



# Συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντίτιδας

## Association between osteoporosis and periodontitis

Ξανθίππη Ε. Δερέκα

Λέκτορας, Εργαστήριο Περιοδοντολογίας,  
Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Αθήνα, Ελλάδα

Xanthippi E. Dereka

Lecturer, Department of Periodontology,  
School of Dentistry, University of Athens,  
Athens, Greece

### Περίληψη

Το ενδιαφέρον της έρευνας επικεντρώθηκε πρόσφατα στη σχέση μεταξύ χρόνιας περιοδοντίτιδας και οστεοπόρωσης. Η περιοδοντίτιδα είναι φλεγμονώδης νόσος των στηρικτικών οδοντικών ιστών που προκαλείται από αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους μικροβιακούς βιοϋμένες και την ανοσοφλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή που οδηγούν σε οστική απορρόφηση. Συγκεκριμένα περιοπαθογόνα βακτήρια, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι παράγοντες κινδύνου στενά συνδεδεμένοι με την έναρξη και εξέλιξη της περιοδοντίτιδας. Η οστεοπόρωση είναι σοβαρή συστηματική νόσος των οστών που επηρεάζει σημαντικό ποσοστό ανθρώπων παγκοσμίως. Σχετίζεται με την ηλικία και χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και διατάραξη της οστικής αρχιτεκτονικής που αυξάνουν την πιθανότητα για οστικά κατάγματα. Η έγκαιρη διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι δυνατή με διαγνωστικά μέσα που μετρούν την οστική πυκνότητα (ΟΠ). Έχουν αναγνωριστεί διάφοροι κύριοι ή δευτερεύοντες, τροποποιησιμοι ή μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση, που περιλαμβάνουν τη χαμηλή ΟΠ, το οικογενειακό ιστορικό, προηγούμενα κατάγματα, το χαμηλό σωματικό βάρος και το κάπνισμα. Η χαμηλή ΟΠ θεωρείται ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης καταγμάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση τόσο των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της οστεοπόρωσης και της περιοδοντίτιδας όσο και των υποκείμενων βιολογικών μηχανισμών. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η χαμηλή οστική μάζα σε γυναίκες με ανεπάρκεια οιστρογόνων πιθανόν επηρεάζει την πυκνότητα του φατνιακού οστού και συνεπώς μπορεί να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την εξέλιξη της περιοδοντίτιδας. Παρά τα δεδομένα αυτά, οι ερευνητές φαίνεται να συμφωνούν ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση του ρόλου της οστεοπενίας/οστεοπόρωσης στην έναρξη και εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου.

*Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20:115-133*

**Λέξεις-κλειδιά:** οστεοπόρωση, οστεοπενία, οστική πυκνότητα, οστική μάζα, εμμηνόπαυση, περιοδοντίτιδα, βιολογικοί μηχανισμοί

### Abstract

Research interest has recently been focused on the association between chronic periodontitis and osteoporosis. Periodontitis is an inflammatory disease of tooth-supporting tissues resulting from the interactions between bacterial biofilms and the host's immuno-inflammatory response, leading to bone resorption. Specific periodontal microorganisms, smoking, and diabetes mellitus are the risk factors most strongly related to the induction and progression of periodontitis. Osteoporosis is a severe systemic bone disease affecting a significant percentage of people worldwide. It is associated with ageing and characterized by low bone mass and impairment of bone architecture, which increases susceptibility to bone fracture. Early detection of osteoporosis is possible with accurate diagnostic methods that measure bone mineral density (BMD). Several major or minor, modifiable or nonmodifiable risk factors for osteoporosis have been identified, including low BMD, family history, previous fracture, low body weight, and smoking. Low BMD is considered the best predictor of fracture risk in postmenopausal women.

The aim of the present paper is to review the literature concerning the possible interactions between periodontitis and osteoporosis and to determine the underlying biological mechanisms. The findings indicate that low systemic bone mass in estrogen-deficient women probably affects alveolar bone density, which could constitute an important factor for the progression of periodontitis. Despite these findings, reviewers seem to agree that additional studies are needed to assess the role of osteopenia/osteoporosis in the induction and progression of periodontal disease.

*Analecta Periodontologica 2009; 20:115-133*

**Key words:** osteoporosis, osteopenia, bone mineral density, bone mass, menopause, periodontitis, biological mechanisms

Οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί πρόσφατα στη συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης και χρόνιας περιοδοντίτιδας. Εάν αναλογιστεί κανείς έναν ασθενή με ιστορικό απώλειας φατνιακού οστού εξαιτίας της περιοδοντίτιδας και έναν άλλον με γενικευμένη οστική απώλεια εξαιτίας της οστεοπόρωσης, είναι εύκολο να υποθέσει ότι τα δύο νοσήματα έχουν κοινά χαρακτηριστικά (Reddy 2001).

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 (Kornman 2008). Αρκετά μικρόβια που περιλαμβάνουν τα *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, και *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, έχουν αναγνωρισθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες της περιοδοντικής νόσου (Socransky και Haffajee, 1997). Οι μικροοργανισμοί προσκολλούνται στην οδοντική επιφάνεια σχηματίζοντας βιοϋμένια που αποτελούν καλά οργανωμένες μικροβιακές κοινότητες ενσωματωμένες σε ένα οργανικό υπόστρωμα (Marsh 2005). Η υγεία των περιοδοντικών ιστών εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των μικροβίων και του ανοσολογικού συστήματος. Στην περιοδοντική λοίμωξη, τα μικροβιακά παράγωγα διεισδύουν στο συνδετικό ιστό των ούλων προκαλώντας την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή η οποία προκαλεί διαφορετικού βαθμού οστική καταστροφή.

Η οστεοπόρωση είναι μία από τις πιο συχνές σκελετικές παθήσεις και προσβάλλει ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού παγκοσμίως. Είναι μία σοβαρή συστηματική νόσος του οστικού μεταβολισμού που σχετίζεται με την ηλικία και χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και αλλοίωση της αρχιτεκτονικής του οστού, αυξάνοντας έτσι την επιρρέπεια του ατόμου για κατάγματα. Ένα αυξανόμενο ποσοστό γυναικών και ανδρών θα προσβληθεί από τη νόσο προϋούσης της ηλικίας του πληθυσμού (Kuo και συν. 2008). Επιπλέον, οι οικονομικές επιπτώσεις από τα οστεοπορωτικά κατάγματα αυξάνονται παγκοσμίως καθώς η ηλικία του πληθυσμού συνεχίζει να μεγαλώνει (Lips 1997, Delmas και συν. 2005). Ο επιπολασμός των καταγμάτων έχει αυξηθεί και στα δύο φύλα (Pietschmann και συν. 2008). Περίπου 30-50% των γυναικών και 15-30% των ανδρών θα υποστούν οστεοπορωτικό κάταγμα στη διάρκεια της ζωής τους (Randell και συν. 1995, Geurs 2007). Τα επιδημιολογικά στοιχεία εδραιώνουν ότι η επίπτωση της νόσου αυξάνεται σταθερά και τα επόμενα χρόνια ο αριθμός των οστεοπορωτικών καταγμάτων αναμένεται να διπλασιαστεί. Η οστική απώλεια εξελίσσεται ραγδαία στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση καθώς τα επίπεδα των οιστρογόνων ελαττώνονται. Αν και ο ρυθμός της οστικής απώλειας διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών και των μεθόδων εκτίμησης, κάποιες μελέτες αναφέρουν μία βαθμιαία μείωση της μετεμμηνόπαυσιακής οστικής μάζας κατά 0,5-1,0% το χρόνο (Jeffcoat 2005).

Η αντοχή των οστών καθορίζεται από την ποιότητα και την πυκνότητά τους. Η έγκαιρη διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι δυνατή με ακριβή διαγνωστικά μέσα που μετρούν την οστική πυκνότητα (ΟΠ). Η μέτρηση της ΟΠ είναι ο πιο εύκολος ποσοτικός προγνωστικός δείκτης κινδύνου κατάγματος για όσους δεν έχουν υποστεί ακόμη κάταγμα, ενώ ο κίνδυνος θα πρέπει να εκτιμάται σε σχέση με την ηλικία του ατόμου (Brown και Josse 2002). Η «απορρόφηση ακτινοβολίας διπλής ενέργειας» (dual

Researchers have recently focused on the association between osteoporosis and chronic periodontitis. In considering two patients, the first with a history of alveolar bone loss due to periodontitis and the second with systemic bone loss due to osteoporosis, one can assume that the two diseases share common features (Reddy 2001).

Periodontitis is an inflammatory disease of tooth-supporting tissues involving interactions between biofilms containing bacteria and other virulence factors and the host's immuno-inflammatory response, leading to connective tissue alterations and bone resorption (Kornman 2008). Several bacteria, including *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, have been identified as etiologic agents in periodontal disease (Socransky and Haffajee 1997). Microorganisms are attached to the tooth surface, forming biofilms that have been defined as highly organized microbial communities embedded in an organic matrix (Marsh 2005). Periodontal tissue health depends on the balance between microbiota and the host immune system. During periodontal infection, microbial by-products penetrate the gingival connective tissue, inducing the host's immune response, which provokes a varied degree of bone destruction.

Osteoporosis is one of the most common skeletal disorders, affecting a significant percentage of people worldwide. It is a severe systemic bone metabolic disease associated with ageing and is characterized by low bone mass and impairment of bone architecture, which increases susceptibility to bone fracture. An increasing percentage of women and men will be affected by osteoporosis, as the population ages (Kuo et al. 2008). Furthermore, the economic impact of osteoporotic fractures is increasing as the world population continues to age (Lips 1997, Delmas et al. 2005). The occurrence of fractures has increased in both sexes (Pietschmann et al. 2008). Approximately 30-50% of women and 15-30% of men will confront a fracture related to osteoporosis within their lifetime (Randell et al. 1995, Geurs 2007). Epidemiological data have established that the prevalence of the disease is constantly increasing; in the next years the number of osteoporotic fractures is expected to double. Bone loss progresses rapidly in women after menopause, as estrogen levels are reduced. Although bone loss rates may differ among populations and by evaluation method, some reports state that the decline in postmenopausal bone mass is 0.5-1.0% per year (Jeffcoat 2005).

Bone strength is determined by bone quality and bone density. Early detection of osteoporosis is possible with an accurate diagnostic method that measures bone mineral density (BMD). This measurement is the most readily quantifiable predictor of fracture risk for individuals who have not yet had a fragility fracture, and this risk should always be viewed in the context of the person's age (Brown and Josse 2002). Dual energy X-ray absorption (DXA) was introduced

energy X-ray absorption, DXA) παρουσιάστηκε το 1987 για τη μέτρηση της γενικευμένης οστικής απώλειας. Η οστική πυκνομετρία καταγράφει την ΟΠ ως «πυκνότητα περιοχής» σε gram/cm<sup>2</sup>. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων γίνεται με δύο τιμές: την τιμή «Τ» που προκύπτει από την αφαίρεση της μέσης ΟΠ ενός πληθυσμού αναφοράς νεαρών ενηλίκων από την ΟΠ του εξεταζόμενου ατόμου και τη διαίρεση του αποτελέσματος με τη σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) του πληθυσμού και την τιμή «Ζ» η οποία συγκρίνει την ΟΠ του ασθενούς με την ΟΠ ενός πληθυσμού πανομοιότυπου με τον εξεταζόμενο ως προς τη φυλή, το φύλο και την ηλικία (Jeffcoat 2005). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ένα άτομο θεωρείται ότι πάσχει από οστεοπόρωση εάν η τιμή ΟΠ είναι 2,5 SD κάτω από το μέσο όρο ενός νέου υγιούς ενήλικα (T-score < -2.5). Τιμή ΟΠ μεταξύ 1 και 2,5 SD κάτω του μέσου όρου (-1.0 < T-score < -2.5) θεωρείται οστεοπενία (WHO 1994, Brown και Josse 2002).

Η ψηφιακή ακτινογραφία που απεικονίζει τις μεταβολές στο ύψος και την πυκνότητα του φατνιακού οστού, τροποποιήθηκε πρόσφατα για να παρέχει ποσοτική εκτίμηση της οστικής απώλειας (Jeffcoat και συν. 1996). Επιπλέον, η μέθοδος της ψηφιακής ηλεκτρονικής ανάλυσης εικόνας (computer-assisted densitometric image analysis, CADIA) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των μεταβολών της πυκνότητας στην κορυφή και παρακείμενες περιοχές του μεσοδόντιου φατνιακού οστού και η παρουσίαση των αποτελεσμάτων γίνεται με τη βοήθεια αλγορίθμων (Payne και συν. 1999, Jeffcoat 2005).

### Παράγοντες κινδύνου για την περιοδοντίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή εξαρτάται από αρκετούς εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες. Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την περιοδοντίτιδα (Πίνακας 1) περιλαμβάνουν (1) την ηλικία, αν και η συσχέτιση αυτή δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί, (2) το φύλο, διότι οι άνδρες εμφανίζουν φτωχότερη περιοδοντική υγεία συγκριτικά με τις γυναίκες, (3) τη φυλή/εθνικότητα, κυρίως λόγω της ποικιλότητας των κοινωνικοοικονομικών ευκαιριών μεταξύ των διαφορετικών ομάδων και (4) τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς, οι οποίοι όμως δεν χαρακτηρίζονται ως πραγματικοί παράγοντες κινδύνου εξαιτίας των ανεπαρκών επιδημιολογικών στοιχείων.

