

Οστεοπόρωση και φαρμακευτική αντιμετώπισή της. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Γεώργιος ΝΤΑΓΙΑΝΤΗΣ¹, Νάντια ΘΕΟΛΟΓΗ-ΛΥΓΙΔΑΚΗ²

Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
(Δ/ντής: Καθηγητής Ν. Γ. Παπαδογεωργάκης)

Osteoporosis and its medical management. A literature review

Georgios NTAGIANTIS, Nadia THEOLOGIE-LYGIDAKIS

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens
(Head: Professor N. G. Papadogeorgakis)

Βιβλιογραφική ανασκόπηση
Literature review

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Ο διαχρονικά υψηλός επιπολασμός της οστεοπόρωσης και η σταδιακά αυξανόμενη φαρμακευτική της αντιμετώπιση με χρήση και των σύγχρονων αντιοστεολυτικών φαρμάκων, καθιστούν βέβαιο ότι ο οδοντίατρος θα αντιμετωπίσει ασθενείς που λαμβάνουν τα εν λόγω φάρμακα.

Η σχετιζόμενη με τα αντιοστεολυτικά φάρμακα οστεονέκρωση των γνάθων είναι μια πολύ σοβαρή νόσος, για την εμφάνιση της οποίας ενοχοποιούνται μεταξύ άλλων οι εξαγωγές δοντιών, η χειρουργική των εμφυτευμάτων, αλλά και τραυματισμοί του βλεννογόνου από οδοντοστοιχίες.

Σκοπό αυτής της εργασίας αποτελεί η διερεύνηση της επίκαιρης βιβλιογραφίας, αφενός ως προς την οστεοπόρωση και την φαρμακευτική της αντιμετώπιση και αφετέρου ως προς τη διαχείριση των ασθενών αυτών που λαμβάνουν αντιοστεολυτικά φάρμακα για την οστεοπόρωση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οστεοπενία, Οστεοπόρωση, Διφωσφορικά, Δενοσουμάμπη, Αντιοστεολυτικά, Οστεονέκρωση των γνάθων

SUMMARY: The traditionally high incidence of osteoporosis along with the gradually increasing pharmacological treatment with the use of modern antiresorptive medication among others, make it quite certain that the dentist will come across patients, who are being treated with this kind of medication. Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), is a serious disease that has been associated among others with teeth extraction, implant surgery, and trauma due to ill-fitting dentures. In this paper, the modern literature concerning osteoporosis, its treatment options, and the management of those patients who are treated with antiresorptive medication against osteoporosis, are presented.

KEY WORDS: Osteopenia, osteoporosis, bisphosphonates, denosumab, antiresorptives, osteonecrosis of the jaw, MRONJ

¹Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής Οδοντοφαρμακικής Χειρουργικής
²Επίκουρη Καθηγήτρια ΣΓΠΧ Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

A. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η οστεοπόρωση έχει αναγνωριστεί πλέον ως μία σαφώς καθορισμένη ασθένεια, η οποία επηρεάζει πάνω από 75 εκατομμύρια ανθρώπους σε Ευρώπη, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και Ιαπωνία και εξ αιτίας αυτής προκαλούνται ετησίως περισσότερα από 8,9 εκατομμύρια κατάγματα παγκοσμίως (WHO-2004). Έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος για κάταγμα καρπού, σπονδύλου, ή ισχίου, είναι της τάξης του 30-40% στις ανεπτυγμένες χώρες, παρόμοιος δηλαδή με τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Ειδικά για τις γυναίκες φαίνεται ότι είναι πιο πιθανό ένα οστεοπορωτικό κάταγμα, από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή καρκίνο του μαστού (WHO-2004).

Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης οστεοπενίας-οστεοπόρωσης είναι πολλαπλοί και διαφορετικής βαρύτητας. Σύμφωνα με επικαιροποιημένη καταγραφή τους (Cosman και συν. 2014), σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, γενετικά νοσήματα, ενδοκρινολογικές, γαστρεντερολογικές ή αιματολογικές διαταραχές, ρευματοειδή και αυτοάνοσα νοσήματα, νευρολογικούς και μυοσκελετικούς παράγοντες, φαρμακευτική αγωγή (γλυκοκορτικοειδή, μεθοτρεξάτη, βαρβιτουρικά κ.α.) και τέλος με διάφορες αταξινόμητες νόσους όπως AIDS/HIV, σαρκοείδωση, αμυλοείδωση, χρόνια μεταβολική οξέωση και άλλες.

α) Βασική παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης και ταξινόμηση

Ο οστίτης ιστός, εξειδικευμένος, σθηκτικός ιστός του σώματος, χαρακτηρίζεται από σκληρότητα και σχετική ακαμψία, ενώ αξιολογείται η δυνατότητά του να αναγεννάται και να αυτο-επιδιορθώνεται. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, το οστό αποτελείται από τους οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και τους οστεοκλάστες, ενώ τη δομή του συμπληρώνει η οργανική μήτρα του κολλαγόνου, μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες (οστεοειδές) και τα ανόργανα μεταλλικά άλατα που εναποτίθενται εντός της οργανικής μήτρας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο μεταβολισμό του οστού παρουσιάζει η δυνατότητα οστικής αναδιαμόρφωσης, μία δυναμική διαδικασία που συνεχίζει καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου, κατά την οποία το «παλαιό οστό» απομακρύνεται μέσω της διαδικασίας της οστικής απορρόφησης (δράση οστεοκλαστών) και στη θέση του εναποτίθεται νεοσυντιθέμενη πρωτεϊνική μήτρα, η οποία σταδιακά μεταλλικοποιείται και μετατρέπεται σε νέο οστό.

Πιο συγκεκριμένα, η διαδικασία αυτή αποτελείται από τέσσερις διακριτές φάσεις (Gallagher και Tella, 2013). Αρχικά, στη φάση της ενεργοποίησης της οστικής αναδιαμόρφωσης, οι προοστεοκλάστες μέσω κατάλληλων σημάτων ωριμάζουν σε οστεοκλάστες, οι οποίοι καλούνται στην επιφάνεια του οστού για να εκκινήσουν την απορρόφηση. Τα σήματα αυτά ποικίλουν και μπορούν να προέρχονται από τα οστεοκύτταρα, των οποίων οι δενδριτικές απολήξεις καταστρέφονται από μικροκατάγ-

A. OSTEOPOROSIS

Osteoporosis has been clearly identified as a well understood disease that affects more than 75 million people in Europe, the United States and Japan, and is being considered responsible for more than 8.9 million fractures per year worldwide (WHO-2004). Wrist, spine and hip fracture are estimated to be around 30-40% in developed countries, which is comparable to the risk of coronary heart disease. As far as women are concerned, an osteoporotic fracture is more frequent than a heart attack, an ischaemic stroke, or breast cancer (WHO-2004).

The risk factors concerning the establishment of osteopenia-osteoporosis are multiple and of different importance. They are according to a modern description (Cosman et al. 2014) related to the lifestyle, genetic, endocrinic, gastrointestinal or blood disorders, rheumatoid arthritis, auto-immune diseases, neurological and musculoskeletal factors, medication (glucocorticoids, methotrexate, barbiturates etc.) and finally some other, unclassified diseases such as AIDS/HIV-infection, sarcoidosis, amyloidosis, metabolic acidosis etc.

α) Pathophysiology and classification

Bone is a specialised, supportive tissue characterised by hardness, is relatively flexible and has a noticeable ability to regenerate and self-repair. On molecular level, bone consists of osteoblasts, osteocytes and osteoclasts, while the rest of its structure consists of the organic collagen matrix, non-collagenic proteins (osteoid), and inorganic mineral content. The dynamic, life-lasting process of bone remodelling is of great interest, and has some discrete phases during which, the "old" bone is being resorbed by osteoclasts and replaced by a newly constructed protein matrix, that is gradually mineralised and reformed to new bone.

More specifically, this procedure consists of 4 phases (Gallagher and Tella, 2013). Firstly, during the phase of activation of bone remodelling, pre-osteoclasts turn to mature osteoclasts under the impact of proper molecular signals. Osteoclasts are attracted then on the bone surface, and begin the resorption process. Those signals vary a lot and may come from osteocytes, whose dendritic processes are destroyed by microfractures or mechanical stress, and as a result are being stimulated to excrete the proper signaling molecules that attract premature osteoclasts, such as RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand) and M-CSF (macrophage colony-stimulator factor) (Dallas et al. 2013). Some hormones also act as signaling molecules, as parathormone, which rises when extracellular concentration of calcium

ματα ή μηχανικό stress και συνεπώς διεγείρονται για να εκκρίνουν τα κατάλληλα σηματοδοτικά μόρια που θα προσελκύσουν πρόδρομους οστεοκλάστες, όπως τον RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) και τον M-CSF (macrophage colony-stimulator factor) (Dallas και συν. 2013). Άλλα τέτοια σήματα μπορεί να είναι ορμονικά όπως συμβαίνει με την παραθορμόνη, η οποία αυξάνεται όταν μειώνεται το εξωκυττάριο ασβέστιο, συνδέεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών, προκαλεί την έκκριση RANKL, M-CSF και χημειοκινών προσέλκυσης των οστεοκλαστών, ενώ παράλληλα μειώνει την έκκριση της οστεοπροτεγερίνης (OPG) προκαλώντας τελικά οστική απορρόφηση και αύξηση του ασβεστίου στο αίμα.

