



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ, ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΟΔΟΝΤΙΚΑ  
ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ**

**ΣΠΥΡΙΔΩΝ Θ. ΣΤΕΦΟΣ**  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ - ΠΡΟΣΘΕΤΟΛΟΓΟΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ, ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΟΔΟΝΤΙΚΑ  
ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ**

**ΣΠΥΡΙΔΩΝ Θ. ΣΤΕΦΟΣ**  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ - ΠΡΟΣΘΕΤΟΛΟΓΟΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

**Ημερομηνία αίτησης του κ. Στέφου Σπυριδώνα:** 21-5-2012

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 737<sup>α</sup>/12-6-2012

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπουσα

Καλανταρίδου Σοφία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ενδοκρινολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Πασχόπουλος Μηνάς, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δουκουδάκης Αστέριος, Καθηγητής Ακίνητης Προσθητικής, της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 25-6-2012

*«Εμμηνόπαυση, Οστεοπόρωση και Οδοντικά Εμφυτεύματα»*

**Ημερομηνία ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 786<sup>α</sup>/29-3-2016

Επιβλέπων

Βρεκούσης Θωμάς, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία

Μέλη

Καλανταρίδου Σοφία, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Στείρωσης του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Κούρτης Στέφανος Αναπληρωτής Καθηγητής Προσθητικής Οδοντιατρικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** 904<sup>α</sup>/1-10-2019

<b>Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος</b>	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Καλανταρίδου Σοφία</b>	Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Στείρωσης του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
<b>Ναυρόζογλου Ιορδάνης</b>	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Πασχόπουλος Μηνάς</b>	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Κούρτης Στέφανος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Προσθητικής Οδοντιατρικής του Τμήματος Οδοντιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
<b>Βρεκούσης Θωμάς</b>	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης

**Σαραφianού Ασπασία**

Επίκουρη Καθηγήτρια Προσθετικής Οδοντιατρικής του Εθνικού και  
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 16-12-2019

**Ιωάννινα 17-12-2019**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Άννα Μπατιστάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Η Γραμματέας του Τμήματος  
  
**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



## ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ  
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ  
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ;  
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ  
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-  
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΜΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-  
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ  
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ  
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-  
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΣΙΝ.  
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-  
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ  
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ  
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ  
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ  
ΠΡΗΒΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ  
ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΣΤΙΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-  
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ  
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ. ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ  
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ  
ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-  
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-  
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ  
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-  
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ'  
ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ  
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΩΝ.

## **ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ολοκληρώνοντας αυτή την ερευνητική μελέτη, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. **Θωμά Βρεκούση**, επιβλέποντα καθηγητή της διατριβής μου και εμπνευστή του θέματος της παρούσας εργασίας, για την ευκαιρία που μου έδωσε, την εμπιστοσύνη και τις συμβουλές του. Οι γνώσεις του και οι υποδείξεις του ήταν πολύ σημαντικές στη διαμόρφωση τόσο του πρωτοκόλλου όσο και της ολοκλήρωσης της Διδακτορικής Διατριβής και τον ευχαριστώ θερμά.

Στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας συνέβαλλε ουσιαστικά η Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας και Στείρωσης της Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) και Διευθύντρια της Γ' Πανεπιστημιακής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Αττικού Νοσοκομείου του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) και Πρόεδρος της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, κα. **Σοφία Καλανταρίδου**. Οι επιστημονικές γνώσεις της και οι υποδείξεις της ήταν καθοριστικές στη διαμόρφωση του πρωτοκόλλου και του περιεχομένου της Διδακτορικής Διατριβής. Την ευχαριστώ θερμά για την τιμή που μου έκανε να είναι μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής μου.

Ιδιαίτερη θέση στην επιστημονική πορεία μου κατέχει ο Αναπληρωτής Καθηγητής Ακίνητης Προσθητικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) κ. **Στέφανος Κούρτης**, ως μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής. Αποτέλεσε σημαντικότερο στήριγμα και πρότυπο καθηγητή καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, τόσο με τις κλινικές και θεωρητικές γνώσεις του όσο και με τις συμβουλές, τη συμπεριφορά του απέναντί μου και τη διαρκή αρωγή του. Του οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή-Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Αντιπρύτανη του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. **Μηνά Πασχόπουλο** για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω τη Διδακτορική μου Διατριβή.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην κα. **Ασπασία Σαραφianού**, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακίνητης Προσθητικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) για όλες τις γνώσεις που μου μετέδωσε και για την συστηματική καθοδήγησή της καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην Ακαδημαϊκή Υπότροφο Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Αρεταίειου ΕΚΠΑ, Μαιευτήρα-Γυναικολόγο, κ. **Αρετή Αυγουλέα** για την αμέριστη βοήθεια και συμπαράστασή της καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου αυτής.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω θερμά τον κ. **Ιωάννη Κατερέλο**, Καθηγητή του Τμήματος Ψυχολογίας του Παντείου Πανεπιστημίου, για την πολύτιμη βοήθειά του στη διαμόρφωση του ερωτηματολογίου και ιδιαίτερα στην στατιστική ανάλυση και την εξαγωγή των αποτελεσμάτων της διατριβής.



Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια κ. **Ειρήνη Λαμπρινουδάκη**, Διευθύντρια του Τμήματος Κλιμακτηρίου κι Εμμηνόπαυσης Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Αρεταίειου ΕΚΠΑ, στο οποίο και εκπονήθηκε μέρος της διατριβής αυτής.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. **Βασιλική Σιαφάκα** του Τμήματος Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τη βοήθειά της και τις πολύτιμες συμβουλές της στη διαμόρφωση του ερωτηματολογίου της διατριβής μου.

Θα ήθελα να αποτίσω φόρο τιμής στον αείμνηστο Διευθυντή Καθηγητή Προσθητικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και Αντιπρύτανη κ. **Αστέριο Δουκουδάκη** για την ευκαιρία που μου έδωσε να ξεκινήσω την Διδακτορική Διατριβή, καθώς και για το γεγονός ότι επιβεβαίωνε συνεχώς τον ορισμό αυτόν του «καθηγητή»: με άψογη συνεργασία, έδινε την ανάλογη ελευθερία να διευρύνει κάποιος τους γνωστικούς του ορίζοντες στον όμορφο και πολύπλοκο κόσμο της Προσθητικής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου **Ελένη Χασιώτη, Μαρίνα Τσουκάκη, Γιώργο Γιαννέλη, Ιωάννα Φωτίου, Μαρία Κανάρη και Θεοχάρι Ευαγγέλου** για την προθυμία τους να με βοηθήσουν στην καταγραφή των απαντήσεων του ερωτηματολογίου.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ ανήκει στον πατέρα μου και π. Διευθυντή Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. **Θεόδωρο Στέφο, τη μητέρα μου Ιωάννα και την αδερφή μου Μαρίνα**, για την υπομονή και τη στήριξή τους σε κάθε σημαντικό βήμα της ζωής μου. Η βοήθειά τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου ήταν καθοριστική και ελπίζω να φάνηκα αντάξιος των θυσιών που έκαναν για εμένα όλα αυτά τα χρόνια για την απόκτηση παιδείας. Αποτελούν πρότυπο ζωής.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αποκατάσταση με προσθετικές εργασίες και εμφυτεύματα αποτελεί σημαντική και κοινώς αποδεκτή θεραπεία στην οδοντιατρική. Η ολοένα αυξανόμενη επιστημονική τεκμηρίωση υποστηρίζει τη χρήση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων για την αποκατάσταση της στοματικής κοιλότητας των μερικώς ή ολικά νωδών ασθενών. Βασικός στόχος είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η εμμηνοπαυσιακή περίοδος είναι μια ιδιαίτερη περίοδος της ζωής των γυναικών με συμπτώματα και ιατρικά προβλήματα, όπως είναι η οστεοπόρωση και η οστεοπενία, που πιθανόν δυσκολεύουν και την οδοντιατρική θεραπεία των γυναικών και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής τους.

Για το λόγο αυτό η παρούσα Διδακτορική Διατριβή (ΔΔ) με τίτλο **“ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ, ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΟΔΟΝΤΙΚΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ”**, μελετά για πρώτη φορά σε Ελληνίδες τη σχέση και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις και αμφίδρομες επιπτώσεις που μπορεί να έχουν τα οδοντικά εμφυτεύματα και οι συμβατικές και επιεμφυτευματικές προσθετικές εργασίες στη στοματική υγεία, αλλά κυρίως στην ποιότητα ζωής γυναικών στην εμμηνόπαυση με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία. Επίσης διερευνά το βαθμό ενημέρωσης από τους οδοντιάτρους των εμμηνοπαυσιακών γυναικών στις οποίες γίνονται οι αναφερθείσες οδοντιατρικές παρεμβάσεις, αλλά και την ενημέρωση για τις πιθανές παρενέργειες ή αμφίδρομες επιπτώσεις από τα θεραπευτικά σχήματα που χορηγούνται στην εμμηνόπαυση και οστεοπόρωση.

Στο πρώτο και Γενικό μέρος περιγράφονται όλα όσα αφορούν σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία και προσθετικές συμβατικές και επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις, σε σχέση με τη βελτίωση ή μη της ποιότητας ζωής τους, που έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία μέχρι και τον Ιούνιο του 2019.

Στο δεύτερο και Ειδικό μέρος περιγράφεται η μέθοδος και τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν, τα αποτελέσματα και η εργασία ολοκληρώνεται με τη συζήτηση των αποτελεσμάτων, τα τελικά συμπεράσματα και τη βιβλιογραφία.

Πιο συγκεκριμένα, για τους σκοπούς της μελέτης, καταρτίστηκε ειδικό ερωτηματολόγιο που συμπληρώθηκε από εκατό εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προσθετικές αποκαταστάσεις, συμβατικές και επιεμφυτευματικές.

Οι συμμετέχουσες ενημερώθηκαν λεπτομερώς για τον σκοπό της μελέτης και με συναίνεσή τους συμπλήρωσαν όλα τα πεδία του ερωτηματολογίου. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν γυναίκες που παρακολουθούνται για την εμμηνόπαυση και οστεοπόρωση στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και στη Β' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Αρεταίειου Νοσοκομείου Αθηνών. Ενημερώνονταν επίσης ότι τα αποτελέσματα της εξέτασης θα αποτελέσουν ερευνητικό υλικό.

Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει ερωτήσεις δύο ενοτήτων που αφορούν στην εμμηνόπαυση και οστεοπόρωση και στις οδοντιατρικές θεραπείες (προσθετικές αποκαταστάσεις) σε σχέση με τις επιπτώσεις, τις επιπλοκές και την ποιότητα στοματικής, σωματικής και ψυχικής υγείας των γυναικών της μελέτης.

Από την ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας προέκυψε ότι με την παρούσα μελέτη για πρώτη φορά διερευνήθηκε σε συνδυασμό με τον αριθμό διαφορετικών παραμέτρων η σχέση ποιότητας ζωής σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία και με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή με οδοντικές προσθετικές εργασίες, συμβατικές και επιεμφυτευματικές.

Συνολικά, μπορούμε να πούμε ότι οι συμμετέχουσες εμφανίζουν στατιστικά σημαντική καλύτερη «λειτουργική» και «ψυχολογική» εικόνα μετά την προσθετική αποκατάσταση σε σχέση με το πριν αυτής.

Το 95% των συμμετεχουσών δηλώνει ότι ο/η οδοντίατρός τους συνέστησε την τοποθέτηση εμφυτευμάτων, ενώ οι τρεις στις τέσσερις αναφέρουν επίσης ότι ο/η οδοντίατρός τους τις ενημέρωσε σχετικά με τα πιθανά προβλήματα εμφυτευμάτων που μπορεί να προκύψουν λόγω οστεοπόρωσης.

Τα διφωσφονικά σκευάσματα προκαλούν σαφώς περισσότερα προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τύπους φαρμακευτικής αγωγής.

Τέλος, προβλήματα εμφυτευμάτων εμφανίζονται στο 39,1% των γυναικών με οστεοπόρωση και 21,4% με οστεοπενία.

**Σπυρίδων Στέφος**

**Ιωάννινα 2019**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σελίδα

<b><u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u></b> .....	04
 <b><u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u></b>	
<b><u>1. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ</u></b> .....	07
1α. Γενικά στοιχεία για την εμμηνόπαυση.....	07
1β. Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις.....	09
1γ. Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.....	13
1δ. Προβληματισμοί των γυναικών σχετικά με την εμμηνόπαυση.....	17
<b><u>2. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ - ΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ - ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ – ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ</u></b> .....	18
2α. Περιεμμηνοπαυσιακές φάσεις.....	18
<i>Κλιμακτήριος</i> .....	18
<i>Εμμηνόπαυση</i> .....	19
<i>Μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος</i> .....	19
<i>Πρόωρη ανεπάρκεια ωοθηκών</i> .....	20
<i>Ορμονικές αλλαγές κατά την εμμηνόπαυση</i> .....	20
<i>Οιστρογόνα, Προγεστερόνη, Ανδρογόνα</i> .....	20
2β. Οστεοπενία - Οστεοπόρωση.....	22
2β.1. Ορισμός - Σύσταση οστών.....	22
2β.2. Παθοφυσιολογία Οστεοπόρωσης.....	24
<i>Οστική Παραγωγή</i> .....	25
<i>Οστική Απορρόφηση</i> .....	26
<i>Οστική Ανακατασκευή</i> .....	27
<i>Παράγοντες που ρυθμίζουν την οστική ανακατασκευή</i> .....	27

2β.3. Διάγνωση.....	28
<i>Οστική Πυκνότητα (BMD).....</i>	28
<i>Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας.....</i>	28
2γ. Θεραπεία.....	29
2γ.1. Διφωσφονικά και Οστεοπόρωση.....	30
<i>Αποτελεσματικότητα της οστικής ανακατασκευής.....</i>	33
<i>Υπερβολική καταστολή της οστικής ανακατασκευής.....</i>	33
<i>Οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ).....</i>	34
<i>Ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών (BPs).....</i>	34
2γ.2. Δενοσουμάβη και Οστεοπόρωση.....	35
2γ.3. Ασβέστιο και Βιταμίνη D.....	37
2γ.4. Οιστρογόνα και εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs).....	38
<i>Ορμονική Θεραπεία και Οστεοπόρωση.....</i>	39
<i>Εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) και οστεοπόρωση.....</i>	39
2γ.5. Ρανελικό Στρόντιο και Οστεοπόρωση.....	40
2γ.6. Θεραπευτική χρήση της Παραθορμόνης (PTH) στην οστεοπόρωση.....	42
2γ.7. Καλσιτονίνη και Οστεοπόρωση.....	42
<b><u>3. ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ, ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ, ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΔΟΝΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ.....</u></b>	<b>44</b>
3α. Εμφυτεύματα.....	44
3β. Εμφυτεύματα και Οστεοπόρωση.....	48
3γ. Μελέτες συσχέτισης σκελετικής οστικής πυκνότητας και οστικής πυκνότητας της γνάθου.....	52
3δ. Εμφυτεύματα, οδοντική υγεία και ποιότητα ζωής.....	58

3ε. Ερωτηματολόγια (Ερωτηματολόγιο - Μέθοδος Κατάρτισης Ερωτηματολογίου).....	63
---	----

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b><u>4. ΣΚΟΠΟΣ</u></b> .....	68
<b><u>5. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</u></b> .....	69
5α. Μέθοδος Έρευνας (Βιβλιογραφία).....	69
5β. Κριτήρια συσχέτισης και αποκλεισμού - Στήσιμο έρευνας.....	69
5γ. Στατιστική Ανάλυση.....	74
<b><u>6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</u></b> .....	75
6α. Δημογραφικά στοιχεία δείγματος ασθενών.....	75
6β. Γυναικολογική εικόνα δείγματος.....	78
6γ. Οδοντιατρική κλινική εικόνα δείγματος.....	87
6δ. Ποιότητα ζωής (πριν και μετά την οδοντιατρική παρέμβαση).....	94
6ε. Διμεταβλητές/Πολυμεταβλητές αναλύσεις.....	104
<b><u>7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u></b> .....	124
<b><u>8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u></b> .....	142
<b><u>9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ</u></b> .....	144
<b><u>10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ</u></b> .....	149
<b><u>11.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u></b> .....	153
<b><u>12. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</u></b> .....	182

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Με τη γενική γήρανση του πληθυσμού η οστεοπόρωση αντιπροσωπεύει ένα σοβαρό και αυξανόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας και προκαλεί σημαντική επιβάρυνση στα παγκόσμια συστήματα υγείας και τους πόρους της υγειονομικής περίθαλψης(1).

Οι μυοσκελετικές διαταραχές είναι επίσης γενικά πολύ σπάνιες στις νεότερες γυναίκες, αλλά γίνονται συχνότερες και πιο σοβαρές με την ηλικία. Πράγματι, η εμμηνόπαυση συμπίπτει με την εμφάνιση αρκετών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της οστεοπόρωσης. Η οστεοπόρωση είναι εξουθενωτική ασθένεια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και φαίνεται να είναι ορμονικά ευαίσθητη. Η έγκαιρη διάγνωση και ο εντοπισμός των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο είναι σημαντική για την έναρξη κατάλληλων προγραμμάτων διαχείρισης(1). Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση της θεραπείας υποκατάστασης (HRT) για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Πράγματι, η HRT έχει αποδειχθεί ότι είναι η αποτελεσματικότερη πρωταρχική προφύλαξη για την οστεοπόρωση και σχετίζεται με τα χαμηλότερα ποσοστά καταγμάτων ισχίων και σπονδύλων. Πολλά φάρμακα είναι διαθέσιμα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και σε τέτοιες περιπτώσεις είναι σημαντικό να προσαρμόζεται η θεραπεία στο άτομο με βάση την πλήρη κατανόηση του κινδύνου καθώς και του οφέλους. Επίσης, το διαδερμικό οιστρογόνο μπορεί να είναι προτιμότερο στις μεγαλύτερες γυναίκες λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβωτικών συμβάντων λόγω ηλικίας(1).

Είναι αναγκαίο οι ιατροί και οι οδοντίατροι να συνεργάζονται για την παροχή πληροφοριών για την προώθηση της συνολικής υγείας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ευρήματα μελέτης έδειξαν ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) είχαν σημαντικά χαμηλότερο αριθμό δοντιών σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες. Επιπλέον, οι φυσιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την BMD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξαν μια συσχέτιση με τον αριθμό των δοντιών, γεγονός που συνεπάγεται ότι η οστεοπόρωση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για απώλεια δοντιών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες(2).

Τα οφέλη της θεραπείας με οιστρογόνα για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για την πρόληψη της απώλειας οστικής πυκνότητας είναι σαφή και μη αμφιλεγόμενα. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι μειώνεται το κάταγμα των οστών σε γυναίκες οι οποίες είναι οστεοπενικές και που χρησιμοποιούν θεραπεία οιστρογόνου από το στόμα. Μελέτες που αξιολογούν μια χαμηλή ή υποθεραπευτική δόση της διαδερμικής ορμονοθεραπείας έχουν δείξει σημαντικά οστικά αποτελέσματα όσον αφορά τη συντήρηση και μικρές αυξήσεις της οστικής πυκνότητας στις χρήστριες. Αυτό που φαίνεται να είναι το σημαντικότερο θέμα που επηρεάζει επί του παρόντος τη χρήση της ορμονοθεραπείας είναι ο ορισμός της «συμπτωματικής εμμηνόπαυσης». Στις Ηνωμένες Πολιτείες, στην Ευρώπη και αλλού, πολλοί κλινικοί γιατροί επιφυλάσσουν για τη χρήση συστηματικών θεραπειών ορμονών μόνο για εκείνες τις γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή αγγειοκινητική συμπτωματολογία. Η πρακτική αυτή προέκυψε από την αρχική ερμηνεία των μελετών WHI και τις συνεχιζόμενες εσφαλμένες αντιλήψεις για τη χρήση ορμονών στις γυναίκες. Μέχρι τώρα, τα οφέλη της ορμονοθεραπείας υπήρξαν, στην καλύτερη περίπτωση, δευτερεύοντα για τις γυναίκες με συμπτώματα αρκετά σοβαρά για να δικαιολογήσουν τη συστηματική θεραπεία. Ωστόσο, η απουσία οφέλους από διφωσφονικά για μη οστεοπορωτικές

γυναίκες ή και άλλων αγωγών, θα πρέπει να προβληματίσουν για τη χρήση συγκεκριμένης αγωγής οιστρογόνων με στόχο την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες που δεν πάσχουν από σοβαρά συμπτώματα που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση(3).

Οι οδοντίατροι μπορούν να αποτρέψουν και να θεραπεύσουν τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις που σχετίζονται με τη χαμηλή BMD στις στοματικές συνθήκες. Επιπλέον, θα πρέπει να παραπέμπουν τις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με σοβαρή απώλεια προσκόλλησης για ιατρική αξιολόγηση της συστηματικής σκελετικής υγείας. Επίσης, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να προτείνουν μια ολοκληρωμένη προσέγγιση της υγείας των γυναικών και να αναγνωρίσουν ότι η έγκαιρη διάγνωση της μειωμένης BMD μπορεί να είναι σημαντική για την πρόληψη αρνητικών επιπτώσεων στους περιοδοντικούς ιστούς(4).

Ορισμένες ασθένειες είναι πιο συχνές στις γυναίκες, παρουσιάζονται διαφορετικά στις γυναίκες ή απαιτούν εξατομικευμένη θεραπεία. Οι γυναίκες αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό στο γηρασμένο πληθυσμό και υπάρχουν συνεχείς προκλήσεις για τη διατήρηση καλής στοματικής υγείας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Οι κλινικοί ιατροί και οι οδοντίατροι θα πρέπει να είναι στην πρώτη γραμμή της φροντίδας των γυναικών και της πρόληψης και διαχείρισης ασθενειών τους. Οι μελλοντικές κατευθύνσεις απαιτούν πρόσθετη έρευνα σε πρωτόκολλα βασισμένα σε αποδεικτικά στοιχεία και στην εφαρμογή που απαιτείται για τη διατήρηση της καλής στοματικής υγείας για μια ζωή. Επιπλέον, είναι απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα σχετικά με την αγωγή υγείας, προκειμένου να κατανοηθούν καλύτερα οι σχέσεις μεταξύ της στοματικής υγείας και της συστημικής υγείας(5).

Οι οδοντίατροι είναι σε θέση να αναγνωρίσουν τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης από τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου τους και παρακολουθώντας την αραίωση και το πορώδες του φλοιού της κάτω γνάθου στις οδοντικές πανοραμικές ακτινογραφίες. Αυτά τα ευρήματα έχουν αξία στην πρόβλεψη και την πρόληψη καταγμάτων ισχίου, αλλά επειδή δεν παρέχουν 100% ακριβή διάγνωση, συνιστάται οι οδοντικές πανοραμικές ακτινογραφίες να μην λαμβάνονται ειδικά για τους σκοπούς της διάγνωσης της οστεοπόρωσης. Λόγω της έκθεσης στην ακτινοβολία, πρέπει να αξιολογούνται και στην περίπτωση ελέγχου για άλλες άσχετες συνθήκες. Η απεικόνιση υπολογιστικής τομογραφίας με δέσμη κώνου έχει επίσης αποδειχθεί σε μια προκαταρκτική μελέτη να έχει κάποια αξία στην ανίχνευση της αραίωσης της κάτω γνάθου και στη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Όταν οι ασθενείς υποπτεύονται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης, μια συζήτηση με τον οδοντίατρο σχετικά με τα πλεονεκτήματα της περαιτέρω έρευνας και παραπομπής σε ιατρούς είναι επίσης σημαντική(6).

Η επιτυχής θεραπεία εμφυτεύματος είναι δυνατή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαπορροφητική θεραπεία. Η πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης πρέπει να εξηγηθεί στον ασθενή. Η ατομική εκτίμηση κινδύνου είναι απαραίτητη, λαμβάνοντας υπόψη την πρωταρχική ασθένεια με τη φαρμακευτική αγωγή της και τις άλλες ασθένειες και φάρμακα που χορηγούνται. Συνιστάται επίσης μια περιεγχειρητική αντιβιοτική προφύλαξη σε αυτούς τους ασθενείς(7).

Σε ιατρικά ρυθμισμένους ασθενείς, τα οδοντικά εμφυτεύματα θα μπορούσαν να είναι μια προτιμώμενη λύση σε περίπτωση προβλημάτων με τη συγκράτηση των



οδοντοστοιχιών ή την αντικατάσταση των ελλειπόντων δοντιών. Η επιβίωση εμφυτεύματος και η υγεία των περιεμφυτευματικών ιστών σε αυτούς τους ασθενείς είναι ως επί το πλείστον συγκρίσιμες με εκείνη των υγιών ατόμων. Περιστασιακά, πρέπει να λαμβάνονται συγκεκριμένες προφυλάξεις όπως η προφύλαξη με αντιβιοτικά ή η τοποθέτηση εμφυτευμάτων νωρίς κατά τη διάρκεια της ασθένειας ή νωρίς μετά την έναρξη ενός φαρμάκου. Συνήθως, σε ιατρικά ρυθμισμένους ασθενείς πρέπει να υπάρχει υψηλό επίπεδο παρακολούθησης, καθώς αυτοί οι ασθενείς, ιδιαίτερα ασθενείς με μειωμένη ροή σάλιου, είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη προβλημάτων υγείας κατά την εμφύτευση. Αυτά τα προβλήματα μπορούν να αναγνωριστούν νωρίς και να αντιμετωπιστούν επαρκώς όταν η φροντίδα παρακολούθησης είναι καλά ρυθμισμένη. Έτσι, τα οδοντικά εμφυτεύματα μπορούν να εφαρμοστούν με ασφάλεια στους περισσότερους ιατρικά ρυθμισμένους ασθενείς όταν (i) ληφθούν οι απαιτούμενες προφυλάξεις για την ασθένεια την οποία πάσχει ο ασθενής ή για την οποία θεραπεύεται, (ii) οι επιπλοκές άμεσης εμφύτευσης αναγνωρίζονται γρήγορα και αντιμετωπίζονται όταν χρειάζεται και (iii) η επακόλουθη φροντίδα είναι εντατική και τα προβλήματα υγείας των εμφυτευμάτων αναγνωρίζονται και αντιμετωπίζονται έγκαιρα(8).

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **1. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ**

### **1α. Γενικά στοιχεία για την εμμηνόπαυση**

Η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσιολογικό γεγονός που σηματοδοτείται χρονικά από την τελευταία έμμηνο ρύση μιας γυναίκας και επιβεβαιώνεται όταν μια γυναίκα δεν έχει περίοδο για 12 συνεχείς μήνες. Οφείλεται, δε, στην εξασθενημένη λειτουργία των ωοθηκών και αποτελεί το τέλος της γονιμότητας της γυναίκας.

Η μετάβαση από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση είναι αποτέλεσμα της μείωσης παραγωγής ορμονών από τις ωοθήκες, η οποία επέρχεται σταδιακά με την πάροδο ετών, ως φυσική συνέπεια της γήρανσης.

Περιεμμηνόπαυση είναι το διάστημα που προηγείται της εμμηνόπαυσης όταν συμβαίνουν ενδοκρινολογικές, κλινικές και βιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, και το πρώτο έτος που ακολουθεί την εμμηνόπαυση, η οποία επέρχεται στο Δυτικό κόσμο κατά μέσο όρο στην ηλικία των 51,3 ετών(9). Στην Αμερική περισσότερες από 70 εκατομμύρια γυναίκες υπολογίζεται ότι βρίσκονται στην εμμηνόπαυση(10). Επιπλέον με τη συνεχή αύξηση του προσδόκιμου ζωής που φτάνει πλέον τα 80 έτη, ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια, ενώ οι περισσότερες γυναίκες ζουν πλέον περίπου το ένα τρίτο της ζωής τους στην εμμηνόπαυση. Παράγοντες που συνδέονται με το χρόνο έλευσης της εμμηνόπαυσης μεταξύ άλλων είναι το αλκοόλ, το κάπνισμα, η ηλικία της εμμηναρχής και το ιστορικό κυήσεων. Επιπλέον, οι γυναίκες οι οποίες έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή με διατήρηση των ωοθηκών παρουσιάζουν στατιστικά 4 χρόνια νωρίτερα ανεπάρκεια των ωοθηκών σε σχέση με τις γυναίκες που διατηρούν τη μήτρα τους(11). Ιατρογενής εμμηνόπαυση μπορεί να είναι αποτέλεσμα χημειοθεραπείας, ακτινοβολίας στην πύελο, ή χειρουργικής αφαίρεσης των ωοθηκών. Πρόωρη καλείται η εμμηνόπαυση που επέρχεται σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών ενώ καθυστερημένη η εμμηνόπαυση που επέρχεται μετά το 56ο έτος ηλικίας. Η περίοδος που προηγείται της εμμηνόπαυσης, όταν η λειτουργία των ωοθηκών φθίνει αλλά όχι ακόμα σε σημείο τέτοιο ώστε να παύσει οριστικά η έμμηνο ρύση, ονομάζεται κλιμακτήριος. Η κλιμακτήριος χαρακτηρίζεται από διαταραχές της εμμηνου ρύσης, με πιο συχνή την αραιομηνόρροια. Κατά τη διάρκειά της υπάρχει σημαντικός αριθμός σωματικών και ψυχολογικών αλλαγών, οι οποίες οφείλονται στη φθίνουσα πορεία των επιπέδων οιστρογόνων στο αίμα.

Κατά την περίοδο αυτή, πολλές γυναίκες εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα και φυσικές αλλαγές που οφείλονται στις ορμονικές διακυμάνσεις. Ένα χρήσιμο εργαλείο των ερευνητών όσον αφορά στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης είναι η Greene Climacteric Scale, ένα ερωτηματολόγιο που περιέχει 21 σημεία και συμπτώματα που βαθμολογούνται σε μια κλίμακα από 0 έως 3 ανάλογα με την έντασή τους(12).

Όσον αφορά στο ορμονικό προφίλ, κατά το διάστημα αυτό οι συνήθεις μεταβολές στη συχνότητα της εμμηνου ρύσεως (EP) συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), και μειωμένα επίπεδα ινχιμπίνης, αλλά αρχικά εντός φυσιολογικών ορίων τιμές ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης(13). Τα επίπεδα αυτά των οιστρογόνων διατηρούνται λόγω της αύξησης της FSH η οποία επιδρά στις ωοθήκες προκαλώντας τη διέγερση

των εναπομεινάντων ωοθυλακίων, προκειμένου αυτά να ανταποκριθούν στην αυξημένη ανάγκη για οιστρογόνα. Η ελάττωση παράλληλα της παραγωγής ινχιμπίνης από τα ελάχιστα πλέον πρωτογενή ωοθυλάκια, αντικατοπτρίζει το βαθμό λειτουργικότητας των κοκκιωδών κυττάρων των ωοθηκών. Ο αριθμός των λειτουργικών ωοθυλακίων μειώνεται συνεχώς, ενώ σύμφωνα με τους Speroff και Fritz, η εμμηνόπαυση επέρχεται όταν ο αριθμός των εναπομεινάντων ωοθυλακίων πέφτει κάτω από ένα κρίσιμο όριο, περίπου χίλια ωοθυλάκια, ανεξαρτήτως ηλικίας(14). Οι περισσότερες γυναίκες ζουν μια περίοδο 2-8 έτη όπου οι ανωοθυλακιορρηκτικοί κύκλοι γίνονται όλο και συχνότεροι. Κατά την περίοδο αυτή, το πιθανότερο λόγω της αύξησης της FSH, τα ωοθυλάκια υπόκεινται σε ένα επιταχυνόμενο ρυθμό απώλειας έως ότου οι αποθήκες σε ωοθυλάκια τελικά στερεύουν(15). Έτσι, εφόσον οι ωοθήκες αδυνατούν να παράγουν πια οιστρογόνα, οι τιμές της οιστραδιόλης μειώνονται δραστικά και η επακόλουθη παύση της κυκλικής παραγωγής τους που προκαλούσε την ανάπτυξη του ενδομητρίου και ακολούθως την απόπτωσή του κατά την έμμηνο ρύση, αποφέρει στο τέλος την εμμηνόπαυση.

Στην εμμηνόπαυση λοιπόν, η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες ελαχιστοποιείται. Παρά το γεγονός όμως αυτό, καθ'όλη τη διάρκεια της μετεμμηνόπαυσιακής ζωής της γυναίκας εξακολουθούν να υπάρχουν ανιχνεύσιμα οιστρογόνα στο αίμα, τα οποία προέρχονται από περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων που παράγονται από τα επινεφρίδια. Η αρωματοποίηση συμβαίνει κατά κύριο λόγο στους μύες και το λιπώδη ιστό, δικαιολογώντας τα υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων στις παχύσαρκες γυναίκες, σε σχέση με τις λιποβαρείς.

Οι επιπτώσεις της παύσης λειτουργίας των ωοθηκών και της επακόλουθης πτώσης των επιπέδων των οιστρογόνων στο αίμα, χωρίζονται σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες. Οι πρώτες εμφανίζονται πολλές φορές κατά την κλιμακτήριο, και κατά το πρώτο διάστημα μετά την εμμηνόπαυση, ενώ οι μακροπρόθεσμες κάνουν την εμφάνισή τους αργότερα και έχουν χρόνια χαρακτήρα.

Περισσότερο από το 30% του γυναικείου πληθυσμού των ΗΠΑ ανήκει στην μετεμμηνόπαυσιακή ηλικία. Ο όρος περιεμμηνόπαυση περιλαμβάνει τον χρόνο πριν, κατά και μετά την εμμηνόπαυση. Η περίοδος της ορμονικής μετάβασης πριν την εμμηνόπαυση είναι γνωστή ως κλιμακτήριος συνήθως κατά το μέσο ή το τέλος της τέταρτης δεκαετίας της ζωής. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται κατά την κλιμακτήριο συνήθως συνεχίζονται και στην μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο και χαρακτηρίζονται από ποικίλο βαθμό σωματικών και ψυχολογικών αλλαγών που αντανακλούν την φυσιολογική κυκλική λειτουργία των ωοθηκών(16,17). Το συχνότερο σύμπτωμα της κλιμακτηρίου σε κάποιες γυναίκες είναι η ακανόνιστη έμμηνος ρύση. Αυτό το σύμπτωμα συμβαίνει στο 90% των γυναικών κατά την διάρκεια 4 χρόνων πριν την εμμηνόπαυση. Η εμμηνόπαυση συμβαίνει γρηγορότερα στις καπνίστριες και γυναίκες με υπογονιμότητα. Κάποια από τα συμπτώματα της κλιμακτηρίου, όπως οι εξάψεις, γίνονται ακόμα πιο έντονα κοντά στην εμμηνόπαυση, όταν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων μπορεί να πέσουν απότομα. Αυτό είναι ιδιαίτερα έντονο σε γυναίκες που έχουν πρόωρη ανεπάρκεια ωοθηκών(18). Η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσικό γεγονός - ένα κομμάτι της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης.

Η διακοπή της λειτουργίας των ωοθηκών είναι συνήθως μια σταδιακή διαδικασία. Σε κάποιες γυναίκες όμως, η λειτουργία των ωοθηκών σταματά νωρίτερα και πιο απότομα από το αναμενόμενο, λόγω φυσικών αιτιών, χημειοθεραπείας ή

χειρουργικής επέμβασης. Κατά την εμμηνόπαυση, η ωοθηκική παραγωγή οιστρογόνων γίνεται αμελητέα. Η σημασία αυτής της μείωσης είναι αβέβαιη γιατί επιδρά διαφορετικά στην κάθε γυναίκα(19). Αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά και κατάθλιψη είναι συχνά φαινόμενα που συναντάμε. Οι έρευνες δεν έχουν καταφέρει να δείξουν κάποια σχέση μεταξύ της κλινικής κατάθλιψης και της ορμονικής κατάστασης(20,21). Πολλές γυναίκες αναφέρουν ένα αυξημένο επίπεδο άγχους και ευερεθιστότητας κατά την περιεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Το πιο εμφανές όμως σύμπτωμα της διακοπής της κυκλικής λειτουργίας των ωοθηκών είναι η παρατεταμένη αμηνόρροια. Η διακοπή της εμμηνόρροιας δείχνει ότι το ποσό των οιστρογόνων που παράγεται από τις ωοθήκες δεν είναι πια αρκετό να προάγει την ανάπτυξη του ενδομητρίου και η απουσία της κυκλικής παραγωγής προγεστερόνης συνοδεύεται από απουσία της αιμορραγίας(22, 23).

Το κλασικό σύμπτωμα που σχετίζεται με την ανεπάρκεια των οιστρογόνων είναι οι εξάψεις. Οι εξάψεις εμφανίζονται τουλάχιστον στις μισές γυναίκες κατά την φυσική εμμηνόπαυση και σε ακόμα περισσότερες μετά την χειρουργική προκαλούμενη εμμηνόπαυση. Νωρίς στην κλιμακτήριο, η αγγειοκινητική αστάθεια μπορεί να εκδηλωθεί σαν διαλείπουσα διαταραχή του ύπνου σε απουσία προφανών εξάψεων. Κατά την κλιμακτήριο, οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν αυξανόμενες δυσκολίες στον ύπνο και αϋπνία που φαίνεται να σχετίζονται με την ανεπάρκεια των οιστρογόνων. Οι εξάψεις μπορεί να διαταράσσουν τον ύπνο και τα χαρακτηριστικά του(24,25,26). Τα μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας από τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων έχουν επίδραση σε πολλούς ιστούς. Η παρατεταμένη ανεπάρκεια των οιστρογόνων μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη καταστάσεων, όπως η ατροφία του ουροποιογεννητικού συστήματος, ή και σε πιο απειλητικές για τη ζωή και μη αναστρέψιμες καταστάσεις, όπως η καρδιαγγειακή νόσος και η οστεοπόρωση. Η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση αποτελούν ουσιώδη φροντίδα υγείας στην ομάδα των γυναικών αυτών(27).