Επιπλέον, αρκετοί περιβαλλοντικοί και επίκτητοι παράγοντες (Πίνακας 1) που μπορεί να συμμετέχουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της περιοδοντίτιδας περιλαμβάνουν (1) το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο το οποίο είναι δυνατόν να επηρεάσει την περιοδοντική υγεία του ατόμου, (2) συγκεκριμένους περιοπαθολόγους μικροοργανισμούς που σχετίζονται με τις διαφορετικές μορφές και τα διαφορετικά στάδια εξέλιξης της περιοδοντικής νόσου, (3) το κάπνισμα, το οποίο έχει αποδειχτεί ότι συσχετίζεται με την επίπτωση και τη βαρύτητα της περιοδοντίτιδας, (4) το σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος συνδέεται στενά με την περιοδοντίτιδα, (5) την οστεοπενία και την οστεοπόρωση, (6) τη λοίμωξη HIV, για την οποία τα ερευνητικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα καθώς και (7) ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες που όμως δε φαίνεται

**Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για την περιοδοντίτιδα**  
**Table 1. Risk factors for periodontitis**

Μη τροποποιήσιμοι Non-modifiable	Τροποποιήσιμοι/ Μερικά τροποποιήσιμοι	Modifiable/ Partially modifiable
Ηλικία	Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο	Socioeconomic status
Φύλο	Συγκεκριμένα μικρόβια	Specific microbiota
Φυλή/Εθνικότητα	Κάπνισμα	Cigarette smoking
Γονιδιακός πολυμορφισμός	Σακχαρώδης διαβήτης	Diabetes mellitus
Age	Παχυσαρκία	Obesity
Gender	Οστεοπενία/Οστεοπόρωση	Osteopenia/Osteoporosis
Race/Ethnicity	Λοίμωξη HIV	HIV infection
Gene polymorphisms	Ψυχοοικονομικοί παράγοντες	Psychosocial factors

Δεδομένα από Borrell και Papapanou (2005). Data from Borrell and Papapanou (2005).

in 1987 to measure systemic bone loss. DXA measures bone density as 'area density' in gram/cm<sup>2</sup>. The interpretation of results is based on two scores: the T-score, which is derived by subtracting the BMD of young normal persons from the BMD of an individual and then dividing the difference by the normal population standard deviation (SD), and the Z-score, which compares the BMD of the patient to a race-, gender-, and age-matched population (Jeffcoat 2005). According to the World Health Organization (WHO), a person is considered as osteoporotic when the BMD is 2.5 SD below the mean for young healthy adults (T-score < -2.5). A BMD between 1 and 2.5 SD below the mean (-1.0 < T-score < -2.5) is classified as osteopenia (WHO 1994, Brown and Josse 2002).

Digital radiography that monitors alveolar bone height and density changes has recently been modified to quantitatively estimate bone loss in dental X-rays (Jeffcoat et al. 1996). Moreover, computer-assisted densitometric image analysis (CADIA) is applied to estimate changes in bone density at crestal and subcrestal regions of interproximal bone using algorithms to interpret the results (Payne et al. 1999, Jeffcoat 2005).

### Risk factors for periodontitis

The effectiveness of the host immune system depends on several internal and external factors. Nonmodifiable risk factors that have been related to periodontitis (Table 1) include (1) age, although the relation to periodontitis is not well clarified; (2) gender, because men have poorer periodontal health compared with women; (3) race/ethnicity, mainly because of the variety of socioeconomic opportunities among different groups; and (4) gene polymorphisms, although these cannot be characterized as true risk factors because of inadequate epidemiological data.

Furthermore, several environmental and acquired factors (Table 1) may contribute to the induction of periodontitis and the progression of the disease, including (1) socio-economic status, which may affect a person's periodontal health; (2) specific periodontal microorganisms that are associated with different forms and stages of periodontal disease; (3) cigarette smoking, which has been proven to be related to the prevalence and severity of periodontitis; (4) diabetes

**Πίνακας 2. Κύριοι και δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση**  
**Table 2. Major and minor risk factors for osteoporosis**

Παράγοντας κινδύνου		Τροποποίηση	Risk factor	Modification
Κύριοι παράγοντες	Ηλικία $\geq 65$ έτη	Όχι	Age $\geq 65$ years	No
	Συμπιεστικό κάταγμα σπονδύλου	Όχι	Vertebral compression fracture	No
	Κάταγμα μετά την ηλικία των 40 ετών	Όχι	Fragility fracture after age 40	No
	Οικογενειακό ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος (ιδιαίτερα κάταγμα ισχίου μητέρας)	Όχι	Family history of osteoporotic fracture (especially maternal hip fracture)	No
	Συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών διάρκειας $>3$ μηνών	Μερική	Systemic glucocorticoid therapy of $>3$ months' duration	Partial
	Πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός	Μερική	Primary hyperparathyroidism	Partial
	Επιρρέπεια σε πτώσεις	Μερική	Propensity to fall	Partial
	Οστεοπενία εμφανής σε ακτινογραφία	Ναι	Osteopenia apparent on X-ray film	Yes
	Πρόωρη εμμηνόπαυση (πριν την ηλικία των 45 ετών)	Όχι	Early menopause (before age 45)	No
Δευτερεύοντες παράγοντες	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Μερική	Rheumatoid arthritis	Partial
	Ιστορικό κλινικού υπερθυροειδισμού	Όχι	History of clinical hyperthyroidism	No
	Δίαιτα χαμηλή σε πρόσληψη ασβεστίου	Ναι	Low dietary calcium intake	Yes
	Κάπνισμα	Ναι	Smoking	Yes
	Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ	Ναι	Excessive alcohol intake	Yes
	Υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης	Ναι	Excessive caffeine intake	Yes
	Σωματικός βάρος $<57$ kg	Ναι	Weight $<57$ kg	Yes
	Απώλεια σωματικού βάρους $>10\%$ του βάρους στην ηλικία των 25 ετών	Όχι	Weight loss $>10\%$ of weight at age 25	No

Τροποποιημένος από Brown και Josse 2002 και Jeffcoat 2005.

Modified from Brown and Josse 2002 and Jeffcoat 2005.

να συνδέονται με την περιοδοντίτιδα με ιδιαίτερα ισχυρή συσχέτιση (Borrell και Papapanou 2005).

### Παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση

Έχουν αναγνωριστεί αρκετοί κύριοι ή δευτερεύοντες, τροποποιήσιμοι ή μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση (Πίνακας 2) που περιλαμβάνουν τη χαμηλή ΟΠ, το οικογενειακό ιστορικό, το ιστορικό κατάγματος, το χαμηλό σωματικό βάρος και το κάπνισμα (Brown και Josse 2002, Jeffcoat 2005, Geurs 2007). Από τους παράγοντες αυτούς, η χαμηλή ΟΠ θεωρείται ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης κινδύνου καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν εμφανίζουν άλλα σημεία ή συμπτώματα της νόσου. Επιπλέον, η ηλικία είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης κινδύνου κατάγματος, ανεξάρτητα από την τιμή της ΟΠ, σε άτομα άνω των 65 ετών.

Η μακρόχρονη θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ως αιτία οστικής απώλειας διερευνήθηκε από τους Wowern και συν. (1992). Η απώλεια της πυκνότητας του οστού της κάτω γνάθου και του πήχεως αναλύθηκαν σε σχέση με περιοδοντικούς δείκτες όπως η μικροβιακή πλάκα, η αιμορραγία των ούλων και η απώλεια πρόσφυσης, σε 17 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών για 12 μήνες. Παρατηρήθηκε ένα ποσοστό οστικής απώλειας 5,6%/έτος και στις δύο περιοχές, αν και οι μεταβολές στις κλινικές περιοδοντικές

mellitus, which is strongly associated with periodontitis; (5) osteopenia and osteoporosis; (6) HIV infection, for which the evidence concerning its relationship with periodontitis is rather contradictory; and (7) psychosocial factors, which are not strongly associated with periodontitis (Borrell and Papapanou 2005).

### Risk factors for osteoporosis

Several major or minor, modifiable or nonmodifiable risk factors for osteoporosis have been identified (Table 2), including low BMD, family history, previous fracture, low body weight, and smoking (Brown and Josse 2002, Jeffcoat 2005, Geurs 2007). Of these factors, low BMD is considered the best predictor of fracture risk in postmenopausal women who do not have any other signs or symptoms of the disease. Moreover, age can be used as predictor of fracture risk independently of BMD in individuals who are over 65 years old.

Long-term, high-dose glucocorticosteroid treatment as a cause of bone destruction was examined by von Wowern et al. (1992). Loss of mandibular and forearm bone mineral content was analyzed in relation to periodontal indices such as dental plaque, gingival bleeding, and loss of attachment in 17 patients under-

παραμέτρους δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (von Wowern και συν. 1992).

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της πυκνότητας των οστών, της σκελετικής γεωμετρίας και της διαδικασίας του οστικού ανασχηματισμού (Jin και Ralston 2005). Πολλά γονίδια και οι σχετιζόμενοι φαινότυποί τους που ελέγχουν την ΟΠ και την οστική μάζα έχουν αναγνωρισθεί ως υπεύθυνα. Διαπιστώθηκε ότι ένα ποσοστό 50-80% από τους φαινοτύπους που έχουν μελετηθεί είναι κληρονομικά μεταβιβαζόμενοι και ότι ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων μπορεί δυνητικά να εμπλακεί στην παθογένεια της οστεοπόρωσης (Williams και Spector 2006).

### Μελέτες για τη συσχέτιση οστεοπόρωσης και περιοδοντίτιδας (Πίνακας 3)

Κλινικές μελέτες έχουν επιδείξει τη σχέση μεταξύ οστεοπόρωσης, οστικής καταστροφής και απώλειας δοντιών (Krall και συν. 1996, Payne και συν. 1999), αν και μία ισχυρή στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γενικευμένης και φατνιακής οστεοπενίας δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Πρόσφατα δεδομένα επισημαίνουν ότι άτομα με γενικευμένη οστεοπενία/οστεοπόρωση αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων οστεοπενίας των γνάθων, αλλά αυτό δεν έχει οριστικά αποδειχθεί (Chesnut, 2001). Τα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν κυρίως τη συσχέτιση της οστεοπόρωσης με την εμφάνιση και εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου αν και οι περισσότερες μελέτες έχουν μικρό αριθμό δειγμάτων και είναι συγχρονικές, μη ελεγχόμενες και περιορισμένες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Wactawski-Wende 2001). Επιπλέον, τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών είναι συχνά αντικρουόμενα.

Οι Kribbs και συν. (1989) διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ οστικής μάζας της κάτω γνάθου και του σκελετού σε 85 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και ανέφεραν ότι η φατνιακή ακρολοφία των περισσότερων νωδών ασθενών ήταν εξαιρετικά απορροφημένη. Η ίδια ερευνητική ομάδα (Kribbs και συν. 1990) μέτρησε την οστική μάζα και πυκνότητα της κάτω γνάθου καθώς και το πάχος της συμπαγούς μοίρας του γώνιου σε 50 γυναίκες ηλικίας 20-90 ετών. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η οστική μάζα της κάτω γνάθου συσχετίζεται με την οστική μάζα του σκελετού σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο χωρίς να επηρεάζεται από την ηλικία, ενώ το πάχος της συμπαγούς μοίρας του γώνιου ελαττώνεται προόδου της ηλικίας (Kribbs και συν. 1990).

Σε μια σχετική αναφορά, η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της συνολικής οστικής μάζας εκτιμήθηκε σε 286 εθελόντριες γυναίκες (46-55 ετών) με καταμέτρηση του ύψους του φατνιακού οστού, της οσφυϊκής ΟΠ και του πάχους του μετακάρπιου συμπαγούς πετάλου. Δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των κλινικών παραμέτρων της περιοδοντίτιδας και των παραμέτρων της οστικής μάζας, και συνεπώς, η συνολική οστική μάζα δεν θεωρήθηκε ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθογένεια της περιοδοντίτιδας (Elders και συν. 1992).

Οι Hirai και συν. (1993) ανέφεραν ότι η μείωση της υπολειμματικής φατνιακής ακρολοφίας επηρεάζεται από την οστεοπόρωση όπως και από το φύλο και την ηλικία του ασθενούς. Προόδου της ηλικίας, η ποσότητα του οστού παρουσιάζει την τάση να αυξάνεται ελαφρά στην κάτω γνάθο των ανδρών και να μειώνεται σε αυτή των γυναικών (Solar και συν. 1994). Η συσχέτιση μεταξύ της αυτοαναφερόμενης απώλειας δοντιών και της τιμής

going high-dose glucocorticosteroid treatment for 12 months. A 5.6%/year bone loss occurred at both sites, although no significant changes could be demonstrated in the periodontal indices (von Wowern et al. 1992).