Στη συνέχεια, στη φάση της απορρόφησης, οι οστεοκλάστες δημιουργούν ένα όξινο μικροπεριβάλλον μεταξύ του κυττάρου και της οστικής επιφάνειας, μέσω της απελευθέρωσης ιόντων H^+ και Cl^- (τα οποία σχηματίζουν HCl) και με τη συμβολή και των πρωτεασών και των λυσοσωμικών κυστιδίων συντελείται η αποδόμηση του οστού (Raggatt και Partridge, 2013).

Στη φάση της αναστροφής που ακολουθεί, κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς καλύπτουν την περιοχή της απορρόφησης και την προετοιμάζουν για τη μετέπειτα σύνθεση νέου οστού, ενώ συνεργάζονται και με οστεομακροφάγα τα οποία απομακρύνουν τα υπολείμματα της προηγηθείσας απορρόφησης.

Τέλος, στη φάση της οστεοσύνθεσης, παρατηρείται ωρίμανση πρόωρων οστεοβλαστών, η οποία επάγεται μεταξύ άλλων μέσω του ασβεστίου που έχει απελευθερωθεί προηγουμένως από τη φάση της οστικής απορρόφησης. Πλην όμως του ασβεστίου υπάρχουν και νεώτερα δεδομένα που εμπλέκουν τα οστεοκύτταρα και στην ενεργοποίηση των οστεοβλαστών, μέσω της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου που προάγει την ωρίμανση των οστεοβλαστών και OPG η οποία αντίστοιχα εμποδίζει την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Οι παραπάνω λειτουργίες τους, καθιστούν πιθανότατα τα οστεοκύτταρα ρυθμιστές της οστικής αναδιαμόρφωσης (Nakashima και συν. 2012).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι κύκλοι της οστικής απορρόφησης και της δημιουργίας νέου οστού είναι στενά συνδεδεμένοι μεταξύ τους. Μέχρι την τρίτη δεκαετία περίπου της ζωής, το ισοζύγιο της διαδικασίας αυτής είναι θετικό, με την οστεοποίηση να υπερσχύει ελαφρώς της οστικής απορρόφησης και την οστική μάζα να επιτυγχάνει τη μέγιστη δυνατή τιμή της, η οποία παραμένει σταθερή μέχρι περίπου την ηλικία των 50 ετών. Στη συνέχεια, η οστική απορρόφηση υπερσχύει και η οστική μάζα μειώνεται, ειδικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαδικασία που σταδιακά, αν αφηθεί ανεξέλεγκτη, οδηγεί σε οστεοπενία και στην συνέχεια σε οστεοπόρωση (Fernández και συν. 2006).

Ετυμολογικά η οστεοπόρωση προέρχεται από τις λέξεις: 'οστούν' και 'πόρωση', δηλαδή σχηματισμός πόρων.

drops, connects with the surface of the osteoblasts, causes the excretion of RANKL, M-CSF and chemokines that attract osteoclasts, and at the same time reduces the production of osteoprotegerine (OPG), finally causing bone resorption and an increase of extracellular concentration of plasma calcium.

During the next stage (bone resorption), osteoclasts create an acidic environment between themselves and the bone surface through the release of H^+ και Cl^- (which form HCl), which cooperate with proteases and lysosomal cysts in order to manage the dissolution of bone (Raggatt and Partridge, 2013).

Furthermore, during the reversal phase, pre-osteoblasts cover the previously resorbed surface and prepare the upcoming bone formation phase, while cooperating with osteomacrophages, which remove the remains of the previous phase (bone resorption).

Last but not least, during the bone formation phase, maturation of preosteoblasts takes place and is mainly induced by the calcium that was previously produced during the bone resorption phase. Besides the previously mentioned calcium's role, new scientific data implicate osteocytes in osteoblast activation. This is mainly explained by the production of NO (nitrogen oxide) by the osteocytes, that induces the maturation of pre-osteoblasts and of OPG, which obstructs the osteoclast formation and function. All the above mentioned functions probably render the osteocytes as regulators of the bone remodelling process (Nakashima et al. 2012).

Under normal circumstances, the cycles of bone resorption and bone formation have a regularity. The equilibrium of this process is positive until the 3rd decade of life, because of the bone formation being slightly dominant to the bone resorption, and therefore bone density reaches a peak that is preserved until approximately the age of 50. After this age, bone resorption gradually takes over and bone density drops, especially concerning postmenopausal women. If this situation is left uncontrolled, it will gradually lead to osteopenia and osteoporosis (Fernández et al. 2006).

The word osteoporosis has its origins in the greek words 'οστούν' and 'πόρωση', which mean bone and pores respectively. It is a condition of the bone that is mainly characterised by a diminishment of both its organic and inorganic elements (protein and minerals- calcium mainly, respectively), that can be found in many forms. In the course of the disease, reduced bone density, disruption of the bone architecture and structure, reduction of endurance and finally increased risk of fractures are observed (Cosman et al. 2014).

In 95% of the cases, osteoporosis is characterised as primary and is categorised in 3 sub-groups: 1) postmenopausal osteoporosis (type 1), which can be identified in the age group between 51-75 years old, and is 6-fold more frequent in the women's group, 2) osteoporosis

Πρόκειται για πάθηση των οστών που περιλαμβάνει την ελάττωση τόσο του οργανικού υποστρώματος του οστού (πρωτεΐνες), όσο και του ανοργάνου (μεταλλικά στοιχεία) και κυρίως του ασβεστίου, που ανευρίσκεται στο οστό σε διάφορες μορφές. Σταδιακά και με την πρόοδο της νόσου παρατηρείται ελαττωμένη οστική πυκνότητα, διατάραξη της αρχιτεκτονικής και της δομής του οστίτη ιστού, μείωση της αντοχής του σε μηχανικά ερεθίσματα και τελικά αυξημένη πιθανότητα καταγμάτων (Cosman και συν. 2014).

Στο 95% των περιπτώσεων η οστεοπόρωση είναι πρωτοπαθής και ταξινομείται σε 3 κατηγορίες: 1) τη μετεμμηνοπαυσιακή (τύπος 1), η οποία απαντάται σε ηλικίες 51-75 ετών και είναι 6 φορές πιο συχνή στις γυναίκες, 2) τη γεροντική (τύπος 2), η οποία εμφανίζεται μετά την ηλικία των 60 και στα δύο φύλα, αλλά με διπλάσια συχνότητα στις γυναίκες όπου συνυπάρχει συνήθως με την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και τέλος 3) την ιδιοπαθή, η οποία είναι σπάνια και αγνώστου αιτιολογίας. Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση συνήθως συνδέεται με διάφορα νοσήματα και καταστάσεις όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χρόνια λήψη φαρμάκων κυρίως κορτικοστεροειδών ή βαρβιτουρικών, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενδοκρινολογικές διαταραχές, καρκίνος του μαστού και του προστάτη (Glaser και Kaplan, 1997).

Ο όρος της οστεοπενίας χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κατάσταση κατά την οποία η οστική πυκνότητα δεν είναι φυσιολογική μεν, αλλά δεν έχει μεταπέσει σε οστεοπόρωση (Karaguzel και Holick 2010). Η ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση αφορά και στην οστεοπενία, καθώς ένα ποσοστό των καταγμάτων σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση συμβαίνει όσο ακόμα οι μετρήσεις τους βρίσκονται στην κλίμακα της οστεοπενίας και όχι της οστεοπόρωσης (Kanis και συν. 2001, Siris και συν. 2004, Schousboe και συν. 2005, Karaguzel και Holick 2010).

β) Διάγνωση οστεοπενίας και οστεοπόρωσης

Το κυριότερο διαγνωστικό εργαλείο της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης, είναι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (Bone Mineral Density) στη σπονδυλική στήλη, στο ισχίο ή στον πήχη, με την ευρύτατα διαδεδομένη απεικονιστική μέθοδο DXA ή DEXA (Dual-energy X-ray Absorptionmetry) (Root και Diamond 2008). Το αποτέλεσμα της μέτρησης εκφράζεται ως γραμμάρια μεταλλικών στοιχείων ανά τετραγωνικό εκατοστό οστού (g/cm^2), που σαρώθηκε μέσω της εξέτασης και συγκρίνεται με τις αντίστοιχες μέσες τιμές της οστικής πυκνότητας των πληθυσμών αναφοράς, προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα (Cosman και συν. 2014). Πιο συγκεκριμένα, η διαφορά της ευρεθείσας τιμής της οστικής πυκνότητας του ασθενούς και της μέσης τιμής των μετρήσεων του πληθυσμού αναφοράς, διαιρούμενη με την τυπική απόκλιση του πληθυσμού αναφοράς, μας δίνει το αποτέλεσμα.

