δεκαετία, η παθογένεια της οστεοπόρωσης έχει συνδεθεί με ιστικές, κυτταρικές και μοριακές διεργασίες. Έχουν καθοριστεί κύρια σήματα που ενσωματώνουν διάφορα ενδοκρινικά, νευροενδοκρινικά, φλεγμονώδη και μηχανικά ερεθίσματα. Σε κυτταρικό επίπεδο, η επικοινωνία και η σύζευξη μεταξύ των κυριότερων τύπων οστικών κυττάρων, των οστεοβλαστών που σχηματίζουν οστά και των οστεοκλαστών που αποδομούν τα οστά, αποτελούν τη μικρότερη λειτουργική μονάδα. Αρκετά βασικά μόρια συντονίζουν τις δραστηριότητες των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών κατά τη διάρκεια της οστικής ανακατασκευής. Η λεπτομερής γνώση των μοριακών και κυτταρικών παικτών έχει δημιουργήσει μια νέα αντίληψη στην παθοφυσιολογία των οστών.

Η βασική αιτία πρόκλησης οστεοπόρωσης είναι η δημιουργία ενός μακρόχρονου αρνητικού ισοζυγίου οστού<sup>7,8</sup>. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και σύγχρονη φυσιολογική οστεοβλαστική δράση (που κυρίως συμβαίνει στην οστεοπόρωση τύπου I) είτε σε φυσιολογική οστεοκλαστική δράση αλλά συγχρόνως μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα (που συμβαίνει κυρίως στην οστεοπόρωση τύπου II), ή ακόμη και στην συνύπαρξη των δύο αυτών καταστάσεων<sup>2</sup>.

Ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης είναι η μειωμένη οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density, BMD), δηλαδή η μειωμένη ποσότητα οστικής ανόργανης ουσίας ανά μονάδα προβαλλόμενης επιφανείας οστού ( $g/cm^2$ ). Ωστόσο η BMD είναι ένας μόνο από τους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organisation, WHO), το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης και Νοσημάτων των Οστών (European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease), το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης των Ηνωμένων Πολιτειών (The National Osteoporosis Foundation of the United States) χρησιμοποιούν για τον ορισμό της οστεοπόρωσης την οστική πυκνότητα. Τα αποτελέσματα της μέτρησης της οστικής πυκνότητας εκτιμώνται με τη χρήση του T-score. Το T-score υπολογίζεται λαμβάνοντας τη διαφορά μεταξύ της μετρούμενης τιμής BMD ενός ασθενούς και της μέσης τιμής του BMD για ένα φυσιολογικό, υγιή νέο ενήλικα, ίδιου φύλου και φυλής. Η διαφορά αυτών των τιμών ανάγεται στην τιμή της σταθερής απόκλισης (SD) του BMD ενός φυσιολογικού ενήλικα σύμφωνα με τη σχέση:  $T\text{-score} = (Μετρούμενη\ BMD - Μέσος\ όρος\ BMD\ για\ φυσιολογικό\ ενήλικα) / (σταθερή\ απόκλιση\ BMD\ για\ φυσιολογικό\ ενήλικα - SD)$ . Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι βασικές κατηγορίες κατάταξης των ασθενών ανάλογα με το T-score όπως έχουν οριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας<sup>9</sup>. Σχεδόν όλες οι πληθυσμιακές μελέτες επιβεβαίωσαν ότι για κάθε νέα απόκλιση κάτω από τη φυσιολογική τιμή της μέσης οστικής πυκνότητας, υπάρχει περίπου διπλάσιος κίνδυνος για μεταγενέστερο κάταγμα ισχίου<sup>10</sup>. Αν και η «γραμμή» αυτή έχει χρησιμοποιηθεί προκειμένου να ορίσει τα άτομα υψηλού κινδύνου που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη θεραπεία, είναι επίσης προφα-

νές ότι ακόμα και ο ορισμός αυτός απαιτεί μια καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών διεργασιών που οδηγούν σε χαμηλή οστική μάζα, και λεπτομερέστερη ανασκόπηση της «ποιότητας των οστών».

Μέσα από μία σειρά μετα-αναλύσεων των τελευταίων ετών έχει προκύψει το συμπέρασμα ότι ο καταγματικός κίνδυνος επηρεάζεται και διαμορφώνεται από ένα πλήθος παραγόντων που επιδρούν ανεξάρτητα στην αντοχή του οστού. Διακρίνουμε έτσι κλινικούς παράγοντες κινδύνου, ακτινολογικούς (χαμηλή BMD), βιοχημικούς (μεταβολές στους βιοχημικούς δείκτες οστικής εναλλαγής) και παθολογοανατομικούς (διαταραγμένη μικροαρχιτεκτονική οστίτη ιστού)<sup>11</sup>.

Σημαντικοί κλινικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της οστεοπόρωσης είναι διάφορα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, κληρονομικά αίτια, παθογενετικοί μηχανισμοί, φαρμακευτικοί παράγοντες, έξεις, τρόπος ζωής, διατροφή<sup>12,13</sup>.

### Παθοφυσιολογία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με την ηλικία

Η μετεμμηνοπαυσιακή έλλειψη οιστρογόνων στις γυναίκες σε συνδυασμό με την απώλεια οστικής μάζας λόγω ηλικίας συχνά οδηγεί στην εμφάνιση οστεοπόρωσης<sup>7,14</sup>. Η διαδικασία γήρανσης στις γυναίκες συνδέεται με την αύξηση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστό, σε συνδυασμό με αρνητική ισορροπία αναδόμησης, με αποτέλεσμα απώλεια οστικής μάζας και διάσπαση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών<sup>15,16</sup>. Αποτελέσματα βιοχημικών και ιστολογικών μελετών έχουν δείξει μείωση της οστικής παραγωγής στους άνδρες η οποία σχετίζεται με τη γήρανση αλλά επίσης υπάρχουν και ενδείξεις ότι η οστική απορρόφηση αυξάνεται. Οι

ΠΙΝΑΚΑΣ 1	
Κατάταξη Οστικής Πυκνότητας βάσει των οδηγιών Π.Ο.Υ.	
Κατάταξη οστικής πυκνότητας	Τιμές T-score
Φυσιολογική	μέχρι $\pm 1$
Οστεοπενία	μεταξύ -1 και -2,5
Οστεοπόρωση	-2,5 ή χαμηλότερα
Προχωρημένη οστεοπόρωση	κάτω του -2,5 και ιστορικό κατάγματος
<i>WHO Technical Report Series No 843 - Geneva: WHO 1994</i>	

μεταβολές της μήτρας και της σύνθεσης της οστικής ανόργανης ουσίας μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην αυξημένη ευθραυστότητα των οστών. Μειωμένα επίπεδα των ανδρογόνων μπορεί να προκαλέσουν οστεοπόρωση. Με την ηλικία μειώνονται τα επίπεδα της τεστοστερόνης και μία απότομη πτώση τους μπορεί να συγκριθεί με την πτώση των οιστρογόνων που βιώνουν οι γυναίκες στην εμμηνόπαυση<sup>14</sup>. Η ανεπάρκεια οιστρογόνων και στους άνδρες μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση οστεοπόρωσης. Τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι χαμηλά σε άνδρες με υπογοναδισμό, γεγονός που μπορεί να παίζει ρόλο στην απώλεια της οστικής μάζας<sup>14,17</sup>. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επισημάνει το ρόλο των οιστρογόνων σε σχέση με την τεστοστερόνη, καθώς επίσης πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας και τη διατήρησή της στην ενήλικη ζωή και στους άνδρες<sup>14,17,18</sup>.

## ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΟΣΤΑ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

Έχει επαρκώς τεκμηριωθεί ότι η γήρανση έχει δυσμενείς συνέπειες στο στοματογναθικό σύστημα με μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά. Η γνάθος υπόκειται συνεχώς σε δυνάμεις μάσησης, κινήσεις κατά τη διάρκεια της ομιλίας, της αναπνοής και της κατάποσης και είναι συνεπώς μια κατάλληλη δομή για τη μελέτη της ποιότητας των οστών. Αρκετές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με οστεοπόρωση έχουν αυξημένο επιπολασμό περιοδοντίτιδας, απώλειας δοντιών και απορρόφησης του φατνιακού οστού<sup>19,20</sup>. Ωστόσο, λόγω της μεγάλης ανομοιογένειας στο σχεδιασμό των ερευνών, η βαρύτητα της συσχέτισης παραμένει ασαφής. Αυτή η συσχέτιση ή συνύπαρξη των δύο καταστάσεων θα μπορούσε να προκύψει είτε από αλληλεπίδραση της μίας στην αιτιολογία και στην παθογένεια της άλλης, είτε από κοινές περιβαλλοντικές και γενετικές παραμέτρους που ελέγχουν την εμφάνιση και την εξέλιξη και των δύο νόσων.

### 1. Οστεοπόρωση και περιοδοντική νόσος

Τόσο η οστεοπόρωση όσο και η περιοδοντική νόσος είναι ασθένειες που προκαλούν οστική απορρόφηση, τα δε αποτελέσματα και στις δύο νόσους είναι παρόμοια<sup>21</sup>. Η υπερβολική οστεοκλαστική δραστηριότητα είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των χρόνιων φλεγμονωδών διεργασιών, όπως είναι η περιοδοντική νόσος. Επιπλέον είναι γνωστό ότι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση στον οργανισμό μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση διαμέσου διαφόρων μηχανισμών που δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί πλήρως. Η περιοδοντίτιδα είναι φλεγμονώδης νόσος των στηρικτικών ιστών

του δοντιού στην οποία εμπλέκονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ των βιοϋμένων που περιέχουν μικρόβια και άλλους μολυσματικούς παράγοντες και της ανοσοφλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή, οδηγώντας σε μεταβολές του συνδετικού ιστού και απορρόφηση του οστού<sup>22,23</sup>. Η αποτελεσματικότητα της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή εξαρτάται από αρκετούς εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες.

Έχουν προταθεί οι ακόλουθοι **δυναμικοί μηχανισμοί σύνδεσης** των δύο νόσων σε βιολογικό επίπεδο:

**A. Χαμηλή οστική πυκνότητα.** Η οστεοπόρωση έχει ως αποτέλεσμα της απώλεια της οστικής πυκνότητας σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένης της άνω και της κάτω γνάθου<sup>24,25</sup>. Η προκύπτουσα χαμηλή οστική πυκνότητα των γνάθων οδηγεί σε μειωμένο ρυθμό ανακατασκευής, αραίωση των δοκιδικών συστημάτων του σπογγώδους οστού, λέπτυνση του συμπαγούς πετάλου<sup>26</sup>. Ο υποκείμενος μηχανισμός της αυξημένης οστικής απορρόφησης και στις δύο νόσους κατευθύνεται από συστηματική ή τοπική οστεοκλαστική δραστηριότητα και τις τοπικές επιδράσεις κυττάρων και κυτοκινών<sup>27-29</sup>.

*Το ρυθμιστικό μονοπάτι του οστικού μεταβολισμού RANKL-OPG-RANK:* Έχει δειχθεί διακυτταρική αλληλεπίδραση του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-kB (Receptor Activator of Nuclear factor NF-kB, RANK) των κυττάρων της οστεοκλαστικής σειράς με τον ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-kB (Receptor Activator of Nuclear factor NF-kB-Ligand, RANKL) από τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς και τα κύτταρα του στρώματος. Θεωρείται ο κύριος παράγοντας που ελέγχει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών.

Ο RANK είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου I, μέλος της υπεροικογένειας του TNF (Tumor Necrosis Factor) υποδοχέα. Είναι ο σηματοδοτικός υποδοχέας του RANKL, φλεγμονώδεις κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος του οστού ρυθμίζουν την έκφρασή του<sup>30</sup>. Η κυτοκίνη RANKL είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II και θεωρείται ουσιαστικός παράγοντας σχηματισμού οστεοκλαστών, αφού είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή των προ-οστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες, για την ενεργοποίηση και την επιβίωσή τους, συντελώντας κατά αυτό τον τρόπο στη διαδικασία της οστικής απορρόφησης και της οστικής απώλειας. Η οστεοπροτεγερίνη (OPG) είναι μέλος της οικογένειας των TNF υποδοχέων, παράγεται από τους οστεοβλάστες καθώς και από τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η αλληλεπίδραση του RANKL και του RANK συντονίζεται από την OPG, η οποία ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην οστική μάζα μέσω αναστολής της διαφοροποίησης και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών<sup>31</sup>. Διαμεσολαβεί και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση RANK/RANKL με τη δέσμευση

της στην κυτοκίνη RANKL<sup>32</sup>. Η *in vivo* χορήγηση οστεοπροτεγερίνης προκαλεί αύξηση της οστικής πυκνότητας και του οστικού όγκου σχετιζόμενη με μείωση του αριθμού των ενεργών οστεοκλαστών. Η έκφραση του mRNA της οστεοπροτεγερίνης ρυθμίζεται κατασταλτικά από διεγερτικούς παράγοντες της γένεσης οστεοκλαστών, όπως η 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, η προσταγλαδίνη E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και η παραθυροειδής ορμόνη (PTH). Αντιθέτως τα οιστρογόνα, ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (TGF-β<sub>1</sub>) και η οστική μορφογενετική πρωτεΐνη (Bone morphogenetic protein-2) αυξάνουν τα επίπεδα έκφρασης του mRNA της οστεοπροτεγερίνης στα κύτταρα των οστεοβλαστών.

Η ρύθμιση του μονοπατιού RANK-RANKL-OPG θα μπορούσε να αποτελέσει μία θεραπευτική επιλογή στο μέλλον για την αντιμετώπιση της περιοδοντικής νόσου<sup>33</sup>.

**Β. Τροποποίηση της τοπικής απόκρισης των ιστών στις λοιμώξεις του περιοδοντίου λόγω συστηματικών παραγόντων που επηρεάζουν την οστική ανακατασκευή.** Τα άτομα με συστηματική απώλεια οστού είναι γνωστό ότι έχουν αυξημένη συστηματική παραγωγή κυτοκινών (IL 1 και 6) που μπορεί να έχουν επίδραση στο οστό σε ολόκληρο το σώμα συμπεριλαμβανομένων των οστών των γνάθων. Οι περιοδοντικές λοιμώξεις έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την τοπική παραγωγή κυτοκίνης που με τη σειρά της αυξάνει την τοπική δράση των οστεοκλαστών με αποτέλεσμα την αυξημένη απορρόφηση των οστών<sup>34</sup>, καθώς και συστηματικοί παράγοντες της οστικής ανακατασκευής (κυτοκίνες, φλεγμονώδεις μεσολαβητές) μπορεί να τροποποιήσουν την τοπική απόκριση των περιοδοντικών ιστών στη λοίμωξη<sup>35,36</sup>.