## **1β. Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις**

Μετά την εμμηνόπαυση παρουσιάζονται σε ένα ποσοστό γυναικών μια σειρά συμπτωμάτων, κάποια από τα οποία κάνουν την εμφάνισή τους στα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης, ενώ άλλα αρκετά χρόνια αργότερα. Οι επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης εντάσσονται σε ένα γενικότερο σύνολο αλλαγών τόσο οργανικών όσο και ψυχοκοινωνικών, που οφείλονται στην ηλικία.

Οι σημαντικότερες βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης είναι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, δηλαδή οι εξάψεις και οι νυχτερινές εφιδρώσεις, συχνά όμως παρουσιάζονται και άλλες καταστάσεις όπως η κολπική ξηρότητα με επακόλουθο δυσπαρεύνια, συχνές λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος, διαταραχές του ύπνου και διαταραχές της διάθεσης.

Το πιο ευρέως αποδεκτό σύμπτωμα της εμμηνόπαυσης είναι οι εξάψεις. Αυτές παρουσιάζονται σε ποσοστό ως 75% των γυναικών στην περιεμμηνόπαυση(28). Όταν οι εξάψεις είναι συχνές μπορούν να επηρεάσουν την κοινωνική ζωή της γυναίκας, την ικανότητά της να εργάζεται και την ψυχική της υγεία. Οι γυναίκες που έχουν εξάψεις έχουν πιο συχνά διαταραχές στον ύπνο, συμπτώματα κατάθλιψης και χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τις ασυμπτωματικές γυναίκες. Αν και η παθοφυσιολογία των εξάψεων δεν είναι απολύτως σαφής, η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων

παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές της έκκρισης κάποιων νευροδιαβιβαστών και αστάθεια του θερμορυθμιστικού κέντρου του υποθαλάμου.

Οι εξάψεις είναι ένα ξαφνικό αίσθημα θερμότητας, συνήθως πιο έντονο στο πρόσωπο, το λαιμό και το στήθος, διάρκειας κατά μέσο όρο 4 λεπτών, που συνοδεύεται συχνά από εφίδρωση μικρής ή μεγάλης έντασης και ταχυκαρδία και το οποίο μπορεί να ακολουθείται από ρίγος(29). Το κάπνισμα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισής τους ενώ είναι πιο συχνές στις καυκάσιες και τις έγχρωμες γυναίκες σε σχέση με τις γυναίκες από την Κίνα και την Ιαπωνία. Αντικρουόμενα είναι τα δεδομένα όσον αφορά στην επίδραση της χειρουργικής εμμηνόπαυσης, της φυσικής δραστηριότητας, του δείκτη μάζας σώματος, της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και της λήψης αλκοόλ στις εξάψεις(30). Η διάρκεια των εξάψεων μπορεί να είναι από 30 δευτερόλεπτα ως αρκετά λεπτά, αλλά η συχνότητα και η έντασή της ποικίλουν από γυναίκα σε γυναίκα. Συνολικά οι εξάψεις κάνουν την εμφάνισή τους κατά μέσο όρο 2 χρόνια πριν την εμμηνόπαυση, και το 85% των γυναικών που τις παρουσιάζουν θα συνεχίσουν να τις βιώνουν για περισσότερο από ένα έτος μετά την εμμηνόπαυση. Ένα ποσοστό έως 50% θα συνεχίσει να έχει τις εξάψεις για πέντε έτη ενώ ένα 15% μπορεί να τις έχει για περισσότερο από δεκαπέντε έτη, σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης του Grady(29).

Μια υποομάδα των εξάψεων συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της νύχτας, κι έτσι παρατηρούνται συχνά οι νυχτερινές εφιδρώσεις. Αποτέλεσμα αυτών είναι οι διαταραχές στον ύπνο και η αύπνια, με επακόλουθα το αίσθημα κούρασης και αδυναμίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, την ευερεθιστότητα, και συμπτώματα κατάθλιψης. Σύμφωνα με τους Kravitz et al, δυσκολίες στον ύπνο εμφανίζουν οι γυναίκες στην περιεμμηνόπαυση και μετεμμηνόπαυση σε ποσοστό 38%, παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις γυναίκες εκτός της περιεμμηνόπαυσης, σε στοιχεία από τη μελέτη SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) στην Αμερική με συνολικό δείγμα 12.603 γυναίκες(31).

Ένα σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει κατά την προσπάθεια μελέτης της παθογένειας των εξάψεων είναι η έλλειψη ενός κατάλληλου ζωικού προτύπου, στο οποίο οι εξάψεις να μπορούν να εμφανίζονται αυτόματα όπως συμβαίνει στον άνθρωπο. Αυτό που αντιλαμβάνεται η γυναίκα σαν έξαψη είναι το αποτέλεσμα της διαταραχής της περιφερικής κυκλοφορίας ο δε μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Σε πρόσφατες μελέτες που ερεύνησαν το τι συμβαίνει κατά την διάρκεια των εξάψεων, συμπεριλαμβάνονταν μετρήσεις της θερμοκρασίας του δέρματος οι οποίες όμως μας παρέχουν μόνο ποιοτικές πληροφορίες των αλλαγών στην κυκλοφορία του αίματος μίας περιορισμένης περιοχής του δέρματος. Η θερμογραφία έδειξε σε μία μικρή ομάδα ασθενών με έγχρωμη απεικόνιση ότι το αντικειμενικό εύρημα των εμμηνόπαυσιακών εξάψεων συνεχιζόταν όσο αυξανόταν η θερμοκρασία του δέρματος(32). Μεταγενέστερες μελέτες, που χρησιμοποίησαν την πληθυσμογραφία φλεβικής στάσης, έδειξαν παροδική αύξηση της ροής του αίματος στα δάκτυλα, τα χέρια και τους μηρούς κατά την διάρκεια των εξάψεων σε σχέση με την προ έξαψης κατάσταση(20,21,27,33). Τα τελευταία χρόνια, η μέτρηση της αγωγιμότητας του δέρματος έχει θεωρηθεί ως ο καλύτερος δείκτης ύπαρξης εξάψεων(21,34,35). Μεταβολές στην αγωγιμότητα του δέρματος και στην θερμοκρασία του σώματος, μας παρέχουν πιο σαφή δείκτη αξιολόγησης της ανταπόκρισης στην θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε σχέση με την υποκειμενική αναφορά των επεισοδίων(25). Επιπροσθέτως, πρέπει να σημειωθεί ότι οι συσκευές καταγραφής των επεισοδίων αυτών που υπάρχουν σε κάποια εξωτερικά ιατρεία είναι ογκώδεις και

δύσχρηστες. Με σκοπό πάντα την διευκόλυνση της έρευνας της παθοφυσιολογίας των εξάψεων, ο Freedman πρόσφατα ανακάλυψε μία συσκευή καταγραφής εξάψεων σε μινιατούρα η οποία είναι απλούστερη και ευκολότερη στη χρήση από τις ασθενείς, ενώ τα δεδομένα της είναι το ίδιο αξιόπιστα με αυτές των εξωτερικών ιατρείων(36).

Επειδή έχει θεωρηθεί ότι οι εξάψεις είναι συστηματικής αιτιολογίας είναι πιθανό να εμφανίζονται ως αποτέλεσμα κάποιας διαταραχής του θερμορυθμιστικού κέντρου του εγκεφάλου που βρίσκεται στην πρόσθια υπόφυση του υποθαλάμου(17,37). Η χρονική συσχέτιση ανάμεσα στις αλλαγές των συγκεντρώσεων των γοναδικών ορμονών και την εμφάνιση εξάψεων οδήγησε στην εντύπωση ότι τα συμπτώματα αυτά επισυμβαίνουν ως αποτέλεσμα της μείωσης των επιπέδων των οιστρογόνων και της αύξησης της συγκέντρωσης των γοναδοτροφινών. Διαταραχές του θερμορυθμιστικού κέντρου του εγκεφάλου μπορεί να οφείλονται σε αλλαγές της συγκέντρωσης των ορμονών στο αίμα που ενδεχομένως επηρεάζουν εγκεφαλικούς νευροδιαβιβαστές(17,37,38).

Παρόλο που οι εξάψεις συνοδεύουν την πτώση των οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση, αυτή η πτώση δεν εξηγεί επαρκώς την εμφάνισή τους. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ εξάψεων και των επιπέδων των οιστρογόνων του ορού, των ούρων ή του κοιλιακού εκκρίματος(39). Δεν υπάρχουν διαφορές ούτε στα επίπεδα του ορού συμπτωματικών και ασυμπτωματικών γυναικών(26,40,41). Συμπληρωματικά, η κλονιδίνη μειώνει την συχνότητα των εξάψεων χωρίς όμως να αλλάζει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων(42). Ποσοτική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της οιστραδιόλης και της συχνότητας και βαρύτητας των κλιμακτηρικών συμπτωμάτων δεν υπάρχει. Γυναίκες με πολύ χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό του αίματος δεν παρουσιάζουν ποτέ αγγειοκινητικά συμπτώματα, ενώ άλλες γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης παρουσιάζουν εντονότερη συμπτωματολογία. Από τέτοιου είδους παρατηρήσεις έχει θεωρηθεί ότι υπάρχουν άλλοι παράγοντες εκτός της οιστραδιόλης που τροποποιούν την εμπειρία της κάθε γυναίκας ως προς τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Στους προτεινόμενους αυτούς παράγοντες συμπεριλαμβάνεται η ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια(43), λόγω stress και άγχους με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης.

Επιπρόσθετα με την φυσιολογική εμμηνόπαυση, υπάρχουν καταστάσεις κατά τις οποίες οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κλιμακτηριακών συμπτωμάτων. Γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εμμηνόπαυση ή σε εμμηνόπαυση λόγω χημειοθεραπείας μπορεί να παρουσιάζουν βαρύτερα συμπτώματα(44), σε σχέση με γυναίκες που βρίσκονται σε φυσιολογική εμμηνόπαυση. Γυναίκες που ήταν σε αγωγή μακράς διάρκειας με ανάλογα της υπόφυσης, όπως GNRH αγωνιστές ή ταμοξιφαίνη ή αναστολείς της αρωματάσης(45) παρουσιάζουν βαριά αγγειοκινητικά συμπτώματα. Υπάρχουν αρκετοί προδιαθετικοί παράγοντες στα αγγειοκινητικά συμπτώματα που απορρέουν από αναλύσεις μεγάλων επιδημιολογικών μελετών της εμμηνόπαυσης. Αμερικανίδες Αφρικανικής και Ισπανικής καταγωγής αναφέρουν περισσότερα αγγειοκινητικά συμπτώματα σε σχέση με γυναίκες λευκής φυλής καθώς και Αμερικανίδες Ιαπωνικής και Κινεζικής καταγωγής αναφέρουν σχετικά λιγότερα αγγειοκινητικά συμπτώματα(46).

Πέραν των γενετικών παραγόντων οι εξάψεις μπορεί να συσχετίζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και με την προσωπική κουλτούρα και τρόπο ζωής του κάθε ατόμου(47). Παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την

εμφάνιση εξάψεων είναι το κάπνισμα και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος. Το κάπνισμα και η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, συσχετίζονται με την εμφάνιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων(23,46,48,49), πιθανά μέσω δράσης στον μεταβολισμό των οιστρογόνων ή της θερμογεννητικής δράσης της νικοτίνης(50). Η παχυσαρκία συνδέεται με περισσότερο συχνά και πιο βαριά αγγειοκινητικά συμπτώματα, τουλάχιστον στα πρώιμα στάδια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση(46,51). Δύο μελέτες(46,49) έδειξαν ότι ο μεγάλος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) σχετίζεται άμεσα με την συχνότητα των εξάψεων. Η παχυσαρκία μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοκινητικών συμπτωμάτων εξαιτίας της μονωτικής ιδιότητας του σωματικού λίπους(52). Αυτό μπορεί να προκαλείται από την αυξημένη μονωτική ιδιότητα του σωματικού λίπους το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος και την εκδήλωση της έξαψης(47).

Σε κάποιες γυναίκες, οι εξάψεις μπορούν να εκλυθούν από στρεσογόνους παράγοντες. Αγχώδεις καταστάσεις συσχετίζονται με πιο βαριά και αγγειοκινητικά συμπτώματα(46,51). Εξάψεις μπορούν επίσης να προκληθούν εξαιτίας κάποιας συστηματικής νόσου, νευρολογικής διαταραχής, χρήσης αλκοόλης, ναρκωτικών ουσιών, λόγω διατροφικών συνηθειών και συμπληρωμάτων διατροφής(53). Η κατάθλιψη, η νευρική κατάσταση, η αϋπνία και αδυναμία συγκέντρωσης έχουν συσχετισθεί με την εμμηνόπαυση(54,55). Παρόλο που αυτά τα συμπτώματα μπορεί να θεωρηθούν παράγοντες κινδύνου εξάψεων παραμένει αδιευκρίνιστο αν επιδεινώνουν τις εξάψεις ή αν αποτελούν παρενέργεια των εξάψεων. Η εμμηνόπαυση έχει θεωρηθεί ότι επιδεινώνει προϋπάρχουσες ψυχολογικές διαταραχές(56) παρόλο που η σχέση ανάμεσα στην κατάθλιψη και την περιεμμηνόπαυση δεν είναι καλά μελετημένη. Οι εμμηνόπαυσιακές γυναίκες συχνά παραπονιούνται για αϋπνίες(57). Οι εξάψεις συσχετίζονται με αλλαγές στις συνήθειες του ύπνου και κυρίως υπάρχει επιμήκυνση του 4<sup>ου</sup> σταδίου ή επιβράδυνση της περιόδου των γρήγορων κινήσεων της κόρης του οφθαλμού(58,59).

Συμπερασματικά οι αγγειοκινητικές διαταραχές της εμμηνόπαυσης δεν αποτελούν απλά συνέπεια της μείωσης των οιστρογόνων αλλά οφείλονται σε πολυπαραγοντικά και αλληλοεπηρεαζόμενα αίτια. Σε μικρό ποσοστό γυναικών οι εξάψεις μπορεί να διαρκέσουν για πολλά χρόνια, πιθανά και άνω της 10ετίας.

Οι μεταβολές στο ουρογεννητικό σύστημα κατά την εμμηνόπαυση αφορούν κυρίως την αιδοιοκολπική ατροφία, τις συχνές ουρολοιμώξεις και τη δυσπαρεύνια. Το 2014 οι Portman et al.(60), από το Board of Directors of the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH), και το Board of Trustees of the North American Menopause Society (NAMS) αποδέχτηκαν επίσημα τη νέα ορολογία κατά την οποία οι προαναφερθέντες όροι αντικαθίστανται από τον όρο "Ουρογεννητικό σύνδρομο της εμμηνόπαυσης" (genitourinary syndrome of menopause), ως το σύνολο των σημείων και συμπτωμάτων που συνδέονται με την πτώση των οιστρογόνων και άλλων στεροειδών του φύλου και τα οποία αφορούν σε μεταβολές στα μικρά και μεγάλα χείλη του αιδοίου, την κλειτορίδα, την είσοδο του κόλπου, τον κόλπο, την ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη. Το σύνδρομο μπορεί να εμπεριέχει συμπτώματα ξηρότητας, καύσους, και ερεθισμού της περιοχής, σεξουαλικά συμπτώματα έλλειψης εφύγρανσης, πόνου, και σεξουαλική δυσλειτουργία, και συμπτώματα από το ουροποιητικό δηλαδή έπειξη για ούρηση, δυσουρικά ενοχλήματα, και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις(60). Μέρος ή το σύνολο των συμπτωμάτων αυτών παρουσιάζει ποσοστό ως 50% των γυναικών στην

εμμηνόπαυση, και τα συμπτώματα αυτά συνήθως επιδεινώνονται με το χρόνο(61). Τα κολπικά δε υγρά, όξινα πριν την εμμηνόπαυση, γίνονται πιο ουδέτερα όσον αφορά στο pH, διευκολύνοντας την ανάπτυξη μικροοργανισμών και συνεπώς λοιμώξεων(29). Πέρα από αυτά τα συμπτώματα, συχνά στην εμμηνόπαυση παρουσιάζεται και ακράτεια ούρων. Τα δεδομένα όμως όσον αφορά στην αιτιολογική σχέση μεταξύ ακράτειας και εμμηνόπαυσης είναι αμφιλεγόμενα και αντικρουόμενα, ενώ η συστηματική χορήγηση οιστρογόνων φαίνεται να αυξάνει την επίπτωση της ακράτειας(62).

Συμπτώματα όπως κολπική ξηρότητα, δυσπαρευνία, συχνουρία, νυκτουρία και έπειξη για ούρηση είναι πολύ συχνά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η επίπτωση της γυναικείας ακράτειας αυξάνεται αυξανόμενης της ηλικίας. Συνολικά το 25% των γυναικών αυτών παρουσιάζουν ακράτεια ούρων εν των οποίων το 7% αναφέρει μεγάλο βαθμού ακράτεια. Το 50% των γυναικών αυτών παραπονούνται για ακράτεια από προσπάθεια, το 11% από επιτακτικού τύπου ακράτεια ενώ το 36% παρουσιάζει μεικτού τύπου ακράτεια. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας των ουρογεννητικών συμπτωμάτων κατά την γήρανση. Η απώλεια της εφύγρανσης του κόλπου και οι ορμονικές αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε σεξουαλική δυσλειτουργία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ζευγαριού. Τα ουρογεννητικά συμπτώματα ανταποκρίνονται καλά στην αγωγή με οιστρογόνα. Μακράς διάρκειας θεραπεία χρειάζεται συχνά γιατί μετά την διακοπή τα συμπτώματα υποτροπιάζουν(63).

Όσον αφορά τέλος στην ψυχική υγεία των γυναικών κατά την περιεμμηνόπαυση, υπάρχουν κάποιες μελέτες που τη συσχετίζουν με αυξημένο κίνδυνο για κατάθλιψη, όμως και σε αυτή την περίπτωση τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Είναι σαφές ότι ο κύριος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση κατάθλιψης στην εμμηνόπαυση είναι το ιστορικό κατάθλιψης στην προεμμηνόπαυση. Άλλοι επίσης παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης είναι τα έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα, και άλλοι όπως η έλλειψη υποστήριξης από το περιβάλλον και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες(64). Για τις περισσότερες γυναίκες πάντως η μετάβαση στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο έχει λίγες ή καθόλου σημαντικές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία. Στοιχεία από τη μελέτη SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) και άλλες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η περιεμμηνόπαυση είναι μια περίοδος υψηλού κινδύνου για συμπτώματα κατάθλιψης και κλινικές ή υποκλινικές καταθλιπτικές διαταραχές, ενώ δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου στην μετεμμηνόπαυση(65,66).

### **1γ. Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις**

Το 2050 ο πληθυσμός των εμμηνοπαυσιακών γυναικών αναμένεται να φτάσει το 1.5 δισεκατομμύριο, με αποτέλεσμα η πρόληψη και η θεραπεία των επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης να έχει ολοένα μεγαλύτερη σημασία για τη διατήρηση της ποιότητας της ζωής και την εξασφάλιση της υγείας της εμμηνοπαυσιακής γυναίκας. Παρά την παγκοσμιότητα αυτής της «αλλαγής ζωής», η σημασία των ιατρικών και ψυχολογικών επιπλοκών της εκτιμήθηκε μόλις πρόσφατα. Μετά από 4 δεκαετίες κυκλικής παραγωγής οιστρογόνων και προγεστερόνης από τις ωοθήκες, τα όργανα αυτά μειώνουν την παραγωγή τους σε οιστρογόνα και τελικά σταματούν οποιαδήποτε κυκλική δραστηριότητα. Παρ' όλα αυτά, οι ωοθήκες εξακολουθούν να παράγουν κάποια επίπεδα ορμονών και μετεμμηνοπαυσιακά. Τα χρόνια αμέσως πριν την



εμμηνόπαυση και οι δεκαετίες μετά έχουν πολύ μεγάλη κλινική σημασία για την μετέπειτα υγεία της γυναίκας.

Τα κλιμακτηριακά συμπτώματα χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: α) Αγγειοκινητικά συμπτώματα: εξάψεις και νυχτερινές εφιδρώσεις, β) Ψυχολογικά συμπτώματα: αίσθημα παλμών, αίσθημα έντασης/νευρικότητας, δυσκολία επέλευσης ύπνου, κρίσεις πανικού, δυσκολία συγκέντρωσης, κόπωση/έλλειψη ενεργητικότητας, απώλεια ενδιαφέροντος, αίσθημα θλίψης, ξέσπασμα κλάματος, ευερεθιστότητα και γ) Ψυχοσωματικά συμπτώματα: ζάλη/τάση προς λιποθυμία, αίσθημα τάσης κεφαλής/σώμα, κεφαλαλγία, αιμωδίες, μυαλγίες/αρθραλγίες, απώλεια αισθητικότητας στα χέρια και στα πόδια, αίσθημα δύσπνοιας(67).

Οι κύριες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της εμμηνόπαυσης είναι η οστεοπόρωση και η καρδιοαγγειακή νόσος.

Στα οστά διενεργείται μια συνεχής αναδιαμόρφωση, ως αποτέλεσμα μιας ισορροπίας μεταξύ σχηματισμού οστίτη ιστού από τους οστεοβλάστες και απορρόφησης οστίτη ιστού μέσω της δραστηριότητας των οστεοκλαστών. Η ποσότητα του οστίτη ιστού σε κάθε φάση της ζωής είναι λοιπόν αποτέλεσμα της μεταβολής της ισορροπίας αυτής μεταξύ σχηματισμού και απορρόφησης του οστίτη ιστού.

Η γήρανση, και η απώλεια των οιστρογόνων, οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Η οστεοπόρωση σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO), ορίζεται ως ελαττωμένη οστική μάζα η οποία συνοδεύεται από διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, με επακόλουθη αύξηση της ευθραυστότητας του οστού(68).

Είναι κοινώς αποδεκτός ο όρος μετεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση, καθώς διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει την προστατευτική δράση των οιστρογόνων στα οστά, και το γεγονός ότι η πτώση των οιστρογόνων σε πολύ χαμηλά επίπεδα μετά την εμμηνόπαυση συσχετίζεται με ελάττωση της οστικής πυκνότητας ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Η ένδεια λοιπόν των οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση φέρει ως αποτέλεσμα την μείωση της οστικής μάζας(69,70). Σύμφωνα δε με διάφορες μελέτες μεταξύ των οποίων και εκείνη των Cauley et al.(71), η οιστρογονοθεραπεία στην εμμηνόπαυση ελαττώνει την οστική απορρόφηση και μειώνει τα ποσοστά καταγμάτων, αυξάνοντας την οστική πυκνότητα(71). Σύμφωνα με τους Sigola et al.(72), ποσοστό ως 5% του σπογγώδους ιστού και 1-1,5% της ολικής οστικής μάζας χάνεται κάθε χρόνο μετά την εμμηνόπαυση. Αυτή η γρήγορη απώλεια διαρκεί περίπου 5 έτη, ενώ μετά από αυτά η απώλεια σε οστίτη ιστό μειώνεται αισθητά αλλά συνεχίζεται και λόγω της γήρανσης. Τα πρώτα 20 έτη μετά την εμμηνόπαυση η απώλεια οστίτη ιστού φθάνει το 50% σε σπογγώδες οστό και 30% σε φλοιώδες οστό(72). Μελετήθηκε η σημασία του σωματικού βάρους ως ανεξάρτητου προβλεπτικού παράγοντα για το ποσοστό απώλειας, με απώλεια αρκετά υψηλότερη (35-55%) σε γυναίκες στο χαμηλότερο τριτημόριο σωματικού βάρους σε σχέση με αυτές στο υψηλότερο τριτημόριο(73).

Υπολογίζεται ότι μία στις δύο Καυκάσιες γυναίκες θα υποστούν ένα οστεοπορωτικό κάταγμα κατά τη διάρκεια της ζωής τους, με ότι αυτό συνεπάγεται για την οικονομική επιβάρυνση και κυρίως τη νοσηρότητα στο γυναικείο πληθυσμό, λαμβάνοντας δε και υπ'όψιν ότι ο μέσος όρος ζωής έχει αυξηθεί κατά πολύ τις τελευταίες δεκαετίες. Έτσι όλο και μεγαλύτερος αριθμός γυναικών περνούν το ένα

τρίτο της ζωής τους στην εμμηνόπαυση(74). Στατιστικά, χαμηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας ανευρίσκονται στις γυναίκες Ασιατικής καταγωγής, ενδιάμεσες στις Καυκάσιες και υψηλότερες στις έγχρωμες. Τα ποσοστά όμως καταγμάτων ακολουθούν μια διαφορετική τάση, καθώς υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στις Καυκάσιες, ενδιάμεσα στις γυναίκες Ασιατικής καταγωγής, και τα χαμηλότερα ποσοστά στις έγχρωμες(75).

Η πιο αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της οστικής πυκνότητας είναι αυτή με τη χρήση δέσμης φωτονίων διπλής ενέργειας (dual energy x-ray absorptiometry DEXA) και αποτελεί τη μέθοδο εκλογής. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης τίθεται όταν η τιμή του T-score (ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων πάνω ή κάτω από τη μέση τιμή της οστικής πυκνότητας νέων υγιών λευκών γυναικών), πέφτει κάτω από  $-2,5$  SD(76). Ο Εθνικός Οργανισμός οστεοπόρωσης στην Αμερική (NOF) συνιστά να γίνεται έλεγχος της οστικής πυκνότητας σε όλες τις γυναίκες άνω των 65 ετών, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μικρότερες των 65 ετών αλλά με κάποιον παράγοντα κινδύνου για κάταγμα, και σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό κατάγματος. Εκεί έγκειται και η κλινική αξία της διάγνωσης της οστεοπόρωσης, δηλαδή στην εκτίμηση του κινδύνου για μελλοντικό κάταγμα και κατ' επέκταση την πρόληψή του(77).

Οι συνέπειες της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης είναι τόσο σωματικές, όσο και ψυχικές και οικονομικές, επιβαρύνοντας σημαντικά την ασθενή. Ένα ενδεχόμενο κάταγμα σημαίνει συνήθως παύση δραστηριοτήτων για αρκετούς μήνες. Τα συχνότερα οστεοπορωτικά κατάγματα αφορούν τη σπονδυλική στήλη, το ισχίο, και τον καρπό. Είναι λοιπόν πρωταρχικής σημασίας η αναγνώριση των γυναικών αυτών στην εμμηνόπαυση οι οποίες είναι υψηλού κινδύνου για κάταγμα, και ιδίως στα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης όταν και μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο από μια έγκαιρη παρέμβαση με στόχο τη διατήρηση ή την αύξηση της οστικής πυκνότητας, ελαττώνοντας έτσι τον κίνδυνο για μελλοντικό κάταγμα. Πριν ή σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική θεραπεία που έχει αναπτυχθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, όλες οι γυναίκες μπορούν να ωφεληθούν από παρεμβάσεις που αφορούν στον τρόπο ζωής, όπως η ισορροπημένη διατροφή με επαρκή λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D, η συστηματική άσκηση, προληπτικά μέτρα για να αποφεύγονται οι πτώσεις, αποφυγή καπνίσματος, και ελάττωση κατανάλωσης αλκοόλ(78).

Η οστεοπόρωση αποτελεί συστηματική σκελετική νόσο που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ανθεκτικότητα των οστών που μπορεί να οδηγήσει σε κάταγμα χαμηλής βίας μετά από πτώσεις. Την ανθεκτικότητα του οστού ορίζει ο συνδυασμός της οστικής πυκνότητας και της μικρο-αρχιτεκτονικής ακεραιότητας του. Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση μπορεί να προκληθεί ή λόγω της αποτυχίας επίτευξης της κορυφαίας οστικής μάζας ή λόγω της ταχύτατης οστικής απώλειας μετά την εμμηνόπαυση ή και με τον συνδυασμό αυτών. Παρόλο που η σκελετική υγεία γενικότερα εξαρτάται από την γενετική προδιάθεση του κάθε ατόμου είναι γεγονός ότι μπορεί να μεταβάλλεται και από τον τρόπο ζωής του κάθε ατόμου όπως για παράδειγμα την διατροφή, την άσκηση και τις τοξικές για τα οστά ουσίες. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου έχουν μεγαλύτερη θνησιμότητα καθώς και κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις αλλά και τα σπονδυλικά κατάγματα παρουσιάζουν μεγάλη νοσηρότητα(63).

Από το παρελθόν μέχρι και σήμερα έχει αποτελέσει αντικείμενο πολυάριθμων μελετών η προσπάθεια διαχωρισμού των επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης και εκείνων της ηλικίας, στο καρδιαγγειακό σύστημα. Διάφορες παλιότερες μελέτες τόνιζαν την προστατευτική δράση των οιστρογόνων στα αγγεία, όπως εκείνη των Mendelsohn και Karas(79) σύμφωνα με την οποία τα οιστρογόνα προκαλούν αγγειοδιαστολή και αναστέλλουν την απάντηση των αγγείων στη βλάβη και την επακόλουθη αθηροσκληρυνση, κι έτσι σε συνδυασμό με την επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ προστατεύουν από την αγγειακή νόσο, ενώ με την πτώση των επιπέδων τους μετά την εμμηνόπαυση αυξάνεται ο κίνδυνος και η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου(79). Επίσης, σύμφωνα με τους Lima et al.(80), η αρτηριακή πίεση αυξάνεται με την ηλικία, με τον επιπολασμό της υπέρτασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να γίνεται υψηλότερος από αυτόν στους άνδρες της ίδιας ηλικίας, με αποτέλεσμα το 41% των γυναικών στην εμμηνόπαυση να γίνονται υπερτασικές(80) ενώ και όσον αφορά τον κίνδυνο για αγγειακή εγκεφαλική νόσο, αυτός διπλασιάζεται σχεδόν στις γυναίκες κατά την πρώτη δεκαετία μετά την εμμηνόπαυση(81).

Η καρδιαγγειακή νόσος έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά στα δύο φύλα. Η εμμηνόπαυση έχει θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες λόγω των επιπτώσεων της ωθητικής ανεπάρκειας στην καρδιαγγειακή λειτουργία, την αρτηριακή πίεση και σε διάφορες μεταβολικές παραμέτρους όπως την ανοχή στην γλυκόζη και το λιπιδαιμικό προφίλ. Η αρτηριακή υπέρταση, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν πιο σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Οι στρατηγικές πρόληψης πρέπει να εστιάζουν στην μείωση της αρτηριακής πίεσης, στην μείωση του σωματικού βάρους και την ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων των γυναικών αυτών. Οι γυναίκες συχνά παρουσιάζουν στηθάγχη χωρίς να έχουν απόφραξη στις στεφανιαίες αρτηρίες αλλά αν κάνουν έμφραγμα η πρόγνωσή τους είναι σαφώς χειρότερη σε σχέση με τους άνδρες(63).

Η άσκηση κατά την εμμηνόπαυση μειώνει την θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάντα καθώς και την συνολική θνησιμότητα. Τα άτομα που ασκούνται έχουν καλύτερη μεταβολική ισορροπία, μεταβολικό προφίλ, μυϊκή δύναμη, αντίληψη και ποιότητα ζωής σε σχέση με τα άτομα που δεν ασκούνται. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν λιγότερο συχνά καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια, κατάγματα καθώς και καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου. Το ιδεώδες σε αυτή την ηλικιακή περίοδο είναι τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση την εβδομάδα(63).

Ένας ακόμα παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα είναι η παχυσαρκία ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30\text{Kg/m}^2$ ) η οποία προσβάλλει πάνω από το 20% του πληθυσμού σε πολλά μέρη του κόσμου και επιπλέον αρχίζει να γίνεται σημαντικό πρόβλημα των χαμηλότερων κοινωνικο-οικονομικών ομάδων. Απώλεια βάρους μόλις κατά 5-10% είναι ικανή να βελτιώσει πολλές διαταραχές που προκαλούνται από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Βασικά στοιχεία καλής διατροφής αποτελούν τα φρούτα και τα λαχανικά, οι φυτικές ίνες, το ψάρι, το λάδι της ελιάς και η χαμηλή περιεκτικότητα των τροφών σε λιπαρά. Η κατανάλωση άλατος πρέπει να είναι περιορισμένη και η κατανάλωση αλκοόλ να μην ξεπερνάει τα 20g. Το κάπνισμα πρέπει να διακόπτεται και τα άτομα να προσπαθούν να διατηρούν την κοινωνικότητά τους και παράλληλα τις πνευματικές και φυσικές λειτουργίες ενεργείς(63,67).

### **1δ. Προβληματισμοί των γυναικών σχετικά με την εμμηνόπαυση**

Καθώς οι γυναίκες υφίστανται τις αλλαγές στο επίπεδο των ορμονών και στο σώμα τους, μπορεί να νιώσουν συναισθήματα που ποικίλουν από την ήπια ανησυχία ως την αληθή άρνηση(82). Ο γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει ότι οι προβληματισμοί της ασθενούς μπορεί να διαφέρουν από τους δικούς του, επιστημονικούς προβληματισμούς(83). Η αντίδραση μιας ασθενούς στην εμμηνόπαυση μπορεί να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως ο τρόπος ζωής και η γενετική ρύθμιση της διαδικασίας γήρανσης.

Η απώλεια της γονιμότητας και της εμμηνου ρύσεως που συνοδεύει την φυσική ή την χειρουργικά προκληθείσα εμμηνόπαυση, μπορεί να επιδράσει στο αίσθημα ευεξίας της γυναίκας. Ο γιατρός θα πρέπει να είναι ευαίσθητοποιημένος ως προς την πιθανά σημαντική συγκινησιακή φόρτιση που αντιμετωπίζουν αυτές οι γυναίκες και να είναι έτοιμος να προσφέρει ψυχολογική υποστήριξη.

Η εμμηνόπαυση μπορεί από πολλές γυναίκες να θεωρείται μετάβαση από την μέση στην γηραιά ηλικία. Αν και κάποιες μπορεί να το αντιμετωπίζουν αυτό με ευχάριστη προσμονή, ως εποχή ελευθερίας από έννοιες όπως οι ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες και το άγχος της ανατροφής παιδιών, πολλές γυναίκες φοβούνται αυτή την περίοδο λόγω των απωλειών που αναμένουν. Έτσι, τα ήπια σημεία της κλιμακτηρίου μπορεί να αγνοηθούν, ως τρόπος άρνησης. Λόγω της άρνησης, η γυναίκα μπορεί να διστάζει να αναφέρει στο γιατρό της ασυνήθη και πιθανώς ορμονικής αιτιολογίας συμπτώματα. Αν δεν γίνει ευθέως ερώτηση, πολλά συμπτώματα θα περάσουν απαρατήρητα, οδηγώντας σε καθυστέρηση της διάγνωσης και της θεραπείας.

## **2. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ - ΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ - ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ - ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ**

### **2α. Περιεμμηνοπαυσιακές φάσεις**

#### ***Κλιμακτήριος***

Η περίοδος που προηγείται της εμμηνόπαυσης χαρακτηρίζεται από ποικίλο βαθμό σωματικών και ψυχολογικών αλλαγών που αντανακλούν την φυσιολογική κυκλική λειτουργία των ωοθηκών. Η έγκαιρη αναγνώριση αυτών των συμπτωμάτων και η χρήση των κατάλληλων εξετάσεων ελέγχου μπορεί να ελαχιστοποιήσει την επίδραση αυτής της δυναμικά διασπαστικής περιόδου.

Η κλιμακτήριος ξεκινά σταδιακά και μπορεί στο μέσο ή στα τέλη της τέταρτης δεκαετίας της ζωής να εμφανιστεί με πολύ διακριτικά συμπτώματα. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αγνοηθούν ή να υποτιμηθούν και από την ασθενή και από τον γιατρό της. Είναι συχνά δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ψυχολογική πίεση (stress) από αυτά που σχετίζονται με τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων. Για τον λόγο αυτό, και το άγχος και η σχετική ανεπάρκεια οιστρογόνων, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν αντιμετωπίζουμε τα προβλήματα που σχετίζονται με την κλιμακτήριο.

Το σημαντικότερο σύμπτωμα της κλιμακτηρίου σε κάποιες γυναίκες είναι η ακανόνιστη έμμηνος ρύση(84). Αυτό το σύμπτωμα συμβαίνει στο 90% των γυναικών κατά την διάρκεια 4 χρόνων πριν την εμμηνόπαυση. Επειδή η ανώμαλη αιμορραγία είναι μια από τις συχνότερες διαταραχές της εμμήνου ρύσεως κατά την κλιμακτήριο πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά για να καθοριστεί αν είναι αποτέλεσμα χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων ή υποκείμενης παθολογίας(85).