Πίνακας 1: Διάγνωση Οστεοπενίας-Οστεοπόρωσης

	Οστεοπενία	Οστεοπόρωση
T-score	-2,5 SD < T-score < -1 SD	< -2,5 SD
Z-score	-	< -2 SD

Table 1: Diagnosis of osteopenia-osteoporosis

	Osteopenia	Osteoporosis
T-score	-2,5 SD < T-score < -1 SD	< -2,5 SD
Z-score	-	< -2 SD

sis in the geriatric population (type 2), which is more common after the age of 60, in both genders, but is 2-fold more common in women and usually co-exists with postmenopausal osteoporosis, and 3) the idiopathic osteoporosis, which is very rare and of unknown cause. Secondary osteoporosis is usually combined with other diseases and conditions like chronic obstructive pulmonary disease, chronic barbiturates or corticosteroids intake, chronic renal insufficiency, endocrine disrupters, breast and prostate cancer (Glaser and Kaplan, 1997). The term of osteopenia is used to describe the condition between normal bone density and bone density that is compatible with osteoporosis (Karaguzel and Holick 2010). A prompt diagnosis is also a necessity when it comes to osteopenia, due to the fact that a percentage of fractures appears while the bone mass measurement is still higher than the osteoporotic level (Kanis et al. 2001, Siris et al. 2004, Schousboe et al. 2005, Karaguzel and Holick 2010).

b) Diagnosis of Osteopenia and Osteoporosis

The main diagnostic tool used for the identification of osteopenia and osteoporosis is the bone mineral density measurement in the spine, the hip, or the forearm, with the widely used imaging technique DXA or DEXA (Dual-energy X-ray Absorptionmetry) (Root and Diamond 2008). The results of the examination are described as grams of minerals per square centimeter (g/cm^2), that were scanned and are compared to the mean values of a certain reference population in order to reach some conclusions (Cosman et al. 2014). More specifically, the deviation between a single value extracted from a DEXA examination and the mean value of the reference population DEXA examinations, divided by the standard deviation of the reference population, provides us with the result.

When this comparison is conducted between the DEXA value of the patient and the mean value of a reference

Όταν η σύγκριση γίνεται με τη μέση τιμή των μετρήσεων οστικής πυκνότητας στον πληθυσμό αναφοράς των νεαρών ενηλίκων του ίδιου φύλου, τότε το αποτέλεσμα που προκύπτει ονομάζεται T-score. Η αξιολόγηση του αποτελέσματος (T-score) καταδεικνύει την ύπαρξη οστεοπενίας όταν οι ευρεθείσες τιμές είναι μεταξύ 1 και 2,5 σταθερών αποκλίσεων χαμηλότερα από τη μέση τιμή μέτρησης του αντίστοιχου πληθυσμού αναφοράς ($-2,5 SD < T\text{-score} \leq -1 SD$) (Πίνακας 1). Σε περίπτωση που το αποτέλεσμα αυτό είναι χαμηλότερο και από το φάσμα που προαναφέρθηκε ($T\text{-score} < -2,5 SD$), τότε τίθεται η διάγνωση της οστεοπόρωσης (Kanis και συν. 1994, WHO-2004).

Σε περίπτωση ωστόσο που η μέτρηση οστικής πυκνότητας γίνεται σε γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση, σε άνδρες με ηλικία πριν τα 50 έτη ή σε παιδιά, προτείνεται η αξιολόγηση του αποτελέσματος μέσω των Z-scores. Σε αυτή την περίπτωση, ο πληθυσμός αναφοράς είναι διαφορετικός και προσδιορίζεται με βάση την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα, ενώ μία επίδοση της τάξης του $-2,0 SD$ ή χαμηλότερη ($Z\text{-score} \leq -2 SD$) χαρακτηρίζεται ως οστική πυκνότητα χαμηλότερη της αναμενόμενης για τη δεδομένη ηλικία (Πίνακας 1) (Cosman και συν. 2014, ISCD 2013).

Τέλος, συμβολή στη διάγνωση φαίνεται να έχουν και εργαστηριακές εξετάσεις, οι οποίες χρησιμοποιούνται για να αποκλείσουν τη συμμετοχή δευτερογενών παραγόντων στην παθογένεση της οστεοπόρωσης, όπως η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) με ή χωρίς μέτρηση της T4, η υδροξυβιταμίνη 25(OH)D, οι δείκτες οστικού μεταβολισμού, οι οποίοι θα αναφερθούν εκτενέστερα στη συνέχεια, η παραθυρεοειδής ορμόνη (PTH), η ολική τεστοστερόνη και η γοναδοτροπίνη σε νεαρούς άνδρες (Watts και συν. 2012, National Osteoporosis Foundation 2003).

Ένα εργαλείο αξιολόγησης τόσο του κινδύνου ανάπτυξης οστεοπόρωσης, όσο και της εξέλιξης της θεραπείας ενός ασθενούς, είναι οι βιοχημικοί δείκτες του οστικού μεταβολισμού. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι δείκτες οστικής απορρόφησης: C-τελοπεπτιδίου του ορού (sCTX) και N-τελοπεπτιδίου των ούρων (NTX), αλλά και οι δείκτες σχηματισμού-εναπόθεσης οστού: η εξειδικευμένη για το οστό αλκαλική φωσφατάση (BSAP), η οστεοκαλσίνη (OC) και το αμινοτελικό προπεπτιδίου του τύπου I προκολλαγόνου (PINP). Αυτοί λοιπόν οι παράγοντες μπορούν πιθανώς να προβλέψουν: την πιθανότητα κατάγματος σε ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία και μάλιστα ανεξαρτήτως της μέτρησης οστικής πυκνότητας, την ταχύτητα της οστικής απώλειας σε ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία, το ποσοστό της μείωσης της πιθανότητας κατάγματος όταν επαναληφθούν 3-6 μήνες μετά τη λήψη εγκεκριμένης (από τον FDA) θεραπείας, αλλά και το βαθμό της αύξησης της οστικής πυκνότητας μετά από λήψη εγκεκριμένης θεραπείας. Συμβάλλουν επίσης στον καθορισμό της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας ή της ανοχής του ασθενούς σε αυτή (Burch και συν. 2014).

population that consists of same gender young adults, then the result is called T-score. The evaluation of the result (T-score) provides us with the conclusion that the patient suffers from osteopenia when T-score is between 1 and 2.5 standard deviations lower compared to the mean value of the reference population ($-2,5 SD < T\text{-score} \leq -1 SD$) (Table 1). In case the result of the examination is even lower ($T\text{-score} < -2,5 SD$), then the diagnosis of osteoporosis is set (Kanis et al. 1994, WHO-2004).

As far as the BMD measurement, in women before menopause, in men younger than 50 years old or in children, the evaluation of the results with a Z-score method is proposed. In this case, the reference population differs and is defined through the age, the gender, the ethnicity. A Z-score lower than $-2,0 SD$ ($Z\text{-score} \leq -2 SD$) indicates a lower than anticipated for this age bone mineral density (Table 1) (Cosman et al. 2014, ISCD 2013).

Other laboratory tests mainly used to exclude the participation of secondary factors to the pathogenesis of osteoporosis, also seem to contribute to the diagnosis. Those factors could be TSH and/or T4, hydroxycholesterol 25(OH)D, biochemical markers of bone turnover that will be further mentioned later, parathormone (PTH), total testosterone and gonadotropin in cases of young people (Watts et al. 2012, National Osteoporosis Foundation 2003).

Another risk evaluation tool for osteoporosis, also used to monitor the condition of the patient and the impact of his treatment, are the biochemical markers of bone turnover. Those markers consist of 2 distinct sub-categories, those of bone resorption: serum C-telopeptide (sCTX) and urinary N-telopeptide (NTX), and those of bone formation: serum bone-specific alkaline phosphatase (BSAP), osteocalcin (OC), and aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP). Those markers could possibly predict the risk of fracture and the rate of bone loss (independently of BMD measurement) in patients that receive no kind of therapy, the reduction of the fracture risk 3 to 6 months after the initiation of an FDA-approved therapy, or even the increase in BMD after an approved therapy. They also contribute to the determination of a therapy's success or the patients tolerance in it (Burch et al. 2014).

c) Prevention of osteoporosis

From all those mentioned above, it is quite clear that osteoporosis can, to a great extent, be prevented and even reversed if diagnosed promptly. A BMD-measurement is therefore highly recommended for high risk groups: a) women older than 65 years old and men older than 70 years old, without a coexistence of another predisposing factor, or younger postmenopausal women, b) 50-69 years old men when fracture risk factors exist, c) adults that have already suffered a fracture by the age of 50 or later, d) adults with a disease that also affects bone tissue

γ) Πρόληψη της οστεοπόρωσης

Από όσα προαναφέρθηκαν γίνεται αντιληπτό ότι η οστεοπόρωση μπορεί σε μεγάλο βαθμό να προληφθεί ή να αναστραφεί εφόσον διαγνωστεί έγκαιρα. Προς τον σκοπό αυτό συστήνεται εξέταση οστικής πυκνότητας στις ομάδες πληθυσμού με αυξημένο κίνδυνο όπως: α) οι γυναίκες άνω των 65 ετών και άνδρες άνω των 70 ετών χωρίς την συνύπαρξη κάποιου επιβαρυντικού παράγοντα ή νεότερες γυναίκες στην εμμηνόπαυση, β) οι άντρες 50-69 ετών όταν ταυτόχρονα συνυπάρχουν οι παράγοντες κινδύνου κατάγματος, γ) οι ενήλικες με ένα τουλάχιστον κάταγμα σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών, δ) οι ενήλικες με κάποια ασθένεια που αφορά και στα οστά (π.χ. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα) και τέλος, ε) οι ενήλικες που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή (π.χ. γλυκοκορτικοειδή με ημερήσια δόση >5mg, πρεδνιζολόνη ή κάποιο αντίστοιχο φάρμακο για παραπάνω από 3 μήνες) το οποίο σχετίζεται με αυξημένη απώλεια οστού ή ελαττωμένη οστική πυκνότητα (Nelson και συν. 2010).