**Γ. Έλλειψη οιστρογόνων.** Η έλλειψη των οιστρογόνων ενισχύει το ρυθμό διάσπασης των συστατικών του συνδετικού ιστού των ούλων με διέγερση της σύνθεσης της μήτρας των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-8 και MMP-13)<sup>37</sup>, του μονοξειδίου του αζώτου<sup>38</sup> και αρκετών κυτοκινών που εμπλέκονται στην απορρόφηση των οστών<sup>39</sup>. Τα οιστρογόνα (όπως και τα ανδρογόνα) ρυθμίζουν τον κύκλο εργασιών της οστικής ανακατασκευής άμεσα μέσω των επιπτώσεων επί των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών και έμμεσα ρυθμίζοντας την παραγωγή των κυτοκινών.

**Δράση των οιστρογόνων στα επίπεδα έκφρασης του RANKL:** *In vivo* και *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι ο διαλυτός RANKL παράγοντας επάγει την γένεση οστεοκλαστών, απουσία των κυττάρων του στρώματος. Η κατασταλτική δράση των οιστρογόνων στον RANKL οδηγεί στην αναστολή της διαφοροποίησης των πρόδρομων μορφών των οστεοκλαστών προς ώριμους οστεοκλάστες<sup>40</sup>. Οι Eghbali-Fatourech και συν. έδειξαν ότι η αύ-

ξηση της RANKL είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής για την υποβάθμιση του οστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>41</sup>.

**Δράση των οιστρογόνων στην έκφραση της OPG:** Τα οιστρογόνα επάγουν την έκφραση της OPG των κυττάρων του στρώματος<sup>42</sup>. Η επαγόμενη από τα οιστρογόνα έκφραση της OPG αποτελεί την εξήγηση του μοριακού μηχανισμού πρόκλησης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης στις γυναίκες.

**Δράση των οιστρογόνων στην έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων:** Η μετεμμηνοπαυσιακή έλλειψη οιστρογόνων προκαλεί αυξημένη παραγωγή αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων, του αποικιακού διεγερτικού παράγοντα των μακροφάγων (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF), των προφλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνης-1 (IL-1)<sup>43</sup> και ιντερλευκίνης-6 (IL-6)<sup>44</sup> καθώς και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) από τα κύτταρα του στρώματος, τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα του λεμφικού ιστού. Πιθανή διέγερση της διαφοροποίησης των πρόδρομων μυελοειδών κυττάρων προς οστεοκλάστες μπορεί να προκληθεί από την αυξημένη έκφραση αυτών των παραγόντων<sup>45</sup>. Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις αυξάνουν οι τιμές της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) η οποία είναι μία προφλεγμονώδης κυτοκίνη και θεωρείται ένας ισχυρός μεσολαβητής των φλεγμονωδών διαδικασιών. Τα επίπεδα IL-6 είναι αυξημένα μετά την εμμηνόπαυση ακόμη και σε απουσία φλεγμονής. Σύμφωνα με μελέτες μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια της περιοδοντίτιδας αλλά και της οστεοπόρωσης, εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων IL-6 που σχετίζονται με την ηλικία<sup>46-48</sup>. Πειραματικές μελέτες όμως έχουν δείξει ότι η διαφοροποίηση των επιπέδων IL-6 δεν είναι ο βασικός μηχανισμός μέσω του οποίου η έλλειψη οιστρογόνων προκαλεί την οστική απώλεια<sup>49</sup>. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι όταν υπάρχει λοίμωξη με Gram-αρνητικά μικρόβια, η έλλειψη οιστρογόνων εμφανίζει συνεργική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό με τους λιποπολυσακχαρίτες, οδηγώντας σε αυξημένη οστική απορρόφηση σε θηλυκά ποντίκια<sup>50</sup>. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση περιοδοντίτιδας έχουν θεωρηθεί οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης, γιατί κάτω από αυτές τις συνθήκες τα μονοκύτταρα ανταποκρίνονται άμεσα στην επίδραση των μικροβιακών λιποπολυσακχαριτών με αυξημένη παραγωγή IL-1α και IL-1β<sup>51</sup>.

**Δ. Επιπρόσθετοι παράγοντες** κληρονομικοί, περιβαλλοντικοί, συμπεριφορικοί, οι οποίοι είναι κοινοί και στις δύο παθολογικές καταστάσεις<sup>34,52-54</sup>.

## 2. Οστική Ανακατασκευή - Απορρόφηση φατνιακής ακρολοφίας

Τα οστά δεν είναι στατικά όργανα, αλλά συνεχώς ανα-

κατασκευάζονται δηλαδή ανανεώνονται οι μικρομονάδες τους, με συνεχή ενεργοποίηση οστεοβλαστών και οστεοκλαστών. Έτσι επιδιορθώνονται μικροκατάγματα των οστικών μικροομάδων. Η δυναμική διαδικασία, η οποία ρυθμίζει την ισορροπία της απορρόφησης του παλαιού οστού από τους οστεοκλάστες και της απόθεσης του νέου οστού, που παράγεται από τους οστεοβλάστες, σε μία σύνθετη και πολυπαραγοντική εξεργασία εναλλαγής, ονομάστηκε οστική αναδιοργάνωση ή οστική ανακατασκευή ή οστικός ανασχηματισμός και διεθνώς φέρεται με τον όρο bone remodeling. Η οστική ανακατασκευή λαμβάνει χώρα σε περιορισμένο αριθμό εστιών και όχι σε ολόκληρο τον οστίτη ιστό συγχρόνως, αλλά σε συνεχή εναλλαγή θέσεων.

Η διαδικασία ανακατασκευής πραγματοποιείται στις ενδοστικές επιφάνειες του συμπαγούς ή φλοιώδους (cortical) οστού και του δοκιδώδους ή σπογγώδους οστού. Αρχικά, οι οστεοκλάστες προσδιορίζουν έναν τόπο για ανανέωση και έναρξη επαναρρόφησης. Η οστική ανακατασκευή πραγματοποιείται σε περίπου 1-2 εκατομμύρια τοποθεσίες. Η αναλογία μεταξύ του συμπαγούς και του δοκιδωτού οστού ποικίλλει με περίπου 10% συμπαγές και 90% δοκιδώδες οστό τόσο στη σπονδυλική στήλη όσο και στη γόνατα, ενώ η αναλογία στην κάτω γνάθο είναι 80% συμπαγές και 20% δοκιδώδες οστό<sup>55</sup>. Το δοκιδώδες οστό λόγω της μεγαλύτερης συνολικής του επιφάνειας (10 φορές μεγαλύτερη από το συμπαγές) υφίσταται μεγαλύτερη ανακατασκευή. Κάθε χρόνο στους ενήλικες αντικαθίσταται, το 25% του σπογγώδους και μόνο το 3% του φλοιώδους οστού. Αυτό σημαίνει ότι η απορρόφηση, που είναι η

βασική διεργασία εκκίνησης της ανακατασκευής, ελέγχεται από πολλούς παράγοντες και ο ρυθμός εξέλιξης επηρεάζεται, από τις τοπικές συνθήκες που είναι παρούσες στην συγκεκριμένη περιοχή του οστού<sup>56</sup>. Ο μηχανισμός ενεργοποίησης των οστεοκλαστών είναι αδιευκρίνιστος ακόμη. Συνδέεται όμως με την ενεργητικότητα των οστεοβλαστών και το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην πολύπλοκη διεργασία της οστικής ανακατασκευής<sup>57</sup>. Όλα αυτά έχουν σχέση με την καταγωγή των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών, την μεταξύ τους σχέση και αλληλοεπίδραση, τη σχέση τους με τα οστεοκύτταρα και τη δράση διαφόρων παραγόντων, που ρυθμίζουν την ενεργητικότητά τους θετικά ή αρνητικά.