Genetic factors play an important role in the regulation of bone density, skeletal geometry, and the bone remodeling process (Jin and Ralston 2005). Multiple genes and their associated phenotypes controlling BMD and bone mass have been identified as responsible. The associated phenotypes studied are 50-80% inheritable and a large number of genes exhibit the potential to be involved in the pathogenesis of osteoporosis (Williams and Spector 2006).

### Studies on the relationship between osteoporosis and periodontitis (Table 3)

Clinical studies have demonstrated the relationship among osteoporosis, bone destruction and tooth loss (Krall et al. 1996, Payne et al. 1999), although a strong statistical relationship between systemic and oral osteopenia (jawbone loss) has not yet been well clarified. Recent data indicate that individuals with systemic osteopenia/osteoporosis may be at increased risk for oral osteopenia symptoms, but this has not been definitively proven (Chesnut 2001). Research evidence mainly supports the association of osteoporosis with the initiation and progression of periodontal disease, although most studies have small sample sizes and are cross-sectional, uncontrolled, and restricted to postmenopausal women (Wactawski-Wende 2001). Furthermore, the results of published studies are often conflicting.

Kribbs et al. (1989) investigated the relationship between mandibular and skeletal bone mass in a group of 85 postmenopausal women with osteoporosis and reported that most of the edentulous patients had extremely resorbed ridges. The same research group (Kribbs et al. 1990) measured the mandibular bone mass and density, as well as cortical thickness at the gonion in 50 normal women (20-90 years of age). The researchers concluded that mandibular bone mass was significantly correlated with skeletal bone mass but was not affected by age, whereas cortical thickness at the gonion decreased with age (Kribbs et al. 1990).

In a relevant report, the possible relationship between periodontitis and systemic bone mass was evaluated in 286 female volunteers (46-55 years of age) by measuring alveolar bone height, lumbar BMD and metacarpal cortical thickness (Elders et al. 1992). No significant correlation between periodontal clinical parameters and bone mass parameters was found; therefore, systemic bone mass was not suggested as an important factor in the pathogenesis of periodontitis (Elders et al. 1992).

Hirai et al. (1993) reported that the reduction of the residual alveolar ridge is affected by osteoporosis, as well as by the gender and age of the patient. Bone mineral content, with advancing age, tended to increase slightly in the men's mandibles, whereas it tended to decrease in the women's mandibles (Solar et al. 1994). The relationship between self-reported tooth loss and

ΟΠ του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης εξετάστηκε σε μία συγχρονική μελέτη με 608 άνδρες και 874 γυναίκες (65-76 ετών) (May και συν. 1995). Παρατηρήθηκε μία σταθερή μείωση της ΟΠ καθώς αυξανόταν ο αριθμός των εξαγμένων δοντιών στους άνδρες, η οποία δεν σχετιζόταν με την ηλικία, την οστική μάζα και τη συνήθεια του καπνίσματος, ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ απώλειας δοντιών και ΟΠ στις γυναίκες (May και συν. 1995).

Η συσχέτιση μεταξύ οδοντικής υγείας και σκελετικής ΟΠ διερευνήθηκε σε 329 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογική ΟΠ και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η γενικευμένη οστική απώλεια είναι δυνατόν να συμμετέχει στην απώλεια των δοντιών (Krall και συν. 1994). Επιπλέον, σε μία ομάδα 227 υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (48-56 ετών) προσδιορίστηκε συσχέτιση μεταξύ προχωρημένης περιοδοντίτιδας και της οστικής κατάστασης του σκελετού αλλά και της κάτω γνάθου. Η ανάλυση των δεδομένων υπέδειξε ότι τα άτομα με υψηλές τιμές ανόργανων στοιχείων στο σκελετό τους φαίνεται να διατηρούν τα δόντια με βαθείς περιοδοντικούς θυλάκους πιο εύκολα από τα άτομα με οστεοπόρωση (Klemetti και συν. 1994).

Επιπρόσθετα, ερευνητές έχουν προτείνει ότι η περιοδοντική νόσος μπορεί να αποτελεί μία πρόιμη εκδήλωση σοβαρής ανωμαλίας του οστικού μεταβολισμού (Whalen και Krook 1996, Kuo και συν. 2008). Οι Bando και συν. (1998) ανέφεραν ότι η επαρκής μασητική λειτουργία με ένα περιοδοντικά υγιή οδοντικό φραγμό μπορεί να παρεμποδίσει ή να καθυστερήσει την πρόοδο των οστεοπορωτικών μεταβολών στο οστό του σκελετού, ενώ οι νεώδεις γυναίκες μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην οστεοπόρωση. Η απώλεια των οπίσθιων δοντιών σε ηλικιωμένες Ιαπωνίδες έχει συσχετιστεί με τη μείωση τόσο του ύψους του φατνιακού οστού όσο και της πυκνότητα των ανόργανων στοιχείων (Taguchi και συν. 1999). Αντίθετα, οι Weyant και συν. (1999) εκτίμησαν τη συσχέτιση μεταξύ συστηματικής ΟΠ και κλινικών σημείων καταστροφής των περιοδοντικών ιστών σε μία συγχρονική μελέτη 292 ενόδοντων γυναικών με μέσο όρο ηλικίας τα 75,5 έτη. Η ανάλυση των ευρημάτων υπέδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των κλινικών παραμέτρων της περιοδοντικής νόσου και των τιμών της ΟΠ και οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η γενικευμένη οστεοπενία σε ηλικιωμένες γυναίκες μπορεί να θεωρηθεί μόνο ως ασθενής παράγοντας κινδύνου για την περιοδοντική νόσο (Weyant και συν. 1999).

Το κάπνισμα θεωρείται κύριος αλλά τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την οστεοπόρωση. Συνεπώς, διερευνήθηκε επίσης η επίπτωση του καπνίσματος στο ύψος αλλά και στην ΟΠ του φατνιακού οστού. Σε μία συγχρονική μελέτη 135 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (41-70 ετών), η απώλεια κλινικής πρόσφυσης συσχετίστηκε με την απώλεια δοντιών αλλά όχι με την ΟΠ της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου ενώ το κάπνισμα, τα χρόνια από την εμμηνόπαυση και η αλληλεπίδραση ηλικίας και καπνίσματος εμφανίστηκαν ως στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες της απώλειας πρόσφυσης (Hildebolt και συν. 1997). Σε μια σχετική μελέτη, 59 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με περιοδοντίτιδα παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια (Payne και συν. 2000). Οι γυναίκες με οστεοπόρωση/οστεοπενία εκδήλωσαν απώλεια ΟΠ του φατνιακού οστού αν και τα επίπεδα οδοντικής πλάκας δεν διέφεραν από αυτά των μη καπνιστριών με φυσιολογική ΟΠ. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το

BMD at the hip and spine in 608 men and 874 women (65-76 years old) was examined in a cross-sectional study (May et al. 1995). A consistent decrease in BMD with increasing number of lost teeth was observed in men, a decrease that was irrelevant to age, body mass index, and smoking, whereas no significant association was found between tooth loss and BMD in women (May et al. 1995).

The association between dental status and skeletal bone density was investigated in 329 healthy postmenopausal women with normal bone density and the results showed that systemic bone loss may contribute to tooth loss (Krall et al. 1994). Moreover, the correlation between advanced periodontitis and bone mineral status of the skeleton and mandibular cortical bone was determined in a group of 227 healthy postmenopausal women aged 48-56 years old (Klemetti et al. 1994). Data analysis suggested that individuals with high mineral values in the skeleton seem to retain their teeth with deep periodontal pockets more easily than did individuals with osteoporosis (Klemetti et al. 1994).

Moreover, researchers proposed that periodontal disease may be an early manifestation of severe bone metabolic disorder (Whalen and Krook 1996, Kuo et al. 2008). Bando et al. (1998) reported that sufficient masticatory function with periodontally healthy dentition may inhibit or delay the progress of osteoporotic changes in skeletal bone and that edentulous women may be more susceptible to osteoporosis. The loss of posterior teeth in elderly Japanese women has been associated with a decrease in alveolar bone height and mineral density (Taguchi et al. 1999). Conversely, Weyant et al. (1999) evaluated the association between systemic BMD and the clinical signs of periodontal tissue destruction in a cross-sectional study of 292 dentate women with an average age of 75.5 years. Data analysis indicated that there was no statistically significant association between the clinical parameters of periodontal disease and systemic BMD, and the authors concluded that systemic osteopenia could be considered only as a weak risk factor for periodontal disease in older women (Weyant et al. 1999).

Smoking is considered as a major but modifiable risk factor for osteoporosis. Therefore, the impact of smoking on alveolar bone height and density changes has also been investigated. In a cross-sectional study of 135 postmenopausal women (41-70 years old), clinical attachment loss was correlated with tooth loss, but not with vertebral or proximal femur bone density; current smoking, years since menopause, and interaction of age and smoking were statistically significant predictors of attachment loss (Hildebolt et al. 1997). In a similar study, 59 postmenopausal women with periodontitis were followed for 2 years (Payne et al. 2000). Females with systemic osteoporosis/osteopenia manifested net alveolar bone density loss, although their dental plaque levels did not differ from nonsmoking subjects with normal BMD. The authors concluded that smoking is associated with a higher frequency of alveolar bone height and density loss in

κάπνισμα συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα απώλειας ύψους και ΟΠ του φατνιακού οστού (Payne και συν. 2000).

Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή ΟΠ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κλινική απώλεια πρόσφυσης, υφίζηση των ούλων και φλεγμονή (von Wowerm και συν. 1994, Mohammad και συν. 1996, 1997, Tezal και συν. 2000). Ωστόσο, αρκετές μελέτες απέτυχαν να εντοπίσουν μια σημαντική συσχέτιση (Weyant και συν. 1999, Lundstrom και συν. 2001) και σημειώνουν ότι η αυξημένη συχνότητα της εξελισσόμενης περιοδοντίτιδας με βάση τις μεταβολές της κλινικής πρόσφυσης, δε συνδέεται αποκλειστικά με την έλλειψη οιστρογόνων (Reinhardt και συν. 1999).

Οι Tezal και συν. 2000 εκτίμησαν τη σχέση ανάμεσα στη συστηματική ΟΠ και την περιοδοντική νόσο σε 70 μετεμμηνοπαυσιακές Καυκάσιες γυναίκες (51-78 ετών). Τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι η οστεοπενία θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη κινδύνου της περιοδοντικής νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αφού η τιμή της συστηματικής ΟΠ συσχετίστηκε με την απώλεια μεσοδόντιου φατνιακού οστού και, σε μικρότερο βαθμό, με την απώλεια κλινικής πρόσφυσης (Tezal και συν. 2000). Σε άλλη μελέτη που αξιολόγησε την περιοδοντική κατάσταση 89 προεμμηνοπαυσιακών και 101 μετεμμηνοπαυσιακών Ιαπωνίδων γυναικών, η χαμηλή ΟΠ στο μετακάρπιο συσχετίστηκε με την περιοδοντίτιδα και την απώλεια δοντιών μετά την εμμηνόπαυση (Inagaki και συν. 2001).

Η συσχέτιση μεταξύ της ΟΠ και των επιπέδων κλινικής πρόσφυσης δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Οι Pilgram και συν. 2002 διερεύνησαν σε μία συγχρονική μελέτη την πιθανή συσχέτιση της ΟΠ της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου με την απώλεια κλινικής πρόσφυσης σε 135 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μία ασθενή σχέση μεταξύ της κλινικής πρόσφυσης και της ΟΠ (Pilgram και συν. 2002). Εντούτοις, η απώλεια δοντιών και η επιδείνωση της απώλειας πρόσφυσης βρέθηκε ότι σχετίζονται με ελάττωση της ΟΠ του οστού της πτέρνας, σε μία συγχρονική μελέτη 30 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών Ασιατικής-Αμερικανικής καταγωγής (Mohammad και συν. 2003). Σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ΟΠ και των θέσεων με εξελισσόμενη απώλεια πρόσφυσης εντοπίστηκε σε 179 ηλικιωμένους Ιάπωνες (άνω των 70 ετών) που παρακολούθηθηκαν για 3 χρόνια (Yoshihara και συν. 2004). Σε άλλη διατηρητική μελέτη, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ νωδότητας, απώλειας κλινικής πρόσφυσης και μακρόχρονων μεταβολών της ΟΠ σε 398 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 75,5 χρόνια (Famili και συν. 2005). Ωστόσο, κλινικά στοιχεία υποστήριξαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ συστηματικής ΟΠ και απώλειας κλινικής πρόσφυσης σε μία συγχρονική μελέτη 1.329 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, ενώ η παρουσία ή απουσία υποουλικής τρυγίας φάνηκε ότι δρα ως τροποποιητικός παράγοντας (Brennan και συν. 2007a).

Επιπλέον, η παρουσία συγκεκριμένων υποουλικών μικροβιακών ειδών εξετάστηκε σε μία συγχρονική μελέτη για τη στοματική υγεία και την οστεοπόρωση 1.256 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (Brennan και συν. 2007b). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το κυρίαρχο είδος ήταν ο *Streptococcus sanguis* και ακολουθούσαν τα *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Capnocytophaga sp.*, *Eubacterium saburreum*, *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis*, και *Fusobacterium nucleatum*. Η λοίμωξη από *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, και *C. rectus* σχετιζόταν με αυξημένη πιθανότητα απώλειας φατνιακού οστού (Brennan

postmenopausal women (Payne et al. 2000).