Ένα ακόμη προγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι ο δείκτης FRAX (fracture risk). Ο κίνδυνος κατάγματος μπορεί να διαχωριστεί σε χαμηλό (<10% στα επόμενα 10 χρόνια), μέτριο (10-20% στα επόμενα 10 χρόνια) και υψηλό (>20% στα επόμενα 10 χρόνια), ενώ χρησιμοποιούνται οι προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου για την εκτίμησή του (WHO-2009). Ο δείκτης FRAX έχει μεγαλύτερη αξιοπιστία όταν χρησιμοποιείται για γυναίκες άνω των 60 ετών οι οποίες έχουν κίνδυνο κατάγματος του ισχίου, ενώ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (DEXA) από τη σπονδυλική στήλη, καθώς σε κάποιες συγκεκριμένες περιπτώσεις, η μέτρηση αυτή εμφανίζεται ψευδώς αυξημένη και αλλοιώνει το αποτέλεσμα.

Πέραν όμως της έγκαιρης διάγνωσης, η ουσία της πρόληψης έγκειται σε κάποιες καθημερινές, εύκολα εφαρμόσιμες δράσεις που δυνητικά συμβάλλουν στη συντήρηση της υπάρχουσας οστικής μάζας και είναι συνοπτικά: α) η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και πρωτεϊνών μέσω της δίαιτας αλλά και σχετικών σκευασμάτων, β) τα επαρκή επίπεδα αποθηκών βιταμίνης D μέσω της έκθεσης στον ήλιο ή των συμπληρωμάτων διατροφής, γ) η σωματική άσκηση με στόχο τη μυϊκή ενδυνάμωση και δ) η διακοπή του καπνίσματος και της υπερκατανάλωσης αλκοόλ (Πίνακας 2) (Karaguzel και Holick 2010, Cosman και συν. 2014).

B. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Γενικά, πριν χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, πρέπει να γίνεται κατα-

Πίνακας 2: Πρόληψη και θεραπεία Οστεοπόρωσης

Μη φαρμακευτική θεραπεία	Φαρμακευτική Θεραπεία
Ασβέστιο	Διφωσφονικά (per os ή σπανιότερα iv)
Βιταμίνη D	Δενουσούμαμπη (ενέσιμο-υποδόρια)
Μυϊκή ενδυνάμωση	Οιστρογόνα (per os)
Διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ	Παραθορμόνη (ενέσιμο-υποδόρια)
	Τεριπαρατίδη (ενέσιμο-υποδόρια)
	Εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (per os)

Table 2: Prevention and treatment of osteoporosis

Non-pharmacological treatment	Pharmacological treatment
Calcium	Bisphosphonates (per os and rarely iv)
Vitamin D	Denosumab (subcutaneous)
Muscular strength	Estrogen (per os)
Cessation of smoking and alcohol abuse	Parathormone (subcutaneous)
	Teriparatide (subcutaneous)
	Selective estrogen receptor modulators-SERM's (per os)

(e.g. rheumatoid arthritis), and finally, e) adults that receive medication that is implicated with increased bone loss or lower bone mass (e.g. glucocorticoids with daily dose >5mg, prednisolone or similar medication for more than 3 months) (Nelson et al. 2010).

Another prognostic tool used for the osteoporotic fractures' risk calculation is called FRAX (fracture risk). The fracture risk, as estimated for the next 10 years, can be distinguished as small (<10%), medium (10-20%) or high (>20%), while the previously mentioned risk factors are used for this estimation (WHO-2009). This tool is more reliable when it comes to women older than 60 years that are at risk of hip fracture, whereas BMD-measurement in the spine cannot be used for the determination of this tool, since this measurement appears to be falsely high sometimes and may influence the result.

Apart from the prompt diagnosis, there are some additional and easily applicable measures that may contribute to the preservation of the existing bone mass, and those are briefly: a) the adequate calcium intake through diet or dietary supplements, b) adequate levels of vitamin D reserves through sun exposure or dietary supplements, c) exercise for the muscular strength and d) cessation of smoking and alcohol abuse (Table 2) (Karaguzel and Holick 2010, Cosman et al. 2014).

B. PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Before the initiation of the medication, a monitoring of the patients' condition is necessary. BMD measurement,

γραφή της παρούσας κατάστασης (μέτρηση οστικής πυκνότητας, δείκτες μεταβολισμού του οστού, απεικόνιση των σπονδύλων), ώστε να αξιολογηθεί ο βαθμός επιτυχίας της θεραπείας, να διαπιστωθεί πιθανή δυσανεξία του ασθενούς και να διαφανεί η δυνατότητα παροδικής διακοπής της (drug holiday), εφόσον χρειαστεί.

Οι κατηγορίες των φαρμάκων που κυρίως χρησιμοποιούνται σήμερα είναι δύο (Black και συν. 2016): 1) τα αντιοστεολυτικά που στοχεύουν στον έλεγχο της οστεόλυσης και 2) τα οστεοπαραγωγικά ή οστεοαναβολικά που διεγείρουν τους οστεοβλάστες για να παράξουν νέο οστό. Στην πρώτη κατηγορία υπάγονται τα διφωσφονικά άλατα, η δενοσουμάμπη, τα οιστρογόνα, οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων, ενώ στη δεύτερη κατηγορία κατατάσσεται η παραθορμόνη και το παράγωγό της, η τεριπαρατίδη (Πίνακας 2) (Cosman και συν. 2014).

a) Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά φάρμακα (το ζολεδρονικό οξύ, η ρισεδρονάτη, η ιμπανδρονάτη και η αλενδρονάτη), που χορηγούνται κυρίως για τον έλεγχο των οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο, χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, καθώς η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη της περαιτέρω απώλειας της οστικής πυκνότητας και στην πρόληψη των καταγμάτων έχει αποδειχθεί και διατυπώνεται σαφώς (McClung και συν. 2013, Watts, 2014, Adler και συν. 2016, Black και συν. 2016). Σε μοριακό επίπεδο, τα διφωσφονικά προσδένονται ισχυρά στην ανόργανη μήτρα του οστού (υδροξυαπατίτη) και εισέρχονται στους οστεοκλάστες τους οποίους απενεργοποιούν, μπλοκάροντας ένα ένζυμο-κλειδί το οποίο είναι απαραίτητο για τη λειτουργία και την επιβίωσή τους, με άμεσο αποτέλεσμα την κυτταρική απόπτωση των οστεοκλαστών και τη μείωση του αριθμού τους στις επιφάνειες της οστικής αναδόμησης (Kyrgidis και Barbas, 2008, Karaguzel και Holick, 2010). Μια επιπλέον αξιοσημείωτη ιδιότητα των διφωσφονικών είναι η αντιαγγειογενετική δράση (Fournier και συν. 2002, Santini και συν. 2003, Vincenzi και συν. 2005).

Η φαρμακευτική δράση των διφωσφονικών αξιολογείται τόσο ως προς τη γενικότερη αποτελεσματικότητά της (Lewiecki, 2010), όσο και ως προς τη δύναμη προσκόλλησής τους στο οστό (Recker και συν. 2015), ενώ διαφοροποιείται ανάλογα με την οδό χορήγησης. Χορηγούνται ενδοφλεβίως για τον έλεγχο των καρκινικών μεταστάσεων και σε άλλες καταστάσεις όπως το πολλαπλό μυέλωμα, ενώ για την οστεοπόρωση συνηθέστερα η λήψη τους γίνεται από το στόμα (per os).

Τα διφωσφονικά παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα διαθέσιμα και λειτουργικά στο οστό μετά από διακοπή της χορήγησής τους, καθώς έχουν πολύ μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (Watts, 2014).

Τα εν λόγω φάρμακα έχουν σπάνιες αλλά σοβαρές πα-

biochemical markers of bone turnover and vertebral imaging are used in order to determine the success rate of the therapy, a possible intolerance of the patient and the possibility of a “drug holiday”, if needed.