Κατά την κλιμακτήριο, τα ωοθυλάκια γίνονται ολοένα και πιο ανθεκτικά στην διέγερση από την FSH ενώ τα επίπεδα της οιστραδιόλης παραμένουν σχετικά σταθερά. Αυτή η διαδικασία φαίνεται πιο καθαρά με την σχετική αντίσταση στις γοναδοτροπίνες των γυναικών που υφίστανται επαγωγή της ωορρηξίας για in vitro γονιμοποίηση. Στην μέση γυναίκα ηλικίας κάτω των 30 ετών, επίπεδα οιστραδιόλης άνω των 1000 pg/ml επιτυγχάνονται με εφαρμογή διέγερσης από περίπου 225 IU FSH την ημέρα. Αντίθετα, στις περισσότερες γυναίκες άνω των 40 ετών σπανίως επιτυγχάνονται τόσο υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης, παρά την διέγερση ως και με τριπλάσια ποσότητα FSH ημερησίως. Αυτός ο βαθμός αντίστασης των ωοθηκών στην διέγερση μπορεί να εξηγήσει τις εξάψεις που εμφανίζουν κάποιες γυναίκες, παρά τα φαινομενικά φυσιολογικά επίπεδα οιστραδιόλης λόγω έμμηνου ρύσεως. Οι εξάψεις μπορεί να είναι το αποτέλεσμα απότομης αύξησης των γοναδοτροπινών σε σχέση με χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης.

Η προγεστερόνη, η ορμόνη της ωοθυλακιωρρηξίας, παράγεται αποκλειστικά από τα κοκκιώδη κύτταρα κατά την διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Κατά την κλιμακτήριο, η ωοθυλακιωρρηξία πραγματοποιείται στις περισσότερες γυναίκες λιγότερο συχνά(86). Σε κάποιες γυναίκες εξακολουθεί να γίνεται ωοθυλακιωρρηξία, αλλά τα επίπεδα προγεστερόνης στην ωχρινική φάση είναι χαμηλότερα από των νεαρών γυναικών(87).

### ***Εμμηνόπαυση***

Κατά την εμμηνόπαυση, τα επίπεδα των ορμονών, ο τρόπος που παράγονται και ο ρόλος τους αλλάζουν. Οι ορμόνες που επηρεάζονται περισσότερο περιλαμβάνουν αυτές που παράγονται από τις ωοθήκες: τα οιστρογόνα, την προγεστερόνη και τα ανδρογόνα.

Η διακοπή της εμμηνορρυσίας που οφείλεται στην διακοπή της λειτουργίας των ωοθηκών είναι περισσότερο ένα γεγονός παρά μια χρονική περίοδος. Η εμμηνόπαυση συμβαίνει κατά μέσο όρο κατά την ηλικία των 51 ετών(84,85,88). Η ηλικία της εμμηνόπαυσης φαίνεται να καθορίζεται γενετικά και δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την φυλή ή την διατροφική κατάσταση. Η εμμηνόπαυση συμβαίνει γρηγορότερα στις καπνίστριες(88), στις γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή(89) και σε γυναίκες με πρωτοπαθή στειρώση(88).

Με την εξάντληση των ωοθυλακίων που είχαν την δυνατότητα απόκρισης στις γοναδοτροπίνες, σταματά η ανάπτυξη ωοθυλακίων και η κυκλική παραγωγή οιστρογόνων. Παραδοσιακά, η εμμηνόπαυση διαγιγνώσκεται αναδρομικά. Όμως, με τη χρήση σύγχρονων εξετάσεων η εμμηνόπαυση μπορεί να οριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ως αμηνόρροια επί υπάρξεως συμπτωμάτων υποοιστρογοναιμίας και επιπέδων ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) πάνω από 40 IU/l. Η εμμηνόπαυση μπορεί επίσης να διαγνωστεί με βάση υποκειμενικά συμπτώματα, όπως η αίσθηση θερμότητας και οι εξάψεις ή με βάση τα αποτελέσματα δοκιμασιών πρόκλησης, όπως π.χ. με προγεστερόνη. Κάποια από τα πιο έντονα συμπτώματα της κλιμακτηρίου, όπως οι εξάψεις, γίνονται ακόμα πιο έντονα κοντά στην εμμηνόπαυση, όταν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων μπορεί να πέσουν απότομα. Αυτό είναι ιδιαίτερα έντονο σε γυναίκες που έχουν πρόωρη ανεπάρκεια ωοθηκών.

### ***Μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος***

Μετά την εμμηνόπαυση, ακολουθεί μια περίοδος αδράνειας των ωοθηκών που διαρκεί περισσότερο από το 1/3 της μέσης ζωής της γυναίκας. Η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσικό γεγονός - ένα κομμάτι της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είναι μια από τις πρωταρχικές φροντίδες της ιατρικής αντιμετώπισης της γυναίκας μετά την εμμηνόπαυση. Αν και η μακροχρόνια επίπτωση της ανεπάρκειας των οιστρογόνων στην υγεία, μπορεί να είναι παρόμοια με αυτή της θυρεοειδικής ή της επινεφριδιακής ανεπάρκειας, δίνεται σχετικά λίγη προσοχή σ' αυτό το πρόβλημα. Αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή τα προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την ανεπάρκεια των οιστρογόνων τείνουν να είναι περισσότερο χρόνια, παρά οξεία. Για παράδειγμα, η οστεοπόρωση δεν είναι κλινικά εμφανής παρά δεκαετίες μετά την εμμηνόπαυση, οπότε και είναι δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί. Η επίδραση της ανεπάρκειας των οιστρογόνων στην καρδιαγγειακή νόσο συχνά συγχέεται με αλλαγές σχετιζόμενες με την ηλικία.

Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να επισκιάσει την επίδραση της εμμηνόπαυσης είναι ότι η απώλεια της λειτουργίας των ωοθηκών δεν οδηγεί σε απόλυτη ανεπάρκεια των οιστρογόνων. Λόγω του περιφερικού μεταβολισμού των ανδρογόνων ωοθηκικής και επινεφριδιακής προέλευσης, κάποιες γυναίκες επηρεάζονται λιγότερο από άλλες από την ανεπάρκεια των οιστρογόνων.

### ***Πρόωρη ανεπάρκεια ωοθηκών***

Η διακοπή της λειτουργίας των ωοθηκών είναι συνήθως μια σταδιακή διαδικασία που συμβαίνει κατά την διάρκεια σειράς ετών και κορυφώνεται στην εμμηνόπαυση. Σε κάποιες γυναίκες όμως, η λειτουργία των ωοθηκών σταματά νωρίτερα και πιο απότομα από το αναμενόμενο, λόγω φυσικών αιτιών, χημειοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης.

Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια ορίζεται ως τέτοια, όταν η εμμηνόπαυση επέλθει αυτόματα πριν την ηλικία των 40 χρόνων(90). Λόγω της σχετικά νεαρής ηλικίας και της απροσδόκητης φύσης του γεγονότος μπορεί να απαιτηθεί τόσο ψυχολογική όσο και ορμονική υποστήριξη. Αν και οι περισσότεροι ιατροί δεν είναι κατάλληλα προετοιμασμένοι για να προσφέρουν κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη, το να θέτουμε κατάλληλες ερωτήσεις και να ενημερώνουμε τις ασθενείς μας για τις υπηρεσίες υποστήριξης μπορεί να βοηθά. Θα πρέπει να σκεφτόμαστε και την πιθανότητα άλλων σχετιζόμενων ενδοκρινικών διαταραχών σε γυναίκες που αναπτύσσουν πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια.

Σε περισσότερο από το 40% των υστερεκτομών αφαιρούνται και οι ωοθήκες(85). Το νεαρό της ηλικίας αυτών των γυναικών σε σχέση με αυτές που υφίστανται φυσιολογική εμμηνόπαυση, και η απότομη έναρξη των σχετικών συμπτωμάτων δημιουργούν ειδικά προβλήματα(91).

Συνήθως χρειάζεται υποκατάσταση των οιστρογόνων. Το πιο εμφανές πρόβλημα είναι η οξεία έναρξη εξάψεων(92). Μετά από κάποιους μήνες οι εξάψεις μπορεί να ακολουθηθούν από ατροφία του κόλπου. Η μακροχρόνια, χειρουργικώς προκληθείσα εμμηνόπαυση έχει συσχετιστεί με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο και για οστεοπόρωση και για καρδιαγγειακά νοσήματα σε σχέση με την φυσιολογική, εμμηνόπαυση(93,94). Αυτοί οι κίνδυνοι μπορεί να μειωθούν με την εφαρμογή θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα. Επειδή η μακροχρόνια υποκατάσταση μπορεί να εκθέτει τις γυναίκες σε κάποιους κινδύνους, οι σχετικοί κίνδυνοι και τα οφέλη της εκτομής των ωοθηκών και της υποκατάστασης των οιστρογόνων πρέπει να συζητούνται διεξοδικά με κάθε γυναίκα που αντιμετωπίζει την πιθανότητα αμφοτερόπλευρης ωοθηκικής εκτομής κατά την διάρκεια υστερεκτομής.

### ***Ορμονικές αλλαγές κατά την εμμηνόπαυση***

Οι αλλαγές στην παραγωγή και τον μεταβολισμό των ορμονών συμβαίνουν σταδιακά κατά την κλιμακτήριο. Μετά από 4 δεκαετίες κυκλικής παραγωγής οιστρογόνων και προγεστερόνης από τις ωοθήκες, τα όργανα αυτά μειώνουν την παραγωγή τους σε οιστρογόνα και τελικά σταματούν οποιαδήποτε κυκλική δραστηριότητα. Παρ' όλα αυτά, οι ωοθήκες εξακολουθούν να παράγουν κάποια επίπεδα ορμονών και μετεμμηνοπαυσιακά.

### ***Οιστρογόνα, Προγεστερόνη, Ανδρογόνα***

Κατά την εμμηνόπαυση, η ωοθηκική παραγωγή οιστρογόνων γίνεται αμελητέα(95). Αν και η ποσότητα των οιστρογόνων που εκκρίνονται από τις ωοθήκες μετά την εμμηνόπαυση φαίνεται να είναι ασήμαντη, όλες οι γυναίκες συνεχίζουν να έχουν μετρήσιμα επίπεδα κυκλοφορούσας οιστραδιόλης και οιστρόνης καθ' όλη την διάρκεια της ζωής τους. Η απάντηση σ' αυτό το εκ πρώτης όψεως παράλογο

βρίσκεται στην δυνατότητα των περιφερικών ιστών να αρωματοποιούν τα επινεφριδιακά και ωθηκικά ανδρογόνα.

Η μέτρηση των μετεμμηνοπαυσιακών επιπέδων των οιστρογόνων που κυκλοφορούν στην περιφέρεια δείχνει τον ρόλο της περιφερικής μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Πριν την εμμηνόπαυση, τα επίπεδα οιστραδιόλης κυμαίνονται από 50 ως 300 mg/ml. Μετά την εμμηνόπαυση, όταν η ωθηκική έκκριση οιστρογόνων είναι αμελητέα, τα επίπεδα και της οιστραδιόλης και της οιστρόνης μπορούν να φτάσουν μέχρι τα 100 pg/ml(96). Στο μεγαλύτερο μέρος τους τα οιστρογόνα αυτά είναι το αποτέλεσμα της περιφερικής μετατροπής (αρωματοποίηση) της ανδρο-στενεδιόνης, ενός ανδρογόνου που παράγεται κυρίως από τα επινεφρίδια, καθώς και από τις ωθήκες μετά την εμμηνόπαυση(97). Η αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα συμβαίνει κυρίως στους μύες και τον λιπώδη ιστό(98). Γι' αυτό το λόγο, οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν συχνά αυξημένο επίπεδο κυκλοφορούντων οιστρογόνων και τα μη αντιρροπούμενα από προγεστερόνη οιστρογόνα τις θέτουν σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου(99). Αντιθέτως, οι λεπτές γυναίκες έχουν μειωμένα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων, εξηγώντας έτσι τον αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης που εμφανίζουν(100). Παραδόξως, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων που συναντούνται συχνά σε παχύσαρκες γυναίκες δεν φαίνεται να τις προστατεύουν από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης(101).

Μετά την εμμηνόπαυση, η παραγωγή της προγεστερόνης σταματά(102). Η απουσία κυκλικής αυξομείωσης της προγεστερόνης συνήθως συσχετίζεται με παρουσία προεμμηνορρυσιακών συμπτωμάτων(103). Τα μειωμένα επίπεδα προγεστερόνης επηρεάζουν όργανα, όπως το ενδομήτριο και οι μαστοί, που είναι ευαίσθητα στα γοναδικά στερεοειδή. Η προγεστερόνη προστατεύει το ενδομήτριο από τον υπέρμετρο ερεθισμό από τα οιστρογόνα κατά τα αναπαραγωγικά χρόνια. Η προγεστερόνη πρωταρχικά ρυθμίζει τους υποδοχείς των οιστρογόνων, αλλά επίσης ασκεί άμεση ενδοπυρηνική δράση που αναστέλλει την δράση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο(104). Επειδή τα κυκλοφορούντα επίπεδα των οιστρογόνων παραμένουν αρκετά ψηλά ώστε να διεγείρουν το ενδομήτριο πριν την εμμηνόπαυση και σε πολλές γυναίκες και μετά την εμμηνόπαυση(87), η ανεξέλεγκτη διέγερση του ενδομητρίου μπορεί να είναι ένα σχετικά συχνό φαινόμενο. Αυτό πιθανώς να εξηγεί το υψηλό ποσοστό υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου που συναντάται αμέσως πριν και αμέσως μετά την εμμηνόπαυση(105).

Είναι γνωστό ότι ο μαστός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στις γοναδικές ορμόνες. Αν και η σχέση είναι λιγότερο καθαρή απ' ό,τι με το ενδομήτριο, έχει υποθεθεί ότι ανεξέλεγκτος οιστρογονικός ερεθισμός του μαστού απουσία προγεστερόνης έχει σημασία στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού(106). Αν και υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν πως η θεραπεία υποκατάστασης με συζευγμένα οιστρογόνα και προγεστερινοειδή μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού(107), μια μεταγενέστερη, μεγάλη μελέτη δεν το υποστηρίζει(106).

Η τρίτη ομάδα στεροειδών που παράγονται από τις ωθήκες είναι τα ανδρογόνα, κυρίως η τεστοστερόνη και η ανδροστενδιόνη. Ο πιθανός ρόλος των ωθηκών στην παραγωγή των ανδρογόνων, ιδίως μετά την εμμηνόπαυση, έχει αναγνωριστεί(86).

Πριν την εμμηνόπαυση, η ωθήκη παράγει περίπου το 50% της κυκλοφορούσας ανδροστενδιόνης και το 25% της τεστοστερόνης. Αυτό οδηγεί σε μια συγκέντρωση κυκλοφορούσας τεστοστερόνης λιγότερης από το 1/10 της ανδρικής (0,50 ng/ml έναντι 6 ng/ml). Επίσης, η ελεύθερη (ασύζευκτη και έτσι βιολογικά ενεργή) τεστοστερόνη είναι μόνο το 1/3 της ανδρικής, γιατί η συγκέντρωση της σφαιρίνης



που προσδένει τις φυλετικές ορμόνες (SHBG) είναι σχετικά υψηλότερη στην γυναίκα.

Μετά την εμμηνόπαυση, η ολική παραγωγή ανδρογόνων μειώνεται, κυρίως γιατί μειώνεται τόσο η ωοθηκική όσο και η επινεφριδιακή παραγωγή τους(86). Τα επίπεδα κυκλοφορούσας ανδροστενδίωνης και τεστοστερόνης στην ηρεμία είναι 0,53 και 0,23 ng/ml αντίστοιχα(108). Από το σύνολο αυτής της παραγωγής, οι ωοθήκες ευθύνονται για το 20% της ανδροστενδίωνης και το 40% της τεστοστερόνης, κυρίως σαν αποτέλεσμα του ερεθισμού των κυττάρων του στρώματος από τις γοναδοτροπίνες(109). Λόγω του ρόλου των ωοθηκών πριν και μετά την εμμηνόπαυση, η ωοθηκεκτομή οδηγεί σε απότομη μείωση των επιπέδων ανδρογόνων(87).

Η σημασία αυτής της μείωσης είναι αβέβαιη γιατί δεν έχει καθοριστεί ο φυσιολογικός ρόλος των κυκλοφορούντων ανδρογόνων στην γυναίκα.

## **2β. Οστεοπενία - Οστεοπόρωση**

### **2β.1. Ορισμός - Σύσταση οστών**

Το 1940, ο Αμερικανός ενδοκρινολόγος Fuller Albright περιέγραψε την μετεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση και διατύπωσε την άποψη ότι είναι το αποτέλεσμα εξασθένησης της οστικής παραγωγής λόγω της έλλειψης οιστρογόνων(110). Ως συνέπεια, προτάθηκε η θεωρία ότι υπάρχουν δύο τύποι οστεοπόρωσης, η σχετιζόμενη με την έλλειψη οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση (οστεοπόρωση τύπου I) και η σχετιζόμενη με την έλλειψη ασβεστίου και γήρανσης του σκελετού (οστεοπόρωση τύπου II).

Η οστεοπόρωση είναι μια προοδευτική, συστηματική πολυπαραγοντική νόσος που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική πυκνότητα και αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής δομής των οστών οδηγώντας σε αυξημένη ευθραυστότητα και αυξάνοντας τον κίνδυνο πρόκλησης κατάγματος(111). Είναι η πιο συχνή μεταβολική πάθηση των οστών και χαρακτηρίζεται από παράλληλη ελάττωση των αλάτων και της οργανικής θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού. Το αποτέλεσμα είναι η ελάττωση της ποσότητας του οστίτη ιστού χωρίς όμως να επηρεάζεται η κανονική του σύσταση.

Η οστεοπόρωση είναι ασυμπτωματική νόσος, χαρακτηρίζεται συχνά ως η «σιωπηλή» νόσος των οστών και λόγω της μειωμένης οστικής αντοχής προκαλεί κατάγματα χαμηλής ενέργειας(112) συνήθως συμπιεστικά κατάγματα σπονδύλων ή κάταγμα του καρπού, του ισχίου, των πλευρών, της πυέλου ή του βραχιόνιου οστού και παραμορφώσεις. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα μπορεί να προκαλούνται από τραύμα (π.χ πτώση) ή και αυτόματα, δηλαδή χωρίς την παρουσία τραύματος(113). Μία στις δύο γυναίκες και ένας στους τέσσερις άνδρες πάνω από την ηλικία των πενήντα ετών μπορεί να εμφανίσει οστεοπορωτικό κάταγμα(114). Με βάση το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης και Νοσημάτων των Οστών των Ηνωμένων Πολιτειών (The National Osteoporosis Foundation of the United States) μπορεί να μην γνωρίζουμε ότι τα οστά μας έχουν γίνει οστεοπορωτικά μέχρι που μια ξαφνική πτώση μας οδηγήσει σε κάταγμα.

Συνοψίζοντας, σύμφωνα με ορισμό των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, η οστεοπόρωση ορίζεται ως σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της σκελετικής ισχύος που προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Η νόσος προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο

κατάγματος σύμφωνα με όλους τους ορισμούς. Η επίπτωση των καταγμάτων αυξάνει ανάλογα με την ηλικία(115).

Το σκελετικό σύστημα παρουσιάζει έντονη μεταβολική δραστηριότητα και πολλαπλές λειτουργίες. Η κυριότερη λειτουργία του σε συνεργασία με τα άλλα στοιχεία του μυοσκελετικού συστήματος (αρθρώσεις, μύες, σύνδεσμοι) αφορά την κίνηση και την στήριξη του σώματος. Εξασφαλίζει την προστασία των ζωτικών οργάνων με την δημιουργία οστέινων κοιλοτήτων και συμβάλλει στην ρύθμιση της ομοιοστασίας του ασβεστίου, μαγνησίου και φωσφόρου. Στην πράξη αποτελεί μια τεράστια αποθήκη ασβεστίου απελευθερώνοντας ιονισμένο ασβέστιο στον εξωκυττάριο χώρο κάθε φορά που παρατηρείται έλλειψη του στον οργανισμό. Τέλος, αποτελεί την έδρα της αιμοποίησης.

Ο σκελετός, όργανο υψηλής ειδικευσης και δυναμικής αποτελείται από κύτταρα με εξειδικευμένη δράση, επιμεταλλωμένες και μη επιμεταλλωμένες επιφάνειες συνδετικού ιστού και από κενούς χώρους μεταξύ των οποίων εντοπίζεται η κοιλότητα του μυελού των οστών, οι κοιλότητες των αγγείων και τα οστικά βοθρία. Τα οστά δεν είναι ούτε μορφολογικά ούτε μηχανικά ομοιογενή, αλλά η ανομοιογένεια τους όχι μόνο δεν εμποδίζει την λειτουργική τους προσαρμογή αλλά αντίθετα συνεισφέρει σε αυτή. Η προσαρμογή στην μηχανική λειτουργία αφορά στο σχήμα, στην αξονική μορφή, στην κατανομή του υλικού κατά το μήκος και στην εσωτερική τους δομή. Μακροσκοπικά τα οστά αποτελούνται στις δύο άκρες από τις επιφύσεις στο εσωτερικό των οποίων εντοπίζονται περιοχές με διαπλεκόμενες κοιλότητες που αποτελούν την σπογγώδη μοίρα του οστού και κεντρικά από την διάφυση, περιοχή χωρίς κοιλότητες που αποτελεί την συμπαγή (φλοιώδη) μοίρα του οστού(116).

Τόσο το φλοιώδες όσο και το σπογγώδες οστόν αποτελούν δύο συστατικά δομικά και λειτουργικά διαφορετικά. Και τα δύο είναι δυνατόν να θεωρηθούν από μηχανικής άποψης ως το ίδιο υλικό με ποικίλη πυκνότητα, αν και η πυκνότητα δεν αποτελεί το μόνο καθοριστικό στοιχείο. Το σπογγώδες οστόν παρουσιάζει πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τα συνθετικά πωρώδη υλικά. Η ανάμειξη και των δύο ειδών οστίτη ιστού, προκειμένου να σχηματιστούν τα οστά, αυξάνει δυσανάλογα την αντοχή των οστών σε σχέση με αυτή που θα παρουσίαζαν εάν αποτελούνταν μόνο από ένα είδος ιστού. Παράδειγμα αυτής της ισορροπίας είναι οι σπόνδυλοι, όπου τόσο το φλοιώδες κέλυφος όσο και το εκτεταμένο δίκτυο του σπογγώδους οστού συμμετέχουν στην αύξηση της μηχανικής αντοχής. Το σπογγώδες οστόν παρουσιάζει μικρότερη αντοχή από το φλοιώδες, έχει όμως την δυνατότητα πολύ μεγαλύτερης παραμόρφωσης και ελαστικότητας(116).

Το ώριμο οστό αποτελείται σε ποσοστό 25% από οργανική ουσία, συμπεριλαμβανομένων των διάφορων τύπων οστικών κυττάρων (2-5%), κατά 5% από νερό και κατά 70% από ανόργανα μέταλλα, κυρίως μόρια υδροξυαπατίτη ( $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ ). Η σύνδεση του υδροξυαπατίτη με τις ίνες κολλαγόνου είναι υπεύθυνη για την χαρακτηριστική σκληρότητα και αντίσταση του οστού. Το νεοσχηματιζόμενο οστό πριν την διαδικασία της προσθήκης ανόργανων αλάτων, δηλαδή τη διαδικασία της επιμετάλλωσης της θεμελίας ουσίας, αποτελείται σε ποσοστό 94% από ίνες κολλαγόνου και ονομάζεται οστεοειδές. Διάφορες πρωτεΐνες μοναδικές στο οστό, όπως η οστεοκαλσίνη, παγιδεύονται στην θεμέλια ουσία και ρυθμίζουν τη διαδικασία της επιμετάλλωσης ή μεταβιβάζουν λειτουργικά σήματα μεταξύ των κυτταρικών πληθυσμών(116).

## 2β.2. Παθοφυσιολογία Οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής. Η ιδιοπαθής εμφανίζεται σε σχετικά νεαρές γυναίκες στα πρώτα 15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Προσβάλλει το σπογγώδες οστό και κυρίως τα σπονδυλικά σώματα και το περιφερειακό άκρο της κερκίδας. Αποτέλεσμα είναι τα σπονδυλικά κατάγματα της κερκίδας (κατάγματα Colles). Από τα σπονδυλικά κατάγματα προκαλείται έντονη ραχιαλγία και προοδευτική απώλεια αναστήματος που συνοδεύεται από κύφωση. Τα σπονδυλικά κατάγματα προκαλούν αναπηρικές καταστάσεις και δυσλειτουργία.

Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση προκαλείται όταν κάποιος από τους παράγοντες κινδύνου είναι κυρίαρχος και αποκλειστικός σχεδόν παράγων πρόκλησης της οστεοπόρωσης. Μπορεί, λοιπόν, να προκληθεί δευτερογενής οστεοπόρωση από αυξημένα ενδογενώς παραγόμενα κορτικοστεροειδή ή εξωγενή χορήγηση κορτικοστεροειδών(117), από υπερπαραθυρεοειδισμό(118) ή τοξική δράση της εξωγενώς χορηγούμενης θυροξίνης(119), από συστηματική ακινητοποίηση, από πρωτοπαθή αμηνόρροια, από ψυχογενή ανορεξία(120), από διαβήτη τύπου I και από αλκοολισμό.

Στην οστεοπόρωση τύπου I ο μηχανισμός που οδηγεί στην οστική απώλεια είναι η έλλειψη οιστρογόνων. Η έλλειψη οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση προκαλεί αυξημένη παραγωγή αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων όπως του αποικιακού διεγερτικού παράγοντα των μακροφάγων (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF), την τοπική παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως είναι η IL-1, IL-6 καθώς και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF από τα κύτταρα του στρώματος και τα μονοκύτταρα επάγοντας την έκφραση του RANKL (Receptor activator of Nuclear factor κB Ligand), που είναι μόριο-κλειδί στην οστική απορρόφηση, ο οποίος συνδέεται στον υποδοχέα του τον RANK προκαλώντας τον τριμερισμό του(121) και δίνει το έναυσμα της οστεοκλαστογένεσης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής, επάγοντας την οστική απορρόφηση και την πρόκληση μεταβολικού νοσήματος.

Με την πάροδο της ηλικίας περισσότερο οστό αφαιρείται και λιγότερο εναποτίθεται κατά την οστική ανακατασκευή. Η αυξημένη οστική ανακατασκευή και η αρνητική ισορροπία καταλήγουν σε οστική απώλεια, λέπτυνση των οστικών δοκίδων, απώλεια συνεκτικότητας, λέπτυνση του οστικού φλοιού και σχηματισμών πόρων. Κατά την οστική ανακατασκευή εναποτίθεται οστόν υποπεριοστικά με αποτέλεσμα κατανομή του φορτίου σε μεγαλύτερη επιφάνεια, ελάττωση των συνθλιπτικών δυνάμεων και μερική διατήρηση της ελαστικότητας.

Η οστική πυκνότητα ελαττώνεται στην σπονδυλική στήλη και το ισχίο στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση. Οστόν χάνεται κατά τα πρώιμα χρόνια της ενήλικης ζωής στους άνδρες και στις γυναίκες. Η αρνητική ισορροπία στις BMU (μεταβολικές μονάδες των οστών) αρχίζει πριν την 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής, πριν την εμμηνόπαυση στις γυναίκες. Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων κατά την ανάπτυξη και την γήρανση, σε συνδυασμό με την χαμηλή οστική μάζα και την εναπόθεση κακής ποιότητας οστού αποτελούν τις βασικότερες αιτίες στην παθογένεια της οστικής ευθραυστότητας.

Όντως οι βιοψίες των οστών οστεοπορωτικών ασθενών έχουν δείξει ελάττωση του αριθμού των οστεοδοκίδων του σπογγώδους οστού, ενώ με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης στην περιοχή του σπογγώδους επιβεβαιώνεται η λέπτυνση, ο διαχωρισμός και η απώλεια συνεκτικότητας τους σε σχέση με το φυσιολογικό οστό. Το φαινόμενο αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης κατάγματος. Το 80% των οστεοπορωτικών καταγμάτων δεν είναι σπονδυλικά και

αφορούν κυρίως περιοχές του φλοιού των οστών που με την πάροδο της ηλικίας αποκτούν πορώδη δομή. Τα κατάγματα του φλοιού όπως είναι τα κατάγματα του ισχίου αποτελούν το διεθνές βαρόμετρο για την οστεοπόρωση και χαρακτηρίζονται ως η σοβαρότερη επιπλοκή της αφού έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του οστεοπορωτικού ασθενή. Στατιστικά, πάνω από το 50% των γυναικών θα εμφανίσει στην διάρκεια της ζωής, λόγω αυξημένης ευθραυστότητας των οστών με την πάροδο της ηλικίας, κάταγμα ισχίου(122).

Στους ηλικιωμένους η δυσαπορρόφηση του ασβεστίου, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D(123) σε συνδυασμό με δυστροφικούς κυτταρικούς παράγοντες που οδηγούν στην εκφύλιση των οστεοκυττάρων, προκαλούν δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό(124) που αυξάνει την οστική ανακατασκευή περαιτέρω. Τέλος, μελέτες σε δίδυμα και οικογένειες έχουν δείξει ότι οι διαφορές στα χαρακτηριστικά του σκελετού μεταξύ ατόμων της ίδιας ηλικίας πρέπει να αποδοθούν σε γενετικά χαρακτηριστικά και όχι στο περιβάλλον.

Στις περιπτώσεις που η παθογενετική αιτία της οστεοπόρωσης είναι συγκεκριμένη, η νόσος θεωρείται δευτεροπαθής. Διάφοροι δυσμενείς παράγοντες έχουν αναγνωρισθεί ως υπαίτιοι πρόκλησης οστεοπόρωσης. Ο διαβήτης τύπου I, ο χρόνιος αλκοολισμός, η παρατεταμένη χορήγηση κορτικοστεροειδών, ο υπερθυρεοειδισμός, η ψυχογενής ανορεξία, η υπερπρολακτιναιμία αποτελούν μερικές από τις αιτίες πρόκλησης δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης(125).

Συμπερασματικά, λοιπόν, φαίνεται ότι η οστεοπόρωση δεν προέρχεται από μόνο μία αιτία. Άτομα με οστεοπόρωση και κατάγματα ευθραυστότητας δεν αποτελούν μια ομάδα. Αποτελούν ομάδα όπου η δομική βλάβη έχει ετερογενή δομή, κυτταρική και εμβιομηχανική βάση με ποικίλη συμβολή πολλαπλών παραγόντων και μηχανισμών στην οστική ευθραυστότητα.

### ***Οστική Παραγωγή***

Η οστική παραγωγή είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει τον καθορισμό της πορείας διαφοροποίησης των πρόδρομων μεσεγχυματικών κυττάρων προς την κυτταρική σειρά των οστεοπρογονικών κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων μορφών των οστεοβλαστών και την προοδευτική διαφοροποίηση τους σε ώριμους λειτουργικούς οστεοβλάστες. Ο ρυθμός της οστικής παραγωγής καθορίζεται από την ενεργότητα των ώριμων οστεοβλαστών και από τον αριθμό των πρόδρομων οστεοβλαστικών κυττάρων που αρχίζουν να διαφοροποιούνται από τον μυελό των οστών κατά την διάρκεια της φάσης της οστικής παραγωγής(126).

Μέσω της οστικής παραγωγής δίνεται η δυνατότητα παραγωγής οστού, κυρίως κατά την φάση της σκελετικής ανάπτυξης, καθώς και σε έκτακτες ανάγκες όπως κατά την πόρωση των καταγμάτων. Επομένως, το οστόν έχει σημαντική ικανότητα προσαρμογής στις βιολογικές και μηχανικές μεταβολές που υφίσταται και μοναδική ικανότητα αποκατάστασης στην αρχική του μορφή (μετά από κάταγμα), ξεχωρίζοντας με αυτό τον τρόπο από τους άλλους ιστούς.

Οι ώριμοι οστεοβλάστες παράγουν και εναποθέτουν κολλαγόνο και μη κολλαγονικές πρωτεΐνες(127). Από τους 13 τύπους κολλαγόνου οι οστεοβλάστες παράγουν τον τύπο I, που είναι ο μόνος που μπορεί να υποστεί μετάλλωση. Το παραγόμενο κολλαγόνο χρειάζεται ένα χρονικό διάστημα 5-10 ημερών για να ωριμάσει. Η δυσεξήγητη αυτή φάση ωρίμανσης του κολλαγόνου τύπου I έχει μεγάλη πρακτική σημασία, καθώς διευκολύνει τους οστεοβλάστες να μην εγκλωβισθούν μέσα στο παραγόμενο από αυτούς οστό πριν ολοκληρωθεί το οστεοπαραγωγικό έργο.

Κατά την διάρκεια επιμετάλλωσης του κολλαγόνου τύπου I, μερικοί από αυτούς εγκλωβίζονται στην θεμέλια ουσία και μεταπίπτουν σε οστεοκύτταρα, ενώ στην φάση ηρεμίας μετατρέπονται σε αποπλατυσμένα επενδυματικά κύτταρα. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι οστεοβλάστες μπορούν να παράγουν και καθεψίνη K(128), μια κυστεϊνοπρωτεϊνάση που εκκρίνουν οι οστεοκλάστες με κολλαγονολυτική δράση. Η οστεοβλαστική παραγωγή καθεψίνης K πιθανόν συμβάλλει στην αποδόμηση κατεστραμμένων ινιδίων ή στην ανακύκλωση ελαττωματικού κολλαγόνου τύπου I.

### ***Οστική Απορρόφηση***

Οι ενεργοποιημένοι οστεοκλάστες προσκολλώνται με την βοήθεια των ιντεγκρινών(129) στην οστική επιφάνεια δημιουργώντας ένα στεγανό χώρο μεταξύ κυττάρου και οστού. Οι ιντεγκρίνες αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας, συμπεριλαμβανομένων της οστεοποντίνης και της οστικής σιαλοπρωτεΐνης μέσω ειδικών δομών που καλούνται «ποδοσώματα». Οι ιντεγκρίνες είναι ετεροδιμερείς γλυκοπρωτεϊνικοί υποδοχείς αποτελούμενοι από α- και β- υπομονάδες οι οποίες αναγνωρίζουν μεγάλο πλήθος κυτταρικών και εξωκυτταρικών προσδεμάτων(129). Κατά την ενεργοποίηση των ιντεγκρινών, τα «ποδοσώματα» συγκεντρώνονται στην κυτταρική περιφέρεια σχηματίζοντας μια μεγάλη κυκλική δομή, το δακτύλιο ακτίνης. Η ενεργότητα των οστεοκλαστών απαιτεί τον σχηματισμό του δακτυλίου ακτίνης και η διάσπασή του αναστέλλει την οστική απορρόφηση. Η ανβ3 ιντεγκρίνη που είναι ο υποδοχέας της βιτρονεκτίνης, αποτελεί την κύρια ιντεγκρίνη των οστεοκλαστών, η οποία κατέχει καθοριστικό ρόλο στα γεγονότα προσκόλλησης και στην απορροφητική ικανότητα των οστεοκλαστών. Αναστολή της δράσης της μέσω αντισωμάτων που παρεμποδίζουν την επαφή της με την θεμέλια ουσία του οστού, προκαλεί αναστολή της απορροφητικής δράσης των οστεοκλαστών(130).

Από την κροσσωτή επιφάνεια του οστεοκλάστη εκκρίνονται πρωτεϊνολυτικά ένζυμα, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και υδρογόνο. Οι υδρολάσες και οι κυστεοπρωτεϊνάσες με κυριότερη την καθεψίνη K, πέπτουν το πρωτεϊνικό τμήμα της θεμέλιας ουσίας σε ένα περιβάλλον με χαμηλό pH και οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη διαλύονται με την δράση των εκκρινόμενων οξέων(131).

Επιπλέον, ελεύθερες ρίζες, κυρίως οξυγόνου βοηθούν στην πέψη του κολλαγόνου. Από την διάλυση του υδροξυαπατίτη απελευθερώνονται ιόντα ασβεστίου που απορροφώνται από τον οστεοκλάστη. Η ανταλλαγή των ιόντων ασβεστίου επιτυγχάνεται με την βοήθεια ενός ειδικού υποδοχέα του ασβεστίου. Όταν ο οστεοκλάστης κορεσθεί από ιόντα ασβεστίου αποκολλάται και απομακρύνεται από το οστόν. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι οστεοκλάστες διατηρούν την ικανότητά τους να κινούνται μακριά από το σημείο της οστικής απορρόφησης και να απορροφούν οστόν σε άλλο σημείο αφού πρώτα αποβάλλουν στον εξωκυττάριο χώρο το ασβέστιο που απορρόφησαν.

Κατά την λειτουργία τους οι οστεοκλάστες βρίσκονται υπό την συνεχή επίδραση της καλσιτονίνης και πιθανόν της αμυλίνης. Η μεμβράνη τους έχει υποδοχείς για την καλσιτονίνη ενώ βρέθηκε ότι έχουν πυρηνικούς υποδοχείς και για τα οιστρογόνα(132). Η οστεοκλαστική δραστηριότητα ελέγχεται τοπικά από ορισμένους παράγοντες που προέρχονται από το οστόν και το ενδοθήλιο. Σπουδαιότεροι από αυτούς είναι οι προσταγλανδίνες, το οξείδιο του αζώτου και το πεπτιδίο ενδοθηλίνη. Οι δύο τελευταίες ουσίες έχουν έντονη ανασταλτική δράση στην οστεοκλαστική λειτουργία(133).

### **Οστική Ανακατασκευή**

Ο οστίτης ιστός χαρακτηρίζεται από αξιοσημείωτη δυνατότητα συνεχούς ανακατασκευής σε όλη τη διάρκεια της ζωής λόγω της συνεχούς απόκρισής του σε φυσικά φορτία και τάσεις που δέχεται το σκελετικό σύστημα και σε μεταβολές του μικροπεριβάλλοντός του. Η δομική ακεραιότητα των οστών διατηρείται μέσω μιας δυναμικής διαδικασίας που είναι γνωστή ως οστική ανακατασκευή (Bone Turnover). Μέσω αυτής επιτυγχάνεται η ανανέωση του σκελετού, η επιδιόρθωση των μικροφθορών των μικρομονάδων του, η σταθερότητα των τιμών του ιονισμένου ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου και η προσαρμογή της ποσότητας του οστού στις εκάστοτε μηχανικές ανάγκες του σκελετού.