Clinical data indicate that postmenopausal women with low BMD are more likely to have clinical attachment loss, gingival recession, and inflammation (von Wowerm et al. 1994, Mohammad et al. 1996, 1997, Tezal et al. 2000). However, several studies failed to identify a significant correlation (Weyant et al. 1999, Lundstrom et al. 2001) and noted that an increased incidence of progressive periodontitis based on clinical attachment changes is not associated with estrogen deficiency alone (Reinhardt et al. 1999).

Tezal et al. (2000) evaluated the relation between systemic BMD and periodontal disease in 70 postmenopausal Caucasian women (51-78 years of age). The results implied that osteopenia could be a risk indicator for periodontal disease in postmenopausal women because skeletal BMD was found to be related to interproximal alveolar bone loss and, to a lesser extent, to clinical attachment loss (Tezal et al. 2000). In another study evaluating the periodontal status of 89 premenopausal and 101 postmenopausal Japanese women, low metacarpal BMD was associated with periodontitis and tooth loss after menopause (Inagaki et al. 2001).

The association between BMD and clinical attachment level is not well proven. Pilgram et al. (2002) investigated in a cross-sectional study the possible association between BMD of the spine and hip and clinical attachment loss in 135 healthy postmenopausal women. The results revealed a weak correlation between clinical attachment level and BMD (Pilgram et al. 2002). However, decreasing BMD of the os calcis was associated with increased clinical attachment loss and tooth loss in a cross-sectional study of 30 postmenopausal Asian-American women (Mohammad et al. 2003). A significant association between BMD and sites with progressive attachment loss was detected in 179 older Japanese (over 70 years old) who were followed for 3 years (Yoshihara et al. 2004). In another 2-year study, no association among edentulousness, clinical attachment loss, and longitudinal changes in BMD was reported in 398 women with a mean age of 75.5 years (Famili et al. 2005). Yet clinical evidence supported a strong association between systemic BMD and clinical attachment loss in a cross-sectional study of 1,329 postmenopausal women, whereas the presence or absence of subgingival calculus seemed to act as an effect modifier (Brennan et al. 2007a).

Furthermore, the presence of specific subgingival bacterial species was investigated in a cross-sectional study of oral health and osteoporosis in 1,256 postmenopausal women (Brennan et al. 2007b). The results revealed that the most prevalent species was *Streptococcus sanguis*, followed by *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Capnocytophaga sp.*, *Eubacterium saburreum*, *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Fusobacterium nucleatum*. Infections with *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, and *C. rectus* were associated with an increased possibility of alveolar bone loss (Bren-

και συν. 2007b). Η επίδραση των στοματικών λοιμώξεων και της ηλικίας στη συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης και απώλειας φατνιακού οστού διερευνήθηκε περαιτέρω από την ίδια ερευνητική ομάδα. Σε μία συγχρονική μελέτη 1.256 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η λοίμωξη αξιολογήθηκε με δείγματα υποουλικής μικροβιακής πλάκας, η συστηματική ΟΠ μετρήθηκε με DXA και το ύψος του οστού αξιολογήθηκε με τυποποιημένες οπισθοφατνιακές ακτινογραφίες (Brennan-Calanan και συν. 2008). Οι ηλικιωμένες γυναίκες άνω των 70 ετών εμφάνισαν μεγαλύτερη απώλεια φατνιακού οστού, χωρίς η ΟΠ και η μικροβιακή λοίμωξη να σχετίζεται σημαντικά με το μέσο ύψος του φατνιακού οστού. Ωστόσο, τόσο η ΟΠ όσο και η μικροβιακή λοίμωξη συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την απώλεια φατνιακού οστού στις νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κάτω των 70 ετών. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η μικροβιακή λοίμωξη δεν αποτελεί συγχυτικό ή τροποποιητικό παράγοντα της συσχέτισης ανάμεσα στη συστηματική ΟΠ και στην απώλεια φατνιακού οστού (Brennan-Calanan και συν. 2008).

### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντίτιδας: υποκείμενοι βιολογικοί μηχανισμοί

Η οστεοπόρωση και η περιοδοντίτιδα είναι χρόνια νοσήματα που χαρακτηρίζονται από οστική απορρόφηση. Η ομοιοστασία του οστού βασίζεται στη συντονισμένη αλληλεπίδραση μεταξύ οστεοπαραγωγικών και οστεοαποδομητικών κυττάρων, ενώ η έλλειψη ισορροπίας δράσης ανάμεσα στους δύο τύπους κυττάρων οδηγεί σε οστική αποδόμηση και οστεοπόρωση (Pietschmann και συν. 2008). Η ανεπάρκεια οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι η κύρια αιτία της οστεοπόρωσης που θα μπορούσε να συμβάλλει και στην περιοδοντική νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη καταστροφή φατνιακού οστού και απώλεια δοντιών. Ο μηχανισμός της οστικής απώλειας και στις δύο νόσους είναι η γενικευμένη ή τοπικά αυξημένη οστική απορρόφηση που οφείλεται στην αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και στις τοπικές επιδράσεις κυττάρων και κυτοκινών (Chesnut 2001). Πολλοί υποκείμενοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο νόσων έχουν διερευνηθεί.

Η μείωση των οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση έχει συσχετιστεί με το αυξημένο δυναμικό των μυελοκυττάρων για απελευθέρωση οστεοαποδομητικών κυτοκινών που μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιτάχυνση της οστικής απορρόφησης (Bismar και συν. 1995). Η οιστρογονική δράση επηρεάζεται και ρυθμίζεται από πολυάριθμες κυτοκίνες που ενεργοποιούν ένα μεγάλο αριθμό κυττάρων-στόχων, ενώ αυξημένη οστική απορρόφηση μπορεί να παρατηρηθεί και με σχετική αύξηση μερικών μόνο παραγόντων στο μικροπεριβάλλον του οστού (Pacifci 1996). Η ιντερλευκίνη-1 (interleukin-1, IL-1) και ο ογκονεκρωτικός παράγοντας (tumor necrosis factor, TNF) παίζουν σημαντικό αιτιολογικό ρόλο στη διαδικασία οστικής απώλειας. Στα άτομα με ανεπάρκεια οιστρογόνων, οι κυτοκίνες αυτές παράγονται από το οστό και το μυελό σε μεγάλες ποσότητες. Η ανεπάρκεια οιστρογόνων αυξάνει την οστεοκλαστογένεση μέσω της ενεργοποίησης παραγωγής του παράγοντα διέγερσης αποικιών των μακροφάγων από επενδυτικά οστεομυελικά κύτταρα, η οποία ελέγχεται από την IL-1 και τον TNF (Kimble και συν. 1996).

Τα επίπεδα της IL-1, που είναι ισχυρός ενεργοποιητής της οστεοκλαστικής οστικής απορρόφησης, αυξάνονται στην ανεπάρκεια των οιστρογόνων μέσω της αυξημένης παραγωγής IL-1 αλλά και της αναστολής του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1

nan et al. 2007b). The influence of oral infection and age on the association between osteoporosis and oral bone loss was further evaluated by the same research group. In a cross-sectional study of 1,256 postmenopausal women, oral infection was assessed in subgingival plaque samples, systemic BMD was measured by DXA, and alveolar crest height was calculated on standardized dental radiographs (Brennan-Calanan et al. 2008). Older women (>70 years old) presented with more jawbone loss, but BMD and oral infection were not significantly associated with mean alveolar height. However, BMD and bacterial infection were independently associated with alveolar bone loss in younger postmenopausal women (<70 years old). The researchers concluded that bacterial infection was not a confounder or effect modifier of the associations between systemic bone density and oral bone loss (Brennan-Calanan et al. 2008).

### Interactions between osteoporosis and periodontitis: underlying biological mechanisms

Osteoporosis and periodontitis are chronic diseases characterized by bone resorption. Bone homeostasis results from the coordinated interaction between bone-forming and bone-resorbing cells, and the imbalance of the activity between these two cell types leads to gradual bone degradation and osteoporosis (Pietschmann et al. 2008). Estrogen deficiency in the postmenopausal female is the major cause of osteoporosis which could also contribute to periodontal disease characterized by increased alveolar bone destruction and tooth loss. The mechanism of bone loss for both bone disorders is systemic or local increased bone resorption due to increased osteoclastic activity and to local cellular or cytokine effects (Chesnut 2001). Multiple underlying mechanisms involved in the interactions between these two diseases have been considered.

Estrogen decline during menopause is associated with an increased potential for human bone marrow cells to release bone-resorbing cytokines, which may play an important role in accelerated bone resorption (Bismar et al. 1995). Estrogen activity is affected and regulated by multiple cytokines that stimulate a large number of target cells, but increased bone resorption may occur from relative elevation of only a few factors in the microenvironment of the bone (Pacifci 1996). Interleukin (IL)-1 and tumor necrosis factor (TNF) play an important causal role in the bone loss process. These cytokines are produced in bone and bone marrow and are released in large amounts in estrogen-deficient subjects. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis via IL-1 and TNF-mediated stimulation of macrophage colony-stimulating factor production by stromal bone marrow cells (Kimble et al. 1996).

The concentration of IL-1, a potent stimulator of osteoclastic bone resorption, is elevated in estrogen deficiency by increased production of IL-1 and concurrent inhibition of the IL-1 receptor antagonist (IL-



(IL-1ra). Οι Keen και συν. (1998) εξέτασαν για μια περίοδο 5 χρόνων τη σχέση μεταξύ του ετήσιου ρυθμού αλλαγών της ΟΠ και του γονιδίου του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1RN) το οποίο είναι πιθανό υποψήφιο γονίδιο για τη ρύθμιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστικής απώλειας. Προσδιορίστηκαν τρία αλληλόμορφα γονίδια με πέντε γονότυπους, ενώ η μεταβολή των αλληλόμορφων στη γενετική θέση του IL-1RN συσχετίστηκε με διαφορετικούς ρυθμούς της πρώιμης μετεμμηνοπαυσιακής οστικής απώλειας (Keen και συν. 1998). Επιπλέον, οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης προτάθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την περιοδοντίτιδα, αφού κάτω από αυτές τις συνθήκες τα μονοκύτταρα ανταποκρίνονται άμεσα στην επίδραση των μικροβιακών λιποπολυσακχαριτών με αυξημένη παραγωγή IL-1α και IL-1β (Morishita και συν. 1999).

Τα δυνητικά κοινά «μονοπάτια» μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντικής νόσου μελετήθηκαν εκτενώς σε πειραματόζωα με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (Golub και συν. 1999). Η απώλεια φατνιακού οστού και η συστηματική μείωση της ΟΠ σε ενήλικα ποντίκια με ωοθηκτομή συνοδεύτηκε από αυξημένη δραστηριότητα της κολλαγενάσης των ούλων. Είναι ενδιαφέρον ότι η βαρύτητα τόσο της οστεοπόρωσης όσο και της οστικής καταστροφής, μειώθηκε με τη χορήγηση μη αντιμικροβιακής, χημικά τροποποιημένης τετρακυκλίνης στα ποντίκια (Golub και συν. 1999).

Επιπλέον, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) που είναι ισχυρός μεσολαβητής της φλεγμονής, μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια τόσο της περιοδοντίτιδας όσο και της οστεοπόρωσης, εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων IL-6 που σχετίζονται με την ηλικία (Ershler και Keller 2000). Όμως, οι Keller και συν. (2000) έδειξαν ότι η διαφοροποίηση των επιπέδων IL-6 δεν είναι ο μηχανισμός-κλειδί μέσω του οποίου η έλλειψη οιστρογόνων συντονίζει την οστική απώλεια. Τα επίπεδα IL-6 ορού εξετάστηκαν ως προγνωστικός δείκτης οστικής απώλειας σε μια διαχρονική μελέτη με 137 μετεμμηνοπαυσιακές Γερμανίδες (Scheidt-Nave και συν. 2001). Τα επιδημιολογικά στοιχεία υπέδειξαν ότι τα επίπεδα IL-6 ορού ήταν προγνωστικός δείκτης για την οστική απώλεια του μηριαίου οστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά η προγνωστική ικανότητα περιορίστηκε στα 10 πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση (Scheidt-Nave και συν. 2001).

Η εμφάνιση και εξέλιξη των περιοδοντικών νόσων μπορεί να επηρεαστεί από την αυξανόμενη ευαισθησία του ξενιστή στη λοιμώδη πρόκληση (Wactawski-Wende 2001). Είναι βιολογικά πιθανό ότι μέρος της περιοδοντικής καταστροφής επηρεάζεται από τη γενικευμένη οστική απώλεια. Έχουν προταθεί οι ακόλουθοι δυνητικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων είναι δυνατόν η οστεοπόρωση να συσχετίζεται με τα περιοδοντικά νοσήματα:

1. Η χαμηλή ΟΠ των γνάθων η οποία συνδέεται με μειωμένη οστική μάζα οδηγεί σε ταχύτερη απορρόφηση του φατνιακού οστού ως φλεγμονώδης απάντηση στη λοίμωξη.
2. Συστηματικοί παράγοντες του οστικού ανασηματισμού μπορεί να τροποποιήσουν την απόκριση του περιοδοντίου στη λοίμωξη.
3. Γενετικοί παράγοντες που προδιαθέτουν ένα άτομο για γενικευμένη οστική απώλεια μπορεί επίσης να προδιαθέτουν για εντονότερη περιοδοντική βλάβη.
4. Παράγοντες του τρόπου ζωής θα μπορούσαν να δράσουν ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπενίας και περιοδοντικής νόσου (Tezal και συν. 2000).