The medication categories that are used today are mainly (Black et al. 2016): 1) antiresorptive medication aiming to control the bone resorption rate and 2) osteoanabolics that stimulate osteoblasts towards the direction of bone formation. The first category includes bisphosphonates, denosumab, oestrogens, selective oestrogen receptor modulators-SERM's, whereas the second category includes parathormone and its derivative, teriparatide (Table 2) (Cosman et al. 2014).

a) Bisphosphonates

Bisphosphonates (zoledronic acid, risedronate, ibandronate, alendronate etc.) have been administered mostly for prevention of bone metastases in cancer cases. However, they are lately widely used against osteoporosis, since their effectiveness regarding the prevention of further bone mass loss and osteoporotic fractures has been proved and clearly stated (McClung et al. 2013, Watts, 2014, Adler et al. 2016, Black et al. 2016). At a molecular level, bisphosphonates are strongly binded on the inorganic bone matrix (hydroxyapatite), and enter osteoclasts which they deactivate by blocking a key-enzyme, necessary for their survival. The immediate result is apoptosis of the osteoclasts, and as a result a reduction in their numbers on the bone remodelling surfaces (Kyrgidis and Barbas, 2008, Karaguzel and Holick, 2010). Another worth mentioning bisphosphonate's advantage is the antiangiogenic action (Fournier et al. 2002, Santini et al. 2003, Vincenzi et al. 2005).

Bisphosphonates' mechanism of action is assessed regarding both their overall effectiveness (Lewiecki, 2010), and the strength of their bond with the bone (Recker et al. 2015), and differs depending on the way of administration. The latter is intravenous (IV) in cases of cancer and some other conditions such as multiple myeloma, whereas in osteoporosis is usually per os.

Additionally, bisphosphonates, having a very long half-life, following discontinuation are available and functional in the bone for a long time (Watts, 2014).

This medication has some rare but severe adverse effects such as medication-related osteonecrosis of the jaw, atypical femoral fractures (AFF's), gastrointestinal irritation, nephrotoxicity, atrial fibrillation and esophageal cancer (Boonen et al. 2012, Watts, 2014, Vannucci and Brandi, 2016, Black et al. 2016). The increasing reports of side effects concern doctors and patients that appear to be more and more reluctant to use it or even con-

ρενέργειες όπως η σχετιζόμενη με φάρμακα οστεονέκρωση των γνάθων αλλά και άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού (Atypical Femoral Fractures, AFF's), γαστροοισοφαγικό ερεθισμό, νεφροτοξικότητα, κολπική μαρμαρυγή και καρκίνο του οισοφάγου (Boonen και συν. 2012, Watts, 2014, Vannucci και Brandi, 2016, Black και συν. 2016). Η αυξανόμενη καταγραφή των παρενεργειών προβληματίζει τους θεράποντες και έχει θορυβήσει τους ασθενείς που λαμβάνουν αυτού του είδους την αγωγή, με αποτέλεσμα να εκδηλώνουν απροθυμία να την ξεκινήσουν ή και να την συνεχίσουν (Yun και συν. 2014). Εξάλλου, σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι λιγότερο από το 40% των ασθενών που λαμβάνουν διφωσφονικά *per os* συνεχίζουν να ακολουθούν συστηματικά τη θεραπεία τους μετά τον πρώτο χρόνο (Modi και συν. 2015).

β) Δενοσουμάμπη

Η δενοσουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αποτελεί την πρώτη βιολογικού τύπου εγκεκριμένη θεραπεία (ανοσοθεραπεία) για την αντιμετώπιση της δευτερογενούς οστεοπόρωσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη. Δρα παρεμποδίζοντας τη διαφοροποίηση των προοστεοκλαστών σε οστεοκλάστες αλλά και την ενεργοποίηση, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών (Cummins και συν. 2009). Ωστόσο και στην περίπτωση αυτή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού αλλά και οστεονέκρωσης των γνάθων (Black και συν. 2016) και παρά το ότι υπάρχουν και μελέτες που αμφισβητούν τη σχέση του φαρμάκου με τις παρενέργειες αυτές, παραμένει ο προβληματισμός από οδοντιατρικής απόψεως ως προς τον τρόπο χειρισμού των ασθενών που τα λαμβάνουν (Bone και συν. 2013, Pappoulos και συν. 2015). Η δενοσουμάμπη δεν έχει βρεθεί να έχει αντιαγγειογενετικές ιδιότητες (Aghaloo και συν. 2010), ενώ χορηγείται ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μία φορά στους 6 μήνες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το πίσω μέρος του βραχίονα.

γ) Λοιπά φάρμακα

Η ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα, με ή χωρίς προγεστερόνη, εφαρμόζεται με στόχο την απευθείας δράση στους οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και στα οστεοκύτταρα, προλαμβάνοντας την περαιτέρω απώλεια οστικής πυκνότητας και διατηρώντας την αρχιτεκτονική του οστού (Richman και συν. 2006). Αρχικώς, όταν διαπιστώθηκε για πρώτη φορά η συσχέτιση της εμμηνόπαυσης με την οστεοπόρωση τη δεκαετία του 1960 και παρά το γεγονός ότι δεν υπήρχε απόδειξη για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών στην πρόληψη των καταγμάτων, η θεραπεία με οιστρογόνα θεωρήθηκε θεραπεία εκλογής για την αναχαίτιση της περαιτέρω απώλειας της οστικής πυκνότητας (Gallagher και Tella, 2013). Αυτή η αντίληψη επικράτησε για αρκετά χρόνια έως ότου διατυπώθηκε η άποψη ότι η παρατεταμένη

continue with it (Yun et al. 2014). As reported in a recent study, less than 40% of the patients who take *per os* bisphosphonate medication are willing to continue with it after the first year (Modi et al. 2015).

b) Denosumab

Denosumab is a fully human monoclonal antibody, the first biologic therapy approved for secondary osteoporosis in breast and prostate cancer patients. Denosumab inhibits the differentiation of pre-osteoclasts to osteoclasts and the osteoclasts' activation, function and survival (Cummins et al. 2009). However cases of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw have been attributed to this medication too (Black et al. 2016). Despite the fact that other studies question the relation of denosumab with those adverse effects, there is much thought in the dental community regarding the handling of patients under this medication (Bone et al. 2013, Pappoulos et al. 2015). Denosumab is not so far considered to have antiangiogenic properties (Aghaloo et al. 2010), and it is administered via subcutaneous injection once per 6 months in the upper arm, the upper thigh or the abdomen.

c) Other Medication

Oestrogen hormone therapy, with or without progesterone, targets directly osteoblasts, osteoclasts and osteocytes, thus preventing further bone mass loss and preserving bone's architecture (Richman et al. 2006). Initially, in the 1960's, when the correlation between osteoporosis and menopause was well understood, oestrogen administration was the therapy of choice for the cessation of further bone mass loss, and despite the fact that there was no proof of this medication's effectiveness regarding the risk of fractures (Gallagher and Tella, 2013). This perception dominated for several years, until it was stated that the prolonged oestrogen intake increased the risk of heart attack and breast cancer. However, in the course of time, it was proved that oestrogens actually prevented heart attacks and decreased the fracture risk in the 50-

λήψη οιστρογόνων αύξανε τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρκίνου του μαστού. Στην πορεία ωστόσο αποδείχθηκε ότι στην πραγματικότητα τα οιστρογόνα προλάμβαναν το έμφραγμα του μυοκαρδίου και μείωναν τον κίνδυνο καταγμάτων στις ηλικίες 50 με 60 ετών, ενώ η επιλογή των οιστρογόνων ως μονοθεραπεία ήταν ασφαλέστερη και δρούσε μάλιστα προληπτικά στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με το συνδυασμό οιστρογόνων και οξικής προγεστίνης-μεδροξυπρογεστερόνης (Cauley και συν. 2003, Cosman και συν. 2014).

Οι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχών οιστρογόνων ενεργοποιούν διαφορετικούς υποδοχείς στους ιστούς για τα οιστρογόνα. Η ραλοξιφαίνη είναι ένα τέτοιο φάρμακο που όπως έχει αποδειχθεί αυξάνει ανεπαίσθητα το δείκτη οστικής πυκνότητας (Ettinger και συν. 1999, Cummings και συν. 2009).

Η παραθορμόνη (ανθρώπινη ανασυνδυασμένη παραθορμόνη) διεγείρει το σχηματισμό οστού με άμεση επίδραση στους οστεοβλάστες και παράλληλα αυξάνει έμμεσα την εντερική απορρόφηση και τη σωληναριακή απορρόφηση του ασβεστίου αλλά και την απέκκριση φωσφορικών από τους νεφρούς (Karaguzel και Holick 2010). Όσον αφορά στην τεριπαράτιδη, πρόκειται για έναν αναβολικό παράγοντα ο οποίος πρωταρχικά επάγει την παραγωγή νέου οστού, παρά την αναστολή της απορρόφησης του (Neer και συν. 2001). Μετά τη διακοπή της αγωγής αυτής, τα οφέλη της παρέρχονται πολύ γρήγορα (Black και συν. 2005, 2016).