**Ρυθμιστικοί παράγοντες της οστικής ανακατασκευής:** Ο οστικός μεταβολισμός επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες οι οποίοι διακρίνονται σε γενετικούς, ενδοκρινικούς και τοπικούς ρυθμιστικούς παράγοντες<sup>58</sup>. Οι τοπικοί ρυθμιστικοί παράγοντες είναι εκείνοι που προέρχονται από τα οστικά κύτταρα ή ακόμα από τα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος, τα οποία αποθηκεύονται στη θεμέλια ουσία. Άλλοι ρυθμιστικοί παράγοντες αφορούν ορμόνες (όπως η παραθορμόνη, η πρωτεΐνη που σχετίζεται με την παραθορμόνη PTHrP, η καλσιτονίνη, τα οιστρογόνα, κ.α.), κυτταροκίνες (όπως οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6) και διάφοροι αυξητικοί παράγοντες (όπως TGFβ, PDGF, FGFs, IGFs, IGFβPs) (Πίν. 2). Οι ορμόνες επηρεάζουν τις γνάθους και τον υπόλοιπο σκελετό στον ίδιο βαθμό, αλλά με ανομοιότητες σχετικά με τη φόρτιση, η οποία, εκτός από τους γενετικούς παράγοντες και τις ορμόνες, είναι

ΠΙΝΑΚΑΣ 2	
Παράγοντες που ρυθμίζουν την οστική ανακατασκευή	
Ορμονικοί	Τοπικοί
Παραθορμόνη	Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγων IGF-1
1,25 διϋδροξυβιταμίνη D	Τροποπ. αυξητικοί παράγοντες β TGF β
Καλσιτονίνη	Αυξητικοί παράγοντες παραγόμενοι από αιμοπετάλια PGFs
Ινσουλίνη	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων TNFs
Γλυκοκορτικοειδή	Παράγοντες ενεργοποίησης αποικιών των
Οιστρογόνα E1, E2, E3,	μακροφάγων M-SCFs και των κοκκιοκυττάρων
Ανδρογόνα	GM-CSFs
Θυρεοειδείς Ορμόνες T3,T4, TSH	

ο ισχυρότερος παράγοντας που επηρεάζει την πυκνότητα των οστών<sup>59,60</sup>.

Η απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας ακολουθεί τους γενικούς κανόνες της εμβιομηχανικής του οστού<sup>61,62</sup>, σύμφωνα με τους οποίους το οστό προσαρμόζεται στα φορτία τα οποία φέρει με τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Αν η φόρτιση μειωθεί, το οστό θα αποδυναμωθεί και έτσι θα έχει μικρότερο μεταβολικό κόστος συντήρησης, από την στιγμή που δεν θα υπάρχει ερέθισμα για την συνεχή ανακατασκευή για τη διατήρηση της οστικής μάζας. Η απώλεια των δοντιών οδηγεί σε μείωση των ασκουμένων μηχανικών φορτίσεων στο οστό της φατνιακής ακρολοφίας με συνέπεια την απορρόφηση αυτού<sup>63</sup>. Ο ρυθμός απορρόφησης εμφανίζει διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων των δύο φύλων, καθώς και μεταξύ των ανατομικών περιοχών των γνάθων στο ίδιο άτομο. Αποτελέσματα μελετών υποστηρίζουν ότι η οστική απορρόφηση είναι τετραπλάσια στην κάτω γνάθο<sup>64</sup>, πιθανόν για λόγους ανατομικούς και ιδιαίτερα έντονη πίσω από το γενειακό τμήμα<sup>65</sup>. Πιθανά αίτια για την ταχύτερη απορρόφηση πίσω από το γενειακό έχουν θεωρηθεί η ταχύτερη χρονικά απώλεια των πίσω δοντιών, το γεγονός ότι η πρόσθια περιοχή της κάτω γνάθου ανάμεσα στα γενειακά τμήματα αποτελείται κυρίως από συμπαγές οστό, το οποίο είναι μεταβολικά λιγότερο ενεργό και συνεπώς περισσότερο ανθεκτικό αλλά επίσης και ότι η περιοχή του γενείου είναι σημείο πρόσφυσης πολλών ομάδων μυών, η δε ασκούμενη μυϊκή φόρτιση δρα προστατευτικά στην οστική απορρόφηση<sup>66</sup>. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η σπογγώδης μορφή της άνω γνάθου είναι πιο ευάλωτη στην οστεοπόρωση σε σχέση με την κάτω<sup>67</sup>.

Αν και η απώλεια δοντιών πυροδοτεί την έναρξη της οστικής απορρόφησης, θα πρέπει να επισημανθεί ότι διάφοροι άλλοι παράγοντες (ανατομικοί, μηχανικοί, μεταβολικοί, φλεγμονώδεις, διαιτητικοί)<sup>68</sup> συμμετέχουν σε διάφορο βαθμό, καθορίζοντας τη μορφή και το μέγεθος του προβλήματος σε κάθε ασθενή. Στις περιοχές πρόσφυσης των μυών και εφόσον δεν υπάρχει έκπτωση της μασητικής λειτουργίας η οστική πυκνότητα διατηρείται υψηλή. Επίσης επί οστεοπόρωσης των γνάθων σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του φαινομένου της απορρόφησης της φατνιακής ακρολοφίας έχει και το είδος της προσθετικής αποκατάστασης.

Η σχέση μεταξύ της απώλειας των δοντιών και της οστεοπόρωσης έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία<sup>69-72</sup>. Οι γυναίκες με οστεοπόρωση είναι τρεις φορές πιο πιθανό να παρουσιάσουν απώλεια των δοντιών από ό,τι εκείνοι που δεν νοσούν. Μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που λάμβαναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ο κίνδυνος απώλειας δοντιών ήταν σχετικά μικρότερος. Η απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας και του σπογγώδους οστού αυξήθηκαν σε άτομα με οστεοπόρωση και οστεοπενία<sup>73-74</sup>.

## Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

Σύμφωνα με μελέτες σήμερα ο οδοντίατρος μπορεί να υποπτευθεί την οστεοπόρωση πριν την ανάπτυξη κατάγματος και να διερευνήσει κατά πόσο αυτή επηρεάζει το στοματογναθικό σύστημα. Εκτός από τη χρήση κλινικών ερωτηματολογίων για τον εντοπισμό εκείνων των ατόμων που έχουν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης ιδιαίτερης διαγνωστικής αξίας είναι η ανάλυση της αραίωσης δοκιδικών συστημάτων του σπογγώδους οστού και η λέπτυνση του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου που συχνά παρατηρούνται στις πανοραμικές ακτινογραφίες<sup>26</sup>. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης των γνάθων, προκύπτει μετά τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού, την κλινική εξέταση και τους απαιτούμενους ακτινογραφικούς και λοιπούς εργαστηριακούς ελέγχους.