Οι Golub και συν. (2006) πρότειναν ένα μοντέλο «δύο κρού-

1ra). Keen et al. (1998) examined the relationship between annual rates of BMD changes over 5 years and the IL-1 receptor antagonist gene (IL-1RN), which is a potential candidate gene for the regulation of postmenopausal bone loss. Three alleles with five genotypes were identified and the allelic variation at the IL-1RN locus was associated with differential rates of early postmenopausal bone loss (Keen et al. 1998). In addition, low concentrations of estradiol and progesterone were proposed as risk factors for periodontitis because, under these conditions, monocytes respond directly to bacterial lipopolysaccharide stimuli by producing high levels of IL-1α and IL-1β (Morishita et al. 1999).

The potential common pathways between osteoporosis and periodontal disease were thoroughly studied in an animal model of postmenopausal osteoporosis (Golub et al. 1999). In the ovariectomized aged rat, local alveolar bone loss and systemic loss of bone density were accompanied by increased gingival collagenase activity. Interestingly, the severity of both osteoporosis and bone destruction was reduced when a nonantimicrobial, chemically modified tetracycline was administered to these rats (Golub et al. 1999).

Furthermore, IL-6, a potent mediator of inflammatory processes, may be involved in the pathogenesis of both osteoporosis and periodontal disease because of the observed age-related increased IL-6 levels (Ershler and Keller 2000). However, Keller et al. (2000) demonstrated that modulation of IL-6 levels is not the key mechanism through which estrogen deprivation mediates bone loss. Serum IL-6 levels were tested as a predictor of bone loss in a longitudinal study of 137 postmenopausal German women (Scheidt-Nave et al. 2001). The epidemiological data indicated that serum IL-6 was predictive of femoral bone loss in postmenopausal women but that this predictive effect was restricted to the first 10 years after menopause (Scheidt-Nave et al. 2001).

The initiation and progression of periodontal diseases may be influenced by an increased host susceptibility to infectious challenges (Wactawski-Wende 2001). It is biologically plausible that part of the periodontal destruction is influenced by systemic bone loss. The following potential mechanisms by which osteoporosis may be associated with periodontal diseases have been presented:

1. Low BMD in the oral cavity associated with low systemic bone mass leads to more rapid alveolar bone resorption as an inflammatory response to infection.
2. Systemic factors of bone remodeling may modify the local response of periodontal tissues to infection.
3. Genetic factors that predispose a person to systemic bone loss may also predispose the individual to more pronounced periodontal damage.
4. Certain lifestyle factors could act as risk factors for the development of osteopenia and periodontal disease (Tezal et al. 2000).

Golub et al. (2006) proposed a “two-hit” model

σεων» το οποίο συνδέει την οστεοπόρωση, μεταξύ άλλων συστηματικών νόσων, με την απώλεια φατνιακού οστού. Συνοπτικά, τα περιοπαθογόνα μικρόβια παρέχουν την πρώτη «κρούση» στην αλληλουχία των καταστρεπτικών γεγονότων της περιοδοντίτιδας και η δεύτερη «κρούση» προέρχεται από τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση που προκαλείται από διάφορες παθολογικές διαταραχές. Ακόμη και μία μικρή αύξηση των επιπέδων IL-1, IL-6 και TNF- $\alpha$  ορού είναι δυνατόν να εκκινήσει τον άξονα κυτοκίνη/προσταγλανδίνη/μεταλλοπρωτεΐνάση/συνδέτη του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα- $\kappa$  B (RANKL) στους περιοδοντικούς ιστούς (Golub και συν. 2006).

Η οστική μάζα και αντοχή ελαττώνονται στην εμμηνόπαυση εξαιτίας της αυξημένης ενεργοποίησης της οστικής απορρόφησης και της μειωμένης ικανότητας των οστεοβλαστών για παραγωγή οστού. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν το βασικό ρόλο των οιστρογόνων στον έλεγχο της οστικής απορρόφησης μέσω των υποδοχέων των οιστρογόνων ER $\alpha$  και ER $\beta$  στο κυτόπλασμα των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών. Οι υποδοχείς αυτοί περιορίζουν την οδό ενεργοποίησης των οστεοκλαστών μέσω των οστεοβλαστών, μειώνουν το σχηματισμό των οστεοκλαστών από πρόδρομες μορφές τους και αναστέλλουν την οστεοκλαστική δράση των οστεοκλαστών (Lerner 2006a). Επιπλέον, τα οιστρογόνα μπορεί να ελέγχουν τη λειτουργία της προσταγλανδίνης E<sub>2</sub> που είναι ισχυρός διεγέρτης της οστικής απορρόφησης και του σχηματισμού οστεοκλαστών, μέσω της αναστολής των κυτοκινών που διεγείρουν την κυκλοοξυγενάση-2. Μολονότι η ανεπάρκεια οιστρογόνων αυξάνει την έκφραση των IL-1 και TNF- $\alpha$ , οι προσπάθειες συσχέτισης των επιπέδων ορού αυτών των κυτοκινών με την οστεοπόρωση κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα (Lerner 2006a).

Το κύριο σύστημα κυτοκινών που ελέγχει τον οστικό ανασχηματισμό βασίζεται στην ισορροπία μεταξύ διαφοροποίησης και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών, του RANKL και του διαλυτού παραπλανητικού υποδοχέα του, της οστεοπροτεγερίνης (OPG) (Kong και συν. 1999, Hofbauer και Heufelder 2001). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το «μονοπάτι» RANKL/OPG παίζει τον πιο σημαντικό ρόλο στην οστεοκλαστογένεση και στη φλεγμονώδη οστική απώλεια στην περιοδοντίτιδα (Taubman και συν. 2005, Wada και συν. 2006, Leibbrandt και Penninger 2008). Η OPG ενώνεται με το RANKL, προλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ RANK και RANKL, και επομένως, το σχηματισμό οστεοκλαστών. Ο TNF- $\alpha$  ενεργοποιεί την παραγωγή IL-1 από τις οστεοβλάστες και τα αρχέγονα κύτταρα σε συγκεκριμένα επίπεδα του RANKL καθώς και από τους οστεοκλάστες με παρουσία του RANK (Lerner 2006a). Επιπρόσθετα, τα ενεργοποιημένα T κύτταρα εκφράζουν το RANKL, ο οποίος ενώνεται με το RANK των δενδριτικών κυττάρων ενισχύοντας τη δραστηριότητα και επιβίωσή τους. Εξάλλου, τα T κύτταρα παράγουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1, IL-6 και TNF) που ενεργοποιούν την έκφραση του RANKL από τις οστεοβλάστες. Έτσι, τα ενεργοποιημένα T κύτταρα και οι οστεοβλάστες ενεργοποιούν τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών μέσω της οδού RANK/RANKL με αποτέλεσμα την οστική απορρόφηση. Η διαφοροποίηση των οστεοκλαστών αντισταθμίζεται από την οστεοβλαστική OPG και από την IL-4 και τον TNF που παράγονται από τα T κύτταρα (Leibbrandt και Penninger 2008).

Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων ελαττώνει την έκφραση της OPG (Saika και συν. 2001), ενισχύει το σύστημα RANKL/OPG και διαταράσσει τη λειτουργία των T κυττάρων και την αντιγο-

that linked osteoporosis, among other systemic diseases, and periodontal bone loss. Briefly, periopathogenic microorganisms provide one “hit” in the cascade of destructive events of periodontitis, and the second “hit” comes from a systemic inflammatory response that is induced by various medical disorders. Even a small increase in the circulating serum levels of IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$  may initiate the cytokine/prostaglandin/matrix metalloproteinase/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) cascade in the periodontal tissues (Golub et al. 2006).

Bone mass decreases during menopause and bone strength is reduced because of the increased frequency of bone resorption activation and the decreased ability of osteoblasts to produce new bone. Recent data support the principal role of estrogen in controlling bone resorption by the estrogen receptors ER $\alpha$  and ER $\beta$  in the cytoplasm of osteoblasts and osteoclasts. These receptors restrict the osteoclast activation pathway in osteoblasts, decrease the osteoclast formation from the progenitor osteoclasts, and inhibit the osteoclastic activity of osteoclasts (Lerner 2006a). Furthermore, estrogen may control the function of prostaglandin E<sub>2</sub>, which is a potent stimulator of bone resorption and osteoclast formation, through the inhibition of the cytokines that stimulate cyclooxygenase-2. Even though estrogen deficiency enhances expression of IL-1 and TNF- $\alpha$ , efforts to correlate serum levels of these cytokines with osteoporosis resulted in contradictory findings (Lerner 2006a).

The key cytokine system that regulates the bone remodeling process depends on the differentiation and activation of osteoclasts, RANKL, and its soluble decoy receptor osteoprotegerin (OPG) balance (Kong et al. 1999, Hofbauer and Heufelder 2001). Recent research evidence shows that the RANKL/OPG pathway plays the most important role in osteoclastogenesis and inflammatory bone loss in periodontitis (Taubman et al. 2005, Wada et al. 2006, Leibbrandt and Penninger 2008). OPG binds to RANKL and prevents the interaction between RANK and RANKL and thus the formation of osteoclasts. TNF- $\alpha$  stimulates IL-1 production from osteoblasts and stromal cells in the presence of certain levels of RANKL, as well as from osteoclasts in the presence of RANK (Lerner 2006a). In addition, activated T cells express RANKL, which binds to RANK on dendritic cells and enhances their activation and survival. On the other hand, T cells produce inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, and TNF) that stimulate RANKL expression in osteoblasts. Thus, activated T cells and osteoblasts stimulate the differentiation of osteoclasts via the RANK/RANKL pathway, resulting in bone resorption. Osteoclast differentiation is balanced by OPG secreted from osteoblasts and by IL-4 and TNF produced by T cells (Leibbrandt and Penninger 2008).

Estrogen deficiency diminishes the expression of OPG (Saika et al. 2001), upregulates the RANKL/OPG system, and dysregulates T cell function and

νο-παρουσίαση (Pietschmann και συν. 2008). 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 (Fujita και συν. 2008).

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα προτείνουν ότι η περιοδοντική κατάσταση συνδέεται με την οστεοπόρωση, την εθνικότητα, το βάθος του θυλάκου, το φύλο, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη του ορού και τα επίπεδα των *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, και *Streptococcus mutans* (Swoboda και συν. 2008). Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη με πειραματόζωα, η αυξημένη έκφραση της IL-6, του πυρηνικού παράγοντα-κ B, της αλκαλικής φωσφατάσης και της οστεοκαλσίνης του οστού υποδηλώνει το δυνητικό ρόλο των μορίων αυτών στην παθογένεια της οστεοπόρωσης (Zhu και συν. 2008).

### Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και περιοδοντική κατάσταση

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης εφαρμόζεται συχνά στην πρόληψη της οστικής απώλειας καθώς και των άλλων σημείων και συμπτωμάτων στις οστεοπορωτικές γυναίκες. Η συμπληρωματική αγωγή με οιστρογόνα συσχετίστηκε με μειωμένη ουλική αιμορραγία συγκριτικά με μία ομάδα ελέγχου (Norderyd και συν. 1993), αποδείχθηκε επωφελής στην πρόληψη της απώλειας δοντιών, αν και όχι χωρίς κίνδυνο για άλλες συστηματικές δυσλειτουργίες (Paganini-Hill 1995a, 1995b). Επιπλέον, οι γυναίκες που υποβλήθηκαν στη θεραπεία παρουσίασαν θετική επίδραση στην οστική μάζα της κάτω γνάθου και της οσφυϊκής σπονδυλικής στήλης (Jacobs και συν. 1996).

Η επίδραση των οιστρογόνων στις μεταβολές του φατνιακού οστού εξετάστηκε σε μία μονοετή μελέτη όπου οι οιστρογονικά επαρκείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφάνισαν κέρδος ΟΠ του φατνιακού οστού, ενώ οι οιστρογονικά ανεπαρκείς γυναίκες εμφάνισαν απώλεια (Payne και συν. 1997). Ωστόσο, οι Streckfus και συν. (1997) ανέφεραν ότι γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οιστρογόνα είχαν υψηλότερα σιελικά επίπεδα IL-6, μεγαλύτερη οστική απώλεια και μειωμένη πυκνότητα φατνιακού οστού καθώς και περισσότερες απώλειες δοντιών σε σχέση με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα έχει συνδεθεί επίσης με μειωμένη φλεγμονή των ούλων και μειωμένη συχνότητα απώλειας κλινικής πρόσφυσης σε οστεοπορωτικές γυναίκες σε πρώιμη εμμηνόπαυση (Reinhardt και συν. 1999) καθώς και με αυξημένη πυκνότητα του φατνιακού οστού και βελτίωση της οδοντικής υγείας (Civitelli και συν. 2002, Hildebolt και συν. 2002). Τέλος, οι Hildebolt και συν. (2004) ανέφεραν ότι οι οστεοπορωτικές γυναίκες που υποβάλλονταν σε αγωγή με οιστρογόνα και/ή ασβέστιο και βιταμίνη D, εμφάνισαν σημαντική αύξηση της πυκνότητας του οστού των γνάθων η οποία ήταν μεγαλύτερη στη διάρκεια των 3 πρώτων χρόνων σε μία πενταετή θεραπευτική περίοδο.