Κανένα από τα φαρμακευτικά σχήματα που περιγράφηκαν στο προηγούμενο υποκεφάλαιο δε φαίνεται να σχετίζεται με επιπτώσεις οποιασδήποτε φύσεως στις γνάθους.

Γ. Η ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

Τα αντιοστεολυτικά φάρμακα που εξακριβωμένα συντελούν στην θεραπεία της οστεοπόρωσης έχουν τη σημαντική παρενέργεια της οστεονέκρωσης των γνάθων (Marx και συν. 2005, 2007). Η σχετιζόμενη με φάρμακα οστεονέκρωση των γνάθων (MRONJ-Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) αναγνωρίστηκε ως οντότητα για πρώτη φορά το 2003 και συσχετίστηκε μόνο με τα διφωσφονικά αρχικά και στη συνέχεια με τη δενοσομαμπή, ενώ το 2007 περιγράφηκε αρχικά από την AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), ως οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με διφωσφονικά φάρμακα (BRONJ-Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw). Σήμερα, ως οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με αντιοστεολυτικά φάρμακα, ορίζεται πλέον σύμφωνα με την AAOMS η κατάσταση στην οποία υπάρχει 1) παρούσα ή προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με αντιοστεολυτικά ή αντιαγγειογενετικά φάρμακα, 2) εκτεθειμένο οστό ή οστόν που μπορεί να ανιχνευθεί μέσω εξωστοματικού ή ενδο-

60 years old group. Furthermore, the choice of oestrogens as a monotherapy was safer, and prevented breast cancer compared to the oestrogen and progestin-medroxyprogesterone acetate (Cauley et al. 2003, Cosman et al. 2014).

Selective oestrogen receptor modulators-SERM's activate various receptors for estrogens in many tissues. Raloxifene which belongs to this category, has been proven that it slightly increases bone density (Ettinger et al. 1999, Cummings et al. 2009).

Parathormone (recombinant human parathormone) stimulates bone formation by acting directly on osteoblasts, and on the same time indirectly increasing intestinal and renal reabsorption of calcium, leading at the same time to renal excretion of phosphate (Karaguzel and Holick 2010).

As far as teriparatide is concerned, bone formation is the main function induced instead of inhibition of bone resorption (Neer et al. 2001). Any benefit gained during the medication intake disappears short after (Black et al. 2005, 2016).

None of the above mentioned medication schemes seems to have any kind of adverse effects on the jaw.

C. MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

Although antiresorptive medication has a proven positive effect against osteoporosis, it has the serious side effect of osteonecrosis of the jaw (Marx et al. 2005, 2007). Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) was initially identified as a distinct entity in 2003, and was initially related only with bisphosphonates and later with denosumab. It was thus at first (2007) described by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons as BRONJ-Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw. Nowadays, MRONJ is according to AAOMS defined as a condition that is characterised by the following: 1) current or previous treatment with antiresorptive or antiangiogenic agents, 2) exposed bone or bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula(e) in the maxillofacial region, persisting for more than eight weeks and 3) no history of radiation therapy to the jaws, or obvious metastatic disease to the jaws (Ruggiero et al. 2014).

The incidence of MRONJ depends on many factors. In

στοματικού συριγγίου στη γναθοπροσωπική χώρα, επιμένον για περισσότερο από 8 εβδομάδες και 3) απουσία ιατρικού ιστορικού ακτινοθεραπείας των γνάθων ή κάποιας άλλης προφανούς μεταστατικής ασθένειας των γνάθων (Ruggiero και συν. 2014).

Η συχνότητα εμφάνισης της MRONJ είναι συνισταμένη πολλών παραγόντων. Σε μεγάλη μελέτη με οστεοπορωτικούς ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά από το στόμα, ο επιπολασμός της νόσου υπολογίστηκε σε 0,1% (10 περιπτώσεις ανά 10.000 ασθενείς) ενώ αξιολογήθηκε ότι το γεγονός ότι ο αριθμός αυτός διπλασιάστηκε σε 0,21% (21 περιπτώσεις ανά 10.000 ασθενείς), όταν η από του στόματος λήψη διφωσφονικών υπερέβαινε τα 4 χρόνια (Lo και συν., 2010). Ακόμα, σε μια μελέτη θεραπείας οστεοπόρωσης με λήψη δενοσουμάμπης, η επίπτωση της οστεονέκρωσης των γνάθων ήταν της τάξης του 0,04% (Papapoulos και συν. 2015), ενώ σε μία άλλη έρευνα που η διάρκεια λήψης της δενοσουμάμπης υπερέβαινε τα 6 χρόνια, η επίπτωση υπολογίστηκε σε 0,2% (Bone και συν. 2013). Όταν η θεραπεία της οστεοπόρωσης ήταν με τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά (zoledronate), η επίπτωση της οστεονέκρωσης υπολογίστηκε σε 0,02% (Grbic και συν. 2010). Αν και υπαρκτός, ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη για αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, παραμένει πολύ χαμηλός (Black και συν. 2012, Dodson και συν. 2015, Papapoulos και συν. 2015, Tamiolakis και συν. 2018), ακόμα και παραπλήσιος με εκείνον που καταγράφηκε (0%-0,02%) σε ομάδες ασθενών οι οποίοι σε μία έρευνα λάμβαναν εικονικά φάρμακα (placebo) (Grbic και συν. 2010). Όμως ο εν λόγω κίνδυνος για τους πάσχοντες από οστεοπόρωση αυξάνεται στις ακόλουθες περιπτώσεις: α) όταν ο ασθενής λαμβάνει χρονίως κορτικοστεροειδή ή αντιαγγειογενετικά φάρμακα, β) όταν συνυπάρχουν τοπικοί παράγοντες (Yamashita και McCauley 2012, Uyanne και συν. 2014, Otto και συν. 2015, 2017), όπως προηγηθείσα οδοντοφατνιακή επέμβαση (Soldatos και συν. 2010, Ferlito και συν. 2011, Scoletta και συν. 2011, Barasch και συν. 2011, Schubert και συν. 2012, Saad και συν. 2012, Fitzpatrick και συν. 2012, Thumbigere-Math και συν. 2012, Yamazaki και συν. 2012), περιοδοντίτιδα και περιακρορριζικές αλλοιώσεις, ανατομικοί παράγοντες (αναφορικά με την εντόπισή της, το 73% των περιστατικών είναι στην κάτω γνάθο, το 22,5% στην άνω γνάθο, ενώ και στις δύο ταυτόχρονα είναι 4,5%), οδοντοστοιχίες με κακή εφαρμογή που προκαλούν τραυματισμό, πτωχή στοματική υγιεινή και άλλοι και γ) όταν συνυπάρχουν οι συστηματικοί παράγοντες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αναιμία, το κάπνισμα αλλά και διάφοροι γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες (Ruggiero και συν. 2014).

Η καλύτερη μέχρι στιγμής διαθέσιμη εκτίμηση, αναφέρει ότι μόλις το 0,5% των ασθενών σε αγωγή με από του στόματος διφωσφονικά κινδυνεύει να αναπτύξει οστεο-

a big survey concerning osteoporotic patients on bisphosphonates per os, prevalence of MRONJ was estimated at around 0.1% (10 cases/10.000 patients); in cases of more than 4 years bisphosphonates' intake, prevalence doubled to 0.21% (21 cases/10.000) (Lo et al. 2010). Furthermore, in another study where denosumab was the medication for osteoporosis, the incidence of MRONJ was found to be around 0,04% (Papapoulos et al. 2015), whereas, when denosumab was administered for a long period (more than 6 years), incidence raised to 0.2% (Bone et al. 2013). When the treatment of osteoporosis was with IV administered bisphosphonates (zoledronate), the incidence raised to 0.02% (Grbic et al. 2010). The existing risk is considered really low for osteoporotic patients under bisphosphonate or denosumab medication (Black et al. 2012, Dodson et al. 2015, Papapoulos et al. 2015, Tamiolakis et al. 2018), and even similar to that recorded for the control groups of the study on placebo (0%-0.02%) (Grbic et al. 2010).

However, the foretold risk rises in the following cases: a) when the patient has been taking corticosteroids or antiangiogenic medication for a long period, b) when there are co-existent local risk factors (Yamashita and McCauley 2012, Uyanne et al. 2014, Otto et al. 2015, 2017), such as previous dentoalveolar surgery (Soldatos et al. 2010, Ferlito et al. 2011, Scoletta et al. 2011, Barasch et al. 2011, Schubert et al. 2012, Saad et al. 2012, Fitzpatrick et al. 2012, Thumbigere-Math et al. 2012, Yamazaki et al. 2012), periodontitis and periradicular surgery, anatomic factors (as far as the site of MRONJ is concerned, 73% of the cases appear in the mandible, 22.5% in the maxilla, and 4.5% on both), ill-fitting dentures causing trauma, poor oral hygiene, and c) systemic risk factors such as diabetes mellitus, anemia, smoking and some genetic predisposing factors (Ruggiero et al. 2014).