Η οστική ανακατασκευή είναι το αποτέλεσμα δύο αντίροπων λειτουργικών διαδικασιών, της οστικής παραγωγής που επιτελείται από τους οστεοβλάστες και της οστικής απορρόφησης που επιτελείται από τους οστεοκλάστες. Σε φυσιολογικές συνθήκες οι δύο διαδικασίες βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία μεταξύ τους, εξασφαλίζοντας την σκελετική ακεραιότητα. Η συνεργασία αυτή μεταξύ οστεοκλαστών-οστεοβλαστών, οι οποίοι βρίσκονται σε αλληλένδετη δράση μεταξύ τους, ονομάζεται φαινόμενο σύζευξης (coupling) και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της σωστής οστικής ανακατασκευής. Η διατάραξη, αντίθετα, αυτής της ισορροπίας ονομάζεται αποσύζευξη (uncoupling) και αποτελεί την κύρια αιτία πρόκλησης μεταβολικού νοσήματος όπως είναι η οστεοπόρωση(134), που χαρακτηρίζεται από αυξημένη οστική απώλεια.

Σε μικροσκοπικό επίπεδο η οστική ανακατασκευή λαμβάνει χώρα σε μικρές περιοχές της σπογγώδους και φλοιώδους επιφάνειας του οστού, γνωστές ως βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (Bone Multicellular Units, BMU). Η οστική απορρόφηση προηγείται πάντα της οστικής παραγωγής και στο νεανικό σκελετό το ποσό του οστού που απορροφάται είναι σχεδόν ίσο με το ποσό του οστού που σχηματίζεται εκ νέου. Για το λόγο αυτό η οστική ανακατασκευή υπό φυσιολογικές συνθήκες θεωρείται ισορροπημένη διαδικασία στο χώρο και στο χρόνο.

Η οστική ανακατασκευή παρουσιάζει θετικό ισοζύγιο οστικής μάζας μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής στον άνθρωπο και διατηρείται σε υψηλά επίπεδα με μικρές διακυμάνσεις μέχρι την ηλικία των 50 ετών. Σε μεγαλύτερες ηλικίες η οστική απορρόφηση κυριαρχεί και η οστική πυκνότητα αρχίζει να ελαττώνεται. Ο μέσος χρόνος ζωής κάθε ανακατασκευαστικής μονάδας στον άνθρωπο είναι 2 ως 8 μήνες, με το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα να καταλαμβάνεται από τη διαδικασία της οστικής παραγωγής. Έχουν υπολογιστεί 35 εκατομμύρια ανακατασκευαστικές μονάδες στον ανθρώπινο σκελετό, όπου 3 ως 4 εκατομμύρια ενεργοποιούνται κάθε χρόνο, με αποτέλεσμα ολόκληρος ο σκελετός να ανανεώνεται κάθε 10 χρόνια(135).

### **Παράγοντες που ρυθμίζουν την οστική ανακατασκευή**

Πληθώρα γενετικών, συστηματικών(136) και τοπικών(137,138) παραγόντων εμπλέκονται στην ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής. Οι τοπικοί οστικοί μηχανισμοί ενεργούν κυρίως με την μεσολάβηση των αυξητικών παραγόντων και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ουσιών που δρουν στο κύτταρο το οποίο τις εκκρίνει. Η έκκριση τους μπορεί να προκαλέσει τόσο θετικό όσο και αρνητικό ισοζύγιο οστού *in vivo* και *in vitro*. Τα υψηλά επίπεδα παραθορμόνης, θυροξίνης και κορτιζόλης και τα ελαττωμένα επίπεδα οιστρογόνων, τεστοστερόνης, καλσιτονίνης, ινσουλίνης και βιταμίνης D επιταχύνουν την απώλεια οστικής μάζας και διεγείρουν την δράση των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών.

Οι κυτταροκίνες εμπλέκονται στις διαδικασίες διαφοροποίησης των πρόδρομων κυττάρων των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών, ελέγχοντας με αυτό τον τρόπο την ισορροπία των αντίστοιχων πληθυσμών αλλά και αλληλεπιδρούν με διάφορα ορμονικά συστήματα όπως είναι ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση. Τα κύτταρα του οστικού μικροπεριβάλλοντος δέχονται ορμονικά μηνύματα που προκαλούν παραγωγή κυτταροκινών που με την σειρά τους διαμορφώνουν την ισορροπία μεταξύ οστικής παραγωγής και απορρόφησης(139,140). Οι αυξητικοί παράγοντες έχουν επίσης άμεση σχέση με την ενδοκρινική λειτουργία, δηλαδή χρησιμεύουν ως διαβιβαστές μηνυμάτων που δίνονται από τις ασβεστιοτρόπες ορμόνες(141). Η σύζευξη των λειτουργιών των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων.

Όπως έχει αποδειχτεί τα τελευταία χρόνια, τον σημαντικότερο ρόλο στην ρύθμιση της οστικής απορρόφησης *in vivo* και *in vitro* τον διαδραματίζουν κυτταροκίνες που ανήκουν στην υπεροικογένεια του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων TNF (Tumor Necrosis Factor). Οποιαδήποτε «διαταραχή» στους ρυθμιστικούς αυτούς παράγοντες έχει ως αποτέλεσμα την αποσύζευξη μεταξύ οστικής παραγωγής και οστικής απορρόφησης και την πρόκληση μεταβολικού νοσήματος όπως είναι η οστεοπόρωση που χαρακτηρίζεται από αυξημένη οστική απώλεια.

### 2β.3. Διάγνωση

#### **Οστική Πυκνότητα (BMD)**

Η οστική πυκνότητα BMD (Bone Mineral Density, g/cm<sup>2</sup>) αποτελεί μία σημαντική παράμετρο συσχέτισμού με την οστική αντοχή, αφού έχει αποδειχθεί ότι περίπου το 75-85% της μείωσης της οστικής αντοχής οφείλεται στην μείωση της οστικής πυκνότητας με την πάροδο της ηλικίας. Το 90% της μέγιστης οστικής πυκνότητας επιτυγχάνεται κατά την διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης μέχρι την σύγκλιση των επιφύσεων στα 18 έτη και το υπόλοιπο 10% τα επόμενα 15 έτη(142). Η επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας στην διάρκεια της ζωής καθορίζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στους γενετικούς παράγοντες κατατάσσονται οι φυλετικές διαφορές (λευκή φυλή-μαύρη φυλή), οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι και οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα της βιταμίνης D. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται ο τρόπος ζωής, η διατροφή, η άσκηση, το αλκοόλ, το κάπνισμα και οι ορμονικές επιδράσεις. Οι γυναίκες επιτυγχάνουν μικρότερη οστική πυκνότητα σε σχέση με τους άνδρες. Πριν την εφηβεία η οστική πυκνότητα είναι ίδια και στα δύο φύλα, ενώ με το πέρασ της εφηβείας μεγαλύτερη οστική πυκνότητα επιτυγχάνουν οι άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους των οστών(143).

#### **Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας**

Μέθοδοι μέτρησης της οστικής πυκνότητας είναι οι παρακάτω:

*DEXA* - Απορροφησιομετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X

*pDEXA* - Περιφερική απορροφησιομετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X

*vQCT* - Ογκομετρική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία

*pQCT* - Περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία

### *QUS - Ποσοτική υπερηχοτομογραφία*

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας, η μόνη *in vivo* πρακτική προσέγγιση προσδιορισμού της οστικής αντοχής στην κλινική πράξη, με σκοπό να προσδιοριστεί ο κίνδυνος κατάγματος, αποτελεί ένα έγκυρο και αξιόπιστο τρόπο εκτίμησης της οστικής μάζας και αντοχής. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας γίνεται με την μέθοδο της απορρόφησης διπλής ενεργειακής δέσμης φωτονίων-X (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA). Η μέθοδος DEXA επιτρέπει την εκτίμηση της οστικής μάζας τόσο σε σημεία του κεντρικού, όσο και του περιφερικού σκελετού (κεφαλή μηριαίου οστού, περιφερικό άκρο των οστών του αντιβράχιου), με πιο συχνά εκτιμώμενη περιοχή αυτή της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης(144). Επειδή η οστική πυκνομετρία εκτιμά την ποσότητα και όχι την ποιότητα του οστού, η πρόβλεψη μελλοντικού κατάγματος γίνεται με ποσοστό λάθους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η σχέση φλοιώδους/σπογγώδους οστού είναι 1:2 στη σπονδυλική στήλη και 1:3 στην κεφαλή του μηριαίου οστού. Με βάση αυτή την αναλογία τύπων οστού μπορούμε να πούμε ότι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη είναι αντιπροσωπευτικότερη του σπογγώδους οστού, ενώ η μέτρηση στην κεφαλή του μηριαίου οστού, είναι αντιπροσωπευτικότερη του φλοιώδους οστού.

Χαμηλή BMD σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και ειδικότερα για κάθε μονάδα παρέκκλισης της οστικής πυκνότητας της μηριαίας κεφαλής υπάρχει περίπου διπλάσια πιθανότητα στον εξαρτώμενο από την ηλικία κίνδυνο για κάταγμα του ισχίου. Εξαιτίας της ισχυρής αυτής συσχέτισης και ειδικά όταν η μέτρηση γίνεται στο ισχίο με την μέθοδο DEXA, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας(WHO)(145,146) πρότεινε έναν ορισμό της οστεοπόρωσης για τις λευκές γυναίκες ως 2.5 ή περισσότερες μονάδες μείωσης της BMD (T-score  $\leq$  -2.5) σε σχέση με το μέσο όρο των λευκών γυναικών ηλικίας 20-29 έτων. Η χρήση του ορισμού επεκτάθηκε και στις γυναίκες της μαύρης φυλής, αλλά και σε λευκούς και έγχρωμους άνδρες συγκρίνοντας την BMD τους με τον αντίστοιχο μέσο όρο των λευκών νεαρών ανδρών.

### **2γ. Θεραπεία**

Η πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης πρέπει να επιδιώκεται όσον το δυνατόν νωρίτερα. Θεμελιώδους σημασίας είναι ο ετήσιος έλεγχος της οστεοπόρωσης με μέτρηση οστικής πυκνότητας αρχίζοντας από την εφηβεία. Η έλλειψη ακρίβειας και επαναληψιμότητας της μέτρησης που φυσιολογικά υπερβαίνει το 2% παραμένει σημαντικό πρόβλημα. Η σύγχρονη με την μέτρηση της οστικής πυκνότητας, εκτίμηση των βιοχημικών οστικών δεικτών που εμπλέκονται στην οστική ανακατασκευή, περιορίζει την πιθανότητα σφάλματος στην εκτίμηση της οστικής απώλειας.

Ο σκοπός της προληπτικής αγωγής είναι η σταθεροποίηση του ρυθμού ελάττωσης της οστικής πυκνότητας ή και η αναστολή, για μικρό χρονικό διάστημα, της οστικής απώλειας(147). Η διακοπή και διόρθωση τυχόν διαιτητικών συνηθειών που προδιαθέτουν στην οστεοπόρωση είναι απαραίτητη. Η συστηματική άσκηση πρέπει να ενθαρρύνεται. Η αποφυγή του καπνίσματος και της χρήσης οινοπνευματωδών ποτών πρέπει να συνιστάται. Η αύξηση της πρόσληψης γαλακτομικών προϊόντων και η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και χαμηλών δόσεων βιταμίνης D, θεωρούνται στοιχειώδη μέτρα τόσο για την επίτευξη υψηλής κορυφαίας οστικής πυκνότητας στην διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης όσο και για



την πρόληψη της οστεοπόρωσης(148,149,150). Τέλος, πρώιμη διάγνωση και θεραπεία των συνοδών παθήσεων που προδιαθέτουν σε οστεοπόρωση είναι επίσης σημαντική όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης(151).

Πρωταρχικός σκοπός της θεραπευτικής παρέμβασης στην οστεοπόρωση είναι η μείωση της σχετιζόμενης με το πρώτο και όλα τα επόμενα κατάγματα, νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου κατάγματος στον περιφερικό σκελετό έχουν 2-8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν κι άλλο κάταγμα σε οποιαδήποτε περιοχή του σκελετού και μπορούν εύκολα να προσδιοριστούν και να λάβουν φαρμακευτική αγωγή. Ασθενείς με μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα αντιμετωπίζουν τον ίδιο ή και μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν κι άλλο κάταγμα, αλλά σε μικρό μόνο ποσοστό (33%), αναγνωρίζονται και λαμβάνουν αγωγή.

Όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της οστεοπόρωσης επιδρούν στην οστική ανακατασκευή(152). Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες τα αντικαταβολικά και τα αναβολικά. Τα αντικαταβολικά αυξάνουν την οστική αντοχή και μειώνουν τα κατάγματα, μειώνοντας τον αριθμό των οστικών πολυκυτταρικών μονάδων (BMUs). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής απορρόφησης και του βαθμού διάτρησης των οστικών δοκίδων καθώς και την μείωση του βαθμού διάτρησης του φλοιώδους οστού με τον σχηματισμό των πόρων. Μεταξύ των αντικαταβολικών φαρμάκων κυριότερα είναι τα οιστρογόνα και τα διφωσφονικά.

Κατά την εμμηνόπαυση η ανεπάρκεια οιστρογόνων προκαλεί οστική απώλεια μέσω άμεσης επίδρασης στα οστικά κύτταρα με αποτέλεσμα την επαγωγή της οστικής ανακατασκευής και μέσω της δράσης τους στο έντερο και τους νεφρούς, με αποτέλεσμα τη μείωση του εξωκυττάριου ασβεστίου. Παρά την ευεργετική δράση των οιστρογόνων στην αύξηση της οστικής πυκνότητας, σήμερα δεν ενδείκνυται η χορήγηση τους για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, παρά μόνο αν ο πρωτεύων στόχος είναι η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης(153).

### **2γ.1. Διφωσφονικά και Οστεοπόρωση**

Τα διφωσφονικά (BPs) αποτελούν συνθετικά παράγωγα ανάλογα των πυροφωσφορικών αλάτων. Τα πυροφωσφορικά άλατα είναι αδύνατον να χρησιμοποιηθούν διαγνωστικά ή θεραπευτικά γιατί έχουν εξαιρετικά βραχύβια παρουσία στον οργανισμό, εξαιτίας της ταχύτατης ενζυματικής υδρολύσεως στην οποία υπόκεινται *in vivo* από τις πυροφωσφατάσες. Η αντικατάσταση του οξυγόνου του άνθρακα στο μόριο των πυροφωσφορικών (αντικατάσταση της μοριακής δομής P-O-P με την P-C-P), οδήγησε στην σύνθεση των διφωσφονικών, τα οποία είναι σταθερά και ανεκτικά στην ενζυματική διάσπαση(113) και με τον τρόπο αυτό βραδύτατα μεταβολιζόμενα. Λόγω της χημικής τους ομοιότητας με το πυροφωσφορικό οξύ τα διφωσφονικά δεσμεύονται στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη(154) και αναστέλλουν την οστική απώλεια.

Τα κυριότερα από αυτά που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι η ετιδρονάτη, η παμιδρονάτη, η αλενδρονάτη, η ριζενδρονάτη και το ζολενδρονικό οξύ. Η φαρμακοδυναμική των διαφόρων αυτών διφωσφονικών, εκφραζόμενη ως δυνατότητα μείωσης της *in vitro* οστικής απορρόφησης κατά 50% ποικίλει από την ηπιότερη της ετιδρονάτης (που βαθμολογείται με 1) μέχρι της ιβανδρονάτης (που βαθμολογείται με 5000) και του ζολενδρονικού οξέος, που είναι μέχρι στιγμής το ισχυρότερο διφωσφονικό και βαθμολογείται με 10.000(155). Μία μεγάλη ομάδα διφωσφονικών έχει αμινικές ομάδες στην θέση των ελεύθερων ριζών

οι οποίες ευθύνονται για την έντονη αντιοστεοκλαστική δράση τους και ονομάζονται αμινοδιφωσφονικά.

Ο κύριος μηχανισμός δράσης των διφωσφονικών είναι η αύξηση της απόπτωσης των οστεοκλαστών, υπεύθυνων για την οστική απορρόφηση. Δύο κύριοι μηχανισμοί δράσης έχουν περιγραφεί ανάλογα με την χημική δομή του διφωσφονικού. Τα αζωτούχα διφωσφονικά πρώτης γενιάς (Ετιδρονάτη, Κλοδρονάτη) μεταβολίζονται ενδοκυττάρια σε ουσίες τοξικές για τους οστεοκλάστες, ενώ τα μη αζωτούχα διφωσφονικά δεύτερης γενιάς (Αλενδρονάτη, Ιβανδρονάτη, Παμινδρονάτη) αναστέλλουν την δράση ειδικών ενζύμων και οδηγούν σε πρόωρη απόπτωση των οστεοκλαστών. Δευτερεύοντες μηχανισμοί δράσης αποτελούν: α) η παρεμπόδιση προσκόλλησης των προστατικών καρκινικών κυττάρων στο οστικό υπόστρωμα και β) η αναστολή δράσης των μεταλλοπρωτεϊνών. Τα τρίτης γενιάς διφωσφονικά όπως είναι το ζολενδρονικό οξύ, εκτός από την αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, χαρακτηρίζονται και από: α) άμεση αντινεοπλασματική δράση, β) αντι-αγγειογενετική δράση, γ) μείωση των αυξητικών παραγόντων που επάγουν την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και δ) ευόδωση της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων.

Τα διφωσφονικά απορροφώνται στις επιφάνειες των οστών και συγκεκριμένα στις ενεργείς θέσεις οστικής ανακατασκευής όπου έρχονται σε επαφή με τους οστεοκλάστες. Οι οστεοκλάστες συρρέουν στην υπό ανακατασκευή περιοχή και απομονώνουν το υποκείμενο οστό. Μετά την αγκίστρωση του οστεοκλάστη στο οστό, τα διφωσφονικά απελευθερώνονται στο τοπικό όξινο περιβάλλον που δημιουργείται με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση των οστεοκλαστών, την μείωση της ικανότητας τους να προσκολλώνται στις οστικές επιφάνειες και την απόπτωσή τους. Τα διφωσφονικά αποτελούν την θεραπεία πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, διότι αποδεδειγμένα μειώνουν τον κίνδυνο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων. Τα διφωσφονικά φάρμακα μειώνουν σημαντικά την οστική απώλεια στους οστεοπορωτικούς ασθενείς εμποδίζοντας την επιβίωση και ενεργότητα των οστεοκλαστών όχι όμως και τον σχηματισμό τους, προκαλώντας σημαντικές παρενέργειες(156).

Το ζολενδρονικό οξύ είναι ένα διφωσφονικό τρίτης γενιάς το οποίο έχει πρόσφατα εγκριθεί ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά ετησίως για την πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αλλά και σε άνδρες με οστεοπόρωση. Χορηγείται επίσης σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ή που έχουν υποστεί πρόσφατο κάταγμα ισχίου ύστερα από πτώση, σε ασθενείς με οστεοπόρωση που σχετίζεται με μακροχρόνια αγωγή με γλυκοκορτικοειδή αλλά και σε πάσχοντες από την οστική νόσο του Paget.

Το ζολενδρονικό οξύ ανήκει στην κατηγορία των διφωσφονικών τρίτης γενιάς που περιέχουν άζωτο και δρα κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της μεσολαβούμενης από τους οστεοκλάστες οστικής αποδόμησης. Η εκλεκτική δράση των διφωσφονικών στο οστό βασίζεται στην υψηλή τους συγγένεια προς το επιμεταλλωμένο οστό. Ο κύριος μοριακός στόχος του ζολενδρονικού οξέος στον οστεοκλάστη είναι το ένζυμο συνθετάση του πυροφωσφορικού φαρνεσιλίου(157). Η μακρά διάρκεια δράσης του ζολενδρονικού οξέος είναι χαρακτηριστική της υψηλής συγγένειας του προς την ενεργή θέση της συνθετάσης του πυροφωσφορικού φαρνεσιλίου και της υψηλής συγγένειας σύνδεσης προς τα μεταλλικά άλατα των οστών.

Στην Ελλάδα το ζολενδρονικό οξύ κυκλοφορεί με το όνομα Aclasta (5mg διάλυμα για έγχυση) και η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, της οστεοπόρωσης σε άνδρες και τη θεραπεία

της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg ζολεδρονικού οξέος χορηγούμενη μία φορά ετησίως(158). Σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα ισχίου μετά από ελάχιστο τραυματισμό, συνιστάται η έγχυση να χορηγείται δύο ή περισσότερες εβδομάδες μετά τη χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος.

Σε κλινικές μελέτες έχει αποδειχτεί ότι το ζολεδρονικό οξύ αυξάνει την οστική πυκνότητα (BMD)(159,160) μειώνει τους δείκτες οστικής εναλλαγής και συνδέεται με ένα ευνοϊκό προφίλ σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, γεγονός που το καθιστά μια χρήσιμη εναλλακτική λύση αντί των διφωσφονικών που χορηγούνται από το στόμα.

Η πρώτη κλινική δοκιμή που είχε στόχο να εξετάσει τη χρήση του ζολεδρονικού οξέος στην πρόληψη οστεοπορωτικών καταγμάτων ήταν η Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial(PFT) (161). Σε αυτή τη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, πάνω από 7.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας 73 ετών) με οστεοπόρωση και οι οποίες διέτρεχαν κίνδυνο κατάγματος τυχαιοποιήθηκαν σε μια θεραπεία με 15λεπτη έγχυση ζολεδρονικού οξέος σε δόση των 5 mg ή με εικονικό φάρμακο που χορηγήθηκε στους 12 και 24 μήνες. Κατά τη διάρκεια της 3ετούς διάρκειας της μελέτης, η θεραπεία με το διφωσφονικό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 70% του κίνδυνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων και τη μείωση κατά 41% του κίνδυνου κατάγματος ισχίου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι συχνότητες εμφάνισης των μη σπονδυλικών, των κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκαν επίσης σημαντικά με τη θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά 25, 33 και 77%, αντίστοιχα.

Οι McClung et al.(162) παρείχαν περαιτέρω υποστήριξη για τη χρήση του ζολεδρονικού οξέος, αναφέροντας ότι η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος μία φορά ετησίως είναι προς όφελος των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία αλεδρονάτης. Στη μελέτη αυτή η μετάβαση από χορήγηση διφωσφονικού από το στόμα σε μία έγχυση 5 mg ζολεδρονικού οξέος βελτίωσε σημαντικά τη BMD στους 12 μήνες.

Πρόσφατα, σε μια 12μηνη δοκιμή σύγκρισης για την πρόληψη και τη θεραπεία της προκαλούμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης, οι Reid et al.(158) έδειξαν ανώτερες βελτιώσεις στη BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του ολικού ισχίου με μία έγχυση 5mg ζολεδρονικού οξέος από ότι με χορήγηση 5 mg ημερήσιας από του στόματος ριζεδρονάτης. Τα κατάγματα ήταν πολύ ασυνήθη κατά τη μελέτη και δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Ενώ το ζολεδρονικό οξύ ήταν καλά ανεκτό στη δοκιμή HORIZON - PFT, το 1.3% των ασθενών ανέπτυξαν κολπική μαρμαρυγή(161). Αυτή η ενδεχομένως σοβαρή δυσμενής επίδραση συνέβη στο 0.5% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων κολπικής μαρμαρυγής παρατηρήθηκε σε περισσότερες από 30 ημέρες μετά την έγχυση του διφωσφονικού ή του εικονικού φαρμάκου. Αναμένονται περαιτέρω δεδομένα που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην μακροπρόθεσμη ασφάλεια του ζολεδρονικού οξέος.

Προϋπόθεση πριν την χορήγηση του ζολεδρονικού οξέος είναι όλοι οι ασθενείς να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητική θεραπεία, ενώ σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται(163).

Επίσης, συνιστάται επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του ζολεδρονικού οξέος ενώ επιπρόσθετα, σε ασθενείς με νόσο του Paget, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόσληψης επαρκών

συμπληρωματικών ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη χορήγησή του. Σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας συνιστάται να χορηγείται μια δόση φόρτισης βιταμίνης D 50.000 ως 125.000 IU, από του στόματος ή ενδομυϊκά πριν από την πρώτη έγχυση του ζολεδρονικού οξέος.

Στις κύριες αντενδείξεις χορήγησης του φαρμάκου αναφέρονται η υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε διφωσφονικό, η υπασβεσταίμια, η κύηση και ο θηλασμός. Μετά τη χορήγηση του ζολεδρονικού οξέος έχει παρατηρηθεί νεφρική διαταραχή ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή με άλλους παράγοντες κινδύνου περιλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας, της ταυτόχρονης χορήγησης νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, της ταυτόχρονης θεραπείας με διουρητικά ή της αφυδάτωσης που παρουσιάζεται μετά τη χορήγησή του. Νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση ή με μοιραία έκβαση έχει σπάνια παρουσιασθεί.

### ***Αποτελεσματικότητα της οστικής ανακατασκευής***

Η ταχύτητα αναστροφής του θετικού αποτελέσματος στα οστά ύστερα από διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά (BPs) είναι αργή και διαφορετική από άλλες αντιοστεοπορωτικές θεραπείες όπως τα οιστρογόνα. Αυτό οφείλεται ίσως στην αργή απομάκρυνση των BPs από το σκελετό, η οποία ίσως να μην είναι αρκετή ώστε να προσφέρει πλήρη προστασία του σκελετού, είναι επαρκής ωστόσο να επιβραδύνει το ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Ο ρυθμός αναστροφής είναι διαφορετικός μεταξύ BPs και εξαρτάται από τις φαρμακολογικές ιδιότητες, ιδιαίτερα από τη χημική συγγένεια με τα οστά.

### ***Υπερβολική καταστολή της οστικής ανακατασκευής***

Υπάρχει ανησυχία πως η ελάττωση της οστικής ανακατασκευής από τα BPs μπορεί να επηρεάσει την ακεραιότητα των οστών εάν αυτή η ελάττωση είναι υπερβολική, οδηγώντας σε αύξηση του κινδύνου κατάγματος. Σε όλες τις κλινικές δοκιμές για τα BPs που έχουν δημοσιευτεί ως σήμερα, δεν έχουν αναφερθεί ιδιαίτερες ανησυχίες, αλλά υπάρχουν ορισμένες κλινικές περιπτώσεις σε ανθρώπους και ζώα, όπου αποτέλεσαν αφετηρία στην ανάπτυξη αυτών των ερωτημάτων για την ασφάλεια στη μακροχρόνια χορήγηση.

Πολυάριθμες μελέτες σε διαφορετικά ζωικά μοντέλα όπου δόθηκαν N-BPs σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων και διαστημάτων, ανέδειξαν διατήρηση ή βελτίωση της οστικής αντοχής. Μόνο σε μια μελέτη όπου δόθηκαν υψηλές δόσεις κλοδρινάτης σε υγιείς σκύλους, αναφέρθηκε αύξηση της επίπτωσης καταγμάτων. Νεότερες έρευνες όπου εξετάστηκαν οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού σε συνδυασμό με την αύξηση της συσσώρευσης μικροκαταγμάτων σε οστικές βιοψίες υγιών σκύλων στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις BPs δεν επιβεβαιώθηκαν με μεταγενέστερες έρευνες σε ζώα ή ανθρώπους(164,165).

Οι Odvina και συν.(166) ανέφεραν 9 ασθενείς οι οποίοι θεραπεύτηκαν για 1-8 έτη με αλεδρονάτη οι οποίοι ανέπτυξαν μη σπονδυλικά κατάγματα σε διάφορες περιοχές του σκελετού, χωρίς ιστορικό τραυματισμού και τα οποία δεν σχετίζονταν τυπικά με οστεοπόρωση. Τα κατάγματα αποδόθηκαν στην υπερβολική καταστολή της οστικής ανακατασκευής όπως επιβεβαιώθηκε ιστολογικά. Σε άλλες σειρές, Goh και συν.(167) αναφέρεται πως οι 9 από τους 13 ασθενείς με υποτροχαντήριο κάταγμα

χαμηλής ενέργειας βρισκόντουσαν σε θεραπεία με αλεδρονάτη για διάστημα 2,5 με 5 έτη. Οι μελετητές καταλήγουν πως αυτά τα κατάγματα είναι το αποτέλεσμα υπερβολικής καταστολής της οστικής εναλλαγής από την αλεδρονάτη χωρίς ωστόσο να παρουσιάζουν βιοχημικές ή ιστολογικές παραμέτρους. Από τότε πολλές περιπτώσεις τέτοιων καταγμάτων έχουν αναφερθεί, αλλά η τεκμηρίωση του παθογενετικού μηχανισμού είναι πτωχή(168).

Μελέτες σε ανθρώπους με οστεοπόρωση υπό θεραπεία με διαφορετικά είδη BPs όπου ελήφθησαν οστικές βιοψίες μεταξύ 6 μηνών και 10 ετών από τη θεραπεία, χωρίς να αναδειχθεί υπερβολική καταστολή της οστικής ανακατασκευής, η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων δεν αυξήθηκε με τη μακροχρόνια θεραπεία και οι δείκτες οστικής εναλλαγής αυξήθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας, αποδεικνύοντας μεταβολικά ενεργό οστό. Επιπρόσθετα η μελέτη FIT ανέδειξε, πως μεγαλύτερες μειώσεις της οστικής εναλλαγής συνδυάζονταν με μεγαλύτερες μειώσεις στην επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων ισχίου(169), συμπεράσματα που υποστηρίζονται από τις προαναφερθείσες αναλύσεις με την ιπανδρονάτη. Επιπρόσθετα σε μελέτες ασθενών υπό BPs όπου συνέχισαν αγωγή με τεριπαράτιδη, αναφέρθηκαν σημαντικές αυξήσεις στους οστικούς δείκτες, γεγονός που αναδεικνύει την γρήγορη ανταπόκριση σε ερεθίσματα του οστού που θεραπεύεται με BPs(170). Αυτό το συμπέρασμα έχει επιπλέον υποστηριχθεί σε μελέτη με χρήση ζολεδρονικού σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με αλεδρονάτη, δείχνοντας πως το οστόν υπό θεραπεία με αλεδρονάτη αντιδρά φυσιολογικά στην «οξεία» φόρτιση με διφωσφονικά, όπως γίνεται με το ζολεδρονικό και πως η μεταβολική δραστηριότητα είναι παρούσα(162). Η μεγαλύτερη απόδειξη που αποδεικνύει κάτι τέτοιο είναι πως η ελάττωση της οστικής εναλλαγής από τα BPs στις δόσεις όπου χορηγούνται στη θεραπεία της μεταεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, προστατεύουν την οστική ακεραιότητα. Επιπρόσθετα εγγενείς ή εξωτερικοί παράγοντες κινδύνου οι οποίοι συμβάλλουν στην αύξηση της οστικής ευθραυστότητας σε επιλεγμένους ασθενείς χρήζουν περαιτέρω έρευνας.

### ***Οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ)***

Η οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ) ορίζεται ως η αποκάλυψη του οστού της άνω ή κάτω γνάθου ή και των δύο, η οποία εμμένει για πάνω από 8 εβδομάδες, χωρίς να έχει προηγηθεί ακτινοβολία στη γνάθο ή παρουσία μετάστασης. Έχει αναφερθεί κυρίως σε άτομα με κακοήθεια, τα οποία έχουν λάβει υψηλές δόσεις BPs ενδοφλεβίως. Η συχνότητα στο γενικό πληθυσμό και η ακριβής παθογένεια της νόσου δεν είναι καλά γνωστές. Η αιτιολογική συσχέτιση με τα BPs δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε ασθενείς με οστεοπόρωση οι οποίοι θεραπεύονται με BPs η ONJ είναι σπάνια, έχει αναφερθεί συχνότητα μεταξύ 1:10.000 και < 1:100.000 ασθενείς ανά έτος(171,172). Στις κλινικές δοκιμές με το ζολεδρονικό μόνο 2 περιπτώσεις ONJ αναφέρθηκαν σε 9882 ασθενείς με οστεοπόρωση, μία στην ομάδα του ζολεδρονικού και μία στην ομάδα placebo(161,173).

### ***Ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών (BPs)***

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά χημικά μόρια, τις δόσεις, τις οδούς χορήγησης και τις πολλαπλές ιατρικά ενδείξεις, τα BPs είναι ασφαλή γενικά φάρμακα. Ειδικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις οι οποίες σχετίζονται με τα BPs στην οστεοπόρωση είναι γαστρεντερικές διαταραχές στην από του στόματος χορήγηση και ειδικά στην καθημερινή χορήγηση και μια αντίδραση οξείας φάσης με τα ενδοφλέβια

σχήματα ειδικά μετά την πρώτη δόση. Η νεφρική τοξικότητα δεν αποτελεί πρόβλημα όταν τηρούνται οι οδηγίες για τα ενδοφλέβια σχήματα. Πρόσφατα παρουσιάστηκε σημαντική αύξηση στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, σε ασθενείς που ελάμβαναν ζολεδρονικό σε σχέση με την ομάδα placebo(161) και παρόμοια όμως μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση στη μελέτη FIT με την αλεδρονάτη. Η βιολογική εξήγηση αυτού του γεγονότος δεν είναι εμφανής και μεταγενέστερες αναλύσεις κλινικών δοκιμών με την ιπανδρονάτη και τη ρισεδρονάτη καθώς και νέα μελέτη με το ζολεδρονικό δεν επιβεβαίωσαν τέτοια συσχέτιση.

## 2γ.2. Δενοσουμάβη και Οστεοπόρωση

Στις νεότερες θεραπείες για την οστεοπόρωση συγκαταλέγεται ένα νέο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) έναντι του RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand), μόριο κλειδί στην οστική απορρόφηση, η δενοσουμάβη (Denosumab). Οι μέχρι τώρα κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι αναστέλλει αποτελεσματικά την οστική απώλεια τόσο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση(174) όσο και σε άνδρες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, όπου και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων(175).

Το Denosumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει και αναστέλλει την δράση του συνδέτη του. Παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Ο διεγέρτης του υποδοχέα του RANKL, μέλος της υπερικογενείας του TNF είναι απαραίτητος για την λειτουργία των οστεοκλαστών. Η σύνδεση του παράγοντα RANKL, ο οποίος εκφράζεται από τους οστεοβλάστες με τον υποδοχέα του RANK, ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια των προστεοκλαστών και των οστεοκλαστών, προάγει την ενεργοποίηση, την μετανάστευση, την διαφοροποίηση και την σύντηξη των αιμοποιητικών κυττάρων της σειράς των οστεοκλαστών και την δημιουργία ώριμων οστεοκλαστών δίνοντας το έναυσμα για την έναρξη της οστικής απορρόφησης ενώ αναστέλλει την απόπτωση τους. Το Denosumab έχει σχεδιαστεί κατά τέτοιον τρόπο ώστε να προσκολλάται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα στον RANKL. Με τον τρόπο αυτό προλαμβάνει την ενεργοποίηση του υποδοχέα του, του RANK στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών. Η παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης του συστήματος RANKL/RANK αναστέλλει τον σχηματισμό, την λειτουργία και επιβίωση των οστεοκλαστών, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την οστική απορρόφηση και την πιθανότητα οστικού κατάγματος, τόσο στα συμπαγή όσο και στα σπογγώδη οστά. Η δενοσουμάβη είναι το πρώτο αντιοστεολυτικό φάρμακο που δρα άμεσα στους οστεοβλάστες και έμμεσα στους οστεοκλάστες, αναστέλλοντας την ωρίμανση των τελευταίων και την προσκόλληση τους στο οστόν που είναι απαραίτητη για να ξεκινήσουν την οστεόλυση. Αναστέλλει επομένως την οστεοκλαστική δραστηριότητα σε όλα τα στάδια(176). Η δενοσουμάβη σε αντίθεση με τα διφωσφονικά δεν αποθηκεύεται στο οστόν. Μεταβολίζεται στο ΔΕΣ και δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Η κλινική δράση του Denosumab αποδείχθηκε από τα αποτελέσματα 6 κλινικών μελετών φάσης III, που έδειξαν ότι το φάρμακο, χορηγούμενο με υποδόρια ένεση (60mg) κάθε έξι μήνες αυξάνει την οστική πυκνότητα σε όλα τα σημεία του σκελετού που μετρήθηκαν και μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων του ισχίου.

Τα αποτελέσματα από την κύρια τριετή μελέτη φάσης III FREEDOM σε 7.808 γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση έδειξαν ότι γυναίκες που ελάμβαναν

το φάρμακο για διάστημα 36 μηνών, παρουσίασαν μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 68% σε σύγκριση με όσες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης κατάγματος του ισχίου κατά 40%, καθώς και των μη-σπονδυλικών καταγμάτων κατά 20%(174). Τα αποτελέσματα αυτά όπως και άλλα που προέκυψαν από την πενταετή επέκταση της παραπάνω μελέτης αλλά και από άλλες διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, έδειξαν ότι το Denosumab είναι ένα φάρμακο που έχει την ίδια δραστηριότητα με ορισμένα διφωσφονικά (Αλενδρονάτη, Ριζεδρονάτη, Ζολενδρονάτη) τόσο στον σπογγώδη όσο και στον συμπαγή οστίτη ιστό(177).

Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες για το Denosumab στις αρχικές μελέτες ήταν: κυστίτιδα, οσφυαλγία και μυοσκελετικοί πόνοι στα άκρα. Οι πιο σοβαρές αλλά σπάνιες αφορούσαν σε λοιμώξεις του δέρματος, κυρίως κυτταρίτιδα, άλλου είδους λοιμώξεις και υπασβεστιαμία. Οσον αφορά όμως το θέμα των λοιμώξεων, πρόσφατες δημοσιεύσεις όπως πχ αυτή που αφορούσε βετή χορήγηση Denosumab, ή άλλες που έγιναν σε καρκίνο του προστάτη αλλά και ανοικτές επιδημιολογικές μελέτες, έδειξαν ότι ο κίνδυνος των λοιμώξεων δεν ήταν τόσο σημαντικός όσο φάνηκε αρχικά και τα τελευταία αποτελέσματα δείχνουν ότι είναι περίπου τόσο και στο εικονικό φάρμακο(178).

Πολύ πρόσφατα δημοσιεύθηκε και η δετής επέκταση της αρχικής μελέτης Freedom. Η ανάλυση των ευρημάτων έδειξε ότι το φάρμακο προκάλεσε μια συνεχή αύξηση της οστικής μάζας καθόλη τη διάρκεια της δετίας σε αντίθεση με άλλα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα που μετά από κάποιο χρονικό διάστημα παρουσιάζουν plateau (επιπέδωση) στην αρχική θετική δράση τους. Στο τέλος της δετούς χορήγησής του το Denosumab, προκάλεσε στην αρχική οστική μάζα της οσφυϊκής μοίρας της ΣΣ συνολική αύξηση 16,5% και στην αρχική οστική μάζα του ολικού ισχίου αύξηση κατά 6,8%(179). Παράλληλα άλλες μελέτες έδειξαν ότι είναι το μόνο αντιοστεοπορωτικό φάρμακο που βελτιώνει τη συμμόρφωση των ασθενών. Πράγματι σε μία πρόσφατη εργασία η συμμόρφωση στη χορήγηση Denosumab για μια διετία διακυμάνθηκε από 88,1% τον 1ο χρόνο σε 92,5% τον 2ο, ενώ των διφωσφονικών από 76,6% τον 1ο χρόνο σε 63,5% τον 2ο(180).

Συμπερασματικά μπορεί να πει κανείς ότι οι μέχρι σήμερα μελέτες δείχνουν ότι το Denosumab συνδυάζει αποτελεσματική αντιοστεοπορωτική δράση, ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες και καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών από όλα τα γνωστά φάρμακα, άρα αποτελεί μια από τις καλύτερες επιλογές στη θεραπεία της οστεοπόρωσης για την πλειονότητα των ασθενών.

Πρόσφατα η FDA ενέκρινε νέα ενδειξη για το Denosumab, την χορήγησή του δηλαδή σε ανδρική οστεοπόρωση, αφού ανέλυσε τα αποτελέσματα της μελέτης ADAMO(181). Πρόκειται για μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα της χορήγησης Denosumab 60 mg υποδορίως κάθε έξι μήνες σε άνδρες με οστεοπόρωση με αυτά μιας παρόμοιας ομάδας ανδρών που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η μελέτη αφορούσε 242 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα που έλαβαν Denosumab είχαν μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας στην περιοχή της ΟΜΣΣ από αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης, η προηγούμενη οστική πυκνότητα, η ηλικία ή ο κίνδυνος κατάγματος (FRAX), δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα.

Το Denosumab μπορεί να χορηγηθεί και για την πρόληψη της οστεοπόρωσης που συνοδεύει την χρόνια χορήγηση αναστολέων της αρωματάσης. Οι Rizzoli R. et al.(182), εκ μέρους της European Society for Clinical and Economical aspects of

Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), διαμόρφωσαν οδηγίες για την πρόληψη της οστικής απώλειας σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του μαστού και λαμβάνουν αναστολείς της αρωματάσης. Τα φάρμακα που συνιστώνται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι το ζολενδρονικό οξύ 4 mg IV κάθε 6 μήνες, το Denosumab SC και τα διφωσφονικά από του στόματος. Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χορηγούνται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με τους αναστολείς της Αρωματάσης σε γυναίκες που α) έχουν T-score κατώτερο του -2,5 στην ΟΜΣΣ ή/και το Ισχίο, β) είναι πάνω από 75 ετών ανεξάρτητα από την οστική τους μάζα, γ) σε γυναίκες με T-score κατώτερο του -1,5 και 1 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου ή T-score κατώτερο του -1 και 2 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου και δ) στους ασθενείς με FRAX ίσο ή μεγαλύτερο από 3%(182).

### 2γ.3. Ασβέστιο και Βιταμίνη D

Το ασβέστιο απαιτείται για τη φάση του οστικού σχηματισμού κατά την οστική ανακατασκευή. Τυπικά, ~5nmol (200mg) ασβεστίου απομακρύνονται από τον ενήλικο σκελετό και αντικαθίστανται κάθε ημέρα. Για να προμηθευτούμε αυτό το ποσό θα πρέπει να καταναλώνουμε ~600mg ασβεστίου γιατί το ασβέστιο δεν απορροφάται επαρκώς. Το ασβέστιο επίσης επηρεάζει την οστική μάζα μέσω της επίδρασης του στο ρυθμό ανακατασκευής. Μια ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου, τη χαμηλότερη συγκέντρωση κυκλοφορούντος ιονισμένου ασβεστίου και την αυξημένη έκκριση της παραθορμόνης (PTH), ενός δραστικού οστεο-απορροφητικού παράγοντα. Ο υψηλός ρυθμός ανακατασκευής οδηγεί σε οστική απώλεια. Επίσης είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κάταγμα. Διαιτητικό ασβέστιο σε επαρκώς υψηλά επίπεδα, συνήθως 1000mg/d ή περισσότερο, μειώνει τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής κατά 10-20% στους ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες και ο βαθμός της καταστολής φαίνεται να είναι δόσο-εξαρτώμενος(183). Η μείωση στο ρυθμό ανακατασκευής εξηγεί την αύξηση της BMD η οποία λαμβάνει χώρα τους πρώτους 12-18 μήνες της θεραπείας με ασβέστιο. Με το γήρας υπάρχει μια πτώση της απορροφητικής ικανότητας του ασβεστίου στους άνδρες και στις γυναίκες. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την απώλεια υποδοχέων βιταμίνης D στο έντερο ή με την αντίσταση αυτών των υποδοχέων στη δράση της 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Η διατροφική σύσταση, η εποχή και η φυλή επίσης επηρεάζουν την ικανότητα απορρόφησης του ασβεστίου.

Η βιταμίνη D αποκτάται από τη διατροφή και από τη σύνθεση στο δέρμα κατά την έκθεση στην UVB ακτινοβολία. Ο καλύτερος κλινικός δείκτης της κατάστασης της βιτ. D είναι τα επίπεδα 25(OH) D στον ορό. Τα επίπεδα 25(OH) D στον ορό είναι χαμηλότερα σε άτομα που χρησιμοποιούν αντηλιακά και σε αυτά με πιο σκούρο δέρμα. Η εποχή είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας των επιπέδων βιτ. D. Στο μεγαλύτερο μέρος της εύκρατης ζώνης η σύνθεση της βιτ. D στο δέρμα δεν πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Συνεπώς, τα επίπεδα 25(OH) D πέφτουν το χειμώνα και νωρίς την άνοιξη. Τα επίπεδα PTH μεταβάλλονται αντιστρόφως με τα επίπεδα της 25(OH) D. Αυτές οι κυκλικές αλλαγές δεν είναι καλοήθειες. Η οστική απώλεια είναι μεγαλύτερη το χειμώνα/άνοιξη, όταν τα επίπεδα της 25(OH) D είναι χαμηλότερα (και τα επίπεδα της PTH υψηλότερα), από το καλοκαίρι/φθινόπωρο, όταν τα επίπεδα 25(OH) D είναι υψηλότερα (και τα επίπεδα PTH είναι χαμηλότερα).

Τα επίπεδα 25(OH) D μειώνονται με την ηλικία για διάφορους λόγους. Υπάρχει μια λιγότερο αποτελεσματική σύνθεση της βιτ. D στο δέρμα ως αποτέλεσμα της



ηλικιο-εξαρτώμενης πτώσης της ποσότητας της 7- δεϋδροχοληστερόλης (πρόδρομος της βιτ. D) στο στρώμα της επιδερμίδας του δέρματος(184). Επίσης, τα ηλικιωμένα άτομα, σαν ομάδα, περνούν λιγότερο χρόνο στην ύπαιθρο. Δεν φαίνεται να υπάρχει εξασθένηση της εντερικής απορρόφησης της βιτ. D με την ηλικία(185).

Κάποιος μπορεί σίγουρα να υπαινιχθεί ότι η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου είναι ουσιώδης για μια ιδανική απάντηση στη θεραπεία με το οστεοπαραγωγικό φάρμακο PTH(1-34). Λίγα άμεσα στοιχεία είναι διαθέσιμα για την αλληλεπίδραση της βιτ. D με τη φαρμακοθεραπεία αλλά, επειδή η βιτ. D λειτουργεί σε συνεργασία με το ασβέστιο, η επαρκής κατάσταση βιτ. D είναι πιθανώς ένα σημαντικό συστατικό της θεραπείας.

#### **2γ.4. Οιστρογόνα και εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs)**

Περισσότερα από 70 έτη έχουν περάσει από όταν ο Fuller Albright κατέδειξε τη σχέση μεταξύ ανεπάρκειας οιστρογόνων και οστεοπόρωσης και ξεκίνησε να πειραματίζεται με τη χορήγησή τους σε θεραπευτική βάση. Απέδειξε ότι η χορήγηση οιστρογόνων ήταν ικανή να αναστρέψει το αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου που παρατηρείται στην οστεοπόρωση και υπέθεσε ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν το ρυθμό οστικής παραγωγής. Σε μία ανασκόπηση των ασθενών του Albright, παρουσιάστηκαν στοιχεία που έδειχναν ότι οστεοπορωτικές γυναίκες που ελάμβαναν οιστρογόνα δεν εμφάνιζαν απώλεια ύψους -μια ένδειξη που σχετίζεται με την παρουσία ή όχι σπονδυλικών καταγμάτων- ενώ εκείνες που δεν έλαβαν σχετική θεραπεία, συνέχισαν να εκδηλώνουν σποραδικά απώλεια ύψους. Οι πρώτες ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες αναφορικά με τις επιδράσεις των οιστρογόνων ξεκίνησαν να διεξάγονται στα τέλη του 1960, δείχνοντας καθαρά ότι η χορήγησή τους προλαμβάνει την οστική απώλεια, ενώ σχετίζεται και με την πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων. Από τότε πολυάριθμες μελέτες έχουν λάβει χώρα, με κύριες παραμέτρους ελέγχου τις μεταβολές στη BMD (στις περισσότερες από αυτές) ή/και την παρουσία καταγμάτων σε ορισμένες.

Για πολλά χρόνια ήταν αποδεκτό ότι τα οιστρογόνα ασκούν αρκετές ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, συμπεριλαμβανομένων θετικών δράσεων στο καρδιαγγειακό και στο ΚΝΣ. Παρόλα αυτά, η “Women’s Health Initiative” (WHI), η μεγαλύτερη μελέτη που διεξήχθη ποτέ σχετικά με την οιστρογονοθεραπεία/ορμονική θεραπεία (ET/HT), διατύπωσε αμφιβολίες για πολλά από αυτά τα οφέλη(71). Επιβεβαίωσε όμως το θετικό ρόλο της ET/HT στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και των κλινικών καταγμάτων. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε συνολικά 26.000 γυναίκες ηλικίας 50 έως 79 ετών και παρουσίασε ισχυρά υποστηρικτικά στοιχεία για το ότι η ET/HT μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης όλων των καταγμάτων, συμπεριλαμβανομένων και των καταγμάτων του ισχίου. Εντούτοις, ορισμένα άλλα, πιο αμφιλεγόμενα ζητήματα προέκυψαν από τη WHI, ορισμένα εκ των οποίων έχουν να κάνουν με αποτυχία της θεραπείας στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού (μόνο για την HT). Για τους λόγους αυτούς, οι κλινικοί ιατροί προσπαθούν να έρθουν σε συμφωνία για τον καλύτερο και ασφαλέστερο τρόπο μέσω του οποίου θα μπορέσουν να χρησιμοποιήσουν τους συγκεκριμένους ορμονικούς παράγοντες στον έλεγχο-θεραπεία της οστεοπόρωσης των μετεμμηνοπαυσιακών τους ασθενών(186).

### ***Ορμονική Θεραπεία και Οστεοπόρωση***

Για πολλά χρόνια, η θεραπεία με οιστρογόνα -με ή χωρίς προγεσταγόνα- αποτελούσε τη μοναδική φαρμακευτική προσέγγιση στην οστεοπόρωση. Σήμερα, αρκετά σκευάσματα έχουν εγκριθεί για την πρόληψη ή τη θεραπεία της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των διφωσφονικών, της καλσιτονίνης και των εκλεκτικών ρυθμιστών των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs). Μετά από τη δημοσίευση της WHI, αρκετοί οργανισμοί υγείας έχουν εκδώσει οδηγίες στους ιατρούς αναφορικά με τη χρήση της ορμονικής θεραπείας στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Γενικότερα, αυτές οι οδηγίες συστήνουν ότι οι ορμόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης και για τη μικρότερη χρονική περίοδο που μπορούν να εξασφαλίσουν παρατεταμένη ανακούφιση από αυτά. Όπως υποστηρίζεται, οι ορμόνες θα πρέπει να χορηγούνται στην οστεοπόρωση μόνο όταν όλες οι υπόλοιπες θεραπείες έχουν ληφθεί υπόψη και όταν όλοι οι κίνδυνοι και τα οφέλη έχουν προσεκτικά εξηγηθεί στην ασθενή. Επιπλέον, για τις ορμόνες υπάρχουν σημαντικά και αξιόπιστα δεδομένα, περισσότερο από ότι για οποιοδήποτε άλλο σκεύασμα, σχετικά με την επίδραση στα κατάγματα σε μη-οστεοπορωτικό πληθυσμό ασθενών.

Σε πληθυσμό που βρίσκεται σε πρόιμη μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση, και ειδικά μετά από υστερεκτομή, όταν δηλαδή τα οιστρογόνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία, η σχέση κινδύνου-ωφέλειας αναφορικά με τη χρήση των ορμονών είναι πολύ πιθανό να διαφέρει αρκετά από εκείνη που διαπιστώθηκε στον ολικό πληθυσμό της WHI. Λεπτομερείς αναλύσεις της WHI μπορούν να πληροφορήσουν του κλινικούς ιατρούς για τέτοιες διαφοροποιήσεις, καθώς είναι πράγματι δυνατό να υπάρχουν πληθυσμοί για τους οποίους οι ορμόνες να συνιστώνται ακόμη και σαν πρώτη γραμμής θεραπεία. Επίσης, η σχέση κινδύνου-ωφέλειας θα μπορούσε να είναι πολύ διαφορετική για άλλου τύπου οιστρογόνα, διαφορετικά από τα συζευγμένα οιστρογόνα (CEE) και μεθοπρογεστερόνη (MPA), ακόμη και για τις χαμηλότερες δόσεις που ασκούν ωφέλιμες επιδράσεις στην οστική ανακατασκευή. Είναι σαφές ότι αυτά τα θέματα απαιτούν περισσότερη διερεύνηση και επεξεργασία. Όπως κάθε καλή μελέτη, η WHI έχει προκαλέσει περισσότερα ερωτήματα από τις απαντήσεις που δίνει. Δυστυχώς, για τους ιατρούς και τις ασθενείς τους, για αυτά τα ερωτήματα θα είναι δύσκολο να διενεργηθούν κατάλληλες κλινικές μελέτες που να οδηγήσουν σε άμεσες απαντήσεις(187).

### ***Εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) και οστεοπόρωση***

Η δράση τους να μπορούν να αλληλεπιδρούν με τους οιστρογονικούς υποδοχείς και να προκαλέσουν δράσεις παρόμοιες με τα οιστρογόνα, τουλάχιστον σε μερικούς ιστούς, είναι αρκετά ελκυστική. Μέχρι σήμερα, μόνο ένα από αυτά τα μόρια, η ραλοξιφαίνη, έχει κυκλοφορήσει, ενώ αρκετά έχουν απορριφθεί μετά από κλινικές δοκιμές. Στην παρούσα φάση, δύο νέοι SERMs (οι bazodoxifene και lasofoxifene) ολοκληρώνουν τις μελέτες φάσεως III και είναι πιθανό να εξασφαλίσουν έγκριση από την Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων Αμερικής (FDA) σύντομα.

Το φάσμα δράσεων αυτών των ουσιών ποικίλει από ένωση σε ένωση. Σε γενικές γραμμές, όλα δρουν σαν ανταγωνιστές οιστρογόνων στον εγκέφαλο και στο μαστό και σαν αγωνιστές στα οστά. Οι επιδράσεις στη μήτρα μπορεί να είναι ανταγωνιστικές παρουσία οιστρογόνων (bazodoxifene) ή ουδέτερες και αδιάφορες επί απουσίας οιστρογόνων (ραλοξιφαίνη).

Οι δράσεις στις οστικές αλλαγές και στη BMD φαίνεται γενικά να είναι σχετικά ασθενέστερες από εκείνες που επιτυγχάνονται με τις πλήρεις δόσεις οιστρογόνων ή διφωσφονικών. Η ραλοξιφαίνη μειώνει την εμφάνιση σπονδυλικών καταγμάτων, αλλά δεν έχει φανεί αποτελεσματική έναντι των μη-σπονδυλικών καταγμάτων. Επειδή η ραλοξιφαίνη μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, γενικά περιορίζεται η χρήση της σε ασυμπτωματικές γυναίκες. Η πρόσφατη έγκριση για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού φαίνεται να αυξάνει τη χρήση της, ειδικά μεταξύ των γυναικών 50 έως 60 ετών. Θεωρείται ότι η ραλοξιφαίνη δρα στο σκελετό μέσω του οιστρογονικού υποδοχέα ERα και επηρεάζει τα ίδια μεταυποδοχρικά μονοπάτια με τα οιστρογόνα. Παρόλα αυτά, οι σχετικά ηπιότερες επιδράσεις της στις οστικές αλλαγές και στη BMD δείχνουν ότι είναι πιθανό να υπάρχουν κάποιες διαφοροποιήσεις από άλλα φάρμακα. Εάν άλλα SERMs έχουν παρόμοιες δράσεις στα οστά με τη ραλοξιφαίνη ή διαφορετικές, που να προσομοιάζουν περισσότερο με αυτές των οιστρογόνων, δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί πλήρως. Η ραλοξιφαίνη συνταγογραφείται σε μορφή δισκίου σε δόση 60mg/ημ. Από απόψεως ανεπιθύμητων ενεργειών, εκτός του ότι μπορεί να προκαλέσει εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα σε μερικές γυναίκες, τονίζεται ακόμη ότι σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου, όπως και τα οιστρογόνα(188).

### **2γ.5. Ρανελικό Στρόντιο και Οστεοπόρωση**

Το στρόντιο είναι ένα αλκαλικό δισθενές κατιόν, το οποίο παρουσιάζεται στο ανθρώπινο σώμα σε ποσοστό 0.00044% του σωματικού βάρους. Έχει ατομικό βάρος 87,6, το οποίο είναι διπλάσιο του βάρους του ασβεστίου(189). Μια φυσιολογική δίαιτα περιέχει 2 με 4 μg στροντίου την ημέρα, ποσότητα που λαμβάνεται από λαχανικά και δημητριακά. Το στρόντιο ανταγωνίζεται το ασβέστιο στην εντερική απορρόφηση, η οποία φτάνει το 20% της πρόσληψης, με αναλογία στροντίου/ασβεστίου για την εντερική απορρόφηση περίπου 0,6-0,7(190). Το στρόντιο αποβάλλεται μέσω των νεφρών και του γαστρεντερικού σωλήνα. Αν και το στρόντιο με το ασβέστιο μοιράζονται κοινό σύστημα μεταφοράς στο νεφρικό σωληνάριο, φαίνεται ότι η κάθαρση του στροντίου είναι μεγαλύτερη από του ασβεστίου. Στα οστά το στρόντιο απορροφάται κυρίως στην κρυσταλλική επιφάνεια αντικαθιστώντας σε ποσότητα μικρότερη του ενός ατόμου στροντίου για κάθε άτομο ασβεστίου στον κρύσταλλο του υδροξυαπατίτη(191), χωρίς να επηρεάζει την δικτυωτή δομή. Το στρόντιο ανευρίσκεται πρωτίστως στο πρόσφατα εναποτιθέμενο οστό. Με την διακοπή της θεραπείας, πάνω από το 50% του στροντίου εξαφανίζεται μέσα σε δέκα εβδομάδες(191). Το ρανελικό στρόντιο {5[δι(καρβοξυμεθυλ)αμινο]-2-καρβοξυ-4-κυανο-3-θειοφенаκετικό οξύ του διστρόντιου άλατος}, το οποίο έχει εγκριθεί στην Ευρώπη και σε πολλές χώρες παγκοσμίως, είναι κατασκευασμένο από ένα οργανικό ανιόν (ρανελικό) και 2 σταθερά κατιόντα του στροντίου. Λιγότερο από 3% του ρανελικού απορροφάται στο έντερο. Το ρανελικό δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς. Η θεραπευτική δόση των 2g/d στροντίου παρέχει 8mmol στροντίου.

Το ρανελικό στρόντιο συμπεριλήφθηκε σε δυο μελέτες φάσης III. Η μελέτη για την θεραπευτική παρέμβαση στην οστεοπόρωση της σπονδυλικής στήλης (SOTI) στόχευε στην εκτίμηση του κινδύνου για σπονδυλικό κάταγμα μετά την χορήγηση 2g ρανελικού στροντίου, ενώ η μελέτη θεραπείας της περιφερικής οστεοπόρωσης (TROPOS) στο αποτέλεσμα της χρήσης του ρανελικού στροντίου στα μη σπονδυλικά κατάγματα. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται στις παραπάνω μελέτες, είχαν συμπεριληφθεί σε μελέτη run in, The Fracture International Run-in Strontium

Ranelate Trials (FIRST), που στόχευε στην ομαλοποίηση των τιμών του ασβεστίου και της βιταμίνης D. Οι ασθενείς λάμβαναν υποκατάστατο βιταμίνης D και ασβεστίου κατά την διάρκεια των μελετών, το οποίο κυμαινόταν από 500 έως 1000mg ασβεστίου και από 400 έως 800 IU βιταμίνης D<sub>3</sub>.

Στην μελέτη SOTI, η θεραπεία με ρανελικό στρόντιο για 3 χρόνια συσχετίστηκε με 41% μείωση του σχετικού κινδύνου για νέο σπονδυλικό κάταγμα, εκτιμώμενος με ημιποσοτική ανάλυση. Ο σχετικός κίνδυνος για νέο σπονδυλικό κάταγμα ήταν ήδη σημαντικά μειωμένος στην ομάδα του ρανελικού στρόντιου κατά 49% στο τέλος του πρώτου έτους θεραπείας.

Στην μελέτη TROPOS, η οποία σχεδιάστηκε για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του ρανελικού στρόντιου στην πρόληψη των μη σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, οι περιπατητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν επιλέξιμες αν είχαν οστική πυκνότητα (BMD) που να αντιστοιχεί σε T-SCORE < -2,5 και είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 74 ή ήταν ανάμεσα στα 70 με 74 έτη και είχαν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου. Υπήρξε μια συσχέτιση της μείωσης του σχετικού κινδύνου στα μη σπονδυλικά κατάγματα της τάξεως του 16% στα τρία χρόνια παρακολούθησης ( $p=0,031$ ). Σε μια υψηλού κινδύνου υποκατηγορία καταγμάτων (γυναίκες μεγαλύτερες των 74 ετών με οστική πυκνότητα αυχένα μηριαίου T-score < -2,4SD, χρησιμοποιώντας την τρίτη εθνική έρευνα υγείας και διατροφής [NHANES III] ως εύρος αναφοράς, η θεραπεία συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου των καταγμάτων του ισχίου της τάξης του 36% ( $p=0,046$ ). Σε ετήσιες ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης βρέθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου για νέα σπονδυλικά κατάγματα σε ποσοστό πάνω του 39% στα 3 χρόνια στην ομάδα του ρανελικού στρόντιου ( $p=0,001$ ) και σε ποσοστό της τάξης του 45% ( $p=0,001$ ) στην πρώτη χρονιά της θεραπείας, αποτέλεσμα που συνάδει με τις δυο έρευνες. Το 66,4% των 3640 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα δεν είχε επικρατές σπονδυλικό κάταγμα. Ο κίνδυνος πρώτου σπονδυλικού κατάγατος μειώθηκε κατά 45% ( $p<0,001$ ). Στην υποκατηγορία των ασθενών με ένα τουλάχιστον επικρατές κάταγμα ( $n=1224$ ), ο κίνδυνος για πρώτο σπονδυλικό κάταγμα μειώθηκε κατά 32% ( $p<0,001$ ). Σε μια επέκταση της φάσης III των μελετών έως και 5 χρόνια, παρατηρήθηκε διατήρηση της αντικαταγματικής δράσης με μείωση της τάξης του 24% στα σπονδυλικά και 15% στα μη σπονδυλικά κατάγματα μετά από 5 χρόνια μελέτης ελέγχου με εικονικό φάρμακο(192,193).

Δεδομένα από τις μελέτες SOTI και TROPOS συγκεντρώθηκαν για να δοθούν απαντήσεις σε προκαθορισμένα ερευνητικά ερωτήματα. Η αποτελεσματικότητα του ρανελικού στρόντιου στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 80 ετών) εκφράζεται σε σημαντική μείωση (-32% και -31%) στα σπονδυλικά κατάγματα και στα μη σπονδυλικά(-31% και -26%) στα 3(194) και στα 5 χρόνια αντίστοιχα. Μεταξύ των 50 και 65 ετών ( $n=353$ ), το ρανελικό στρόντιο μείωσε τον κίνδυνο του σπονδυλικού κατάγατος κατά 47% ( $p=0,039$ )(195). Η αντικαταγματική αποτελεσματικότητα του ρανελικού στρόντιου ήταν εμφανής παρά την σοβαρότητα της οστεοπόρωσης(σημείο αναφοράς οστικής πυκνότητας, αριθμός επικρατούντων καταγμάτων,το οικογενειακό ιστορικό, ο δείκτης μάζας σώματος)(196) ή το επίπεδο της οστικής ανακατασκευής.

### 2γ.6. Θεραπευτική χρήση της Παραθορμόνης (PTH) στην οστεοπόρωση

Ως αποτέλεσμα του μοναδικού μηχανισμού δράσης της, η παραθορμόνη (PTH), η μόνη εγκεκριμένη αναβολική θεραπεία για το οστό, οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση της οστικής μάζας (κυρίως στη σπονδυλική στήλη) σε σχέση με την αντίστοιχη που παρατηρείται με την καταβολική θεραπεία. Η θεραπεία με PTH αρχικά διεγείρει τον οστικό σχηματισμό και ακολούθως διεγείρει τόσο την οστική απορρόφηση όσο και τον οστικό σχηματισμό, ενώ η ισορροπία βαίνει προς όφελος του σχηματισμού ακόμη και στην τελική φάση της δράσης της PTH(197,198,199). Η ανάπτυξη νέου οστού με την PTH επιτρέπει την αποκατάσταση της οστικής αρχιτεκτονικής, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης συνδετικότητας του σπογγώδους οστού και της ενισχυμένης πυκνότητας του φλοιώδους οστού(200,201). Ο οστικός σχηματισμός ενδεχομένως επάγεται στην εξωτερική περιοστική επιφάνεια(202,203,204) και πιθανότατα επηρεάζει το μέγεθος και τη γεωμετρία του οστού με επιπρόσθετα οφέλη στην οστική δύναμη(202,203,204,205,206,207,208).

Καλοί υποψήφιοι για λήψη PTH είναι γυναίκες και άνδρες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να υποστούν οστεοπορωτικά κατάγματα στο μέλλον συμπεριλαμβανομένων εκείνων με σπονδυλικά συμπιεστικά κατάγματα (κλινικά ή ακτινογραφικά), άλλων καταγμάτων που σχετίζονται με οστεοπόρωση (BMD ενδεικτική οστεοπόρωσης) ή πολύ χαμηλής BMD ακόμη και απουσία κατάγματος (T-score <-3). Η PTH θα πρέπει να συνιστάται σε άτομα που ήταν σε προηγούμενη θεραπεία με αντικαταβολικούς παράγοντες και δεν είχαν μία μη επιθυμητή ανταπόκριση στη θεραπεία η οποία ορίζεται ως η εμφάνιση καταγμάτων ή η ενεργός οστική απώλεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή έχουν εμμένουσα οστεοπόρωση παρά τη θεραπεία. Ασθενείς οι οποίοι μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για οστεοσάρκωμα όπως εκείνοι με ιστορικό νόσου Paget, ακτινοβόλησης του σκελετού, ανεξήγητης αύξησης της αλκαλικής φωσφατάσης καθώς και ενήλικες με ανοιχτές επιφύσεις και παιδιά δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με PTH. Επιπρόσθετα, άτομα με μεταστατικό καρκίνο στα οστά και υπερασβεστιαμία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν PTH. Η θεραπεία με PTH ενδείκνυται για 18 με 24 μήνες.

### 2γ.7. Καλσιτονίνη και Οστεοπόρωση

Η καλσιτονίνη (CT) είναι ένα πεπτίδιο 32 αμινοξέων που εκκρίνεται από τα C-κύτταρα του θυρεοειδούς αδένος ως απάντηση της αύξησης του ασβεστίου ορού. Η CT αλληλεπιδρά με έναν ειδικό, συζευγμένο με G-πρωτεΐνη, υποδοχέα που εκφράζεται στην επιφάνεια των οστεοκλαστών στα τελικά στάδια της διαφοροποίησής τους. Αυτή η αλληλεπίδραση ακολουθείται από ομαλοποίηση της πτυχωτής τους επιφάνειας και απόσυρση από τα σημεία ενεργούς οστικής απορρόφησης προκαλώντας έτσι καταστολή της οστικής απορρόφησης. In vitro, η συνεχής έκθεση στην CT σχετίζεται με απώλεια της ανασταλτικής της δράσης πάνω στους οστεοκλάστες, η ονομαζόμενη "διαφυγή", αλλά η φαρμακολογική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης είναι αβέβαιη(209,210). Η CT έχει επίσης υποδοχείς στο νεφρικό σωληνάριο όπου προκαλεί νατριούρηση μέσω μιας δράσης στην  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  αντλία, γεγονός το οποίο προκαλεί αύξηση στην έκκριση του ασβεστίου(211).

Ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος της CT στην ομοιοστασία του ασβεστίου και του σκελετικού μεταβολισμού στους ανθρώπους δεν είναι γνωστός, καθώς σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ολική θυρεοειδεκτομή και είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της ορμόνης στον ορό δεν αναφέρθηκαν ποτέ ειδικά συμπτώματα.

Η CT, ως θεραπευτικός παράγων, εισήχθη για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1970 για τη θεραπεία της νόσου Paget των οστών και ειδικότερα για τις υπερασβεστιαϊκές καταστάσεις. Καταχωρήθηκε για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης στη δεκαετία του 1980 όταν η συνθετική ορμόνη, φτηνότερη και καθαρότερη από την εκχυλισμένη μορφή, έγινε διαθέσιμη. Παρ' όλο που η ανθρώπινη και η CT από χέλι είχαν επίσης εξελιχθεί και εμπορευματοποιηθεί, η CT σολομού ήταν μακράν η πιο διεξοδικά μελετημένη λόγω της μεγαλύτερης της δραστηριότητας.

Παρά τις ελάχιστες αλλαγές στη BMD της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ), η μελέτη PROOF έδειξε αποτελεσματικότητα της ρινικής CT στα σπονδυλικά κατάγματα μετά από 5-ετή θεραπεία. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) ανάπτυξης ενός νέου σπονδυλικού κατάγματος στην ομάδα των 200 IU συγκριτικά με το placebo ήταν 0,67 (95% CI, 0,47 - 0,97). Εντούτοις η μείωση του σχετικού κινδύνου δεν ήταν σημαντική για τις ομάδες των 100 και 400 IU. Το ποσοστό αυτών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη ήταν μάλλον πτωχό, κυμαινόμενο από 32% έως 41%. Αυτό δικαιολόγησε μια posthoc ανάλυση μεταξύ των συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν τα πρώτα 3 έτη θεραπείας. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στην κύρια ανάλυση, με μια παρόμοια σημαντική μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος στην ομάδα των 200 IU.

### **3. ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ, ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ, ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΔΟΝΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ**

#### **3α. Εμφυτεύματα**

Τα οδοντικά εμφυτεύματα θεωρούνται αποτελεσματική και αξιόπιστη θεραπευτική μέθοδος για τη λειτουργική και αισθητική αποκατάσταση των ασθενών(212) Η κλινική επιτυχία των οδοντικών εμφυτευμάτων βασίζεται στην αρχή της οστεοενσωμάτωσης, η οποία ορίζεται ως η αγκύρωση της επιφάνειας του εμφυτεύματος στο περιβάλλον οστό(213,214).

Λόγω της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης των ανθρώπων και επειδή η νωδότητα επηρεάζει κυρίως τον πληθυσμό άνω των 50 ετών, υπάρχει αυξανόμενη ανάγκη για θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με οδοντικά εμφυτεύματα. Δεδομένου ότι ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης είναι επίσης υψηλότερος σε αυτόν τον πληθυσμό, είναι θεμελιώδης η καλύτερη κατανόηση των επιπτώσεων της συστηματικής οστεοπόρωσης στη διαδικασία επούλωσης γύρω από τα οδοντικά εμφυτεύματα και ο προσδιορισμός της ποσότητας και της ποιότητας του οστού που τις περιβάλλει. Οι αλλαγές στον μεταβολισμό των οστών που συμβαίνουν στην περιοχή των γνάθων φαίνεται να είναι οι ίδιες με εκείνες που παρατηρούνται στα μακρά οστά(215). Η επίδραση της μείωσης της οστικής πυκνότητας στην επούλωση των οδοντικών εμφυτευμάτων έχει ελεγχθεί ελάχιστα(216) και μέχρι στιγμής δεν είναι γνωστό εάν η οστική πυκνότητα και η ποιότητα επηρεάζουν την ευνοϊκή πρόγνωση των οδοντικών εμφυτευμάτων. Ο Jaffin και ο Berman(217) ανέφεραν υψηλότερο ποσοστό αποτυχίας για εμφυτεύματα τοποθετημένα σε οστά με χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) και αύξηση του χρόνου οστεοενσωμάτωσης, ενώ ο Mori et al.(218) ανεπαρκή σχηματισμό οστού δίπλα στο εμφύτευμα. Η ομάδα του Von Worwen N(219) κατέδειξε ότι η BMD είναι σημαντικά χαμηλότερη στην στοματική κοιλότητα των ασθενών με συστηματική οστεοπόρωση σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Αντίθετα, οι Wakley και η ομάδα του(220) πιστεύουν ότι η ύπαρξη οστεοπόρωσης στον σκελετό δεν υποδεικνύει την παρουσία της νόσου στην περιοχή της άνω ή της κάτω γνάθου και εάν η νόσος είναι παρούσα, δεν προβλέπει δυσμενή έκβαση των οδοντικών εμφυτευμάτων(221,222).

Τα οδοντικά εμφυτεύματα είναι σύγχρονα υποκατάστατα σταθερών και αφαιρούμενων οδοντικών προσθέσεων που μπορούν να οστεοενσωματωθούν και να παραμείνουν λειτουργικά σταθερά για μεγάλα χρονικά διαστήματα(223). Ωστόσο, οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (όπως αυτοί με κακώς ελεγχόμενο διαβήτη, σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας και οστεοπόρωση) είναι πιο επιρρεπείς σε αποτυχία εμφυτεύματος σε σύγκριση με τα υγιή άτομα(224). Αυτό μπορεί ενδεχομένως να συσχετιστεί με εξασθένιση στην επούλωση των οστών μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος σε αυτούς τους ασθενείς(224). Επιπλέον, μια μειωμένη BMD μειώνει την επαφή του οστού με το εμφύτευμα (BIC) και την δύναμη διάτμησης του οστού-εμφυτεύματος, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αποτυχίας εμφυτεύματος(225). Δεδομένου ότι η θεραπεία με διφοσφονικά (BP) βελτιώνει τη BMD σε ασθενείς με οστεοπόρωση(226), είναι δελεαστικό να υποθέτουμε ότι η BIC και ο όγκος των οστών (BV) είναι σημαντικά υψηλότεροι γύρω από τα εμφυτεύματα που τοποθετούνται σε ασθενείς με οστεοπόρωση υπό συστηματική θεραπεία με BP σε σύγκριση με τους οστεοπορωτικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν διφοσφονικά.