### Συμπεράσματα

Οι ερευνητές φαίνεται να συμφωνούν ότι για να εκτιμηθεί ο ρόλος της οστεοπενίας/οστεοπόρωσης στην έναρξη και εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου απαιτούνται περισσότερες μελέτες: καλά σχεδιασμένες, ευρείας κλίμακας μελέτες για τον προσδιορισμό του ρόλου της οστεοπενίας στην επίπτωση και βαρύτητα

antigen presentation (Pietschmann et al. 2008). Moreover, in the presence of Gram-negative bacterial infection, estrogen deficiency has been shown to exhibit synergistic effects on bone metabolism with lipopolysaccharide, leading to enhanced bone resorption in female mice (Fujita et al. 2008).

Recent research evidence has suggested that periodontal status is associated with osteoporosis, ethnicity, probing depth, gender, serum C-reactive protein, and levels of *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, and *Streptococcus mutans* (Swoboda et al. 2008). Furthermore, in an animal model study, the elevated expression of IL-6, nuclear factor-kappa B, bone-specific alkaline phosphatase, and bone osteocalcin implied the potential role of these molecules in the pathogenesis of osteoporosis (Zhu et al. 2008).

### Hormone replacement therapy and periodontal status

Hormone replacement therapy is commonly used to prevent bone loss and other signs and symptoms in osteoporotic women. Estrogen supplementation has been associated with reduced gingival bleeding compared with a control group (Norderyd et al. 1993) and has been proven beneficial in preventing tooth loss, although not without risk for other systemic disorders (Paganini-Hill 1995a, 1995b). In addition, women who underwent this treatment experienced positive effects on the bone mass of the mandible and lumbar spine (Jacobs et al. 1996).

The influence of estrogen status on alveolar bone changes was addressed in a 1-year longitudinal study in which estrogen-sufficient postmenopausal women displayed a gain of alveolar bone density, whereas estrogen-deficient women exhibited bone loss (Payne et al. 1997). However, Streckfus et al. (1997) reported that postmenopausal women receiving estrogen therapy had higher salivary IL-6 concentrations, more alveolar bone loss, more missing teeth, and reduced alveolar bone density than did premenopausal women. Estrogen replacement therapy has also been associated with reduced gingival inflammation and reduced frequency of clinical attachment loss in osteoporotic women in early menopause (Reinhardt et al. 1999) and with increased alveolar bone density and improvement of dental health (Civitelli et al. 2002, Hildebolt et al. 2002). Finally, Hildebolt et al. (2004) reported that osteoporotic women receiving estrogen replacement treatment and/or calcium and vitamin D supplementation exhibited significant increases in oral bone density, which were greatest during the first 3 years in a 5-year treatment period.

### Conclusions

Reviewers seem to agree that, to assess the role of osteopenia/osteoporosis in the induction and progression of periodontal disease additional studies are needed: well-designed large-scale studies to determine the role of osteopenia on the prevalence and severity

της περιοδοντικής νόσου και προοπτικές μελέτες με έλεγχο των συγχυτικών παραγόντων για να προσδιοριστεί αν η οστεοπενία σχετίζεται με τη συχνότητα και την εξέλιξη των περιοδοντικών νόσων. Οι μελέτες παρέμβασης μπορεί να είναι χρήσιμες στην αιτιολόγηση της τροποποίησης της ΟΠ ως μία προσέγγιση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της περιοδοντικής νόσου (Tezal και συν. 2000, Wactawski-Wende 2001, Borrell και Papapanou 2005).

Τα ερευνητικά δεδομένα δε συνδέουν άμεσα την οστική μάζα του φατνιακού οστού με την οστεοπόρωση, αν και τα αποτελέσματα αρκετών μελετών υποδεικνύουν ότι η χαμηλή συστηματική οστική μάζα στις γυναίκες με ανεπάρκεια οιστρογόνων πιθανόν επηρεάζει την ΟΠ του φατνιακού οστού. Επιπλέον, η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να επηρεάζει θετικά τις γνάθους, υποδηλώνοντας ότι το φατνιακό οστό μπορεί να είναι επιρρεπές στην οστεοπόρωση (Lerner 2006b).

### Δηλώσεις/Ευχαριστίες

Η συγγραφέας δηλώνει ότι δεν υπάρχουν οικονομικές ή άλλες αντιθέσεις συμφερόντων σε σχέση με την παρούσα δημοσίευση.

of periodontal disease and prospective studies controlling the confounding variables to determine whether osteopenia is associated with the incidence and progression of periodontal diseases. Intervention studies may be helpful to justify modification of BMD as an approach for the management of periodontal disease (Tezal et al. 2000, Wactawski-Wende 2001, Borrell and Papapanou 2005).

Research data do not strictly correlate alveolar bone mass with osteoporosis, although the findings of several studies indicate that low systemic bone mass in estrogen-deficient women probably affects alveolar bone density. Furthermore, estrogen replacement therapy in postmenopausal women seems to positively affect jawbones, suggesting that oral bone could be susceptible to osteoporosis (Lerner 2006b).

### Acknowledgments

The author declares that there are no financial or other conflicts of interest related to this publication.

**Πίνακας 3. Μελέτες που αφορούν στη συσχέτιση οστεοπόρωσης, πυκνότητας του οστού της κάτω γνάθου και περιοδοντικής νόσου**

Δημοσίευση	Τύπος μελέτης	Ν γυναίκων (ηλικία)*	Αξιολόγηση οστεοπόρωσης	Αξιολόγηση φαντασικού οστού	Περιοδοντική εκτίμηση	Κύρια αποτελέσματα
Kribbs και συν. 1989	Συγχρονική	85	Πάχος συμπαγούς μοίρας του γόνατου	Οστική μάζα Υψος ΦΟ	ΒΘ	Συσχέτιση της οστικής μάζας της κάτω γνάθου με όλες τις μετρήσεις αξιολόγησης του σκελετού
Kribbs και συν. 1990	Συγχρονική	50 (50-90)	Οστική μάζα σπονδυλικής στήλης και καρπού	Οστική μάζα		Συσχέτιση της οστικής μάζας της κάτω γνάθου με την οστική μάζα της σπονδυλικής στήλης και του καρπού
Elders και συν. 1992	Συγχρονική	286 (46-55)	ΟΠ οσφυϊκής μοίρας	Υψος ΦΟ	ΒΘ, ΑΑ, Ν εξαρτημένων δοντιών	Μη στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ ύψους ΦΟ και συστηματικής οστικής μάζας
Hirai και συν. 1993	Συγχρονική	44	Σπόνδυλοι	Υψος υπολειμματικής ακρολοφίας		Θετική συσχέτιση
Klemetti και συν. 1994	Συγχρονική	227 (48-56)		Απόλεια ΦΟ	ΒΘ, Ν δοντιών	Άτομα με υψηλή σκελετική ΟΠ διατηρούν περιοδοντικά δόντια πιο εύκολα από τα άτομα με οστεοπόρωση
Krall και συν. 1994	Συγχρονική	329	Οσφυϊκή μοίρα, κεφαλή μηριαίου και κερκίδα		Ν δοντιών	Η συστηματική οστική απόλεια μπορεί να συμβάλει στην απόλεια δοντιών
von Wowern και συν. 1994	Συγχρονική	12	Πήχης		ΡΙ, ΓΙ, ΕΚΠ	Μεγαλύτερη απόλεια κλινικής πρόσφρασης σε ασθενείς με οστεοπόρωση
May και συν. 1995	Συγχρονική	874 (65-76)	ΟΠ ισχίου και σπονδυλικής στήλης		Αυτοεκτίμηση απόλειας δοντιών	Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ απόλειας δοντιών με αυτοεκτίμηση και ΟΠ
Jacobs και συν. 1996	Διαχρονική	69 (32-54)	Οσφυϊκή μοίρα	ΦΟ οπίσθιας κάτω γνάθου		Μέτρια συσχέτιση
Krall και συν. 1996	Προοπτική	189	Συστηματική ΟΠ		Απόλεια δοντιών	Η συστηματική οστική απόλεια συμβάλλει στην απόλεια των δοντιών
Mohammad και συν. 1996	Συγχρονική	44	ΟΠ σπονδυλικής στήλης		ΡΙ, ΓΙ, ΒΘ, ΕΚΠ, υφίξηση ούλων	Η οστεοπόρωση μπορεί να συμβάλει στην υφίξηση των ούλων
Mohammad και συν. 1997	Συγχρονική	44	ΟΠ σπονδυλικής στήλης		ΡΙ, ΓΙ, ΒΘ, ΕΚΠ, απόλεια δοντιών	Αρνητική συσχέτιση περιοδοντικής νόσου και ΟΠ σπονδυλικής στήλης
Hildebolt και συν. 1997	Συγχρονική	135 (41-70)	ΟΠ σπονδύλων και μηριαίου οστού		ΕΚΠ και απόλεια δοντιών	Αρνητική συσχέτιση
Streckfus και συν. 1997	Συγχρονική	28 (23-78)	Δεύτερο μετακάρπιο	Απόλεια ΦΟ	Ακτινογραφική οστική απόλεια	Οι μεταΕΠ γυναίκες που υποβόλλονταν σε ΘΟΥ είχαν μεγαλύτερη απόλεια ΦΟ και μειωμένη πυκνότητα ΦΟ και μετακαρπίου σε σχέση με προΕΠ γυναίκες
Bando και συν. 1998	Συγχρονική	26	ΟΠ οσφυϊκής μοίρας	Νωδότητα	Μασητικές δονάμιες και απόλεια δοντιών	Οι νωδές γυναίκες μπορεί να είναι περισσότερο επιρρεπείς στην οστεοπόρωση
Eamshaw και συν. 1998	Συγχρονική	1.365 (45-59)	ΟΠ οσφυϊκής μοίρας και μηριαίου οστού		Ν δοντιών	Αρνητική συσχέτιση μεταξύ Ν αναπομεινάντων δοντιών και ΟΠ στις πρόορα μεταΕΠ γυναίκες
Payne και συν. 1999	Διαχρονική	38	ΟΠ οσφυϊκής μοίρας	Κορυφή και παρακείμενες περιοχές μεσοδόντιου ΦΟ οπίσθιας κάτω γνάθου	Ακτινογραφική οστική απόλεια	Η οστεοπόρωση/οστεοπενία και η ανεπάρκεια οιστρογόνων είναι παράγοντες κινδύνου απόλειας ΟΠ ΦΟ σε μεταΕΠ γυναίκες με ιστορικό περιοδοντίτιδας
Reinhardt και συν. 1999	Διαχρονική	57	Οσφυϊκή μοίρα Επίπεδα οιστραδιόλης ορού		ΡΙ, ΓΙ, ΒΘ, ΕΚΠ, ΑΑ	Τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης σχετίζονται με μειωμένη φλεγμονή των ούλων και απόλεια πρόσφρασης

**Πίνακας 3. Μελέτες που αφορούν στη συσχέτιση οστεοπόρωσης, πυκνότητας του οστού της κάτω γνάθου και περιοδοντικής νόσου (συνέχεια)**