The most precise, so far, estimation is that only 0.5% of patients receiving bisphosphonates per os is at risk of developing MRONJ after dentoalveolar surgery (Kunchur et al. 2009). Another point of view described in literature, which is mainly expressed by the German Society of Oral and Maxillofacial Surgeons (Groetz et al. 2012), suggests that teeth extraction and dentoalveolar surgery is not actually the main risk factor of MRONJ (Saia et al. 2010, Mozzati et al. 2013, Heufelder et al. 2014, Otto et al. 2015, 2017). On the contrary, it is supported that an infection that affects the jaw bone is the most critical risk factor, and that presumably a prompt elimination of the microbial load via teeth extraction or periodontal surgery, in adjunction with antibiotics and plastic wound closure, could actually decrease the overall risk of MRONJ (Otto et al. 2015, 2017).

νέκρωση των γνάθων μετά από κάποιοι είδους οδοντοφατνιακή χειρουργική επέμβαση (Kunchur και συν. 2009). Υπάρχει ωστόσο η άποψη στη βιβλιογραφία, εκφραζόμενη κυρίως από τη Γερμανική κοινότητα των Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών (Groetz και συν. 2012), ότι οι εξαγωγές δοντιών και οι οδοντοφατνιακές επεμβάσεις δεν είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων (Saia και συν. 2010, Mozzati και συν. 2013, Heufelder και συν. 2014, Otto και συν. 2015, 2017). Αντιθέτως, υποστηρίζεται πως η ύπαρξη τοπικής μόλυνσης εντός του οστού της γνάθου είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου πρόκλησης οστεονέκρωσης των γνάθων και ότι ενδεχομένως η έγκαιρη άρση των λοιμογόνων αιτίων με εξαγωγές δοντιών ή χειρουργικούς χειρισμούς στο περιοδόντιο, σε συνδυασμό με αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη και πλαστική συρραφή του τραύματος, θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων (Otto και συν. 2015, 2017).

α) Κλινική εκδήλωση της σχετιζόμενης με φάρμακα οστεονέκρωσης των γνάθων

Επί υποψίας οστεονέκρωσης των γνάθων και δεδομένου ότι ιστολογικά το προσβληθέν οστό δεν έχει πάντα την ίδια εικόνα (Allen και συν. 2009, και 2010), η λήψη ενός σωστού ιατρικού και οδοντιατρικού ιστορικού σε συνδυασμό με μια λεπτομερή κλινική εξέταση, αποτελούν τις πιο κατάλληλες μεθόδους διάγνωσης του προβλήματος (Khan και συν. 2015).

Δεδομένου ότι οι περιοχές εκτεθειμένου και νεκρωμένου οστού μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικές για μεγάλο χρονικό διάστημα (Allen και συν. 2009), η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά. Όταν η περιοχική επιμολυνθεί, τότε παρατηρείται ένα σύνολο συμπτωμάτων όπως: πόνος, κινητικότητα δοντιών, οίδημα του υπερκείμενου βλενογόνου, ερύθημα, έλκη, ή ακόμα και υπαισθησία της εμπλεκόμενης με το τρίδυμο νεύρο περιοχής. Σημειώνεται ότι αυτά τα συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθούν και χωρίς την ύπαρξη μίας κλινικά ορατής βλάβης (Fedele και συν. 2015), και θα πρέπει να προβληματίσουν τον θεράποντα, εφόσον δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη παθολογική εξεργασία της περιοχής (Fedele και συν. 2010, Sharma και συν. 2013).

β) MRONJ: πρόληψη και περιεγχειρητική διακοπή φαρμακευτικής αγωγής

Ο ρόλος της πρόληψης για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιοστεολυτική αγωγή μπορεί να διαχωριστεί σε 2 επίπεδα: α) πριν την εκκίνηση της αντιοστεολυτικής θεραπείας για την οστεοπόρωση και β) κατά τη διάρκειά της. Στην πρώτη περίπτωση, θεωρείται απολύτως απαραίτητη η έγκαιρη καταγραφή και θεραπεία των πάσης φύσεως οδοντιατρικών προβλημάτων του ασθενούς, πριν την εκκίνηση της φαρμακευτικής θεραπείας και μάλιστα με υπερβάλλοντα ζήλο, απομακρύνοντας τους πα-

α) Clinical manifestation of medication related osteonecrosis of the jaw

In case of a suspected MRONJ, given the fact that the histopathologic character of the disease is not always the same (Allen et al. 2009, 2010), a proper medical and dental history on the same time with a thorough clinical examination, are the most suitable means of reaching a final diagnosis (Khan et al. 2015).

Due to the fact that a region of exposed bone may not be accompanied by other symptoms for a long time (Allen et al. 2009), diagnosis could delay. In case the compromised region is infected, then symptoms such as: pain, tooth mobility, edema of the covering mucosa, redness, ulcers and even paresthesia of the regional trigeminal nerve branch can be noticed. It is important that these symptoms may occur without a clinically visible lesion (Fedele et al. 2015), and should therefore worry the clinician in case there is no other apparent explanation for their origin (Fedele et al. 2010, Sharma et al. 2013).

β) MRONJ: prevention and “drug holiday”

The role of prevention concerning patients under antiresorptive medication could be separated in two categories: a) before the initiation of medication for osteoporosis and b) during therapy. In the first case, it is considered absolutely essential to cure any possible dental disease of the patient before starting therapy, and remove all possible risk factors for MRONJ in the future (Saad et al. 2012, Dimopoulos et al. 2009, Ripamonti et al. 2009, Bonacina et al. 2011, Vandone et al. 2010).

Should however, a dentoalveolar surgery be needed during the pharmaceutical therapy, there is discussion of whether a temporary peri-operative cessation of medication is helpful. It is nowadays suggested that drug cessation should begin 2 months pre-operatively and restart after complete wound healing. This suggestion concerns patients that receive bisphosphonates per os for more than 4 years or for patients with other co-existing risk factors, even if the intake lasts less than 4 years. As for the patients that take bisphosphonates for less than 4 years and do not have other risk factors, no alteration of the medication scheme is suggested as the risk for MRONJ is considered really low (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons-AAOMS, Damm and Jones, 2013, Ruggiero et al. 2014).

However, because of the really low risk for MRONJ among osteoporotic patients, the American Dental Association (ADA), suggests that drugs should not be stopped at all. Furthermore, a distinction between patients is set depending on the period of bisphosphonates intake, and suitable preventive protocols are described (Hellstein et al. 2011). In any case, the final decision

ράγοντες εκείνους που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων (Saad και συν. 2012, Dimopoulos και συν. 2009, Ripamonti και συν. 2009, Bonacina και συν. 2011, Vandone και συν. 2010). Εφόσον όμως κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής χρειαστεί χειρουργική παρέμβαση (όπως μία εξαγωγή), υπάρχει συζήτηση αν απαιτείται διακοπή της αγωγής περιεγχειρητικά και για πόσο διάστημα. Βιβλιογραφικά, με τα σημερινά δεδομένα, προτείνεται διακοπή της αγωγής 2 μήνες πριν την επέμβαση και επανέναρξή της μετά την πλήρη επούλωση του τραύματος. Αυτή αφορά σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά *per os* για περισσότερο από 4 χρόνια ή σε ασθενείς που ενώ η λήψη των διφωσφονικών δεν ξεπερνάει την τετραετία, συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με διφωσφονικά από του στόματος για λιγότερο από 4 χρόνια, η πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης θεωρείται εξαιρετικά μικρή και δε συστήνεται τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons-AAOMS, Damm και Jones, 2013, Ruggiero και συν. 2014). Μία άλλη άποψη φαίνεται να υιοθετείται από την American Dental Association (ADA), η οποία αναγνωρίζοντας την πολύ μικρή πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για την οστεοπόρωση, προτείνει να μη διακόπτεται η αγωγή. Επιπροσθέτως διαχωρίζει τους ασθενείς σε κατηγορίες ανάλογα με το χρόνο λήψης της αντιοστεολυτικής αγωγής και προτείνει αντίστοιχα προληπτικά πρωτόκολλα διαχείρισής τους (Hellstein και συν. 2011). Σε κάθε περίπτωση, η τελική απόφαση της διακοπής θα πρέπει να εξετασθεί και να λαμβάνεται η γνώμη του θεράποντος ιατρού. Τέλος, αναφορικά με τη δανοσομάμπη δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ως προς το όφελος μιας περιεγχειρητικής διακοπής του φαρμάκου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, από την μεγάλη ποικιλία φαρμάκων που χορηγούνται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, μόνο συγκεκριμένα όπως τα διφωσφονικά και η δανοσομάμπη συσχετίζονται με την πρόκληση της οστεονέκρωσης των γνάθων. Ωστόσο, ακόμα στις περιπτώσεις που ο ασθενής λαμβάνει τη συγκεκριμένη αγωγή, οι πιθανότητες εκδήλωσης τελικά της οστεονέκρωσης των γνάθων είναι πολύ λίγες ειδικά αν εφαρμόζονται τα κατάλληλα μέσα πρόληψης. Επειδή ωστόσο το θέμα αυτό αποτελεί πεδίο εκτεταμένης έρευνας και συζήτησης, ο οδοντίατρος επιφορτίζεται με τη συνεχή ενημέρωση ως προς τα τρέχοντα εμπορικά σκευάσματα, αλλά και σχετικά με νεότερα πρωτόκολλα θεραπευτικής προσέγγισης (ιστοσελίδες της ADA, της AAOMS της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών-ΕΕΜΜΟ και άλλων αξιόπιστων φορέων).

should be personalised and taken after consultation with the patient's doctor.