Τα τελευταία χρόνια, η ιδέα της εκμετάλλευσης των πολλών και συχνών ακτινογραφιών που λαμβάνονται καθημερινά στην οδοντιατρική πράξη, κερδίζει έδαφος. Καθώς η πλειονότητα των ακτινογραφιών αυτών πραγματοποιούνται στα ιατρεία σε άτομα προχωρημένης ηλικίας και το κόστος τους συγκριτικά με άλλες μεθόδους είναι ιδιαίτερα χαμηλό, αποτελούν ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο στην προσπάθεια για τη μελέτη της δομής των οστών των γνάθων καθώς ακόμη και για την πρώιμη διάγνωση των μεταβολικών τους νόσων. Στόχος είναι να δίνεται η δυνατότητα μέσα από οδοντιατρικές πανοραμικές<sup>75-78</sup> και περιακρορριζικές ακτινογραφίες να εντοπίζονται ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα, άτομα δηλαδή υποψήφια για εκδήλωση της οστεοπόρωσης<sup>79</sup>.

Πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι ο οδοντίατρος μπορεί να συμβάλλει στον εντοπισμό ατόμων με αρχόμενο στάδιο οστεοπόρωσης, παρατηρώντας μόνο το σπογγώδες οστό (ποιότητα) στη περιοχή των προγομφίων των γνάθων και το συμπαγές πέταλο (ποσότητα) της κάτω γνάθου στις οδοντιατρικές ακτινογραφίες (περιακρορριζική και πανοραμική). Η διάγνωση της οστεοπόρωσης των γνάθων απαιτεί να προσδιοριστεί η οστική πυκνότητα (BMD), η περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα (BMC) και η μικροαρχιτεκτονική δομή των οστών των γνάθων, χρησιμοποιώντας ειδικά κατασκευασμένους σαρωτές των οστών των γνάθων και την ανάπτυξη μιας αντίστοιχης σειράς των φυσιολογικών τιμών BMC / BMD για τους νέους ενήλικες σε σχέση με το φύλο, όπως και σε άλλες περιοχές του σκελετού<sup>80</sup>.

Η ακτινογραφική εκτίμηση του φατνιακού δοκιδώδους μπορεί να αποτελέσει έναν κλινικό δείκτη της BMD<sup>81-83</sup>. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η κάτω γνάθος έχει πυκνότερο και παχύτερο συμπαγές πέταλο από την άνω. Το συμπαγές πέταλο και των δύο γνάθων τείνει προς τα πίσω να γίνει λεπτότερο και περισσότερο πορώδες.

Το σπογγώδες οστό είναι πυκνότερο στην κάτω από ό,τι στην άνω γνάθο, όπως και στις πρόσθιες περιοχές συγκριτικά με τις οπίσθιες, αν και έχει παρατηρηθεί μεγάλο εύρος αποκλίσεων. Η οστεοπόρωση στην πανοραμική ακτινογραφία απεικονίζεται ως λέπτυνση του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου και μία γενικευμένη αραίωση του σπογγώδους οστού των γνάθων. Το κάτω γναθιαίο συμπαγές πέταλο μπορεί να δείχνει αλλαγές που κυμαίνονται από φυσιολογικές, όταν τα ενδοστικά συμπαγή όρια είναι ομαλά και οξύαιχμα στις δύο πλευρές, μέτρια ή προχωρημένη διάβρωση του κάτω συμπαγούς πετάλου, σοβαρή διάβρωση και παρουσία ενδοστικών φλοιωδών υπολειμμάτων, καθώς και πύρωση του κάτω γναθιαίου συμπαγούς πετάλου<sup>76</sup>.

Αρκετοί ερευνητές κατέδειξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου στις πανοραμικές ακτινογραφίες και της οστικής πυκνότητας του σκελετού γενικά, όπως στην σπονδυλική στήλη και στο μηριαίο, των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού και του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων<sup>84</sup>. Οι βασικές περιοχές των πανοραμικών ακτινογραφιών που αξιολογούνται για την συσχέτιση με την οστεοπόρωση, είναι το κατώτερο μέρος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου (μία περιοχή του συμπαγούς οστού κατά μήκος του κάτω χείλους της κάτω γνάθου) και το δοκιδώδες οστό αμέσως πάνω από αυτό<sup>85</sup>.

Μία από τις πρώτες μελέτες συσχέτισης της οστεοπόρωσης με μειωμένη οστική πυκνότητα των γνάθων ήταν από τους Groen et al<sup>86</sup> το 1960. Οι αρχικές μελέτες βασίσθηκαν στην *οπτική παρατήρηση/αξιολόγηση από οδοντιάτρους*, του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου σε πανοραμικές ακτινογραφίες ασθενών διαγνωσμένων με οστεοπόρωση (κατόπιν μέτρησης της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του αυχένα του μηριαίου οστού). Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η πανοραμική ακτινογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική οδοντιατρική πράξη για τον εντοπισμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έχουν διαγνωστεί με χαμηλή οστική πυκνότητα γνάθων και να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο<sup>75,87,88</sup>. Ωστόσο, χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη διεξαγωγή της μέτρησης<sup>89</sup>. Διαπιστώθηκε όμως ότι η επαναλαμβανόμενη οπτική παρατήρηση από οδοντιάτρους δεν είχε πάντα τα ίδια αποτελέσματα και για να έχει αξία η μέτρηση πρέπει να πραγματοποιείται αυτόματως με ανάλυση υπολογιστή<sup>89</sup>.

Άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν τον ηλεκτρονικό υπολογιστή για την αυτόματη μέτρηση του ύψους του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου στην περιοχή του γενειακού τρήματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το ύψος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου, προσφέρει ένα απλό, μετρήσιμο χαρακτηριστικό, το οποίο, κατ' αρχήν, παρέχει ένα ποσοτικό χα-

ρακτηριστικό που μπορεί να συγκριθεί με την οστική πυκνότητα. Αυτό πρέπει να μετρηθεί προσεκτικά σε μια σταθερή θέση. Δεδομένου ότι υπάρχουν λίγα σταθερά απεικονιζόμενα σημεία στην πανοραμική ακτινογραφία, επιλέχθηκε το γενειακό τρήμα. Αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι τέτοια αυτόματη μέτρηση με τον υπολογιστή μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με υποψία χαμηλής σκελετικής οστικής πυκνότητας<sup>90</sup>.

Με βάση αυτά τα δεδομένα, για τον εντοπισμό ασθενών υποψήφιων για την εμφάνιση οστεοπόρωσης, αναπτύχθηκαν διάφορα λογισμικά. Ανάλογα με το προτεινόμενο λογισμικό τα ακτινολογικά ευρήματα σε περιοχές στόχους του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου αξιολογούνται είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλες μεταβλητές κινδύνου<sup>91-94</sup>.