Δημοσίευση	Τύπος μελέτης	N γυναικών (ηλικία)*	Αξιολόγηση οστεοπόρωσης	Αξιολόγηση φαντασιακού οστού	Περιοδοντική εκτίμηση	Κύρια αποτελέσματα
Taguchi και συν. 1999	Συγχρονική	90	ΟΠ 3ου οσφυϊκού σπονδύλου	Οστική μάζα Υψος ΦΟ	N δοντιών	H ΟΠ του ΦΟ μπορεί να συνδέεται με μείωση της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας
Weyant και συν. 1999	Συγχρονική	292 (75.5)	ΟΠ ισχίου και σπονδυλικής στήλης		ΕΚΠ	Ασθενής συσχέτιση μεταξύ γενικευμένης οστεοπενίας και περιοδοντικής νόσου
Payne και συν. 2000	Διαχρονική	59	ΟΠ οσφυϊκής μοίρας	Υψος ΦΟ	PI, ΕΚΠ, AA	Οστεοπόρωση/οστεοπενία και κάπνισμα επηρεάζουν αρνητικά στο ΦΟ
Shrout και συν. 2000	Συγχρονική	45 (57.4)	ΟΠ οσφυϊκής μοίρας και μηριαίου οστού (DXA)	Απώλεια ΦΟ	Όχι θύλακοι >5mm	Ασθενής συσχέτιση
Tezal και συν. 2000	Συγχρονική	70 (51-78)	Αυχένος, προγναθίρας, τρίγωνο Ward, μηριαίο, οσφυϊκή μοίρα (DXA)	Απώλεια ΦΟ	Απώλεια μεσοδόντιου ΦΟ, GI, ΒΘ, ΕΚΠ, AA	H ΟΠ του σκελετού σχετίζεται με την απώλεια του μεσοδόντιου ΦΟ και σε μικρότερο βαθμό με την απώλεια κλινικής πρόσφυσης
Inagaki και συν. 2001	Συγχρονική	89 προΕΠ 101 μετΕΠ	ΟΠ μετακαρπίου		CRITN Απώλεια δοντιών	H απώλεια ΟΠ σχετίζεται με την περιοδοντίτιδα και την απώλεια των δοντιών μετά την εμμηνοπαυση
Lundstrom και συν. 2001	Συγχρονική	210 (70)	ΟΠ ισχίου	Επίπεδο οστικής ακρολοφίας	GI, ΒΘ, ΕΚΠ και N δοντιών	Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές
Civitelli και συν. 2002	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη	135/ΘΟΥ (41-70)	ΟΠ οσφυϊκής μοίρας και μηριαίου οστού	Υψος ΦΟ Πυκνότητα ΦΟ	Περιοδοντική υγεία	H οστική μάζα της οσφυϊκής μοίρας, του μηριαίου οστού και του ΦΟ αυξάνονται σε μετΕΠ γυναικές που υποβάλλονται σε ΘΟΥ
Hildebolt και συν. 2002	Προοπτική	49/ΘΟΥ	ΟΠ οσφυϊκής μοίρας και μηριαίου οστού	Απώλεια ΦΟ	Ακτινογραφική οστική απώλεια	H ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας και του μηριαίου οστού συσχετίστηκαν με απώλεια του ΦΟ
Pilgram και συν. 2002	Συγχρονική	135	Οσφυϊκή μοίρα και μηριαίο οστό	Συνήθεις περιοδοντικές μετρήσεις	Καλή στοματική υγεία στην έναρξη	Ασθενής συσχέτιση
Mohammad και συν. 2003	Συγχρονική	30	ΟΠ πτέρνας		PI, ΒΘ, ΕΚΠ και απώλεια δοντιών	H ελαττωμένη ΟΠ σχετίστηκε με αυξημένη απώλεια κλινικής πρόσφυσης και απώλεια δοντιών
Yoshihara και συν. 2004	Διαχρονική	179	ΟΠ πτέρνας		ΕΚΠ	Σημαντική συσχέτιση συστηματικής ΟΠ και εξελισσόμενης περιοδοντικής νόσου
Famili και συν. 2005	Διαχρονική	398 (75.5)	ΟΠ ισχίου	Νωδός/ενόδοντες	ΒΘ, ΕΚΠ	Ανεπαρκή δεδομένα για συσχέτιση νωδότητας, περιοδοντικής νόσου, και διαχρονικών μεταβολών της ΟΠ
Jeffcoat και συν. 2005	Συγχρονική	468	ΟΠ ισχίου (DXA)	ΟΠ σώματος γνάθου		Πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στη συστηματική απώλεια οστού και την απώλεια ΦΟ
Brennan και συν. 2007a	Συγχρονική	1.329	ΟΠ σπονδυλικής στήλης, ισχίου και πήγεις		ΕΚΠ	Συσχέτιση οστεοπόρωσης και ΕΚΠ

\*Ηλικία σε χρόνια (εύρος ή μέσος όρος), AA: αμφοραξία στην αντίθεση, ΒΘ: βάθος θύλακου, ΕΚΠ: επίπεδα κλινικής πρόσφυσης, ΕΠ: εμμηνοπαυσιακές, ΘΟΥ: θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ΟΠ: οστική πυκνότητα, ΦΟ: φαντασιακό οστό, PI: δείκτης πλάκας, CRITN: δείκτης περιοδοντικών θεραπευτικών αναγκών της κοινότητας, DXA: απορρόφηση ακτινοβολίας διπλής ενέργειας, GI: ουλικός δείκτης, PI: δείκτης πλάκας, N: αριθμός.

Reference	Study design	N women (age)*	Osteoporosis assessment	Oral bone assessment	Periodontal status assessment	Major results
Kribbs et al. 1989	Cross-sectional	85	Cortical thickness at the gonion	AB mass AB height	PD	Mandibular bone mass correlated with all skeletal measures
Kribbs et al. 1990	Cross-sectional	50 (50-90)	Spine and wrist bone mass	AB mass		Mandibular bone mass correlated with spine and wrist bone mass
Elders et al. 1992	Cross-sectional	286 (46-55)	Lumbar spine BMD	AB height	PD, BoP, and N of missing teeth	No significant relation between AB height and systemic bone mass
Hirai et al. 1993	Cross-sectional	44	Vertebrae	Residual ridge height		Positive association
Klemetti et al. 1994	Cross-sectional	227 (48-56)		AB loss	PD and N of remaining teeth	Individuals with high skeletal BMD retain periodontally involved teeth more easily than do those with osteoporosis
Krall et al. 1994	Cross-sectional	329	Lumbar spine, femoral neck, and distal radius		N of remaining teeth	Systemic bone loss may contribute to tooth loss
von Wöwern et al. 1994	Cross-sectional	12	Forearm		PI, GI, CAL	Greater clinical attachment loss in patients with osteoporosis
May et al. 1995	Cross-sectional	874 (65-76)	Hip and spine BMD		Self-reported tooth loss	No significant association between self-reported tooth loss and BMD
Jacobs et al. 1996	Longitudinal	69 (32-54)	Lumbar spine	AB of the posterior mandibular region		Moderate relationship
Krall et al. 1996	Prospective	189	Systemic BMD		Tooth loss	Systemic bone loss contributes to tooth loss
Mohammad et al. 1996	Cross-sectional	44	Spine BMD		PI, GI, PD, CAL, gingival recession	Osteoporosis may contribute to gingival recession
Mohammad et al. 1997	Cross-sectional	44	Spine BMD		PI, GI, PD, CAL, tooth loss	Periodontal disease was negatively associated with spine BMD
Hildebolt et al. 1997	Cross-sectional	135 (41-70)	Vertebral and proximal femur BMD		CAL and tooth loss	No correlation
Streckfus et al. 1997	Cross-sectional	28 (23-78)	Second metacarpal	AB loss	Bone loss on X-rays	PostMP women on ERT had more AB loss and reduced alveolar and second metacarpal BMD than preMP women
Bando et al. 1998	Cross-sectional	26	Lumbar spine BMD	Edentulism	Occlusal forces Tooth loss	Edentulous women may be more susceptible to osteoporosis
Eamshaw et al. 1998	Cross-sectional	1,365 (45-59)	Lumbar spine and proximal femur BMD		N of remaining teeth	No relationship between N of remaining teeth and BMD in early postMP women
Payne et al. 1999	Longitudinal	38	Lumbar spine BMD	Crestal and subcrestal regions of posterior interproximal AB	Bone loss on X-rays	Osteoporosis/osteopenia and estrogen deficiency are risk factors for AB density loss in postMP women with a history of periodontitis
Reinhardt et al. 1999	Longitudinal	57	Lumbar spine Serum estradiol level		PI, GI, PD, CAL, BoP	Increased estradiol level is associated with reduced gingival inflammation and clinical attachment loss

**Table 3. Studies on the relationship among osteoporosis, mandibular bone mineral density, and periodontal disease (continued)**

Reference	Study design	N women (age)*	Osteoporosis assessment	Oral bone assessment	Periodontal status assessment	Major results
Taguchi et al. 1999	Cross-sectional	90	3rd lumbar vertebral BMD	AB cortical mass AB height	N of remaining teeth	Alveolar BMD may be related to a decrease in lumbar vertebral BMD
Weyant et al. 1999	Cross-sectional	292 (75.5)	Hip and spine BMD		CAL	Weak association between generalized osteopenia and periodontal disease
Payne et al. 2000	Longitudinal	59	Lumbar spine BMD	AB height	PI, CAL, BoP	Osteoporosis/osteopenia and smoking provided a negative influence on alveolar bone
Shrout et al. 2000	Cross-sectional	45 (57.4)	Lumbar spine and femoral BMD (DXA)	AB loss	No pockets >5mm	Weak correlation
Tezal et al. 2000	Cross-sectional	70 (51-78)	Neck, trochanter, Ward's triangle, femur, lumbar spine (DXA)	AB loss	Interproximal AB loss, GI, PD, CAL, BoP	Skeletal BMD is related to interproximal AB loss and, to a lesser extent, to clinical attachment loss
Inagaki et al. 2001	Cross-sectional	89 preMP 101 postMP	Metacarpal BMD		CPTN Tooth loss	BMD loss is associated with periodontitis and tooth loss after menopause
Lundstrom et al. 2001	Cross-sectional	210 (70)	Hip BMD	Marginal bone level	GI, PD, CAL, and N of remaining teeth	No statistically significant differences
Civitelli et al. 2002	Randomized controlled	135/ERT (41-70)	Lumbar spine and proximal femur BMD	AB height AB density	Periodontal health	Lumbar, femoral, and oral bone mass were significantly increased in postMP women receiving ERT
Hildebolt et al. 2002	Prospective	49/ERT	Lumbar spine and proximal femur BMD	AB loss	Bone loss on X-rays	Femoral and lumbar spine BMD were correlated to AB loss
Pilgram et al. 2002	Cross-sectional	135	Lumbar spine and proximal femur	Standard probing measurements	Good oral health at entry	Weak association
Mohammad et al. 2003	Cross-sectional	30	Os calcis BMD		PI, PD, CAL, and tooth loss	Decreasing BMD was associated with increased clinical attachment loss and tooth loss
Yoshihara et al. 2004	Longitudinal	179	Heel BMD		CAL	Significant relationship between systemic BMD and progressing periodontal disease
Famili et al. 2005	Longitudinal	398 (75.5)	Hip BMD	Edentulous/Dentate	PD, CAL	Little evidence for an association between edentulousness, periodontal disease, and longitudinal changes in BMD
Jeffcoat et al. 2005	Cross-sectional	468	Hip BMD (DXA)	Basal bone BMD		Possible correlation between systemic and AB loss
Brennan et al. 2007a	Cross-sectional	1,329	Spine, hip, and forearm BMD		CAL	Association between osteoporosis and CAL

\*Age in years (range or mean), AB: alveolar bone, BoP: bleeding on probing, BMD: bone mineral density, CAL: clinical attachment level, CPTN: community periodontal index of treatment needs, DXA: dual energy X-ray absorption, ERT: estrogen replacement therapy, GI: gingival index, MP: menopause, N: number, PI: plaque index, PD: pocket depth.