Σε υγιή άτομα, τα οδοντικά εμφυτεύματα έχουν εξελιχθεί για να είναι μια κοινή θεραπεία για την επίλυση προβλημάτων που σχετίζονται με τη σταθερότητα και τη διατήρηση των οδοντοστοιχιών καθώς και για την αντικατάσταση των αποτυχημένων δοντιών. Παρόλο που τα οδοντικά εμφυτεύματα εφαρμόζονται σε ιατρικά συμβατούς ασθενείς, συχνά δεν είναι γνωστό αν αυτή η θεραπεία είναι επίσης εφικτή σε αυτούς τους ασθενείς, εάν αυξάνεται ο κίνδυνος αποτυχίας των εμφυτευμάτων και η ανάπτυξη περιεμφυτευματίτιδας και ποια συγκεκριμένα προληπτικά μέτρα, εάν υπάρχουν, πρέπει να λαμβάνονται κατά την εφαρμογή οδοντικών εμφυτευμάτων σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία με οδοντικά εμφυτεύματα συνοδεύεται από σημαντικά λειτουργικά οφέλη και βελτιωμένη ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με το στόμα. Η θεραπεία οδοντικών εμφυτευμάτων είναι μια εφικτή θεραπεία σε σχεδόν κάθε ιατρικά συμβατό ασθενή όταν λαμβάνονται τα απαιτούμενα προληπτικά μέτρα και η παρακολούθηση και φροντίδα τους είναι σε υψηλό επίπεδο(227). Η 10ετής επιβίωση των εμφυτευμάτων σε υγιή άτομα είναι πολύ υψηλή(227). Τα περισσότερα εμφυτεύματα χάνονται είτε νωρίς μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος που σχετίζεται με την αποτυχία της οστεοενσωμάτωσης ή μακροπρόθεσμα, λόγω της περιεμφυτευματίτιδας. Η θεραπεία με εμφυτεύματα σε ιατρικά μη υγιείς-ασθενείς συνοδεύεται και από υψηλότερη απώλεια εμφυτεύματος ή χειρότερη περιεμφυτευματική υγεία, υπάρχει κίνδυνος υποτροπής της περιεμφυτευματικής νόσου ή ανάπτυξης οστεονέκρωσης. Οι ιδιαίτερες ανοσολογικές διαταραχές και η θεραπεία τους, οι παρενέργειες της ογκολογικής θεραπείας και η χρήση ορισμένων φαρμάκων θεωρήθηκε ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την επιτυχή θεραπεία εμφυτευμάτων(228,229). Συγκεκριμένα, μία μελέτη των Diz και της ομάδας του(230) σχετικά με την επιβίωση και τον κίνδυνο που συνοδεύει την τοποθέτηση εμφυτεύματος σε ιατρικά μη ρυθμισμένους ασθενείς, αναφέρει σαφώς τον κίνδυνο που συνοδεύει αυτές τις θεραπείες. Τέτοιες πληροφορίες είναι απαραίτητες για τους οδοντιάτρους που προτείνουν τις επιεμφυτευματικές προσθετικές εργασίες καθώς και για τους ιατρούς που ερωτώνται από τους ασθενείς τους εάν η θεραπεία με οδοντικά εμφυτεύματα είναι μια σωστή επιλογή. Σήμερα, μεταξύ άλλων, η θεραπεία εμφυτευμάτων χρειάζεται λιγότερο επεμβατική χειρουργική διαδικασία και έτσι αυτή η θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί με μικρότερο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών.

Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν δείξει ότι η θεραπεία με εμφυτεύματα σε πολλές ασθένειες είναι εφικτή είτε με είτε χωρίς συγκεκριμένες προφυλάξεις(231). Όπως ήδη αναφέρθηκε από τους Diz et al.(230), υπάρχουν πολύ λίγες απόλυτες αντενδείξεις για την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων, αλλά ορισμένες ιατρικές καταστάσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας ή να αυξήσουν τον κίνδυνο για περιστασιακά προβλήματα. Μέχρι σήμερα, εξακολουθούν να υπάρχουν λίγα ή καθόλου στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να αντικρούουν αυτές τις αντενδείξεις. Ωστόσο, η γενική αίσθηση είναι ότι σε ιατρικά ρυθμισμένους ασθενείς, η θεραπεία με εμφυτεύματα είναι χρήσιμη και συνοδεύεται από καθόλου, χαμηλό ή αποδεκτό κίνδυνο για την υγεία, ιδιαίτερα όσον αφορά στο μεγάλο όφελος από τη βελτίωση της στοματικής λειτουργίας και την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την στοματική υγεία(232). Παρόλα αυτά, παρά την γενικά θετική αίσθηση ότι οι προσθετικές επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις είναι εφικτές σε ιατρικά ρυθμισμένους ασθενείς, υπάρχουν κάποιες ιατρικά ειδικές συνθήκες που πρέπει να γίνονται σεβαστές καθώς η τοποθέτηση του εμφυτεύματος είναι μια εκλεκτική διαδικασία. Η θεραπεία με οδοντικά εμφυτεύματα μπορεί πάντοτε να αναβάλλεται έως ότου ο ασθενής βρísκεται σε πιο σταθερή κατάσταση ή αφού η κατάστασή του



έχει ελεγχθεί (π.χ. σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές) ή θα πρέπει να εφαρμόζεται κατά προτίμηση νωρίς στη διαδικασία θεραπείας(8).

Υπάρχει μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών που δεν πληροί τις προϋποθέσεις για θεραπεία εμφυτεύματος και συνεπώς δεν μπορεί να επωφεληθεί από την προσδοκώμενη ποιότητα ζωής που συνδέεται με ακίνητες ή κινητές επιφυτευματικές αποκαταστάσεις(233). Τα οστεοενσωματωμένα οδοντικά εμφυτεύματα αντιπροσωπεύουν μια εξαιρετικά προβλέψιμη και ευρέως διαδεδομένη θεραπεία για την αποκατάσταση της ελλιπούς οδοντοστοιχίας(234). Τα αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας των οδοντικών εμφυτευμάτων είναι υψηλά. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη διαχρονικών δεδομένων με παρακολούθηση τουλάχιστον 5 ετών(235). Έχει προταθεί ότι αρκετοί παράγοντες κινδύνου μπορεί να επηρεάσουν τη μακροπρόθεσμη επιβίωση εμφυτεύματος, συμπεριλαμβανομένης της θέσης του στη γνάθο (πρόσθια έναντι οπίσθιας περιοχής και άνω γνάθου έναντι της κάτω γνάθου)(236), των διαστάσεων του εμφυτεύματος(237) (μήκος, διάμετρος και σχεδιασμός εμφυτεύματος), την ταυτόχρονη ή σταδιακή οστική ανάπλαση(238), την τοπική οστική πυκνότητα στη θέση εμφύτευσης(239) και τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή όπως η ηλικία, το κάπνισμα, το ιστορικό περιοδοντικής νόσου, ο σακχαρώδης διαβήτης και η οστεοπόρωση(240). Προϋπόθεση για προβλέψιμη οστεοενσωμάτωση εμφυτεύματος είναι μια επαρκής ποσότητα οστικού όγκου και ικανοποιητική ποιότητα του οστού στη θέση του δέκτη εμφυτεύματος, και οι δύο από τις οποίες συχνά υποχωρούν όταν χάνονται τα δόντια λόγω χρόνιας φλεγμονής ή και τραύματος. Η τοποθέτηση του εμφυτεύματος στην διαθέσιμη φατνιακή ακρολοφία εξαρτάται από αρκετό οστό για να στηρίξει ένα εξάρτημα μήκους τουλάχιστον 8-10 mm και διάμετρο 3-4 mm. Η ενίσχυση των οστών με χρήση αυτόλογων μοσχευμάτων και/ή υποκατάστατων υλικών οστών χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανεπαρκούς όγκου οστού καθώς και για την ευνοϊκή τρισδιάστατη τοποθέτηση του εμφυτεύματος(233).

Η οστεοενσωμάτωση, η οποία ορίστηκε από τον Branemark το 1985 ως "η άμεση δομική και λειτουργική σύνδεση μεταξύ οστών και της επιφάνειας ενός εμφυτεύματος", είναι απαραίτητη για τη μακροπρόθεσμη επιβίωση των εμφυτευμάτων(241). Οι πρόοδοι στο σχεδιασμό και την επιφάνεια του εμφυτεύματος συνεχίζουν να ευνοούν τη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης. Παρά τα υψηλά ποσοστά επιτυχίας και επιβίωσης των οδοντικών εμφυτευμάτων, μπορεί να προκύψουν αποτυχίες. Η επιτυχία ορίστηκε ως "η απουσία επαναλαμβανόμενης φλεγμονής με απουσία επίμονων υποκειμενικών παραπόνων, όπως πόνος, αίσθηση ξένου σώματος ή/και όχι καλή αίσθηση, απουσία συνέχειας γύρω από το εμφύτευμα στις ακτινογραφίες και η απουσία οιασδήποτε ανιχνεύσιμης κινητικότητας εμφυτεύματος", ενώ η επιβίωση ορίζεται με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια χωρίς φλεγμονή γύρω από τα εμφυτεύματα(242), επειδή τέτοια εμφυτεύματα θα μπορούσαν να επιβιώσουν με τη βοήθεια διαφόρων θεραπευτικών επιλογών(242). Οι Misch et al.(243) περιγράφουν την επιβίωση των εμφυτευμάτων σε 2 κατηγορίες: ικανοποιητική επιβίωση, η οποία περιγράφει ένα εμφύτευμα όχι ιδανικό, αλλά δεν απαιτεί θεραπεία και συμβιβασμένη επιβίωση, το οποίο περιγράφει ένα εμφύτευμα όχι ιδανικό που απαιτεί κλινική θεραπεία για την πρόληψη αποτυχίας του εμφυτεύματος. Τα κριτήρια επιτυχίας των οστεοενσωματωμένων εμφυτευμάτων έχουν καθιερωθεί από πολλές ομάδες μελέτης από το 1975(244). Οι κατευθυντήριες γραμμές που εγκρίθηκαν κατά το πρώτο Ευρωπαϊκό Συμπόσιο Περιοδοντολογίας το 1993 θεωρήθηκαν ως σημείο αναφοράς για την επιτυχία των εμφυτευμάτων και παραμένουν σε ευρεία χρήση στην εμφυτευματολογία(245). Οι βλάβες μπορεί να

είναι βιολογικές, μηχανικές ή ιατρογενείς ή λόγω ανεπαρκούς προσαρμογής των ασθενών(241). Οι βιολογικές βλάβες εμφυτευμάτων ταξινομούνται ως πρώιμες (ή πρωτογενείς) και καθυστερημένες (ή δευτερογενείς). Εάν η αστοχία συμβαίνει πριν ή κατά τη στιγμή της σύνδεσης με το στήριγμα, θεωρείται πρόωρη αποτυχία(246) αν προκύψει μετά από φλεγμονή, είναι μεθύτερη αποτυχία. Οι πρώιμες αποτυχίες οφείλονται στην έλλειψη επούλωσης των οστών, όπου δεν επιτυγχάνεται στενή επαφή με το εμφύτευμα. Αντ'αυτού, σχηματίζεται ινώδης ουλικός ιστός μεταξύ του εμφυτεύματος και του οστού, προκαλώντας την απώλεια της οστεοενσωμάτωσης του εμφυτεύματος(246). Οι λόγοι για πρώιμες αποτυχίες αποδίδονται σε εκτεταμένο χειρουργικό τραύμα, μειωμένη επούλωση, βακτηριακή μόλυνση και πρόωρη υπερφόρτιση(247). Οι καθυστερημένες αποτυχίες του εμφυτεύματος σχετίζονται με περιμεμφυτευματίτιδα και πρόωρη φόρτιση(248) Με τον τρόπο αυτό, η πρώιμη αποτυχία εμφύτευσης μπορεί να περιγραφεί ως η αποτυχία επίτευξης της οστεοενσωμάτωσης, ενώ η καθυστερημένη αποτυχία είναι η αποτυχία διατήρησης της οστεοενσωμάτωσης(247).

Η εμμηνόπαυση σχετίζεται επίσης με σημαντικές ανεπιθύμητες αλλαγές στο στοματοπροσωπικό σύμπλεγμα. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν μειωμένη ακούσια και εκούσια ροή σάλιου από τον υπογνάθιο και τον υπογλώσσιο σιελογόνο αδένα σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ένα εύρημα που δεν σχετίζεται με οποιοδήποτε αποτέλεσμα φαρμάκου(249). Η μείωση του σάλιου έχει εμπλακεί ως αιτία της αυξημένης οδοντικής τερηδόνας και μπορεί να είναι υπεύθυνη για τον αυξημένο επιπολασμό της στοματικής δυσαισθησίας και των αλλοιώσεων της γεύσης(250). Ορισμένες γυναίκες αναπτύσσουν ταυτόχρονη γεροντική ατροφική ουλίτιδα, στην οποία αναπτύσσεται μια ανώμαλη ωχρότητα των ούλων. Άλλοι άνθρωποι αναπτύσσουν μια κατάσταση γνωστή ως εμμηνόπαυσιακή στοματίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από ούλα που είναι ξηρά και λεία, αιμορραγούν εύκολα και κυμαίνονται στο χρώμα από ασυνήθιστα ωχρά έως αρκετά ερυθματώδη. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και ταυτόχρονη περιοδοντίτιδα είναι επίσης πιθανό να εμφανίζουν υπερβολική οδοντική πλάκα, όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη αιμορραγία στην ανίχνευση, την απώλεια ύψους φατνιακού οστού και τη μείωση της BMD του υποκείμενου οστού(251). Επιπλέον, οι γυναίκες αυτές διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πρόωρης απώλειας οπίσθιων δοντιών ως αποτέλεσμα της απώλειας της BMD(252).

Χρησιμοποιώντας πειραματόζωα, ο Pan και οι συνεργάτες του(253) μελέτησαν τις επιδράσεις της εμμηνόπαυσης στη διατήρηση της οστεοενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων που τοποθετήθηκαν πριν την εμμηνόπαυση. Η μελέτη τους έδειξε ότι το δοκιδωτό οστό που περιβάλλει τα προηγούμενως τοποθετημένα οδοντικά εμφυτεύματα (χωρίς μασητικό φορτίο) υφίσταται ταχεία σύνθεση αφού απομακρυνθούν χειρουργικά οι ωοθήκες ενός ζώου. Η επακόλουθη ανεπάρκεια οιστρογόνου προκάλεσε μείωση του όγκου του δοκιδωτού οστού γύρω από τα εμφυτεύματα και μείωση της επαφής μεταξύ του εμφυτεύματος και του οστού. Ωστόσο, η έλλειψη οιστρογόνων προκάλεσε μόνο ελαφρά μείωση στην επαφή μεταξύ του φλοιώδους οστού και του εμφυτεύματος. Πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν πειραματόζωα έχουν εξετάσει τα αποτελέσματα της ανεπάρκειας του οιστρογόνου στην αρχική οστεοενσωμάτωση αυτών των οδοντικών εμφυτευμάτων(254). Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι όταν τοποθετούνται νέα εμφυτεύματα (χωρίς λειτουργική σύγκλιση) σε ζώα που έχουν προηγούμενως υποβληθεί σε ωθηκεκτομή, ο όγκος του δοκιδωτού οστού γύρω από το εμφύτευμα και η επαφή μεταξύ του εμφυτεύματος και του νέου δοκιδωτού οστού μειώνονται αισθητά σε σύγκριση με τα αποτελέσματα

σε μη ωοθηκεκτομηθέντα ζώα. Η έλλειψη οιστρογόνου, ωστόσο, δεν παρήγαγε καμία αλλαγή στον όγκο του φλοιού του οστού γύρω από το εμφύτευμα ή επηρέασε την επαφή του εμφυτεύματος με το φλοιώδες οστόν. Η κλινική σημασία αυτών των μελετών σε ζωικά μοντέλα υποστηρίζεται από μια έκθεση των August et al.(255), η οποία κατέδειξε ότι τα εμφυτεύματα που τοποθετήθηκαν στην άνω γνάθο (αλλά όχι στην κάτω γνάθο) των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) απέτυχαν να ενσωματωθούν (13,8%) σε σύγκριση με τα εμφυτεύματα που τοποθετούνται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (6,3%) και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν HRT (8,1%). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η έλλειψη οιστρογόνων και οι προκύπτουσες οστικές μεταβολές που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση μπορεί να είναι παράγοντες κινδύνου για αποτυχία εμφυτεύματος στην άνω γνάθο(256).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η HRT προάγει την στοματική υγεία αναστέλλοντας την φλεγμονή των ούλων, την περιοδοντίτιδα και την επακόλουθη απώλεια των δοντιών. Αυτό πιθανόν συμβαίνει επειδή η συμπλήρωση οιστρογόνων αναστέλλει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (ιντερλευκίνη-1 ή IL-1, παράγοντα νέκρωσης όγκου-α και IL-6) από μονοκύτταρα, φλεγμονή από T-κύτταρα και παραγωγή λευκοκυττάρων μυελού των οστών(257). Έτσι, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστεοπενία της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης είναι λιγότερο πιθανό να υποφέρουν από απώλεια δοντιών ή να χρειάζονται οδοντοστοιχίες εάν λαμβάνουν HRT(258). Ο Payne και οι συνάδελφοί του(259) και ο Jacobs και συνεργάτες(260) κατέδειξαν ότι η HRT μειώνει την έκταση της απώλειας του φατνιακού οστού της κάτω γνάθου, που σχετίζεται με την εμμηνόπαυση και, σε ορισμένες περιπτώσεις, προάγει την αύξηση της BMD που παραλληλίζεται με την δόση της ορμόνης. Η HRT είναι επίσης αποτελεσματική στη βελτίωση της στοματικής δυσαισθησίας ανεξάρτητα από το αν οι ιστοί εμφανίζονται ατροφικοί, φυσιολογικοί ή ερυθρηματώδεις(261). Υπάρχουν, εντούτοις, αντικρουόμενες ενδείξεις ως προς το ρόλο της HRT στην ανάπτυξη οδοντικής νόσου και συγκεκριμένα των κροταφογναθικών διαταραχών (TMD)(262). Μία μεγάλη μελέτη έδειξε ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν HRT ήταν 30% πιθανότερο να παραπεμφθούν για αξιολόγηση και θεραπεία των συμπτωμάτων TMD από ό, τι οι γυναίκες που δεν έλαβαν HRT. Επιπλέον, οι ερευνητές βρήκαν μια σχέση δόσης-απόκρισης, με ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες ετήσιες δόσεις HRT που έζησαν με συμπτώματα TMD σε μεγαλύτερο βαθμό από εκείνους που έλαβαν πιο μέτριες δόσεις(263).

Περισσότερο από το ένα τρίτο των γυναικών στην Αμερική είναι μετεμμηνοπαυσιακές και θα ζουν κατά μέσο όρο 25 με 30 ακόμη χρόνια. Ως εκ τούτου, οι οδοντίατροι που θεραπεύουν αυτόν τον μεγάλο αριθμό ασθενών πρέπει να προσέχουν τόσο τις συστηματικές όσο και τις οδοντικές ασθένειες που επικρατούν σε αυτή την ομάδα. Πρέπει λοιπόν να παραπέμπουν τις γυναίκες που δεν είναι υπό τη φροντίδα ενός γυναικολόγου σε μια αξιολόγηση για να καθορίσουν την καταλληλότητα της HRT τόσο για τα συστηματικά νοσήματα όσο και για τα οφέλη για την στοματική υγεία(256).

### **3β. Εμφυτεύματα και Οστεοπόρωση**

Η οστεοπόρωση φαίνεται να σχετίζεται με μείωση της BMD στη γνάθο. Οι συγγραφείς συμφωνούν ότι η συσχέτιση δεν είναι αρκετά σημαντική ώστε να χρησιμοποιηθεί για σωστές προβλέψεις στη γνάθο(264). Επιπλέον, η πλειονότητα

συναφών μελετών υποδεικνύει ότι η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση μπορεί να είναι σημαντική για την εξέλιξη της οστικής απώλειας στην περιοδοντίτιδα(265) με μείωση της ποσότητας οστού σε θέσεις εμφύτευσης. Τέλος, έχει βρεθεί συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με περιεμφυτευματίτιδα(266) και κατά συνέπεια τίθεται ζήτημα σχετικά με την περιεμφυτευματίτιδα σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Οι μετρήσεις της BMD σε διάφορες θέσεις έχουν δώσει αδιαμφισβήτητα αποτελέσματα(267) και ως εκ τούτου άτομα μπορεί να θεωρηθούν οστεοπορωτικά σε ένα συγκεκριμένο σημείο και όχι σε άλλο. Τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης καθορίστηκαν για την DEXA (διπλή απορρόφηση ακτίνων X) του αντιβραχίου, της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου και επιλέχθηκαν σε ένα επίπεδο που θα αναγνώριζε ως οστεοπορωτικό το 30% του πληθυσμού των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ο ορισμός δεν είχε αρχικά σκοπό να εφαρμοστεί σε άλλες ομάδες ασθενών ή σε μετρήσεις BMD που έγιναν με διαφορετικές μεθόδους και σε άλλες σκελετικές θέσεις(268,269). Οι ακτινογραφίες μπορούν επίσης να αποτελέσουν τη βάση για μετρήσεις όπως το πάχος του φλοιού των οστών, η ακτινογραφική πυκνομετρία ή η χρήση δεικτών που έχουν αναπτυχθεί για ερευνητικά πρωτόκολλα(270,271,272). Επιπλέον, οι ακτινογραφίες μπορούν να παράσχουν μετρήσεις της απώλειας των πορωδών οστών. Η ψηφιακή ακτινογραφία χρησιμοποιεί την ψηφιακή αναπαράσταση μιας ακτινογραφικής εικόνας για να εκτιμήσει τις αλλαγές στο ύψος και την πυκνότητα των οστών. Μία τροποποίηση της ποσοτικής ψηφιακής τεχνικής έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της πυκνότητας των οστών από τις οδοντικές ακτινογραφίες. Η οστική μάζα εκφράζεται σε  $\text{mg}/\text{mm}^2$  και οι βαθμολογίες T ή Z μπορούν να υπολογιστούν από γνωστά πρότυπα πληθυσμού(273,274). Άλλα χαρακτηριστικά εικόνας στις οδοντικές ακτινογραφίες μπορεί να σχετίζονται με την οστεοπενία. Οι Southard και Southard(275) ανέφεραν σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά εικόνας που προέρχονται από ακτινογραφίες φατνιακού οστού σε γυναίκες ηλικίας 70 ετών σε σύγκριση με 20χρονες γυναίκες. Οι Jonasson et al.(276) αξιολόγησαν την πυκνότητα του φατνιακού οστού όπως φαίνεται σε ενδοστοματικές ακτινογραφίες. Η πυκνή δομή έδειξε ότι είναι ένας ισχυρός δείκτης της υψηλής BMD, ενώ η αραιή δομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της χαμηλής BMD(277).

Ακόμα, η γνάθος δεν είναι μία από τις κύριες περιοχές του σκελετού που επηρεάζονται από την οστεοπόρωση. Το γεγονός ότι μερικές μελέτες εξέτασαν την οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς με οστεοπόρωση χωρίς να διασαφηνίζουν την ύπαρξη οστεοπόρωσης στις γνάθους(221,278,279) και τη σοβαρότητα της υπάρχουσας οστεοπενίας/οστεοπόρωσης(280) ή έχουν ήδη αποδείξει ότι η οστεοπόρωση δεν έχει επηρεάσει τις θέσεις εμφύτευσης ορισμένων ασθενών(281), διατηρεί την υπάρχουσα σύγχυση. Δύο βασικά ζητήματα έρευνας υπήρξαν. Το πρώτο είναι το κατά πόσον η οστεοενσωμάτωση μπορεί να επιτευχθεί σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Η πλειοψηφία των μελετών φαίνεται θετική. Σύμφωνα με τους Friberg et al., η τοποθέτηση του εμφυτεύματος σε ασθενείς στους οποίους η μέση οστική πυκνότητα έδειξε οστεοπόρωση τόσο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης όσο και στο ισχίο, καθώς και η κακή τοπική οστική υφή μπορεί να είναι επιτυχής σε μια περίοδο πολλών ετών (μέση περίοδος παρακολούθησης 3 έτη και 4 μήνες, που κυμαίνονται από 6 μήνες έως 11 έτη)(221). Οι μέσες περιόδους επούλωσης επεκτάθηκαν σε 8,5 μήνες στην άνω γνάθο και 4,5 μήνες στην κάτω γνάθο.

Το δεύτερο ζήτημα είναι τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Σε αυτή την περίπτωση, μπορεί να αναγνωριστεί καλύτερος σχεδιασμός μελέτης στη μελέτη των von Wouern και Gotfredsen(282), κυρίως λόγω της εκτίμησης της οστεοπόρωσης της κάτω γνάθου με μετρήσεις BMC στην κάτω γνάθο κατά την έναρξη, αμέσως μετά την τοποθέτηση και στους μετέπειτα επανελέγχους 2- και 5 ετών. Επιπρόσθετα, αυτή η μελέτη έχει την μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης, όλα τα εμφυτεύματα τοποθετημένα σε περιοχές κυνόδοντα των κάτω γνάθων και την κλινική και ακτινογραφική αξιολόγηση των οδοντικών εμφυτευμάτων. Δυστυχώς, δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου και μόνο επτά γυναίκες από τις 22 ασθενείς εμφάνισαν οστεοπόρωση στην κάτω γνάθο στην αρχή της δοκιμής. Δεν παρατηρήθηκαν αποτυχίες εμφυτεύματος. Οι μετρήσεις BMC στις θέσεις εμφύτευσης έδειξαν μια σχετική με το φορτίο, θετική ανάπλαση του οστού που ελαχιστοποιεί ή σε ορισμένες περιπτώσεις αντισταθμίζει τις αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία στις διαδικασίες ανάπλασης των οστών. Ταυτόχρονα, μια σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια ύψους οστού εμφανίστηκε σε γυναίκες με οστεοπόρωση στην κάτω γνάθο και οδοντικά εμφυτεύματα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες γυναίκες με οδοντικά εμφυτεύματα μετά την πενταετή παρακολούθηση (όχι νωρίτερα), παρά το υψηλό επίπεδο στοματικής υγιεινής και τα προαναφερθέντα θετικά λειτουργικά κίνητρα. Συνεπώς, απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες εκβάσεις οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς με οστεοπόρωση στη γνάθο και μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος για να τεκμηριωθεί επαρκώς η σχέση μεταξύ των αποτελεσμάτων του οδοντικού εμφυτεύματος και της οστεοπόρωσης, ειδικά επειδή η σοβαρότητα της οστεοπόρωσης μπορεί να επηρεάσει τη δύναμη της σχέσης που μελετήθηκε. Σαφείς ενδείξεις ότι η οστεοπόρωση έχει επηρεάσει τη γνάθο των ασθενών έχει μεγάλη σημασία. Τέλος, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν μελέτες που να ασχολούνται με το ερώτημα περιεμφυτευματίτιδας σε ασθενείς με οστεοπόρωση(225).

Τα διφωσφονικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική της HRT για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η μακροχρόνια εφαρμογή αυτών των φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει οστεονέκρωση των σιαγόνων (ONJ), εξαιτίας μειωμένων αριθμών οστεοκλαστών που οδηγεί σε μειωμένη επαναρρόφηση οστού. Η θεραπεία με διφωσφονικά θεωρείται αντένδειξη για εμφυτεύματα(283). Ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι τα από του στόματος διφωσφονικά είναι μια ομάδα χαμηλού κινδύνου(280) έναντι των ενδοφλέβιων διφωσφονικών υψηλού κινδύνου που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου. Αυτό επιβεβαιώθηκε από μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του Jeffcoat(280). Ωστόσο, η περίοδος παρακολούθησης δύο έως τριών ετών αυτής της μελέτης δεν επαρκεί για τον προσδιορισμό των μακροπρόθεσμων επιδράσεων των διφωσφονικών μακράς διάρκειας ημίσειας ζωής. Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων σε ασθενείς με οστεοπόρωση και τα αποτελέσματα των εμφυτευμάτων είναι πολύ περιορισμένα. Συνεπώς, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα. Σε περιπτώσεις θεραπειών με οδοντικά εμφυτεύματα, οι ασθενείς με οστεοπόρωση μπορεί να είναι υποψήφιοι για χειρουργικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για να ξεπεραστούν τα μειονεκτήματα της μειωμένης ποσότητας οστού και της υποβαθμισμένης ποιότητας των οστών(284).

Τα διφωσφονικά αναστέλλουν την οστική απορρόφηση και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μιας σειράς παθολογικών καταστάσεων, όπως η νόσος Paget, η οστεοπόρωση, το πολλαπλό μυέλωμα και οι μεταστάσεις που σχετίζονται με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη. Προς το παρόν, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία

για την οστεονέκρωση που προκαλείται από διφωσφονικά, οπότε η πρόληψη είναι εξαιρετικά σημαντική. Δεδομένου ότι η ποιότητα ζωής επιδεινώνεται για όσους πάσχουν από οστεονέκρωση, πρέπει να λαμβάνονται οι μέγιστες προφυλάξεις με τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο και ιδιαίτερα όταν εξετάζεται η ανάγκη για στοματική χειρουργική, συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης οδοντικών εμφυτευμάτων. Οι οδοντίατροι και οι γιατροί της στοματικής ή γναθοπροσωπικής χειρουργικής πρέπει να ενημερώνονται για τις τελευταίες προσεγγίσεις πρόληψης, ιδιαίτερα όταν θεραπεύουν ασθενείς που παίρνουν διφωσφονικά και είναι επίσης υποψήφιοι για οδοντικά εμφυτεύματα(285).

Η σχετιζόμενη με διφωσφονικό οστεονέκρωση των γνάθων (BP-ONJ) ενεργοποιείται από φλεγμονώδεις διεργασίες. Τυπικοί προκλητικοί παράγοντες είναι η περιοδοντική νόσος, οι πληγές από την πίεση των οδοντοστοιχιών και οι χειρουργικές επεμβάσεις όπως οι εξαγωγές των δοντιών. Δυστυχώς, υπάρχουν λίγα μόνο δεδομένα για το πώς να προχωρήσει η τοποθέτηση εμφυτεύματος σε ασθενείς υπό θεραπεία με διφωσφονικά. Στις περισσότερες μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς με οστεοπόρωση, δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις BP-ONJ σε αυτές με εμφυτεύματα κατά το χρονικό διάστημα που έγινε η παρακολούθηση. Συμπέρασμα: Επιτυχής θεραπεία με εμφυτεύματα είναι δυνατή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαπορροφητική θεραπεία. Η πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης πρέπει να εξηγηθεί στην ασθενή. Η ατομική εκτίμηση κινδύνου είναι απαραίτητη, λαμβάνοντας υπόψη την πρωταρχική ασθένεια, τη φαρμακευτική αγωγή και τις περαιτέρω ασθένειες και φάρμακα του ασθενούς. Εάν είναι δυνατόν, πρέπει να αποφεύγονται οι αυξήσεις των οστών και συνιστάται έντονα μια περιεγχειρητική αντιμικροβιολογική προφύλαξη σε αυτούς τους ασθενείς(7).

Επίσης, η σχετιζόμενη με διφωσφονικά οστεονέκρωση των γνάθων (BP-ONJ) είναι μια πολύ γνωστή παρενέργεια σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά (BP) π.χ. για οστεοπόρωση, πολλαπλόν μυέλωμα ή κακοήθη νοσήματα με μεταστάσεις στο οστόν και οι επικρατούσες τιμές επίπτωσης κυμαίνονται μεταξύ 0,1% για τους ασθενείς με πρωτογενή οστεοπόρωση έως 1% σε ασθενείς με δευτερογενή οστεοπόρωση και μέχρι 20% για τους ειδικούς υποπληθυσμούς υψηλού κινδύνου ασθενών με κακοήθη νόσο και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες(286). Εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου όπως η κύρια ασθένεια που εμπλέκει την αντιαπορροφητική θεραπεία, η ίδια η αντιαπορροφητική θεραπεία, οι παράλληλες ασθένειες, φάρμακα και άλλοι συστημικοί παράγοντες επηρεάζουν συνήθως έναν επιπλέον παράγοντα που ενεργοποιεί την ανάπτυξη του BP-ONJ, όπως περιοδοντική νόσο, εξαγωγές, πληγές πίεσης οδοντοστοιχιών ή τοποθέτηση εμφυτεύματος(287). Συνήθως το BP-ONJ συμβαίνει σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (69 έτη  $\pm$  10 χρόνια)(287) λόγω της πρωτοπαθούς νόσου που προκαλεί τη θεραπεία με BP έτσι ώστε να μην είναι ασυνήθιστο ότι αυτοί οι ασθενείς αναζητούν τον οδοντίατρο για αποκατάσταση του στόματος όπου θεραπεία με εμφύτευση και αύξηση οστών για βέλτιστο αποτέλεσμα η τοποθέτηση εμφυτεύματος μπορεί να θεωρηθεί ότι υποκαθιστά τα ελλείποντα δόντια. Υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές που περιγράφουν τη θεραπεία με BP ως αντένδειξη για τη θεραπεία εμφυτεύματος σε ασθενείς με ογκολογική πρωτοπαθή νόσο(288). Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που περιγράφουν την ασφάλεια χειρουργικών επεμβάσεων οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς με από του στόματος BP και οστεοπόρωση χωρίς εμφάνιση περιπτώσεων BP-ONJ(289). Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις επιτυχούς εισαγωγής εμφυτευμάτων σε ασθενείς με κακοήθη πρωτογενή νοσήματα και περιπτώσεις BP-ONJ σε ασθενείς με οστεοπόρωση(290). Οι αναφορές δείχνουν ότι

υπάρχουν μόνο λίγες αναδρομικές μελέτες με μέτρια δύναμη των αποδεικτικών στοιχείων που εξετάζουν αυτό το θέμα(291), ώστε να μην μπορεί να δοθεί καμία τελική σύσταση(292). Τα από του στόματος και τα ενδοφλέβια BP δεν θεωρούνται απόλυτες αντενδείξεις για τη θεραπεία οδοντικών εμφυτευμάτων και πιστεύεται ότι τα οδοντικά εμφυτεύματα μπορούν να ενσωματωθούν επιτυχώς σε περιπτώσεις οστεοπόρωσης. Συνιστάται να γίνεται μια εκτίμηση κινδύνου και να ενημερώνεται η ασθενής σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης του BP-ONJ(291). Τα εμφυτεύματα μπορούν να βελτιώσουν την κατάσταση και μπορεί να μειώσουν την επίπτωση της οστεονέκρωσης αποφεύγοντας τις πληγές πίεσης που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε εκτεθειμένο οστό και ενδεχομένως οστεονέκρωση. Αυτή η εξέλιξη θα μπορούσε να μεταφερθεί σε ασθενείς με αντιαπορροφητική θεραπεία (διφωσφονικά, denosumab), καθώς τα εμφυτεύματα θα μπορούσαν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης του BP-ONJ λόγω της έλλειψης διαταραχών πίεσης των οδοντοστοιχιών σε αυτές τις ασθενείς. Επίσης, οι πληγές πίεσης των οδοντοστοιχιών έχουν περιγραφεί από πολλούς συγγραφείς ως παράγοντας ενεργοποίησης για το BP-ONJ(293). Αυτοί οι ασθενείς με αντιαπορροφητική θεραπεία (BP, denosumab) ωφελούνται από τα οδοντικά εμφυτεύματα χωρίς να εκτίθενται σε υπερβολικό υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης.

### **3γ. Μελέτες συσχέτισης σκελετικής οστικής πυκνότητας και οστικής πυκνότητας της γνάθου**

Από καιρό υποστηρίζεται ότι η πυκνότητα των οσφυϊκών οστών μπορεί να είναι ενδεικτική της συστηματικής οστικής πυκνότητας. Εβδομήντα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κλινικές ενδείξεις περιοδοντίτιδας μελετήθηκαν από τους Wactawski-Wende et al.(294) προκειμένου να ελεγχθεί η υπόθεση ότι η συστηματική οστική πυκνότητα σχετίζεται με την περιοδοντίτιδα. Θετικές και σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ της απώλειας φατνιακού οστού και της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη, τον άτλαντα, το τρίγωνο του Ward ή το μηριαίο οστό. Οι Streckfus et al.(295) χρησιμοποίησαν ποσοτικές μετρήσεις των κατακόρυφων ακτινογραφιών και των ακτινών χειρός σε ασθενείς με ενεργό περιοδοντίτιδα. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη θεραπεία με οιστρογόνα είχαν μεγαλύτερη απώλεια φατνιακού οστού, λιγότερα δόντια και μειωμένη πυκνότητα δεύτερου μετακαρπίου από ό,τι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι πυκνότητες των οσφυϊκών οστών συσχετίζονται επίσης έντονα με τις δευτερεύουσες μετακαρπικές πυκνότητες(295). Δεδομένα εγκάρσιας διατομής από 468 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εντάχθηκαν στο τμήμα της μελέτης Πρωτοβουλίας Υγείας Γυναικών αποκάλυψαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πυκνότητας βασικού οστού που προσδιορίστηκε από τις ενδοστοματικές ακτινογραφίες και την οστική πυκνότητα ισχίου που προσδιορίστηκε από το DEXA(296). Αυτές οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μελετήθηκαν για μια επιπλέον περίοδο 3 ετών. Αυτή η διαχρονική μελέτη έδειξε μια συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού εξέλιξης απώλειας οστικής μάζας του φατνιακού οστού και της χαμηλής συστηματικής πυκνότητας οστικής μάζας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχουσα περιοδοντική νόσο(297). Οι Hildebolt et al.(298) μελέτησαν επίσης τη σχέση μεταξύ του ύψους του φατνιακού οστού και της οστικής απώλειας σε 49 άτομα σε μια μελέτη θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα. Ενώ η θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων αύξησε τη συστηματική πυκνότητα των οστών, δεν παρατηρήθηκε ειδική συσχέτιση με το ύψος του φατνιακού οστού, αλλά παρατηρήθηκε μια γενικευμένη συσχέτιση με το ύψος των οστών(298). Οι Elders et

al.(299) ανέφεραν ότι οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας οσφυϊκής μοίρας δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές σε νωδές και ενόδοντες γυναίκες, ούτε παρατηρήθηκε σημαντική σχέση μεταξύ σκελετικής οστικής μάζας οστού και ύψους φατνιακού οστού. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σκελετική οστική μάζα δεν είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της περιοδοντίτιδας. Ο Klemetti et al.(270) ανέφεραν ότι ο ρυθμός της οστικής απώλειας δεν συσχετίζεται έντονα με την υπάρχουσα οστική πυκνότητα. Σε μελέτη 292 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, οι Weyant et al.(300) δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της οστεοπόρωσης, αλλά δεν αξιολόγησαν τα στοματικά οστά. Αυτές οι μελέτες ποικίλουν σημαντικά στον πληθυσμό των ασθενών, το σχεδιασμό και τη μέτρηση της πυκνότητας των οστών(301). Τα σημερινά στοιχεία στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δείχνουν μια συσχέτιση μεταξύ σκελετικής μέτρησης οστεοπόρωσης (όπως DEXA) και οστικής πυκνότητας του στόματος(277).