Στα πλαίσια μίας πολυκεντρικής μελέτης για τη διερεύνηση των διαφορών πτυχών της σχέσης μεταξύ οδοντιατρικών ακτινογραφιών και του κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης, αναπτύχθηκε το έργο OSTEOIDENT. Στις έρευνες συμμετείχαν πέντε Ευρωπαϊκά Πανεπιστημιακά Ιδρύματα, μεταξύ αυτών και η Κλινική Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος της Οδοντιατρικής Σχολής Αθηνών, υπό τη διεύθυνση του Καθηγητή κ. Κ. Τσιχλάκη. Υπεύθυνη της ερευνητικής ομάδας από ελληνικής πλευράς ήταν η Καθηγήτρια κ. Κ. Καραγιάννη. Η ανάπτυξη του λογισμικού βασίστηκε στα δεδομένα ερευνών που έχουν δείξει ότι: Η οστική πυκνότητα στην κάτω γνάθο σχετίζεται με την οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, στην κεφαλή του μηριαίου οστού και στον βραχίονα. Το ύψος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου φαίνεται να σχετίζεται με αλλαγές της οστικής πυκνότητας του υπόλοιπου σκελετού. Το πάχος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου φαίνεται να μειώνεται σε άτομα με οστεοπόρωση. Παρατηρείται συχνότερα διάβρωση του έσω ορίου του συμπαγούς πετάλου σε ασθενείς με οστεοπόρωση σε σύγκριση με μη οστεοπορωτικά άτομα<sup>95</sup>. Ως δείκτης OSTEOIDENT ορίστηκε μία προβλεπόμενη πιθανότητα οστεοπόρωσης που προέρχεται από συνδυασμό αυτοματοποιημένης ανάλυσης μιας οδοντιατρικής πανοραμικής ακτινογραφίας και κλινικής πληροφορίας<sup>96</sup>. Στα πλαίσια των διαφορών σχετικών μελετών βρέθηκε ότι η αυτοματοποιημένη μέτρηση του εύρους του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου σε πανοραμικές ακτινογραφίες μπορεί να διαγνώσει οστεοπόρωση του σκελετού με καλή διαγνωστική ικανότητα και επαναληψιμότητα<sup>97</sup>. Επίσης, ότι ο δείκτης OSTEOIDENT έχει αξία στην πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος του ισχίου, ωστόσο περαιτέρω έρευνα απαιτείται προκειμένου να επιβεβαιωθεί αυτό το εύρημα και να εξετάσει τη σκοπιμότητα χρήσης της στην πρωτοβάθμια οδοντιατρική φροντίδα<sup>96</sup>.

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι οι οδο-



ντίατροι έχουν ρόλο στην ανεύρεση και παραπομπή ασθενών με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Μελέτες μάλιστα αναφέρουν ότι κατά την αξιολόγηση των πανοραμικών ακτινογραφιών, πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω διερεύνηση οστεοπόρωσης, μόνον οι ασθενείς των οποίων το εύρος του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου είναι <3mm<sup>98,99</sup>. Η δε διαγνωστική ικανότητα για οστεοπόρωση σε νέες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρέθηκε να αυξάνει όταν σε συνδυασμό με το test του εύρους του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου χρησιμοποιηθεί και το test OSIRIS (OSIRIS: osteoporosis index of risk, με βάση παράγοντες όπως ηλικία, βάρος σώματος, ορμονική θεραπεία οστεοπόρωσης και ιστορικό καταγμάτων οστών)<sup>99,100</sup>.

Μελέτες έχουν αξιολογήσει επίσης την διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση της εμφάνισης οστεοπόρωσης μέσω των ενδοστοματικών περιακρορριζικών ακτινογραφιών στην άνω και κάτω γνάθο στη περιοχή των προγομφίων. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας του ισχίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης που ακολούθησε έδειξε ότι η περιακρορριζική ακτινογραφία στην περιοχή των προγομφίων μπορεί επίσης να αποτελεί μέθοδο ανίχνευσης γυναικών με κίνδυνο εκδήλωσης οστεοπόρωσης<sup>5,101</sup>.

## Συμπεράσματα

Η οστεοπόρωση είναι μια κοινή αλλά ασυμπτωματική ασθένεια, που χαρακτηρίζεται από οστική απώλεια η οποία οδηγεί σε σκελετική ευθραυστότητα. Τυπικά παραμένει αδιάγνωστη μέχρι να συμβεί το κάταγμα. Η οστεοπόρωση είναι μια χρόνια πάθηση και απαιτείται μακροχρόνια, μερικές φορές δια βίου, διαχείριση. Είναι ένα ιατρικό πρόβλημα με τεράστια κοινωνικοοικονομική σημασία, η δε συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται λόγω της αύξησης της γήρανσης του πληθυσμού.

Ποικίλες εκδηλώσεις στο στοματογναθικό σύστημα έχουν συσχετισθεί με την οστεοπόρωση. Οι εκδηλώσεις αυτές επηρεάζουν περισσότερο τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Ο οδοντίατρος οφείλει να γνωρίζει την παθογένεια της οστεοπόρωσης και να υποπτεύεται τη νόσο σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (εμμηνόπαυση, σακχαρώδη διαβήτη, λήψη κορτικοστεροειδών, χαμηλή πρόσληψη Ca, αυξημένη κατανάλωση καφέ, αλκοόλ, πρωτεϊνών), τοπικές εκδηλώσεις (ταχεία εξελισσόμενη περιοδοντική νόσο, ταχεία απορρόφηση της νώδης φατνιακής ακρολοφίας, απώλεια δοντιών). Επίσης, οφείλει να γνωρίζει τους υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς. Διάφοροι αλγόριθμοι που συνδυάζουν κλινικούς παράγοντες κινδύνου, οστική πυκνότητα, περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα, μικροαρχιτεκτονική δομή των οστών των γνάθων έχουν

προταθεί και χρησιμοποιούνται σήμερα για να στοχεύσουν άτομα υψηλού κινδύνου. Η ανακάλυψη επιπλέον βασικών οδών που ρυθμίζουν την απορρόφηση και τον σχηματισμό των οστών έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων στη θεραπεία με διακριτικούς μηχανισμούς δράσης.

Παρόλο που απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την πλήρη διαλεύκανση της σχέσης μεταξύ οστεοπόρωσης και εκδηλώσεων στο στοματογναθικό σύστημα καθώς και της συμβολής του οδοντίατρο στην πρώιμη διάγνωση της νόσου, φαίνεται ότι ο οδοντίατρος έχει τη δυνατότητα να συμβάλλει ουσιαστικά με την έγκαιρη αναγνώριση των χαρακτηριστικών της νόσου καθώς και των επιδράσεων της θεραπείας της οστεοπόρωσης στην στοματική υγεία. Επίσης, μπορεί να συμβάλλει με επιστημονικές έρευνες στην επίλυση των αναπάντητων ερωτημάτων σχετικά με τις συσχετίσεις μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και της οστικής απώλειας.

Η στενή συνεργασία ιατρών και οδοντιάτρων προκειμένου να βελτιωθούν οι συνθήκες για την πρώιμη ανίχνευση ασθενών με κίνδυνο οστεοπόρωσης είναι αναγκαία.

## Βιβλιογραφία

1. Anonymous: Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
2. Λυρίτης Γ: Οστεοπόρωση. Μεταβολικά νοσήματα των οστών. 4η έκδοση. Αθήνα. Υλονομή. 1991:79-123.
3. Melton LJ, Chapter: Epidemiology-Osteoporosis in Bilezikian JP. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32(1):1-9.
4. Southard KA, Southard TE, Schlechte JA, Meis PA: The relationship between the density of the alveolar process and that of post-cranial bone. *J Dent Res*. 2000;79:964-969.
5. Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R et al: The use of visual assessment of denial radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106:2.
6. Jonasson G, Sundh V, Hakeberg M, Hassani-Nejad A, Lissner L, Ahlqvist M: Mandibular bone changes in 24 years and skeletal fracture prediction. *Clin Oral Investig* 2013;17:565-572.
7. Pogoda P, Priemel M, Rueger JM, Amling M: Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2: S18-S24.
8. Beil FT, Seitz S, Priemel M, Barvencik F, von Domarus C, Rueger JM et al: Pathophysiology and pathomorphology of osteoporosis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2008; 34(6): 527-534.
9. WHO Technical Report Series No 843. WHO. Geneva: s.n., 1994. <http://apps.who.int/bookorders/langlais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=10&codch=843> όπως εμφανίζεται στις 11/10/14.
10. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al: Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
11. Οδηγίες Διαγνωστικής και Θεραπευτικής Προσέγγισης της Οστεοπόρωσης. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ). 2012. [http://heliost.gr/images/PROTOCOLS/2012\\_protocol\\_osteoporosis.pdf](http://heliost.gr/images/PROTOCOLS/2012_protocol_osteoporosis.pdf) όπως εμφανίζεται στις 10/10/2019.