## Βιβλιογραφία - References

- Bando, K., Nitta, H., Matsubara, M. & Ishikawa, I. (1998) Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. *Annals of Periodontology* **3**, 322-326.
- Bismar, H., Diel, I., Ziegler, R. & Pfeilschifter, J. (1995) Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **80**, 3351-3355.
- Borrell, L. N. & Papananou, P. N. (2005) Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **32** (Suppl. 6), 132-158.
- Brennan-Calanan, R. M., Genco, R. J., Wilding, G. E., Hovey, K. M., Trevisan, M. & Wactawski-Wende, J. (2008) Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss. *Journal of Dental Research* **87**, 323-327.
- Brennan, R. M., Genco, R. J., Hovey, K. M., Trevisan, M. & Wactawski-Wende, J. (2007a) Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *Journal of Periodontology* **78**, 2104-2111.
- Brennan, R. M., Genco, R. J., Wilding, G. E., Hovey, K. M., Trevisan, M. & Wactawski-Wende, J. (2007b) Bacterial species in subgingival plaque and oral bone loss in postmenopausal women. *Journal of Periodontology* **78**, 1051-1061.
- Brown, J. P. & Josse, R. G. (2002) 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Canadian Medical Association Journal* **167** (Suppl. 10), S1-34.
- Chesnut, C. H., 3rd (2001) The relationship between skeletal and oral bone mineral density: an overview. *Annals of Periodontology* **6**, 193-196.
- Civitelli, R., Pilgram, T. K., Dotson, M., Muckerman, J., Lewandowski, N., Armamento-Villareal, R., Yokoyama-Crothers, N., Kardaris, E. E., Hauser, J., Cohen, S. & Hildebolt, C. F. (2002) Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Internal Medicine* **162**, 1409-1415.
- Delmas, P. D., Khaltayev, N., Arriagada, M., Brandi, M. L., Cannata, J., Lau, E., Lederman, R., Lorenc, R., Minne, H., Morales-Torres, J., Morii, H., Sambrook, P., Torralba, T., Zanchetta, J. & Reginster, J. Y. (2005) Editorial. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* **5**, 105-109.
- Earnshaw, S. A., Keating, N., Hosking, D. J., Chilvers, C. E., Ravn, P., McClung, M. & Wasnich, R. D. (1998) Tooth counts do not predict bone mineral density in early postmenopausal Caucasian women. EPIC study group. *International Journal of Epidemiology* **27**, 479-483.
- Elders, P. J., Habets, L. L., Netelenbos, J. C., van der Linden, L. W. & van der Stelt, P. F. (1992) The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46 and 55 years of age. *Journal of Clinical Periodontology* **19**, 492-496.
- Ershler, W. B. & Keller, E. T. (2000) Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annual Review of Medicine* **51**, 245-270.
- Famili, P., Cauley, J., Suzuki, J. B. & Weyant, R. (2005) Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *Journal of Periodontology* **76**, 11-15.
- Fujita, S., Kikuchi, T., Sobue, T., Suzuki, M., Koide, M. & Noguchi, T. (2008) Lipopolysaccharide-mediated enhancement of bone metabolism in estrogen-deficient mice. *Journal of Periodontology* **79**, 2173-2181.
- Geurs, N. C. (2007) Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontology 2000* **44**, 29-43.
- Golub, L. M., Payne, J. B., Reinhardt, R. A. & Nieman, G. (2006) Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model. *Journal of Dental Research* **85**, 102-105.
- Golub, L. M., Ramamurthy, N. S., Llavaneras, A., Ryan, M. E., Lee, H. M., Liu, Y., Bain, S. & Sorsa, T. (1999) A chemically modified nonantimicrobial tetracycline (CMT-8) inhibits gingival matrix metalloproteinases, periodontal breakdown, and extra-oral bone loss in ovariectomized rats. *Annals of the New York Academy of Sciences* **878**, 290-310.
- Hildebolt, C. F., Pilgram, T. K., Dotson, M., Armamento-Villareal, R., Hauser, J., Cohen, S. & Civitelli, R. (2004) Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *Journal of Periodontology* **75**, 811-816.
- Hildebolt, C. F., Pilgram, T. K., Dotson, M., Yokoyama-Crothers, N., Muckerman, J., Hauser, J., Cohen, S., Kardaris, E., Vannier, M. W., Hanes, P., Shrout, M. K. & Civitelli, R. (1997) Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *Journal of Periodontal Research* **32**, 619-625.
- Hildebolt, C. F., Pilgram, T. K., Yokoyama-Crothers, N., Vannier, M. W., Dotson, M., Muckerman, J., Armamento-Villareal, R., Hauser, J., Cohen, S., Kardaris, E. E., Hanes, P., Shrout, M. K. & Civitelli, R. (2002) The pattern of alveolar crest height change in healthy postmenopausal women after 3 years of hormone/estrogen replacement therapy. *Journal of Periodontology* **73**, 1279-1284.
- Hirai, T., Ishijima, T., Hashikawa, Y. & Yajima, T. (1993) Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients. *The Journal of Prosthetic Dentistry* **69**, 49-56.
- Hofbauer, L. C. & Heufelder, A. E. (2001) Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *Journal of Molecular Medicine* **79**, 243-253.
- Inagaki, K., Kurosu, Y., Kamiya, T., Kondo, F., Yoshinari, N., Noguchi, T., Krall, E. A. & Garcia, R. I. (2001) Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. *Journal of Dental Research* **80**, 1818-1822.
- Jacobs, R., Ghyselen, J., Koninckx, P. & van Steenberghe, D. (1996) Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *European Journal of Oral Sciences* **104**, 10-16.
- Jeffcoat, M. (2005) The association between osteoporosis and oral bone loss. *Journal of Periodontology* **76**, 2125-2132.
- Jeffcoat, M. K., Reddy, M. S., Magnusson, I., Johnson, B., Meredith, M. P., Cavanaugh, P. F., Jr. & Gerlach, R. W. (1996) Efficacy of quantitative digital subtraction radiography using radiographs exposed in a multicenter trial. *Journal of Periodontal Research* **31**, 157-160.
- Jin, H. & Ralston, S. H. (2005) Genetics of osteoporosis. *Current Rheumatology Reports* **7**, 66-70.
- Keen, R. W., Woodford-Richens, K. L., Lanchbury, J. S. & Spector, T. D. (1998) Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early postmenopausal bone loss at the spine. *Bone* **23**, 367-371.
- Keller, E. T., Binkley, N. C., Stebler, B. A., Hall, D. M., Johnston, G. M., Zhang, J. & Ershler, W. B. (2000) Ovariectomy does not induce osteopenia through interleukin-6 in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Bone* **26**, 55-62.
- Kimble, R. B., Srivastava, S., Ross, F. P., Matayoshi, A. & Pacifici, R. (1996) Estrogen deficiency increases the ability of

- stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an interleukin-1 and tumor necrosis factor-mediated stimulation of macrophage colony-stimulating factor production. *The Journal of Biological Chemistry* **271**, 28890-28897.
- Klemetti, E., Collin, H. L., Forss, H., Markkanen, H. & Lassila, V. (1994) Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **21**, 184-188.
- Kong, Y. Y., Boyle, W. J. & Penninger, J. M. (1999) Osteoprotegerin ligand: a common link between osteoclastogenesis, lymph node formation and lymphocyte development. *Immunology and Cell Biology* **77**, 188-193.
- Kornman, K. S. (2008) Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of Periodontology* **79**, 1560-1568.
- Krall, E. A., Dawson-Hughes, B., Papas, A. & Garcia, R. I. (1994) Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporosis International* **4**, 104-109.
- Krall, E. A., Garcia, R. I. & Dawson-Hughes, B. (1996) Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcified Tissue International* **59**, 433-437.
- Kribbs, P. J., Chesnut, C. H., 3rd, Ott, S. M. & Kilcoyne, R. F. (1989) Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *The Journal of Prosthetic Dentistry* **62**, 703-707.
- Kribbs, P. J., Chesnut, C. H., 3rd, Ott, S. M. & Kilcoyne, R. F. (1990) Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. *The Journal of Prosthetic Dentistry* **63**, 86-89.
- Kuo, L. C., Polson, A. M. & Kang, T. (2008) Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* **122**, 417-433.
- Leibbrandt, A. & Penninger, J. M. (2008) RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1143**, 123-150.
- Lerner, U. H. (2006a) Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *Journal of Dental Research* **85**, 584-595.
- Lerner, U. H. (2006b) Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *Journal of Dental Research* **85**, 596-607.
- Lips, P. (1997) Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *The American Journal of Medicine* **103**, 3S-11S.
- Lundström, A., Jendle, J., Stenström, B., Toss, G. & Raval, N. (2001) Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swedish Dental Journal* **25**, 89-96.
- Marsh, P. D. (2005) Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *Journal of Clinical Periodontology* **32** (Suppl. 6), 7-15.
- May, H., Reader, R., Murphy, S. & Khaw, K. T. (1995) Self-reported tooth loss and bone mineral density in older men and women. *Age and Ageing* **24**, 217-221.
- Mohammad, A. R., Bauer, R. L. & Yeh, C. K. (1997) Spinal bone density and tooth loss in a cohort of postmenopausal women. *The International Journal of Prosthodontics* **10**, 381-385.
- Mohammad, A. R., Brunsvold, M. & Bauer, R. (1996) The strength of association between systemic postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *The International Journal of Prosthodontics* **9**, 479-483.
- Mohammad, A. R., Hooper, D. A., Vermilyea, S. G., Mariotti, A. & Preshaw, P. M. (2003) An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post-menopausal Asian-American women. *International Dental Journal* **53**, 121-125.
- Morishita, M., Miyagi, M. & Iwamoto, Y. (1999) Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. *Journal of Periodontology* **70**, 757-760.
- Norderyd, O. M., Grossi, S. G., Machtei, E. E., Zambon, J. J., Hausmann, E., Dunford, R. G. & Genco, R. J. (1993) Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *Journal of Periodontology* **64**, 957-962.
- Pacifici, R. (1996) Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* **11**, 1043-1051.
- Paganini-Hill, A. (1995a) The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World cohort. *Archives of Internal Medicine* **155**, 2325-2329.
- Paganini-Hill, A. (1995b) The risks and benefits of estrogen replacement therapy: Leisure World. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies* **40** (Suppl. 1), 54-62.
- Payne, J. B., Reinhardt, R. A., Nummikoski, P. V., Dunning, D. G. & Patil, K. D. (2000) The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 658-664.
- Payne, J. B., Reinhardt, R. A., Nummikoski, P. V. & Patil, K. D. (1999) Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis International* **10**, 34-40.
- Payne, J. B., Zachs, N. R., Reinhardt, R. A., Nummikoski, P. V. & Patil, K. (1997) The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *Journal of Periodontology* **68**, 24-31.
- Pietschmann, P., Rauner, M., Sipos, W. & Kersch-Schindl, K. (2008) Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease—a mini-review. *Gerontology* **55**, 3-12.
- Pilgram, T. K., Hildebolt, C. F., Dotson, M., Cohen, S. C., Hauser, J. F., Kardaris, E. & Civitelli, R. (2002) Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: data from healthy postmenopausal women. *Journal of Periodontology* **73**, 298-301.
- Randell, A., Sambrook, P. N., Nguyen, T. V., Lapsley, H., Jones, G., Kelly, P. J. & Eisman, J. A. (1995) Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporosis International* **5**, 427-432.
- Reddy, M. S. (2001) Osteoporosis and periodontitis: discussion, conclusions, and recommendations. *Annals of Periodontology* **6**, 214-217.
- Reinhardt, R. A., Payne, J. B., Maze, C. A., Patil, K. D., Gallagher, S. J. & Mattson, J. S. (1999) Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *Journal of Periodontology* **70**, 823-828.
- Saika, M., Inoue, D., Kido, S. & Matsumoto, T. (2001) 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha. *Endocrinology* **142**, 2205-2212.
- Scheidt-Nave, C., Bismar, H., Leidig-Bruckner, G., Woitge, H., Seibel, M. J., Ziegler, R. & Pfeilschifter, J. (2001) Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **86**, 2032-2042.
- Shrout, M. K., Hildebolt, C. F., Potter, B. J., Brunson, T. K., Pilgram, T. K., Dotson, M., Yokoyama-Crothers, N., Hauser, J., Cohen, S., Kardaris, E., Civitelli, R. & Hanes P. (2000) Comparison of morphological measurements extracted from digitized dental radiographs with lumbar and femoral bone mineral density measurements in postmenopausal women. *Journal of Periodontology* **71**, 335-340.

- Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. (1997) The nature of periodontal diseases. *Annals of Periodontology* **2**, 3-10.
- Solar, P., Ulm, C. W., Thornton, B. & Matejka, M. (1994) Sex-related differences in the bone mineral density of atrophic mandibles. *The Journal of Prosthetic Dentistry* **71**, 345-349.
- Streckfus, C. F., Johnson, R. B., Nick, T., Tsao, A. & Tucci, M. (1997) Comparison of alveolar bone loss, alveolar bone density and second metacarpal bone density, salivary and gingival crevicular fluid interleukin-6 concentrations in healthy premenopausal and postmenopausal women on estrogen therapy. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* **52**, M343-351.
- Swoboda, J. R., Kiyak, H. A., Darveau, R. & Persson, G. R. (2008) Correlates of periodontal decline and biologic markers in older adults. *Journal of Periodontology* **79**, 1920-1926.
- Taguchi, A., Suei, Y., Ohtsuka, M., Otani, K., Tanimoto, K. & Hollender, L. G. (1999) Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women. *Dentomaxillofacial Radiology* **28**, 219-223.
- Taubman, M. A., Valverde, P., Han, X. & Kawai, T. (2005) Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *Journal of Periodontology* **76**, 2033-2041.
- Tezal, M., Wactawski-Wende, J., Grossi, S. G., Ho, A. W., Dunford, R. & Genco, R. J. (2000) The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *Journal of Periodontology* **71**, 1492-1498.
- von Wowern, N., Klausen, B. & Kollerup, G. (1994) Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *Journal of Periodontology* **65**, 1134-1138.
- von Wowern, N., Klausen, B. & Olgaard, K. (1992) Steroid-induced mandibular bone loss in relation to marginal periodontal changes. *Journal of Clinical Periodontology* **19**, 182-186.
- Wactawski-Wende, J. (2001) Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Annals of Periodontology* **6**, 197-208.
- Wada, T., Nakashima, T., Hiroshi, N. & Penninger, J. M. (2006) RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends in Molecular Medicine* **12**, 17-25.
- Weyant, R. J., Pearlstein, M. E., Churak, A. P., Forrest, K., Famili, P. & Cauley, J. A. (1999) The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *Journal of Periodontology* **70**, 982-991.
- Whalen, J. P. & Krook, L. (1996) Periodontal disease as the early manifestation of osteoporosis. *Nutrition* **12**, 53-54.
- Williams, F. M. & Spector, T. D. (2006) Recent advances in the genetics of osteoporosis. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* **6**, 27-35.
- Yoshihara, A., Seida, Y., Hanada, N. & Miyazaki, H. (2004) A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 680-684.
- Zhu, X., Luo, J., Chen, X., Wang, J., Wang, G., Li, H., Xu, Y., Feng, J. & Tu, H. (2008) Expression characteristic and significance of interleukin-6, nuclear factor kappa beta, and bone formation markers in rat models of osteoporosis. *Translational Research* **152**, 18-23.

**Επικοινωνία:** Ξανθίππη Ε. Δερέκα, Βασ. Σοφίας 110, 11527 Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ./Fax: 210-7773038, e-mail: dereka@otenet.gr

**Correspondence:** Dr. Xanthippi E. Dereka, 110 Vas. Sophias Street, 11527 Athens, Greece, Tel./Fax: +30 210-7773038, e-mail: dereka@otenet.gr