Οι συστηματικές παθήσεις όπως η οστεοπόρωση θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο τη διαδικασία επούλωσης των οστών και την πορεία των οδοντικών εμφυτευμάτων(302). Στην πραγματικότητα, στα οστεοπορωτικά άτομα τα οστικά κύτταρα παρουσιάζουν μειωμένο βαθμό πολλαπλασιασμού, χαμηλότερα επίπεδα παραγωγής β1 αυξητικού μετατρεπτικού παράγοντα και υψηλότερη παραγωγή ιντερλευκίνης-6 σε σύγκριση με τα κύτταρα (οστεοβλάστες) που προέρχονται από υγιή άτομα(303). Επιπλέον, ο αριθμός των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων μειώνεται στις οστεοπορωτικές καταστάσεις(304) και η ανάλυση δειγμάτων οστού από ασθενείς με οστεοπόρωση αποκάλυψε αλλοιώσεις στη σταθερότητα, την ευθυγράμμιση και τη σύνθεση του κολλαγόνου(305). Λαμβάνοντας υπόψη όλα αυτά τα ευρήματα, είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι η οστεοπόρωση μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων και τη διαδικασία σχηματισμού οστών. Παρά τη μεγάλη ποσότητα διαθέσιμων προκλινικών μελετών σχετικά με την οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων στα οστεοπορωτικά ζώα, δεν υπάρχει λεπτομερής και επικαιροποιημένη συστηματική ανασκόπηση που να συνοψίζει τα διαθέσιμα στοιχεία και να παρέχει ενδείξεις για μελλοντική έρευνα. Απαιτείται αξιολόγηση κατά πόσο η οστεοπόρωση υπονομεύει την οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων σε πειραματικές οστεοπορωτικές συνθήκες. Μια τέτοια διαδικασία θα καθορίσει το κατάλληλο ζωικό μοντέλο και το σχεδιασμό μελέτης για μελλοντικές έρευνες αρχικής απόδειξης για τη δοκιμή νέων βιοϋλικών, όπως μια νέα επιφάνεια οδοντικού εμφυτεύματος ή υποκατάστατα οστού, σε οστεοπορωτική κατάσταση(306).

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει μια σχέση μεταξύ της οστεοπόρωσης και της BMD στην κάτω γνάθο(307). Οι Ward και Manson(308) ανέφεραν ότι η οστεοπόρωση δεν προκάλεσε περιοδοντίτιδα αλλά αύξησε τον ρυθμό της μείωσης της BMD. Οι Hunziker et al. ανέφεραν ότι η μείωση της έκκρισης οιστρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και μείωση της BMD στην κάτω γνάθο όταν η περιοδοντίτιδα είναι ήδη παρούσα(309). Επιπλέον, οι Tezal et al. ανέφεραν ότι η σκελετική BMD συσχετίστηκε με περιοδοντικούς ιστούς, όπως το φατνιακό οστό(310). Υπό το πρίσμα των αποτελεσμάτων προηγούμενων μελετών, είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ της BMD και της στοματικής υγείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, επειδή ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενών με οστεοπόρωση θεωρείται ως αποτέλεσμα του γηράσκοντος πληθυσμού μας.

Οι Cooper et al. θεωρούν ότι ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου που εμφανίζονται λόγω οστεοπόρωσης θα αυξηθεί από 1,66 εκατομμύρια το 1990 σε 6,26 εκατομμύρια μέχρι το 2050 και ότι περίπου 50% των καταγμάτων του ισχίου θα



εμφανιστούν στην Ασία(311). Το 39,1% των γυναικών ηλικίας 50 ετών και άνω διαγνώστηκε με οστεοπόρωση στην Κορέα(312). Επιπλέον, η BMD των γυναικών της Κορέας ηλικίας 20-49 ετών ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή των γυναικών στις ΗΠΑ και την Ιαπωνία(313). Μια προηγούμενη μελέτη ανέφερε τη σχέση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου, της απώλειας δοντιών και της BMD σε πληθυσμό της Κορέας. Ωστόσο, η μελέτη είχε ορισμένους περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής μεροληψίας και της ανικανότητας του πληθυσμού της μελέτης να αντιπροσωπεύει επαρκώς τον γενικό πληθυσμό(314). Βρέθηκε σημαντική σχέση μεταξύ της BMD των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών των σχετικών καθοριστικών παραγόντων και του αριθμού των δοντιών. Παρατηρήθηκε δηλαδή ότι οι φυσιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη γυναίκα, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της εμμηνόπαυσης, της ηλικίας κατά την γέννηση του πρώτου παιδιού και της διάρκειας της χρήσης ορμονών, συσχετίστηκαν με τον αριθμό των δοντιών. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τη σχέση της BMD, παραγόντων που σχετίζονται με τη γυναίκα και της απώλειας δοντιών μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στην Κορέα. Η BMD και ο αριθμός των δοντιών επηρεάστηκαν σημαντικά από την αύξηση της ηλικίας(2). Οι συμμετέχουσες στη μελέτη που είχαν μεγαλύτερη τάση προς την οστεοπόρωση εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο αριθμό δοντιών, γεγονός που είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης των Tak και της ομάδας του(314). Οι Gur et al.(315) ανέφεραν ότι η BMD μειώθηκε με αύξηση της «περιόδου της εμμηνόπαυσης». Αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να εξαχθούν και από τη σχέση μεταξύ επιπέδων οιστρογόνων και BMD. Ο Notelvitz ανέφερε ότι οι οστεοβλάστες ρυθμίζουν έμμεσα τη δράση απορρόφησης των οστεοκλαστών υπό την επίδραση των οιστρογόνων(316). Ο Simm και η ομάδα του ανέφερε στη μελέτη του ότι τα οιστρογόνα παράγουν αυξητικούς παράγοντες και συμβάλλουν στον σχηματισμό νέου οστού(317).

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έχει χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης(318). Οι γυναίκες που έλαβαν ορμονική θεραπεία για περισσότερο από 1 χρόνο παρουσίασαν μεγαλύτερο αριθμό δοντιών από εκείνες που δεν έλαβαν.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η οστεοπόρωση είναι μια συστηματική σκελετική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) και θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την περιοδοντική νόσο. Σκοπός μίας μετα-ανάλυσης ήταν η επαλήθευση των επιστημονικών στοιχείων για τη συσχέτιση της απώλειας περιοδοντικής προσκόλλησης με χαμηλή BMD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα κριτήρια της μετα-ανάλυσης περιελάμβαναν μελέτες που συνέκριναν την απώλεια κλινικής προσκόλλησης (CAL) μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με χαμηλή και φυσιολογική BMD(4). Οι γυναίκες με χαμηλή BMD εμφάνισαν μεγαλύτερη μέση CAL από εκείνες με φυσιολογική BMD (οστεοπόρωση = 0,34mm, οστεοπενία = 0,07mm.) Οι γυναίκες με χαμηλή BMD εμφάνισαν πιο σοβαρή απώλεια πρόσφυσης. Η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση δείχνουν ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστεοπενία μπορεί να παρουσιάζουν μεγαλύτερη CAL συγκριτικά με γυναίκες με κανονική BMD(4).

Η οστική απώλεια του σπογγώδους οστού επιταχύνεται με τα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και μειώνει την οστική πυκνότητα (BMD). Στην πρόσφατη εμμηνόπαυση, η απώλεια οστικής μάζας σταδιακά συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, με την απώλεια του σπογγώδους και του φλοιώδους οστού(319). Η μειωμένη οστική μάζα έχει ως αποτέλεσμα την οστεοπενία και την οστεοπόρωση. Η

οστεοπόρωση είναι η συνηθέστερη μεταβολική οστική ασθένεια στους ηλικιωμένους(320). Θα μπορούσε να αναμένεται ότι μια συστηματική σκελετική ασθένεια όπως η οστεοπόρωση θα μπορούσε να μεγεθύνει την καταστροφή κυψελιδικών οστών και την απώλεια της περιοδοντικής πρόσφυσης(321). Υπάρχουν αρκετές βιολογικές ενδείξεις για τη σχέση μεταξύ της χαμηλής BMD και της περιοδοντίτιδας. Η απώλεια περιοδοντικής πρόσφυσης είναι μια πρώτη σαφής ένδειξη που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου της περιοδοντίτιδας(322). Έχει αναφερθεί ότι από το 47% έως το 96% των ηλικιωμένων ενηλίκων παρουσιάζουν απώλεια πρόσφυσης  $\geq 4$  mm. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει αναφερθεί σοβαρότερη απώλεια κλινικής πρόσφυσης (CAL) σε γυναίκες που πάσχουν από χαμηλή BMD σε σύγκριση με εκείνες με φυσιολογική BMD(321). Η σχέση μεταξύ της χαμηλής BMD και της περιοδοντικής υγείας έχει αποκτήσει αυξημένο ενδιαφέρον με την αύξηση της ευαισθητοποίησης για την πρόληψη των επιπλοκών της νόσου. Τα αποδεικτικά στοιχεία της συσχέτισης μεταξύ της CAL και της οστεοπενίας/οστεοπόρωσης μπορεί να βοηθήσουν στην ανάπτυξη στρατηγικών για την πρόληψη και θεραπεία της περιοδοντίτιδας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν χαμηλή BMD. Οι γυναίκες με απώλεια προσκόλλησης πρέπει να παραπέμπονται για ιατρική αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας του σκελετού.

Σκοπός μίας συστηματικής ανασκόπησης ήταν να προσδιοριστούν και να αξιολογηθούν τα επιστημονικά στοιχεία των μελετών σχετικά με τη χαμηλή BMD μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με απώλεια περιοδοντικής προσκόλλησης. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση δείχνει ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και οστεοπενία έχουν μεγαλύτερη απώλεια περιοδοντικής προσκόλλησης από εκείνες με φυσιολογική BMD. Από τη δική μας γνώση, αυτή είναι η πρώτη συστηματική ανασκόπηση με αξιολόγηση της ποιότητας και μετα-ανάλυση αυτού του θέματος. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις μπορούν να βοηθήσουν τους επαγγελματίες να ενημερωθούν για την ιατρική βιβλιογραφία, συνοψίζοντας μεγάλα στοιχεία αποδεικτικών στοιχείων και υποδεικνύοντας διαφορές στις μελέτες που βασίζονται στο ίδιο επιστημονικό ερώτημα(323). Σε συστηματική ανασκόπηση, οι συγγραφείς ανέλυσαν τη σχέση μεταξύ της χαμηλής BMD και της CAL(324). Από τις 11 μελέτες με ποιοτική αξιολόγηση, μόνο 1 δεν έδειξε σχέση μεταξύ της CAL και της χαμηλής BMD. Το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες κινδύνου για την περιοδοντίτιδα(325). Αν και η ανάλυση των δεδομένων μπορεί να ελέγξει αυτούς τους δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες, θα μπορούσε να αναμένεται μια σαφέστερη κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς της οστεοπόρωσης στην περιοδοντική κατάσταση, εάν οι καπνιστές δεν συμπεριλαμβάνονταν στο δείγμα. Η μέτρηση DEXA του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης είναι η τρέχουσα τεχνολογία που χρησιμοποιείται για τη διαπίστωση ή επιβεβαίωση της διάγνωσης της οστεοπόρωσης(326). Τα αποτελέσματα για αυτή την εξέταση βασίζονται στη χειρότερη βαθμολογία T σε μία από τις ακόλουθες θέσεις: οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, ολικό μηρό ή κεφαλή μηριαίου (κανονική BMD: βαθμολογία T  $\geq -1$  SD από μέγιστη BMD σε όλες τις θέσεις, οστεοπενία: βαθμολογία  $< -1$  έως  $-2,5$  SD και οστεοπόρωση:  $< -2,5$  SD σε οποιαδήποτε θέση)(327). Η ακριβής ταξινόμηση της κατάστασης BMD περιλαμβάνει αξιολόγηση DEXA στις θέσεις που υποδεικνύει η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, ιδίως το ισχίο(328). Για μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με χαμηλή BMD, οι συγγραφείς ακολούθησαν αυτές τις συστάσεις της αξιολόγησης DEXA για να ταξινομήσουν κατάλληλα τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε ομάδες φυσιολογικής BMD, οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση 13 μελετών τα

αποτελέσματα έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με οστεοπόρωση εμφανίζουν μεγαλύτερη μέση CAL σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική BMD. Η οστεοπενία είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη BMD και είναι πιθανός πρόδρομος της οστεοπόρωσης. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η μέση CAL ήταν μεγαλύτερη για γυναίκες με οστεοπενία παρά για γυναίκες με φυσιολογική BMD και η σοβαρότητα της CAL παρουσίασε επίσης μια έγκυρη ομοιογένεια. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να γνωρίζουν ότι οι γυναίκες με οστεοπόρωση ή με προχωρημένη οστεοπενία παρουσιάζουν μεγαλύτερη περιοδοντική νόσο, εκφραζόμενη ως ο μέσος όρος και η σοβαρότητα της CAL(329).

Η ανεπάρκεια οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση ρυθμίζει την παραγωγή και τη δράση των κυτοκινών και των φλεγμονωδών μεσολαβητών, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένους ρυθμούς οστικής ανακατασκευής(330). Ο βιολογικός μηχανισμός για την απώλεια της περιοδοντικής σύνδεσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή BMD μπορεί να εξηγηθεί από παράγοντες όπως οι μειωμένες ιδιότητες επούλωσης των οστών με χαμηλή BMD(331), οι επιδράσεις της έλλειψης οιστρογόνων στην περιοδοντική κατάσταση(332) και η μειωμένη σύνθεση κολλαγόνου(4). Η ταξινόμηση των γυναικών σε ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της BMD θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει τη διερεύνηση μη κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων, ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική BMD. Ένα ιστορικό κατάγματος του οστού μπορεί να υποδηλώνει εξασθένηση της ποιότητας και της αντοχής των οστών και έχει ρόλο στα διαγνωστικά κριτήρια για την οστεοπόρωση, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της οστικής πυκνότητας(4).

Η σχέση μεταξύ της οστεοπόρωσης και της στοματικής υγείας δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, έχει εξεταστεί η σημασία της στον σχεδιασμό οδοντικής θεραπείας(333). Οι μελέτες δείχνουν μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της οστικής πυκνότητας (BMD) και της απώλειας δοντιών(315), καθώς και της BMD και της απώλειας της περιοδοντικής κλινικής πρόσφυσης. Παρατηρήθηκε ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα BMD έχουν την τάση να χάνουν κατά μέσο όρο 6,8 δόντια, ενώ οι γυναίκες με οστεοπενία χάνουν 10,5 δόντια και οι γυναίκες με οστεοπόρωση χάνουν 16,5 δόντια(334). Ανεξάρτητα από το ποσοστό βακτηριακού βιοφίλμ που παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες, η μείωση της BMD συσχετίστηκε με αυξημένη απώλεια κλινικής περιοδοντικής ενσωμάτωσης και απώλεια δοντιών, ενισχύοντας τη συσχέτιση μεταξύ BMD και περιοδοντικής κατάστασης(335). Οι γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση παρουσιάζουν μειωμένη ροή του σάλιου σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτό μπορεί να είναι υπεύθυνο για τον αυξημένο αριθμό κοιλοτήτων πέρα από την απώλεια γεύσης, την ατροφική ουλίτιδα, την ουλίτιδα και τη στοματική αιμορραγία. Η συσχέτιση μεταξύ της απώλειας των δοντιών και του υψηλού επιπολασμού κατάγματος της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αναφέρθηκε σε μια μελέτη με 64 γιαπωνέζες γυναίκες ηλικίας 50 έως 70 ετών(272). Μια άλλη μελέτη έδειξε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της απώλειας οπίσθιων δοντιών και της BMD της σπονδυλικής στήλης, αλλά αυτή η συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε σε σχέση με τα πρόσθια δόντια(336). Οι Gur et al.(315) πρότειναν ότι στρατηγικές τόσο για τη θεραπεία όσο και για την πρόληψη της οστεοπόρωσης μπορεί να προσφέρουν επιπλέον όφελος στη μείωση της απώλειας των δοντιών. Σε άλλη μελέτη, η χαμηλή οστική μάζα επηρεάζει την επαφή του οστού-εμφυτεύματος και έχει ως αποτέλεσμα την αποτυχία του εμφυτεύματος(278). Η οστεοπόρωση μπορεί να θεωρηθεί σχετική αντένδειξη για τη θεραπεία με εμφύτευμα, επειδή η μείωση της οστικής πυκνότητας επηρεάζει την επαφή του οστού-εμφυτεύματος. Ο σχεδιασμός της θεραπείας με εμφύτευμα για τους ασθενείς

με οστεοπόρωση διαφοροποιείται. Ο σχεδιασμός του εμφυτεύματος πρέπει να παρέχει μεγαλύτερη οστεοενσωμάτωση και πρέπει να παρουσιάζει επιφανειακή επεξεργασία για την αύξηση της πυκνότητας των οστών καθώς και της επαφής με τα οστά. Σε αυτή την περίπτωση, η επούλωση των οστών καθυστερεί και η φόρτιση με εμφύτευμα πρέπει να είναι προοδευτική(337). Οι Dao et al.(338) δήλωσαν ότι αν η οστεοπόρωση διαγνωσθεί σε κάποιο μέρος του σκελετού, άλλα μέρη μπορεί να μην επηρεάζονται. Για το λόγο αυτό κάποιες μελέτες συνιστούν ανάλυση των οστών στο σημείο εμφύτευσης. Επιπλέον, οι συγγραφείς δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ της απώλειας εμφύτευσης και της ηλικίας και του φύλου, αν και η οστεοπόρωση είναι σαφώς πιο διαδεδομένη στους ηλικιωμένους και στις γυναίκες. Συνεπώς, δεν θεωρούν την παρουσία οστεοπόρωσης σε άλλες θέσεις (εξαιρουμένης της γνάθου) ως παράγοντα κινδύνου για θεραπεία οδοντικών εμφυτευμάτων.

Οι υποδοχείς των οιστρογόνων σε ασθενείς με οστεοπόρωση τείνουν να μειώνουν το επίπεδο σχηματισμού οστού λόγω της μειωμένης οστεοβλαστικής δράσης. Κατά τη διάρκεια της συνεχούς διαδικασίας ανακατασκευής των οστών, ο ρυθμός απορρόφησης του οστού είναι υψηλότερος από τον ρυθμό σχηματισμού του τόσο στα σπογγώδη οστά όσο και στα φλοιώδη. Κατά τη διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου, οι γυναίκες χάνουν το 25% έως 30% του φλοιώδους οστού. Ορισμένοι παράγοντες όπως το οικογενειακό ιστορικό, η σωματική αδράνεια, το κάπνισμα, η έλλειψη ασβεστίου και βιταμίνης D, η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος και καφεΐνης και ορισμένα φάρμακα όπως τα στεροειδή είναι υπεύθυνα για την απώλεια οστικής μάζας(339). Τα φατνία της άνω γνάθου και της κάτω γνάθου παρέχουν υποστήριξη στα δόντια. Οι αλλαγές στα οστά αυτά που προκαλούνται από την οστεοπόρωση μπορούν να επηρεάσουν άμεσα την συγκράτηση των δοντιών και τη σταθερότητα. Έτσι, η σοβαρότητα της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης σχετίζεται με την απώλεια τόσο του ύψους του φατνιακού οστού όσο και του δοντιού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτή η ίδια τάση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη θεραπεία εμφύτευσης(340).

Η διάγνωση της χαμηλής BMD συνεπάγεται την καθιέρωση ενός καλού πρωτοκόλλου για την στοματική υγιεινή και δύο οδοντιατρικών επισκέψεων, οι οποίες θα μπορούσαν να συμβάλλουν στον έλεγχο της βιομάζας, στη μείωση της ουλίτιδας και της αιμορραγίας και στη βελτίωση της CAL(341). Μια εξατομικευμένη προσέγγιση, βασισμένη στους παράγοντες κινδύνου ενός ατόμου για την ασθένεια, είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της συχνότητας των οδοντιατρικών επισκέψεων(342). Οι οδοντίατροι μπορούν να αποτρέψουν και να θεραπεύσουν τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις που σχετίζονται με τη χαμηλή BMD στις στοματικές συνθήκες. Επιπλέον, θα πρέπει να παραπέμπονται οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρή απώλεια προσκόλλησης για ιατρική αξιολόγηση της σκελετικής τους υγείας. Τέλος, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να έχουν μια ολοκληρωμένη προσέγγιση της υγείας των γυναικών και να αναγνωρίσουν ότι η έγκαιρη διάγνωση της μειωμένης BMD μπορεί να είναι σημαντική για την πρόληψη αρνητικών επιπτώσεων στους περιοδοντικούς ιστούς. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστεοπενία ενδέχεται να εμφανίζουν μεγαλύτερη CAL σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική BMD(4). Οι οδοντίατροι είναι από τους λίγους επαγγελματίες του ιατρικού τομέα που βλέπουν τις ασθενείς τους σε τακτική βάση. Ένα μεγάλο όφελος θα μπορούσε να προκύψει από τη συμμετοχή τους σε μια διαδικασία ελέγχου. Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση της σκελετικής οστικής πυκνότητας και της οστικής πυκνότητας γνάθου. Δεν υπήρξε συναίνεση ως προς την ύπαρξη ή την απουσία άμεσης σχέσης. Κατά τη διερεύνηση της σχέσης

μεταξύ της οστικής πυκνότητας γνάθου και της πυκνότητας του σκελετού, οι περισσότερες μελέτες βασίστηκαν σε μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στην κάτω γνάθο και σπανίως υπήρχαν σε περιοχές της άνω γνάθου. Σύμφωνα με τον vonWormer, αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η βασική περιοχή της κάτω γνάθου πίσω από το γενειακό τρήμα είναι η μόνη περιοχή των γνάθων που ικανοποιεί τις απαιτήσεις για μια τυποποιημένη θέση μέτρησης όσον αφορά το ανατομικό μέγεθος, το σχήμα, τη δομή των οστών και λειτουργία(343). Η μελέτη αυτή διαπίστωσε, ωστόσο, ότι η άνω γνάθος, ακόμη και αν δεν προσφέρει την ίδια δυνατότητα για την τυποποίηση των μετρήσεων, εξακολουθούσε να περιλαμβάνει χρήσιμες θέσεις μέτρησης επειδή ήταν πιο επιρρεπής στην οστεοπόρωση από την κάτω γνάθο(344). Αυτή η ευαισθησία στην οστεοπόρωση πιθανώς οφείλεται στο υψηλότερο ποσοστό σπογγώδων δομών στην άνω σε σύγκριση με την κάτω γνάθο(345). Οι ισχυρότερες συσχετίσεις μεταξύ του σκελετού και του οστού της γνάθου καταγράφηκαν στα γναθιαία κυρτώματα. Οι μελαγχρωματικές θέσεις της άνω γνάθου είναι επίσης χρήσιμες για την ανίχνευση της οστεοπόρωσης λόγω της σπογγώδους τους σύνθεσης(346). Μία μελέτη έδειξε ότι η σχέση μεταξύ της πυκνότητας του σκελετού και της πυκνότητας των οδοντικών θέσεων (τομέων, προγομφίων, γομφίων) ήταν ασθενής έως μέτρια. Επίσης, έδειξε ότι η διαφορά στην πυκνότητα σπογγώδους οστού μεταξύ οστεοπορωτικών και μη οστεοπορωτικών ασθενών ήταν λιγότερο εμφανής στις οδοντικές θέσεις από ό,τι στα μη ευαίσθητα σημεία. Στο πλαίσιο της θεραπείας με εμφυτεύματα, αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η πυκνότητα των σκελετικών οστών μπορεί να έχει περιορισμένη μόνο επίδραση στην επιτυχία της θεραπείας εμφύτευσης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με τα συμπεράσματα προηγούμενων μελετών σχετικά με την επίδραση της οστεοπόρωσης στην έκβαση της θεραπείας εμφυτευμάτων. Ομοίως, μια μεγάλη μελέτη(347) σε 746 γυναίκες (3.224 εμφυτεύματα) έδειξε ότι οι ασθενείς με διάγνωση οστεοπόρωσης δεν είχαν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν αποτυχία οδοντικού εμφυτεύματος σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους η διάγνωση της οστεοπόρωσης δεν είχε τεκμηριωθεί. Μια συστηματική ανασκόπηση(225) για το θέμα συνέστησε μεγαλύτερες περιόδους επούλωσης μετά τη θεραπεία εμφύτευσης για ασθενείς με οστεοπόρωση αλλά δεν μπόρεσε να βρει αντενδείξεις για τη χρήση οδοντικών εμφυτευμάτων για την αποκατάσταση αυτής της ομάδας ασθενών. Η απεικόνιση DEXA αναγνωρίζεται σήμερα ως το χρυσό πρότυπο για τη μέτρηση της σκελετικής BMD και για την ανίχνευση της οστεοπόρωσης, όμως η χρήση της CT ανίχνευσης για χειρουργικές επεμβάσεις εμφυτεύματος μπορεί να είναι αμφιλεγόμενη λόγω ζητημάτων σχετικών με την ακτινοβολία και το κόστος. Ο σκοπός αυτής της μελέτης δεν ήταν να προτείνει μετρήσεις της οστικής πυκνότητας γνάθου ως αντικατάσταση των επικυρωμένων τεχνικών και διαδικασιών που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την ανίχνευση της οστεοπόρωσης, αλλά να προσφέρει ένα πρόσθετο εργαλείο απεικόνισης στους επαγγελματίες του ιατρικού τομέα. Επειδή οι οδοντίατροι συγκαταλέγονται μεταξύ των επαγγελματιών του ιατρικού κλάδου που επισκέπτονται πιο συχνά οι ασθενείς, η συμμετοχή τους στη διαγνωστική διαδικασία θα μπορούσε να βοηθήσει στη βελτίωση της ανίχνευσης και της έγκαιρης ανίχνευσης της οστεοπόρωσης(346).

### **3δ. Εμφυτεύματα, οδοντική υγεία και ποιότητα ζωής**

Έχει παρατηρηθεί αύξηση του προσδόκιμου ζωής του παγκόσμιου πληθυσμού(348). Κατά συνέπεια, η εμφάνιση διαταραχών και νόσων που σχετίζονται με τη γήρανση είναι συχνή. Μεταξύ αυτών των αλλαγών, επισημαίνεται η

οστεοπόρωση, μια συστηματική σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από απώλεια οστικής πυκνότητας και ευαισθησία σε κατάγματα(280). Σε αυτό το πλαίσιο, η νωδότητα επηρεάζει τον ηλικιωμένο πληθυσμό σε όλο τον κόσμο (από 11% έως 44%) και αυξάνεται αντίστροφα σε σχέση με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Εκτός από την απώλεια της λειτουργικής και δομικής ακεραιότητας του συστήματος μάσησης, η απώλεια των δοντιών προάγει την αισθητική δυσαρμονία, η οποία οδηγεί σε απώλεια της αυτοεκτίμησης(349). Έτσι, η χρήση οδοντικών εμφυτευμάτων είναι μια εναλλακτική λύση για την αποκατάσταση αυτών των ασθενών αισθητικά και λειτουργικά. Η επιτυχία γίνεται πιο προβλέψιμη όταν υπάρχουν επαρκείς τοπικές και συστημικές συνθήκες για την επούλωση των οστών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας οστεοενσωμάτωσης(338). Όπως ήδη αναφέρθηκε, η οστεοπόρωση σχετίζεται άμεσα με τη μείωση του όγκου των οστών. Λόγω της οστεοπόρωσης, αρκετές γυναίκες κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, στις οποίες παρατηρείται χαμηλότερη παραγωγή οιστρογόνων, έχουν μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα γεγονός που μπορεί να προκαλέσει λιγότερη επαφή εμφυτεύματος- οστού με χαμηλότερη αντίσταση ροπής(256).

Η ανάλυση των υφιστάμενων δεδομένων σχετικά με την επίδραση της ηλικίας και του φύλου στην επιτυχία των οδοντικών εμφυτευμάτων μπορεί να προσφέρει έμμεσες πληροφορίες σχετικά με την έκβαση των οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η ηλικία και το φύλο αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση. Αν η οστεοπόρωση ήταν παράγοντας κινδύνου για την οστεοενσωμάτωση των οδοντικών εμφυτευμάτων, τότε οι σχετικές μελέτες θα μπορούσαν να έχουν βρει μια θετική σχέση μεταξύ γήρανσης, φύλου και αποτυχίας εμφύτευσης. Υπάρχει γενική συναίνεση ότι δεν υπάρχει επίδραση ηλικίας ή φύλου στην αποτυχία εμφυτεύματος(221,255,281,350). Μερικές μελέτες(351,352) βρήκαν ακόμα καλύτερα αποτελέσματα για τις γυναίκες από τους άνδρες. Υπάρχει θετική εκτίμηση μακροχρόνιου(353) αποτελέσματος οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Το οστεοπορωτικό οστό χαρακτηρίζεται ως τύπος IV σύμφωνα με την ταξινόμηση Lekholm και Zarb(354) που είναι μαλακό οστό. Το μαλακό οστό, όχι απαραίτητα οστεοπορωτικό, έχει σχέση με τα χαμηλά ποσοστά επιτυχίας των οδοντικών εμφυτευμάτων σε μερικές μελέτες, λόγω της μειωμένης δυνατότητάς του να προσφέρει αρχική σταθερότητα εμφυτεύματος(280,355). Αντίθετα, άλλες μελέτες δεν βρήκαν τέτοιες διαφορές(356,357). Οι Friberg et al.(358) μελετώντας τη συχνότητα των πρώιμων και καθυστερημένων αποτυχιών των εμφυτευμάτων του συστήματος Branemark, συσχέτισαν αυτό το αποτέλεσμα στις διαφορές στο χειρουργικό πρωτόκολλο, καθώς και σε διάφορα χαρακτηριστικά ασθενούς και εμφυτεύματος. Όσον αφορά την ποιότητα της γνάθου, ο τύπος 4 έδειξε το υψηλότερο ποσοστό αποτυχίας στην άνω γνάθο (40,4%) και ο τύπος 1 στην κάτω γνάθο (13%). Μετά από σωστή ρύθμιση της χειρουργικής τεχνικής (παραλείποντας τη διαδικασία σπειρώματος, χρησιμοποιώντας εμφυτεύματα μεγάλης διαμέτρου σε οστικές περιοχές με τυπική διάμετρο και αύξηση της περιόδου επούλωσης σε οστά χαμηλής πυκνότητας), το οστό τύπου 2 έδειξε ποσοστό αποτυχίας 4,7% και για τον τύπο 4 ποσοστό αποτυχίας του 2,8%. Μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η σωστή εκτέλεση του χειρουργείου είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τον προσδιορισμό του αποτελέσματος του οδοντικού εμφυτεύματος(225).

Η τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την αποκατάσταση των χαμένων αισθητικών και μασητικών λειτουργιών λόγω απώλειας δοντιών. Ωστόσο, η οστεοενσωμάτωση μεταξύ εμφυτεύματος και οστού

απαιτεί τουλάχιστον 3-6 μήνες(359). Αυτή η περίοδος επούλωσης δημιουργεί αρκετές δυσκολίες για τα άτομα με μεγάλη νωδή περιοχή και μειώνει την ποιότητα ζωής τους. Μία έρευνα ανέφερε ότι το 80% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εμφυτεύματα απάντησε ότι η περίοδος θεραπείας ήταν πολύ μεγάλη(360). Κατά συνέπεια, η συντόμευση της περιόδου επούλωσης και η επιτάχυνση της τελικής τοποθέτησης της πρόσθεσης μετά από χειρουργική επέμβαση είναι κλινικά πολύ σημαντική(361).

Η μελέτη του Inukai(362) συγκρίνει την ποιότητα ζωής (QoL) σε μερικώς νωδές οστεοπορωτικές γυναίκες, οι οποίες έχουν αποκαταστήσει τα ελλείποντα δόντια με ακίνητες επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις, με συμβατικές ακίνητες αποκαταστάσεις, με κινητές μερικές οδοντοστοιχίες και με μη αποκατάσταση χαμένων δοντιών. Αυτή η μελέτη επικεντρώνεται στα αποτελέσματα Utian (επαγγελματική συμπεριφορά, υγεία, συναισθηματική, σεξουαλική και συνολική). Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ηλικία μεταξύ των ομάδων, υπάρχει σημαντική διαφορά σε όλους τους τομείς, συμπεριλαμβανομένης της επαγγελματικής συμπεριφοράς, της υγείας, της συναισθηματικής, της σεξουαλικής και της συνολικής βαθμολογίας QoL μεταξύ των οστεοπορωτικών γυναικών που έχουν χάσει δόντια και αντικαταστάθηκαν με επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις, συμβατικές γέφυρες και μερικές οδοντοστοιχίες και εκείνες που δεν αντικατέστησαν χαμένα δόντια. Παρόλο που η φυλετική δειγματοληψία μας δεν επαρκεί για να αποδώσει στατιστική σημαντικότητα, παρά την ομοιότητα στη φυλετική κατανομή μεταξύ των ομάδων, η QoL είναι η κυρίαρχη σε όλα τα μέτρα για την ποιότητα των αποτελεσμάτων σε όλες τις 4 ομάδες. Παρομοίως, η χρήση καπνού θεωρείται ευρέως ότι προκαλεί μακροπρόθεσμη ζημία στην ποιότητα ζωής. Ωστόσο, παρά το γεγονός αυτό, υπάρχει σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα QoL σε όλες τις μετρήσεις, ανεξάρτητα από το ιστορικό του καπνίσματος. Επειδή η τρέχουσα ιατρική βιβλιογραφία επικεντρώνεται στα αποτελέσματα QoL που σχετίζονται με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα όπως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και χρήση φαρμάκων που ενισχύουν τα οστά (από του στόματος και IV διφωσφονικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης οιστρογόνου και αναστολείς RANKL), η χρήση αυτών των φαρμάκων περιλαμβάνεται στα δημογραφικά δεδομένα του πληθυσμού των ασθενών. Αυτά τα ευρήματα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση επιβεβαιώνουν αρκετούς ευρέως υποστηριζόμενους ισχυρισμούς που αποκαλύφθηκαν από προηγούμενες έρευνες που έγιναν για τον ευρύτερο πληθυσμό. Ο πρώτος από αυτούς είναι ότι τα οδοντικά εμφυτεύματα βελτιώνουν την QoL και παρουσιάζονται σε προηγούμενες μελέτες που συγκρίνουν την QoL μεταξύ προ- και μετά τη στοματική αποκατάσταση(363). Επιπλέον, η βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι η απώλεια δοντιών και η μειωμένη ικανότητα μάσησης σχετίζονται με την κακή QoL(364) της στοματικής υγείας και ότι το οδοντικό εμφύτευμα που υποστηρίζει την αντικατάσταση των δοντιών βελτιώνει την QoL στην ομιλία και λειτουργία μάσησης(362).

Μια άλλη πρόσφατη, μελέτη που συνέκρινε την υποκειμενική QoL με την αντικειμενική μάσηση σε μια προσπάθεια δημιουργίας μιας δομικής εξίσωσης σχετιζόμενης με αντικειμενικά και υποκειμενικά αποτελέσματα, διαπιστώνει ότι η αντιλαμβανόμενη ικανότητα μάσησης είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την QoL και ότι η μασητική απόδοση παρά η ικανότητα ανάμιξης τροφίμων είναι σημαντική για την αντιλαμβανόμενη ικανότητα μάσησης και QoL. Επιπλέον, πολλαπλές μελέτες εντοπίζουν τις διαφορές μεταξύ των φύλων στην ικανοποίηση των προσθέσεων(365). Η μελέτη αυτή επικεντρώνεται στις γυναίκες μόνο για να εξαλείψει το δυννητικό παράγοντα σύγχυσης αποτελέσματος λόγω φύλου. Επίσης οι Vogel et al. σε μια

επισκόπηση της βιβλιογραφίας που αξιολογεί την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των επένθετων επιεμφυτευματικών οδοντοστοιχιών με ακίνητες αποκαταστάσεις οδοντοστοιχιών διαπίστωσαν ότι για τα πολλαπλά ελλείποντα δόντια τα οδοντικά εμφυτεύματα συνδέονταν με υψηλότερο αρχικό κόστος αλλά βελτιωμένη QoL σχετιζόμενη με την στοματική υγεία σε σχέση με άλλες θεραπείες(366). Ακόμη μία άλλη επισκόπηση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες που μπορούν να εξαχθούν σχετικά με την πρόσθεση επί οδόντος έναντι επί εμφυτευμάτων σε μερικώς νωδό ασθενή(367).