12. Στεφανόπουλος Δ, Ρίζου Σ, Λυρίτης Γ: Πρόβλεψη καταγματικού κινδύνου σε οστεοπορωτικούς ασθενείς. Αθήνα. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ), 2012. [http://heliost.gr/images/ESWTERIKOTEXT/MONOGRAFIA\\_13.pdf](http://heliost.gr/images/ESWTERIKOTEXT/MONOGRAFIA_13.pdf) όπως εμφανίζεται στις 10/10/2019.
13. Chau DL, Edelman SV: Osteoporosis and diabetes. *Clin Diabetes* 2002; 20 (3):153-157.
14. Binkley N: Osteoporosis in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):764-74.
15. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS: Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest* 1983; 72: 1396-409.
16. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Juliano-Burns S, Mirams M, Price RI et al: Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 2010;375: 1729-36.
17. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L et al: A: population based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008; 23:20.
18. Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα. 2013. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης. [http://heliost.gr/images/ESWTERIKOTEXT/MONOGRAFIA\\_14\\_corrected.pdf](http://heliost.gr/images/ESWTERIKOTEXT/MONOGRAFIA_14_corrected.pdf) όπως εμφανίζεται στις 2/10/2019.
19. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ: The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000;71(9):1492-8.
20. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD: Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis Int* 1999;10(1):34-40.
21. Δερέκα, Ξ: Συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντίτιδας. *Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα* 2009;20:115-133.
22. Kornman, KS: Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 2008;79(1):1560-1568.
23. Van Dyke, Thomas E: The management of inflammation in periodontal disease. *J periodontol* 2008;79.8S:1601-1608.
24. Bando K, Nitta H, Matsubara M, Ishikawa I: Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. *Ann Periodontol* 1998;3:322-326.
25. Xie Q, Ainamo A: Association of edentulousness with systemic factors in elderly people living at home. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27: 202-209.
26. Devlin H: Identification of the risk for osteoporosis in dental patients. *Dent Clin North Am* 2012; 56(4): 847-861.
27. Chesnut III, Charles H: The relationship between skeletal and oral bone mineral density: an overview. *Ann Periodontol* 2001;6(1):193-6.
28. Krall EA: The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. *Ann Periodontol* 2001;6(1):209-213.
29. Amar S, Han X: The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit* 2003;9:RA291-9.
30. Yun TJ, Tallquist MD, Aicher A, Rafferty KL, Marshall AJ, Moon JJ, et al: Osteoprotegerin, a crucial regulator of bone metabolism, also regulates B cell development and function. *J Immunol* 2001;166 (3): 1482-91.
31. Cochran, D. L: Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 2008;79 (8 Suppl): 1569-76.
32. Bell NH: RANK ligand and the regulation of skeletal remodelling. *J Clin Invest* 2003;111:1120-1122.
33. Cochran DL: Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;79(8):1569-76.
34. Wactawski-Wende J: Periodontal diseases and osteoporosis: Association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001;6(1):197-208.
35. Mundy GR: Cellular and molecular regulation of bone turnover. *Bone* 1999;24(5 Suppl):35S-38S.
36. Gümüş P, Buduneli E, Biyikoglu B, Aksu K, Saraç F, Buduneli N, et al: Gingival crevicular fluid and serum levels of APRIL, BAFF and TNF-alpha in rheumatoid arthritis and osteoporosis patients with periodontal disease. *Arch Oral Biol* 2013;58(10):1302-8. .
37. Golub LM, Ramamurthy NS, Llanoveras A, Ryan ME, Lee HM, Liu Y et al: A chemically modified nonantimicrobial tetracycline (CMT-8) inhibits gingival matrix metalloproteinases, periodontal breakdown, and extra-oral bone loss in ovariectomized rats. *Ann NY Acad Sci* 1999; 878: 290-310.
38. Damoulis PD, Hauschka PV: Cytokines induce nitric oxide production in mouse osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;201: 924-931.
39. Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, van Steenberghe D: Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur J Oral Sci* 1996;104:10-16.
40. Liu BU, Wu PW, Bringham R, Wang JT: Estrogen inhibition of PTH-stimulated osteoclast formation and attachment in vitro: involvement of both PKA and PKC. *Endocrinology* 2002;143(2): 627-635.
41. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL: Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003;111:1120-1122.
42. Saika M, Inoue D, Kido S, Matsumoto T: 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha. *Endocrinology* 2001;142 (6): 2205-2212.
43. Kitazawa R, Kimble RB, Vannice JL, Kung VT, Pacifici R: Interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein decrease osteoclast formation and bone resorption in ovariectomized mice. *J Clin Invest* 1994;94 (6): 2397-406.
44. Krejci CB, Bissada NF: Women's health issues and their relationship to periodontitis. *J Am Dent Assoc* 2002;133: 323-329.
45. Bismar H, Diel I, Ziegler R, Pfeilschifter J: Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80 (11): 3351-5.
46. Ershier William B., Wen H. Sun, Neil Binkley: The role of interleukin-6 in certain age-related diseases. *Drugs Aging* 1994;5(5):358-365.
47. Bonafè M, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, Mayegiani F, Cardelli M et al: A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *Eur J Immunol* 2001; 31 (8): 2357-2361.
48. Gümüş P, Buduneli E, Biyikoglu B, Aksu K, Saraç F, Nile C et al: Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor-κB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. *J Periodontol* 2013; 84(11):1627-37.
49. Keller ET, Binkley NC, Stebler BA, Hall DM, Johnston GM, Zhang J et al: Ovariectomy does not induce osteopenia through interleukin-6 in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Bone* 2000;26):55-62.
50. Fujita S, Kikuchi T, Sobue T, Suzuki M, Koide M, Noguchi T: Lipopolysaccharide-mediated enhancement of bone metabolism in estrogen-deficient mice. *J Periodontol* 2008;79):2173-2181.
51. Morishita M, Miyagi M, Iwamoto Y: Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. *J Periodontol*

1999;(70): 757-760.

52. Darcey J, Devlin H, Lai D, Walsh T, Southern H, Marjanovic E, et al. An observational study to assess the association between osteoporosis and periodontal disease. *Br Dent J* 2013, 215(12):617-21.

53. Jeffcoat MK, Chestnut CH: 3rd Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors. *J Am Dent Assoc* 1993, 124:49-56.

54. Chesnut, CH: The relationship between skeletal and oral bone mineral density: An overview. *Ann Periodontol*. 2001; 6(1):193-196.

55. Von Wöwern N: Bone mass of mandibles. In vitro and in vivo analyses. *Dan Med Bull*. 1986;33:23-44.

56. Parfitt, AM: Osteonal and hemiosteonal remodeling: The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994; 55:273-286.

57. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone Biology part II: Formation, Form, Modeling, Regulation of cell function. *Instr Course Lect* 1996;45:387-99.

58. Reddy MS, Morgan SL: Decreased bone mineral density and periodontal management. *Periodontol* 2000. 2013;61:195-218.

59. Lerner UH: Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006;85:584-595.

60. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ: Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrin Rev* 2002;23:279-302.

61. Wolff J: The Law of Bone Remodeling. Berlin Heidelberg. New York: Springer, 1986 (translation of the German 1892 edition), 1892.

62. Harold M. A: 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *Angle Orthod*. 2004; (74)1: 3-15.

63. Atwood DA: Reduction of Residual Ridges: A Major Oral Disease Entity. *J Prosthe Dent*. 1971; 26: 266-79.

64. Roberts WE, Simmons KE, Garetto LP, DeCastro RA: Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent* 1992; 1:11-21.

65. Winter CM, Woelfel JB, Igarashi T: Five-year changes in the edentulous mandible as determined on oblique cephalometric radiographs. *J Dent Res* 1974;(53):1455-67.

66. Jonasson G, Kiliaridis S: The association between the masseter muscle, the mandibular alveolar bone mass and thickness in dentate women. *Arch Oral Biol* 2004; (49)12:1001-1006.

67. von Wöwern N., Kollerup G: Symptomatic osteoporosis a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. *J Prosthet Dent* 1992;(67):656-660.

68. Dorelia Lucia Calin, Mihaela Mitrea, Cristina Sintea: Anatomical changes of residual alveolar ridge. *Clinical Anatomy* 2012;11(4):480-484.

69. Erdogan O, Incki KK, Benliday ME, Seydaoglu G, Kelekci S: Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9(2):155-164.

70. Moedano DE, Irigoyen ME, Borges-Yanez A, Flores-Sanchez I, Rotter RC: Osteoporosis, the risk of vertebral fracture, and periodontal disease in an elderly group in Mexico City. *Gerodontology* 2011;28:19-27.

71. Passos JS, Vianna MI, Gomes-Filho IS, Cruz SS, Barreto ML, Adan L et al: Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: a case-control study. *Osteoporos Int* 2013;24:1275-1283.

72. Anil S, Preethanath RS, AlMoharib HS, Kamath KP, Anand PS: Impact of osteoporosis and its treatment on oral health. *Am J Med Sci* 2013;346:396-401.

73. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R: The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000;71:1492-1498.

74. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S: The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005;76:2116-2124.

75. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Suei Y, Fujita M, Tanimoto K et al: Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioner's diagnostic performance. *Osteoporos Int* 2003;14(8):659-664.

76. Taguchi A, Ohtsuka M, Tsuda M, Nakamoto T, Kodama I, Inagaki K et al: Risk of vertebral osteoporosis in post-menopausal women with alterations of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 2007;36(3):143-148.

77. Kavitha MS, Asano A, Taguchi A, Kurita T, Sanada M: Diagnosis of osteoporosis from dental panoramic radiographs using the support vector machine method in a computer-aided system. *BMC Med Imaging* 2012;12:1.

78. Muramatsu C, Matsumoto T, Hayashi T, Hara T, Katsumata A, Zhou X, et al: Automated measurement of mandibular cortical width on dental panoramic radiographs. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013;8(6):877-85.

79. Taguchi A, Tsuda M, Ohtsuka M, Kodama I, Sanada M, Nakamoto T et al: Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17(3):387-394.

80. Von Wöwern N: General and oral aspects of osteoporosis - a review. *Clin Oral Invest* 2001;(5):71-82.

81. Jonasson G, Bankvall G, Kiliaridis S: Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg* 2001; 92(3):346-619.

82. Pothuau L, Carceller P, Hans D: Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008;42(4):775-87.

83. Roberts MG, Graham J, Devlin H: Image Texture in Dental Panoramic Radiographs as a Potential Biomarker of Osteoporosis. *IEEE T Bio-Med Eng* 2013; 60(9):2384-92.

84. Taguchi A: Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs - A Review. *Oral Dis* 2010;16:316-27.

85. Graham J: Detecting low bone mineral density from dental radiographs: a mini-review. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12(2):178-182.

86. Groen J, Duyvsenz F, Halsted JA: Diffuse alveolar atrophy of the jaw (non-inflammatory form of paradental disease) and pre-senile osteoporosis. *Gerontol Clin (Basel)* 1960;2:68-86.

87. Lee K, Taguchi A, Ishii K, Suei Y, Fujita M, Nakamoto T et al: Visual assessment of the mandibular cortex on panoramic radiographs to identify postmenopausal women with low bone mineral densities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:226-231.

88. Geary S, Selvi F, Chuang SK, August M: Identifying dental panoramic radiograph features for the screening of low bone mass in postmenopausal women. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(3):395-9.

89. Devlin CV, Horner K, Devlin H: Variability in measurement of radiomorphometric indices by general dental practitioners. *Dentomaxillofac Rad* 2001;30(2):120-5.

90. Arifin AZ, Asano A, Taguchi A, Nakamoto T, Ohtsuka M, Tsuda M, et al: Computer-aided system for measuring the mandibular cortical width on dental panoramic radiographs in identifying postmenopausal women with low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2006;17:753-759.

91. El Sela: Osteoporosis identification based on the validated trabecular area on digital dental radiographic images. *Procedia Computer Science* 2019;157:282-289.

92. Kathirvelu D, Vinupritha P, Kalpana V: A computer aided diagnosis system for measurement of mandibular cortical thickness on dental panoramic radiographs in prediction of women with low bone mineral density. *J Med Syst.* 2019;43(6):148.
93. Ayed MS, Alsharif AF, Divakar DD, Jhugroo C, Alosaimi B, Mustafa M: Evaluating the possible association between systemic osteoporosis and periodontal disease progression in postmenopausal women. *Dis Mon.* 2019;65(6):193-215.
94. Grocholewicz K, Janiszewska-Olszowska J, Aniko-Wodarczyk M, Preuss O, Trybek G, Sobolewska E et al: Panoramic radiographs and quantitative ultrasound of the radius and phalanx III to assess bone mineral status in postmenopausal women. *BMC Oral Health* 2018;18(1):127.
95. Οδοντιατρική διάγνωση της Οστεοπόρωσης! 2007. Εφημερίδα «ΤΟ ΒΗΜΑ» <http://www.tovima.gr/science/article/?aid=179806> όπως εμφανίζεται στις 2/10/2019.
96. Horner K, Allen P, Graham J, Jacobs R, Boonen S, Pavitt S et al: The relationship between the OSTEODENT index and hip fracture risk assessment using FRAX. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110(2):243-9.
97. Devlin H, Allen PD, Graham J, Jacobs R, Karayianni K, Lindh C et al: Automated osteoporosis risk assessment by dentists: a new pathway to diagnosis. *Bone* 2007; 40(4):835-42.
98. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt P, et al: Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Dec;104(6):821-8.
99. Devlin H, Allen P, Graham J, Jacobs R, Nicopoulou-Karayianni K, Lindh C et al: The role of the dental surgeon in detecting osteoporosis: the OSTEODENT study. *Br Dent J* 2008; 204(10): E16-E16.
100. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R et al: Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): the OSTEODENT project. *Bone* 2007;40(1):223-9.
101. Nackaerts O, Jacobs R, Devlin H, Pavitt S, Bleyen E, Yan B et al: Osteoporosis detection using intraoral densitometry. *Dentomaxillofac Radiol* 2008; 37(5):282-7.