Finally, as for denosumab, there are no scientific data to support a peri-operative drug cessation.

CONCLUSIONS

In conclusion, out of a big variety of drugs used against osteoporosis, only bisphosphonates and denosumab are correlated to MRONJ. However, even when osteoporotic patients take those drugs, the risk for MRONJ is really low, especially when the proper preventive protocols are implemented. Due to the fact that this is still a scientific topic of extensive research and discussion, we need to keep up to date concerning both new medication and new management protocols (ADA and AAOMS websites and other reliable sources).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

Allen MR, Pandya B, Ruggiero SL: Lack of correlation between duration of osteonecrosis of the jaw and sequestra tissue morphology: what it tells us about the condition and what it means for future studies. *J Oral Maxillofac Surg*. 68:2730–4, 2010

Allen MR, Ruggiero SL: Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 67:1373–7, 2009

Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. United States. Food and Drug Administration. September 9, 2011; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm270958.pdf>. Accessed February 10, 2014

Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, et al: Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res*. 90:439–44, 2011

Black DM, Clifford J, Rosen, MD: Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 374:254–62, 2016

Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al: One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 353: 555–65, 2016

Black DM, Reid IR, Boonen S, et al: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 27:243, 2012

Bonacina R, Mariani U, Villa F, et al: Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 77:b147, 2011

Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al: The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 98(11):4483–4492, 2013

Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al: Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or longterm continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective. *J Bone Miner Res*. 27(5):963–974, 2012

Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, Holloway P, Selby P, Craig D: Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess (Winchester, England)* 18(11):1–206, 2014

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al: Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290: 1729–38, 2003

Cosman F., S. J. de Beur, M. S. LeBoff, E. M. Lewiecki, B. Tanner, S. Randall, R. Lindsay: Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 25:2359–2381, 2014

Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361(8):756–765, Erratum in: *N Engl J Med* 361(19):1914, 2009

Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF: The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. Oct;34(5):658–90, 2013

Damm DD, Jones DM: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 61:33, 2013

Dodson TB: The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:509–16, 2015

Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, et al: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 20:117, 2009

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 282: 637–45, 1999

Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al: Non-exposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 123:1060, 2010

Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, et al: Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53(1):13–7, 2015

Ferlito S, Puzzo S, Liardo C: Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 69:e1–e4, 2011

Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del Canto-Pingarrón M et al: Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11:E151–E157, 2006

Fitzpatrick SG, Stavropoulos MF, Bowers LM, et al: Bisphosphonate related osteonecrosis of jaws in 3 osteoporotic patients with history of oral bisphosphonate use treated with single yearly zoledronic acid infusion. *J Oral Maxillofac Surg* 70:325–30, 2012

Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al: Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62:6538–44, 2002

International Society for Clinical Densitometry. 2013 Official Positions-Adult. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>. Accessed Feb 2014

Gallagher JC, Tella SH: Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem* 142:155–70, 2014

Glaser DL, Kaplan FS: Osteoporosis. Definition and clinical presentation. *Spine* 22:125–165, 1997

Grbic JT, Black DM, Lyles KW, et al: The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc* 141:1365, 2010

Groetz KA, Piesold J-U, Al-Nawas B: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BPONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10(5):287–300, 2006

Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 142:1243–51, 2011

Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F: Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117: e429–435, 2014

Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen J, Johnston CC, Khaltaev N: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137–41, 1994

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B: Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 12:989–95, 2001

Karaguzel Gulay, Michael F. Holick: Diagnosis and treatment of osteopenia. *Rev. Endocr. Metab. Disord* 11:237–251, 2010

Khan AA et al: Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 30, No. 1, pp 3–23, 2015

Kunchar R, Need A, Hughes T, et al: Clinical investigation of C-terminal crosslinking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67:1167, 2009

Kyrgidis A, Barbas A: Osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 121: e21, 2008

Lewiecki EM: Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 1(3):115–128, 2010

- Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al: Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 68:243, 2010
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V: Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567-75, 2005
- Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ: Oral bisphosphonate induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using CTx testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 65:2397-2410, 2007
- McClung M, Harris ST, Miller PD, et al: Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 126(1):13-20, 2013
- Modi A, Siris ES, Tang J, Sen S: Cost and consequences of noncompliance with osteoporosis treatment among women initiating therapy. *Curr Med Res Opin* 31: 757-65, 2015
- Mozzati M, Arata V, Gallesio G: Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 24: 1707-1712, 2013
- Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H: New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* Nov;23(11):582-90, 2012
- National Osteoporosis Foundation. Health professional's guide to rehabilitation of the patient with osteoporosis. 2003 Washington, DC
- Neer RM, Amaud CD, Zanchetta JR, et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344: 1434-41, 2001
- Nelson HD, Haney EM, Chou R, Dana T, Fu R, Bougatsos C: Screening for osteoporosis: systematic review to update the 2002 US Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Syntheses No. 77. AHRQ Publication No. 10-05145-EF-1. Agency for Healthcare Research and Quality, (US), Rockville, 2010
- Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M, Pautke C: Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?. *J Craniomaxillofac Surg*. 43(6):847-54, 2015
- Otto S, Pautke C, Martin Jurado O, Nehrbass D, Stoddart MJ, Ehrenfeld M, Zeiter S: Further development of the MRONJ minipig large animal model. *J Craniomaxillofac Surg*. 45(9):1503-1514, 2017
- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al: The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 26(12):2773-2783, 2015
- Raggatt LJ, Partridge NC: Cellular and molecular mechanisms of bone remodelling. *J Biol Chem*. 13;285(33):25103-8, 2010
- Recker RR, Ste-Marie LG, Chavassieux P, et al: Bone safety with risedronate: histomorphometric studies at different dose levels and exposure. *Osteoporos Int*. 26(1):327-337, 2015
- Richman S, Edusa V, Fadiel A, Naftolin F: Low-dose estrogen therapy for prevention of osteoporosis: working our way back to monotherapy. *Menopause* 13: 148-55, 2006
- Root AW, Diamond FB: Disorders of mineral homeostasis in newborn, infant, child, and adolescent. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Saunders p. 686-769, 2008
- Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al: Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 20:137, 2009
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* Oct 72(10):1938-56, 2014
- Saad F, Brown JE, Van PC, et al: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 23:1341-7, 2012
- Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al: Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 797-804, 2010
- Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, et al: Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 9:2893-7, 2003
- Schubert M, Klatte I, Linek W, et al: The Saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* 48:349-54, 2012
- Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE: Costeffectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. *Ann Intern Med* 142:734-41, 2005
- Scoletta M, Arduino PG, Pol R, et al: Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg* 69:456-62, 2011
- Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell* 5:1-5, 2013
- Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al: Bone mineral density thresholds for pharmacological interventions to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 164:1108-12, 2004
- Soldatos N, Melakopoulos I, Silvestros S, Kontakiotis G, Katsikeris N: Bisphosphonates and implants. Literature review, guidelines and case reports display. *Stoma* 38:139-147, 2010
- Tamiolakis P, Themis G, Charoulis A, Chrysomali A, Sklavounou-Andrikopoulou A: Medication related osteonecrosis of the jaws. Literature review. *Hellenic Archives of Oral and Maxillofacial Surgery*, 19(1):11-34, 2018
- Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, et al: A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol* 35:386-92, 2012
- Uyanne J, Calhoun CC, Le AD, et al: Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dent Clin N Am* 58:369-384, 2014
- Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al: Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol* 23:193, 2012
- Vannucci L & Brandi ML: Pharmacological management of osteoporosis – when to treat and when to stop, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 1:1-8, 2016
- Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, et al: Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res* 25:144-51, 2005
- Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP: Endocrine Society et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97(6):1802-1822, 2012
- Watts NB: Long-term risks of bisphosphonate therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab* 58(5):523-529, 2014
- Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC: Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med* 360:53-62, 2009
- World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAXA WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> (accessed 28.10.09).
- World Health Organization scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level, summary meeting report, Brussels, Belgium, 5-7 May 2004

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).

Yamashita J, McCauley LK: Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. J Evid Based Dent Pract 12(3 Suppl):233-47, 2012

Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al: Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg 41:1397-403, 2012

Yun H, Curtis JR, Guo L, et al: Patterns and predictors of osteoporosis medication discontinuation and switching among Medicare beneficiaries. BMC Musculoskelet Disord 15: 112, 2014

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Γεώργιος Νταγιάντης

Κονίτσης 17, Τ.Θ. 1134,

19009 Πικέρμι Αττικής, Ελλάδα

Τηλ.: 6942 591253

e-mail: gntagiantis@gmail.com

Address:

Georgios Ntagiantis

17, Konitsis Str., P.O. Box 1134,

19009 Pikermi, Attica, Greece

Tel.: 0030 6942 591253

e-mail: gntagiantis@gmail.com