Διερωτάται κάποιος κατά πόσον οι συνήθειες και οι ιατρικές παθήσεις όπως ο αλκοολισμός, οι αιμορραγικές διαταραχές, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, οι νευροψυχιατρικές διαταραχές και το κάπνισμα ενδέχεται να επηρεάσουν την επιβίωση των εμφυτευμάτων και την υγεία των περιεμφυτευματικών ιστών. Το ίδιο το αλκοόλ δεν μειώνει την επιβίωση του εμφυτεύματος, αλλά δεν είναι ασυνήθιστο τα άτομα με υψηλή κατανάλωση αλκοόλ να καπνίζουν και να έχουν κακή στοματική υγιεινή. Ως αποτέλεσμα, η περιοδοντίτιδα, μια κατάσταση που συνδέεται επίσης με την αυξημένη απώλεια των οδοντικών εμφυτευμάτων και την ανάπτυξη της περιεμφυτευματίτιδας(368), συνδέεται επίσης με τον αλκοολισμό(369), καθώς και με κάπνισμα(370). Το κάπνισμα αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης αποτυχίας εμφυτεύματος και περιεμφυτευματίτιδας(229). Η αιμορραγία μπορεί να περιπλέξει την διαδικασία τοποθέτησης του εμφυτεύματος, αλλά δεν αποτελεί αντένδειξη. Ακόμη και σε αιμορροφιλικούς, τα οδοντικά εμφυτεύματα μπορούν να τοποθετηθούν με υψηλό ποσοστό επιτυχίας(230). Ένα INR <3,5 επιτρέπει την τοποθέτηση εμφυτευμάτων χωρίς επιπλοκές. Έτσι, η τοποθέτηση του εμφυτεύματος μπορεί συνήθως να γίνει χωρίς την ανάγκη προσωρινής διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής. Όσον αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τις νευροψυχιατρικές διαταραχές, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν η καρδιαγγειακή νόσος είναι σταθερή και αν μπορεί κάποιος να αναβάλλει την τοποθέτηση του εμφυτεύματος μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάσταση. Ο έλεγχος της αιματολογικής ομοιόστασης θα επιτρέψει την τοποθέτηση εμφυτευμάτων (για ασθενείς με αντιπηκτικά και αιμορροφιλικούς) όσο και το επίπεδο της στοματικής αυτο-φροντίδας. Περιστασιακά, ιδιαίτερα σε νευροψυχιατρικούς ασθενείς, απαιτείται βοήθεια από τους συγγενείς για τη διασφάλιση ενός κατάλληλου επιπέδου στοματικής φροντίδας(371). Ανεξάρτητα από τον πιθανό κίνδυνο για την υγεία των οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς, η ποιότητα ζωής, οι δραστηριότητες καθημερινής ζωής και η γενική υγεία είναι καλύτερες μεταξύ των ηλικιωμένων με επένθετες επιεμφυτευματικές οδοντοστοιχίες σε σχέση με τους ενόδοντες ηλικιωμένους(372).

Όπως έχει αναφερθεί, μια κοινή ασθένεια που επηρεάζει τα οστά είναι η οστεοπόρωση. Σε γενικές γραμμές, δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων σε ασθενείς με οστεοπόρωση καθώς η επιβίωση του εμφυτεύματος είναι συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρείται σε υγιείς ανθρώπους(373). Ωστόσο, ο ρυθμός απώλειας οστικής μάζας από εμφύτευση μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος σε ασθενείς με οστεοπόρωση, αλλά αυτή η παρατήρηση απαιτεί μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ανεξάρτητα από την περιοχή όπου τοποθετήθηκε το εμφύτευμα, η αυχενική απώλεια οστού ήταν συγκρίσιμη σε διαβητικούς ασθενείς και μάρτυρες(374). Δεδομένου ότι η πυκνότητα του οστού σε ασθενείς με οστεοπόρωση είναι χαμηλότερη, συνιστάται μεγαλύτερος χρόνος επούλωσης πριν αρχίσει να κατασκευάζεται η υπερκατασκευή(375). Ένα πρόβλημα σχετικά με τους κινδύνους που συνοδεύουν τη θεραπεία οδοντικών εμφυτευμάτων είναι τα φάρμακα που



χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης ή των οστικών μεταστάσεων. Η χρήση αντιρευματικών φαρμάκων, όπως τα διφωσφονικά και η δενοσουμάμπη, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της λεγόμενης οστεονέκρωσης των γνάθων (MRONJ) που σχετίζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται ενδοφλέβια ή σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή(376). Όχι μόνο η χειρουργική τοποθέτηση εμφυτεύματος αυξάνει τον κίνδυνο για MRONJ, αλλά και η παρουσία του οδοντικού εμφυτεύματος και της υπερκατασκευής στην στοματική κοιλότητα(376) συμβάλλει σε αυτή (MRONJ). Το τελευταίο ισχύει ιδιαίτερα στην περίπτωση κακής στοματικής υγιεινής. Όταν η στοματική υγιεινή είναι σε καλό επίπεδο, η απώλεια οστού είναι πιθανώς συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται σε υγιείς μάρτυρες(377). Τέλος, συνιστάται έντονα η προεγχειρητική αντιβιοτική προφύλαξη σε ασθενείς με αντι-απορροφητικά φάρμακα και η χειρουργική ανάπλαση των οστών θα πρέπει να αποφεύγεται όταν είναι δυνατόν(7). Συνοπτικά, με προφυλάξεις η θεραπεία με οδοντικά εμφυτεύματα είναι εφικτή σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος χορηγούμενα αντιαπορροφητικά φάρμακα. Ωστόσο, όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως, τα οδοντικά εμφυτεύματα θα πρέπει να τοποθετούνται νωρίς, αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας με αντι-απορροφητικό φάρμακο. διαφορετικά, ο κίνδυνος για MRONJ μπορεί να γίνει υπερβολικά υψηλός(8).

Τα οδοντικά εμφυτεύματα μπορούν να βελτιώσουν το QoI σε ασθενείς με αντι-απορροφητική θεραπεία (διφωσφονικό/δενοσουμάμπη)(378) αντίστοιχη με εκείνη για ασθενείς χωρίς αντιαπορροφητική θεραπεία(379). Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των επιδόσεων της μάσησης, της δύναμης δαγκώματος, της διατροφικής κατάστασης και της ικανοποίησης του ασθενούς, έδειξε ότι οι επένθετες επιεμφυτευματικές οδοντοστοιχίες συσχετίστηκαν με υψηλή ικανοποίηση των ασθενών όσον αφορά την άνεση των οδοντοστοιχιών και τη δύναμη του δαγκώματος. Εντούτοις, αυτά τα αποτελέσματα δεν ήταν πάντοτε ικανοποιητικά σε σχέση με τη συνολική QoL(380). Από την άλλη πλευρά, η εμφάνιση του BP-ONJ έχει τεράστιο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς οι ασθενείς αναφέρουν υψηλότερη αρνητική επιρροή από τον πόνο, προβλήματα κατάποσης ακόμη και σε σύγκριση με ασθενείς με καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων κεφαλής και τραχήλου(381). Επομένως, η πρόληψη του BP-ONJ θα πρέπει να είναι ένας από τους πρωταρχικούς στόχους. Ο κίνδυνος εκδήλωσης του BP-ONJ με θεραπεία εμφυτευμάτων σε ασθενείς με καλοήγη νοσήματα φαίνεται να είναι μάλλον μικρός. Ο κίνδυνος σε ασθενείς με κακοήγη νοσήματα είναι δύσκολο να περιγραφεί, καθώς δημοσιεύονται κυρίως αρνητικά παραδείγματα, αλλά όχι ο συνολικός αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία εμφυτευμάτων. Η κατανομή σαφώς καταδεικνύει την αναγκαιότητα μιας εξατομικευμένης εκτίμησης κινδύνου όπως συνιστάται από τις περισσότερες κατευθυντήριες γραμμές και τη σημασία της εξήγησης της πιθανότητας ανάπτυξης του BP-ONJ στην ασθενή. Ο ατομικός κίνδυνος επηρεάζεται από την πρωταρχική ασθένεια και τη θεραπεία της, όπως το αντιαπορροφητικό φάρμακο (ουσία, διάρκεια εφαρμογής, συχνότητα εφαρμογής), ταυτόχρονη θεραπεία, άλλες ασθένειες (π.χ. διαβήτης), περαιτέρω θεραπείες και άλλους παράγοντες (π.χ. κάπνισμα) και ύπαρξη παλαιότερης ή παρούσας οστεονέκρωσης. Ακολουθώντας, οι ασθενείς πρέπει να συμμορφώνονται με τα κατάλληλα κίνητρα για στοματική υγιεινή και να αποκτούν τις απαραίτητες δεξιότητες. Οι φλεγμονώδεις περιοχές πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία πριν από τη θεραπεία με εμφυτεύματα, για περαιτέρω μείωση του κινδύνου ανάπτυξης οστεονέκρωσης. Οι χειρουργημένες περιοχές θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά (εμμένουσες αιχμηρές οστικές ακίδες χωρίς

καμία τάση αναδόμησης) και ακτινολογικά (π.χ. επίμονες φατνιακές κύστες) για τον εντοπισμό μιας επούλωσης τραύματος που μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο BP-ONJ. Η χρήση των δεικτών οστού συζητείται με αντικρουόμενα συμπεράσματα στη βιβλιογραφία και δεν μπορεί να δοθεί σαφής σύσταση αυτή τη στιγμή(286). Σε αυτές τις περιπτώσεις, όπου σχεδιάζεται η τοποθέτηση ενός εμφυτεύματος, θα πρέπει να χορηγείται μια προεγχειρητική αντιμικροβιακή προφύλαξη, παρόμοια με την προφύλαξη που προτείνεται σε άλλες χειρουργικές επεμβάσεις σε αυτές τις ασθενείς, καθώς αυτό φαίνεται να είναι ένα εργαλείο για τη μείωση της συχνότητας του BP-ONJ(286). Δεν υπάρχει βιβλιογραφία για ασθενείς με αντιαπορροφητικά φάρμακα διαφορετικά από τα διφωσφονικά και έτσι η σύσταση είναι να προχωρήσουμε σε αυτούς τους ασθενείς όπως και στους ασθενείς με διφωσφονικά. Δυστυχώς η βιβλιογραφία με επαρκή τεκμηρίωση είναι σπάνια. Τα οδοντικά εμφυτεύματα είναι δυνατά σε ασθενείς με αντιαπορροφητική θεραπεία, αλλά πρέπει να γίνει μεμονωμένη εκτίμηση κινδύνου και να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές επιλογές θεραπείας, έχοντας κατά νου το σενάριο της ανάπτυξης της BP-ONJ. Η επιβίωση του εμφυτεύματος και το ποσοστό επιτυχίας από μόνο του δεν επαρκούν για την αξιολόγηση των αποκαταστάσεων που υποστηρίζονται από εμφυτεύματα σε ασθενείς με διφωσφονικά. Ακόμη πιο σημαντικός είναι ο κίνδυνος να προκληθεί οστεονέκρωση σε σχέση με την πιθανή αύξηση του QoL από μια θεραπεία που υποστηρίζεται από εμφυτεύματα(7).

Η αυξημένη ζήτηση για θεραπεία οδοντικών εμφυτευμάτων οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η απώλεια δοντιών, η κακή απόδοση των συμβατικών προθέσεων, οι προσδοκίες των ασθενών, η έγκριση και σύσταση από τους οδοντιάτρους και η αυξανόμενη προβλεψιμότητα των επιεμφυτευματικών αποκαταστάσεων. Σε γενικές γραμμές, τα ποσοστά επιβίωσης εμφυτευμάτων σε διάφορες κλινικές καταστάσεις είναι κατά μέσο όρο >90%(382). Ωστόσο, ορισμένοι παράγοντες κινδύνου ενδέχεται να προδιαθέσουν τα άτομα να μειώσουν τα ποσοστά επιτυχίας και να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης αποτυχίας εμφυτεύματος(383). Οι παράγοντες κινδύνου για αποτυχία εμφυτεύματος μπορούν να χωριστούν σε 2 κύριες κατηγορίες. Ο πρώτος περιλαμβάνει παράγοντες που σχετίζονται με τις χειρουργικές τεχνικές και τα εμφυτεύματα (π.χ., τις δομές και τις θέσεις των εμφυτευμάτων, την καθυστέρηση μεταξύ της εξαγωγής των δοντιών και της τοποθέτησης των εμφυτευμάτων και την καθυστέρηση μεταξύ της τοποθέτησης και φόρτισης του εμφυτεύματος) και των σχετικών με τις επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις παραγόντων (π.χ. τύπος συγκράτησης -κοχλιούμενη ή συγκολλούμενη). Η δεύτερη ομάδα παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνει εκείνες που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως ο μη ρυθμισμένος διαβήτης, η κατάχρηση οινόπνευματος, το κάπνισμα και η στοματική υγιεινή(384). Τα κριτήρια επιτυχίας που αναφέρθηκαν πιο συχνά στις κλινικές μελέτες είναι ο ρυθμός επιβίωσης, δηλαδή εάν το εμφύτευμα είναι ακόμα φυσικά στο στόμα ή έχει αφαιρεθεί(384). Τα διαφορετικά αποτελέσματα αυτών των μελετών μπορούν να εξηγηθούν από την ετερογένεια των ταξινομήσεων καπνίσματος και τις διαφορές στα θέματα και τις μεθόδους των μελετών(385).

### **3ε. Ερωτηματολόγιο (Ερωτηματολόγιο - Μέθοδος Κατάρτισης Ερωτηματολογίου)**

Στην οδοντιατρική, ο όρος "μετρήσεις με βάση τις αναφορές ασθενών" (Patient-reported outcome measures-PROMs) εισήχθη στο 8ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο για την

Περιοδοντολογία. Οι μετρήσεις αυτές περιλαμβάνουν ουσιαστικά «υποκειμενικές» αναφορές των αντιλήψεων των ασθενών σχετικά με την κατάσταση της στοματικής υγείας και τις επιπτώσεις τους στην καθημερινή ζωή ή στην ποιότητα ζωής, αναφορές ικανοποίησης από την κατάσταση της στοματικής υγείας ή/και στοματική υγειονομική περίθαλψη και άλλες μη κλινικές εκτιμήσεις(386).

Αρκετοί ερευνητές πρότειναν ότι οι προτιμήσεις των ασθενών για μια συγκεκριμένη μορφή θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στις κλινικές δοκιμές. Οι προτιμήσεις μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της θεραπείας. Οι ασθενείς γίνονται όλο και πιο δραστήριοι συμμετέχοντες στις αποφάσεις σχετικά με την υγειονομική τους περίθαλψη και φαίνεται γενικά αποδεκτό ότι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να επιλέγουν την προτιμώμενη θεραπεία τους, όποτε είναι δυνατόν, από επιλογές που έχουν ήδη αποδειχθεί κατάλληλες και αποτελεσματικές. Έχει υποστηριχθεί έντονα ότι οι θεραπευτικές επιλογές πρέπει να βασίζονται όχι μόνο σε προκαθορισμένα κλινικά κριτήρια αλλά και στις προτιμήσεις των ασθενών, ιδιαίτερα επειδή όλο και περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς διαφέρουν στις απόψεις τους για πιθανά αποτελέσματα(387).

Οι μετρήσεις της ποιότητας ζωής (QoL) χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο ως μέρος της συνήθους κλινικής περίθαλψης και επανεκτίμησης, σε διαφορετικές ομάδες ασθενών με σωματικές ή ψυχικές διαταραχές και σε διάφορες χώρες. Η μέτρηση QoL μπορεί να παρέχει στους υγειονομικούς φορείς πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις ελλείψεις και τις ανάγκες στη ζωή(388,389) των ασθενών και τις επιπτώσεις των παρεμβάσεων(388,389). Η ευημερία μπορεί να γίνει κατανοητή ως το πώς οι άνθρωποι αισθάνονται και πώς λειτουργούν, τόσο σε προσωπικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο, και πώς αξιολογούν τη ζωή τους στο σύνολό τους. Όταν καταλαβαίνουμε τι κάνει τη ζωή των ανθρώπων καλύτερη, σε συναισθηματικό και κοινωνικό επίπεδο, τα έργα και οι υπηρεσίες μπορούν να σχεδιαστούν καλύτερα για να ανταποκριθούμε στις πολλές πτυχές που συνθέτουν τη ζωή των ανθρώπων. Αυτό με τη σειρά του μπορεί να μας βοηθήσει να σκεφτούμε τους τρόπους με τους οποίους μπορούμε να συμβάλλουμε στη βελτίωση της ζωής των ανθρώπων, όπως των οικονομικών, των συναισθηματικών και κοινωνικών αναγκών τους(389). Εκτός από τη χρήση με επίκεντρο τον ασθενή, οι μετρήσεις QoL εφαρμόζονται συστηματικά για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών σε πολυεθνικές μελέτες. Έτσι, τα εργαλεία QoL χρησιμοποιούνται για διάφορους σκοπούς και σε διαφορετικές χώρες, αλλά πρέπει να είναι κατάλληλα προσαρμοσμένα στην προς μελέτη ομάδα ασθενών. Για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) παρήγαγε ένα γενικό μέσο QoL, το οποίο μπορεί να δοκιμαστεί σε διαφορετικές γλώσσες και σε κλινικές ή κοινωνικές ρυθμίσεις, ώστε να καταστεί κατάλληλο για συστηματική διαπολιτισμική μέτρηση QoL σε σχέση με την υγεία(388).

Η ποιότητα ζωής που επηρεάζεται και σχετίζεται με την στοματική υγεία (OHQOL) έχει οριστεί ως μια πιο ολοκληρωμένη πολυδιάστατη μελέτη-ερωτηματολόγιο που συμπεριλαμβάνει φυσικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες(390,391) και εκτίμηση των συνεπειών της προσθετικής αποκατάστασης. Συγκεκριμένα, ο όρος αυτός καταγράφει πώς η στοματική υγεία επηρεάζει την ικανότητα του ατόμου να λειτουργεί (π.χ. δάγκωμα, μάσηση, ομιλία), ψυχολογικές καταστάσεις (όπως αυτοεκτίμηση, ικανοποίηση με την εμφάνιση), κοινωνικούς παράγοντες και πόνο/δυσφορία στην στοματική υγεία(391). Το εργαλείο αξιολόγησης

OHQoL χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο οι δυσκολίες του στόματος επηρεάζουν την καθημερινή ζωή και την ποιότητα ζωής των ανθρώπων. Επιπλέον, οι ερευνητές που μελετούν προβλήματα στοματικής υγείας έχουν χρησιμοποιήσει το OHQoL ως μέτρο έκβασης για να αναλύσουν τα αποτελέσματα της θεραπείας, τις τάσεις στην στοματική υγεία και την εκτίμηση των αναγκών με βάση τον πληθυσμό. Οι αξιολογήσεις του OHQoL ενσωματώνονται σε κλινικές μελέτες παρατήρησης και δοκιμές για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με στόχο τη βελτίωση της περίθαλψης(390).

Τα ερωτηματολόγια αποτελούν έναν καλό τρόπο συλλογής πληροφοριών για την ποιότητα ζωής που σχετίζονται με την υγεία (HRQL). Έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση πτυχών της ζωής που γενικά δεν θεωρούνται ως "υγεία" και περιλαμβάνουν διαπροσωπικές σχέσεις, αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση. Παρέχουν πληροφορίες με τη μορφή αριθμών ("ποσοτικά δεδομένα") και προσφέρουν το πλεονέκτημα ότι μπορούν να επαναληφθούν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές για να δείξουν τάσεις και πρότυπα στα αποτελέσματα. Υπάρχουν και άλλοι τρόποι συγκέντρωσης πληροφοριών σχετικά με την ευημερία. Οι περισσότερες από αυτές τις μεθόδους παρέχουν πληροφορίες με τη μορφή λέξεων ("ποιοτικά δεδομένα") και μπορούν να χρησιμοποιηθούν παράλληλα με τα στοιχεία ερωτηματολογίου για να βοηθήσουν στη διερεύνηση των ευρημάτων με περισσότερες λεπτομέρειες(389,392). Αν και οι μέθοδοι θεραπείας που αξιολογούνται μπορεί να θεωρηθούν από ορισμένους ότι απέχουν από την υγεία, ο αντίκτυπός τους στη ζωή κάποιου μπορεί να συνδεθεί με την υγεία. Για παράδειγμα, ερωτήσεις HRQL που αντιμετωπίζουν την αποτελεσματικότητα των οδοντικών εμφυτευμάτων, όταν απαντώνται από ασθενείς, μπορούν να παράγουν απαντήσεις που κυμαίνονται από αρνητικές αποτιμήσεις πριν από τη θεραπεία εμφύτευσης (π.χ. δυσαρεστημένοι με την συγκράτηση οδοντοστοιχιών), σε θετικότερη λειτουργική κατάσταση μετά από θεραπεία με εμφύτευμα και προσθετική αποκατάσταση (πολύ καλύτερη ικανότητα μάσησης). Οι απαντήσεις των ασθενών σε αυτές τις ερωτήσεις HRQL παρέχουν στους κλινικούς και ερευνητές πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εμφυτεύματος στη λειτουργική ικανότητα και ευεξία, στην αποτελεσματικότητα της μάσησης, τομείς στους οποίους οι ασθενείς ενδιαφέρονται και είναι πιο εξοικειωμένοι.

Μια άλλη παρατήρηση με τη χρήση ερωτηματολογίων HRQL σε κλινικές δοκιμές είναι το φαινόμενο ότι δύο ασθενείς με την ίδια κλινική κατάσταση συχνά δίνουν δραματικά διαφορετικές απαντήσεις όταν ερωτηθούν. Τέτοιες αντιδράσεις από τους ασθενείς εξηγούν γιατί οι κλινικοί γιατροί και οι ερευνητές ενδιαφέρονται για τα ερωτηματολόγια HRQL που μετράνε τις επιδράσεις των διαφόρων θεραπειών. Τα ερωτηματολόγια HRQL αποτελούνται από μια σειρά από αλληλένδετες ερωτήσεις που αποτελούν έναν τομέα ή από την εμπειρία που μετράται. Ερωτήσεις όπως 1) έχουν αλλάξει οι διατροφικές σας συνήθειες και 2) υπάρχουν τρόφιμα τόσο δύσκολα να μασηθούν που τα αποφεύγετε, μπορεί να αποτελούν πεδίο έρευνας. Η αξία που αποδίδεται σε κάθε μία από τις ερωτήσεις μπορεί να σταθμιστεί σε σχέση με άλλες. Τα ερωτηματολόγια HRQL διαχειρίζονται εκπαιδευμένοι ερευνητές ή συμπληρώνονται από τους ίδιους τους ασθενείς. Η τελευταία προσέγγιση είναι πολύ λιγότερο δαπανηρή, ωστόσο, αυξάνεται ο αριθμός των σφαλμάτων και οι ελλείπουσες απαντήσεις. Ένας συμβιβασμός μεταξύ των δύο είναι η ολοκλήρωση των ερωτηματολογίων με εποπτεία. Το ερωτηματολόγιο για να θεωρηθεί αξιόπιστο, πρέπει να είναι ακριβές και αναπαραγωγίμο. Η ακρίβεια δείχνει αν το

ερωτηματολόγιο μετράει πραγματικά τι είχε σκοπό να μετρήσει. Η ικανότητα αξιολόγησης ενός ερωτηματολογίου είναι η ικανότητά του να μετράει την αλλαγή στους ασθενείς κατά τη διάρκεια συγκεκριμένης χρονικής περιόδου. Οι αλλαγές μπορεί να αντιπροσωπεύουν ασήμαντες, μικρές, μέτριες ή μεγάλες βελτιώσεις ή επιδείνωση. Οι απαντήσεις των ασθενών σε ερωτήσεις μπορούν να εκτιμηθούν σε βαθμολογημένη κλίμακα. Εναλλακτικά, έχουν χρησιμοποιηθεί η οπτική αναλογική κλίμακα (Visual analogue scale-VAS)(386,392), το Πρωτόκολλο του Newcastle-Ottawa System (NOS)(393,394,395), Κλίμακα Ικανοποίησης από τη ζωή (Flourishing Scale 1-7)(395), (Κλίμακα Center for Epidemiological Studies-Depression Scale CES-D)(20 ερωτήσεις με α,β,γ,δ), WHOQOL-BREF(388,393).

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την στοματική υγεία (OHQoL) έχει οριστεί ως "η απουσία αρνητικών επιπτώσεων των στοματικών συνθηκών στην κοινωνική ζωή και η θετική αίσθηση της αυτοεπιβεβαίωσης της οδοντοφυΐας". Μεταξύ των διάφορων οργάνων OHQoL αναπτύχθηκε το προφίλ επιπτώσεων στο στόμα για την υγεία OHIP(Oral Health Impact Profile) με σκοπό την παροχή μιας περιεκτικής μέτρησης της αυτοαναφερόμενης δυσλειτουργίας, δυσφορίας και αναπηρίας που αποδίδεται στην προφορική κατάσταση(390).

Το OHIP εξελίχθηκε και σήμερα διατίθενται αρκετές επικυρωμένες μεταφράσεις. Το εργαλείο αυτό είναι ένας από τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους δείκτες OHQoL διεθνώς, είναι διαθέσιμος σε πάρα πολλές γλώσσες(390,391) και έχει αποδεδειγμένη ισχύ για διαφορετικούς πληθυσμούς. Επιπλέον, ο δείκτης απέδειξε την υψηλή του ικανότητα να κάνει διακρίσεις μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών ασθενών σε περαιτέρω έρευνες. Σκοπός είναι μια διαδικασία για το πώς να διαχειριστούμε τους ασθενείς που διαμαρτύρονται για τις προσθετικές εργασίες τους. Ένα ερωτηματολόγιο όπως το OHIP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση των επιδράσεων των προσθέσεων στις καθημερινές δραστηριότητες. Η υποκειμενική εκτίμηση της στοματικής κατάστασης από τον ασθενή, παρέχει ζωτικές πληροφορίες για τον κλινικό ιατρό. Παρόμοιες ή ακόμη και ταυτόσημες κλινικές καταστάσεις μπορούν και συχνά αξιολογούνται πολύ διαφορετικά από μεμονωμένους ασθενείς σε σχέση με το OHQoL τους. Η ενίσχυση του OHQoL μέσω μιας συγκεκριμένης προσθετικής θεραπείας δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι η ίδια για κάθε ασθενή, παρόλο που έχει περιγραφεί βελτίωση για πολλούς ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προσθετικές επιεμφυτευματικές εργασίες. Η θεραπεία συμβατικών προσθέσεων μπορεί επίσης να είναι μια κατάλληλη θεραπεία με αποτέλεσμα ένα υψηλό OHQoL(391).

Το αρχικό έγγραφο OHIP περιέχει 49 ερωτήσεις που ομαδοποιούνται σε επτά κατηγορίες βάσει του μοντέλου της στοματικής υγείας του Locker, το οποίο προσαρμόστηκε από τη Διεθνή Ταξινόμηση των Παθήσεων και Αναπηριών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας(390).

Υπάρχουν διάφορες εκδόσεις OHIP: OHIP-49(390), OHIP-G21(396), OHIP-14(390,391,397) και OHIP-EDENT-20(391), η οποία έχει σχεδιαστεί ειδικά για πληθυσμούς που αφορά την προσθετική θεραπεία(391).

Το OHIP-14, ένα σύντομο ερωτηματολόγιο 14 στοιχείων για την εκτίμηση της επίδρασης της στοματικής υγείας στην ποιότητα ζωής, είναι μια μικρότερη έκδοση του Profile Impact Profile-49(OHIP-49)(390,396,397). Αυτό εισήχθη από τον Slade

το 1997. Έχουν πραγματοποιηθεί πολύ περιορισμένες μελέτες με έμφαση στις εμπειρίες των ασθενών για θεραπεία εμφυτεύματος στην ποιότητα ζωής της στοματικής υγείας(390).

Η κύρια μεταβλητή αποτελέσματος ήταν η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την στοματική υγεία, η οποία μετρήθηκε από το προφίλ του αποτελέσματος για την υγεία του στόματος-14(OHIP-14). Το OHIP μετρά τη στάση των ατόμων από τον κοινωνικό αντίκτυπο των στοματικών διαταραχών στην ευημερία τους. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από επτά διαστάσεις που περιλαμβάνουν δύο στοιχεία, τα οποία γίνονται συνολικά 14 (OHIP 1-14). Οι επτά διαστάσεις του ερωτηματολογίου περιλαμβάνουν τον περιορισμό της λειτουργίας(ομιλία, γεύση-απόλαυση) τον πόνο (πόνος, δυσκολία στο στόμα, πόνος κατά τη μάσηση), την ψυχολογική δυσφορία, τη φυσική/σωματική και ψυχολογική δυσκολία, την κοινωνική δυσκολία και μειονεξία/ανικανότητα. Οι απαντήσεις των ασθενών ταξινομούνται χρησιμοποιώντας την κλίμακα Likert με πέντε επιλογές που κυμαίνονται από "ποτέ" (0) έως "πολύ συχνά" (4), δηλαδή ποτέ (0), σχεδόν ποτέ (1), περιστασιακά (2), αρκετά συχνά (3) και πολύ συχνά (4), ενώ έγινε και προσαρμογή ερωτηματολογίου με ένταξη επιπλέον ερωτήσεων(388,396,397,398).

Αν και το OHQoL είναι ένα πολυδιάστατο ερωτηματολόγιο-εργαλείο, αποδεικνύεται ότι το OHIP-14 μπορεί να θεωρηθεί μία μοναδική κλίμακα δόμησης(390,396,397).

Ορισμένες φορές αν η κλίμακα OHIP-14 δεν έχει επαρκή εγκυρότητα δομής, δηλαδή αν είναι μονοδιάστατο και μπορεί να μην προσφέρει πολυδιάστατη προοπτική στην αξιολόγηση των επιπτώσεων της στοματικής υγείας στην ποιότητα ζωής, δημιουργώντας έτσι αμφιβολίες ως προς την καταλληλότητα των αποτελεσμάτων αναφοράς ως πολυδιάστατων, τα συμπεράσματα δεν είναι αξιόπιστα και τα αποτελέσματα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή(390).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **4. ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει για πρώτη φορά σε Ελληνίδες, τη σχέση και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις και αμφίδρομες επιπτώσεις που μπορεί να έχουν τα οδοντικά εμφυτεύματα και οι συμβατικές και επιεμφυτευματικές προσθετικές εργασίες στη στοματική υγεία (OHIP, OHQoL), αλλά κυρίως στην ποιότητα ζωής γυναικών στην εμμηνόπαυση με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία. Επίσης διερευνά το βαθμό ενημέρωσης από τους οδοντιάτρους των εμμηνοπαυσιακών γυναικών στις οποίες γίνονται οι αναφερθείσες οδοντιατρικές παρεμβάσεις, αλλά και την ενημέρωση για τις πιθανές παρενέργειες ή αμφίδρομες επιπτώσεις από τα θεραπευτικά σχήματα που χορηγούνται στην εμμηνόπαυση και οστεοπόρωση.

## **5. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **5α. Μέθοδος Έρευνας (Βιβλιογραφία)**

Η βιβλιογραφική έρευνα διεξήχθη με αρχική ηλεκτρονική αναζήτηση στις βιβλιοθήκες-βάσεις δεδομένων MEDLINE (μέσω του PubMed) Google-Scholar μέχρι και τον Ιούνιο του 2019 χρησιμοποιώντας διαφορετικούς συνδυασμούς των ακόλουθων λέξεων-κλειδιών: “osteoporosis”, “osteopenia”, “menopause”, “dental implants”, “quality of life”, “dental health”, “perimenopausal/menopausal status”, “ovarian failure”, “surgical induced menopause”, “estrogen deficiency”, “pick bone mass”, “antiosteoporotic therapy”, “reproductive aging”. Όλες οι βιβλιοθήκες σαρώθηκαν για σχετική βιβλιογραφία χωρίς τη χρήση φίλτρων. Διεξήχθη έλεγχος σε αρκετά στάδια με περιοριστικά φίλτρα. Όλα τα στάδια (τίτλοι, περιλήψεις, πλήρες κείμενο) εξετάστηκαν εις διπλούν από το ίδιο άτομο (Σ.Σ.) και ελέγχθηκαν από την τριμελή επιτροπή για συμφωνία. Πλήρη κείμενα μελετών που κρίθηκαν με τίτλο και περίληψη ως σχετικές, κρίθηκαν και αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα από τα κριτήρια επιλεξιμότητας. Η προβολή των άρθρων πλήρους κειμένου πραγματοποιήθηκε προκειμένου να επιβεβαιωθεί η επιλεξιμότητα της μελέτης και να συλλεχθούν τα σχετικά δεδομένα. Επιπλέον, συσχετίστηκαν συστηματικά οι λίστες αναφοράς σχετικών άρθρων με παρόμοια θέματα και προστέθηκαν δυνητικά σχετικά άρθρα στα αποτελέσματα της ηλεκτρονικής αναζήτησης. Αφού εξαλείφθηκαν τα διπλά, οι τίτλοι των υπολοίπων άρθρων ελέγχθηκαν ως προς την επάρκεια, σύμφωνα με τα κριτήρια συμπερίληψης. Έχουν εξαιρεθεί άσχετοι τίτλοι. Εάν η περίληψη ήταν επίσης ασαφής, η μελέτη συμπεριλήφθηκε για έλεγχο πλήρους κειμένου, με αποτέλεσμα την επιλογή πλήρων κειμένων. Μετά την εξέταση των πλήρων κειμένων, εξαιρέθηκαν άσχετα άρθρα και τα δεδομένα από τα υπόλοιπα άρθρα εξήχθησαν όποτε ήταν δυνατόν. Οι λόγοι αποκλεισμού της μελέτης καταγράφηκαν επίσης. Τα τυχόν διαφορούμενα ή ελλιπή δεδομένα διερευνήθηκαν περαιτέρω. Όταν διατυπώθηκε μια διαφωνία, επιλύθηκε με συζήτηση με την έμπειρη τριμελή κριτική επιτροπή.

### **5β. Κριτήρια συσχέτισης και αποκλεισμού - Στήσιμο Έρευνας**

#### **Δείγμα**

Το πρωτόκολλο της μελέτης κοορτής εγκρίθηκε από το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Οι ασθενείς προέρχονται από την Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και το Τμήμα Κλιμακτηρίου κι Εμμηνόπαυσης της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ). Οι συμμετέχουσες στην πολυκεντρική αυτή μελέτη ερωτήθηκαν και έδωσαν τη συναίνεση/συγκατάθεσή τους ώστε να λάβουν μέρος σε αυτή την έρευνα.

Το πρώτο μέρος της διαδικασίας εξέτασης περιελάμβανε τη συλλογή δημογραφικών δεδομένων. Η κλινική εξέταση πραγματοποιήθηκε από έναν μόνο εξεταστή με προσωπική συνάντηση και επικοινωνία (face-to-face) και χορηγήθηκαν ερωτηματολόγια στα ελληνικά στις 100 συμμετέχουσες εμμηνοπαυσιακές/μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Ελληνίδες) ηλικίας 43 ετών και άνω, με οστεοπενία ή οστεοπόρωση, με ή χωρίς οδοντικά εμφυτεύματα και επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις, ή συμβατικές προσθετικές αποκαταστάσεις) που συμμετείχαν σε αυτήν την έρευνα. Εμμηνοπαυσιακές/μετεμμηνοπαυσιακές κρίθηκαν



με βάση είτε δευτεροπαθή-αυτόματη, οριστική αμηνόρροια είτε μετά από χειρουργική αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ή με βάση τις τιμές της ορμόνης διέγερσης ωοθυλακίων (FSH) (Πρώρη Εμμηνόπαυση= 20-40 mIU/mL, Εμμηνόπαυση= >40mIU/mL, οιστραδιόλης (>20 pg/mL και <20 pg/mL) και κλινικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. ιστορικό με οστεοπορωτικά κατάγματα και ιστορικό θραύσης). Η μέση ηλικία των γυναικών που συμμετείχαν ήταν 63,62 έτη (εύρος 43 - 94 ετών).

Κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης, οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν, ενημερώθηκαν πλήρως και σαφώς προφορικά και γραπτά, για να συμπληρώσουν ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο σχετικά με την ποιότητα ζωής, το Oral Health Impact Profile (OHIP-14) με επιπλέον ερωτήσεις.

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από επιλεγμένες ερωτήσεις ποιότητας ζωής με σειρά κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να υπάρχει κλιμάκωση από τις εισαγωγικές ερωτήσεις προς τις περισσότερο προσωπικές. Στις συμμετέχουσες δόθηκε ο απαραίτητος χρόνος και οι συνθήκες να νιώθουν άνετα κατά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου που περιλαμβάνει και ερωτήσεις που αφορούν στο ιατρικό και οδοντιατρικό (προσθετικό κυρίως) ιστορικό.

Τα ερωτηματολόγια αποτελούν έναν καλό τρόπο συλλογής πληροφοριών για την ευημερία των ανθρώπων: παρέχουν πληροφορίες με τη μορφή αριθμών ("ποσοτικά δεδομένα") και προσφέρουν το πλεονέκτημα ότι μπορούν να επαναληφθούν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές για να δείξουν τάσεις και πρότυπα στα αποτελέσματα. Υπάρχουν και άλλοι τρόποι συγκέντρωσης πληροφοριών σχετικά με την ευημερία. Οι περισσότερες από αυτές τις μεθόδους παρέχουν πληροφορίες με τη μορφή λέξεων ("ποιοτικά δεδομένα") και μπορούν να χρησιμοποιηθούν παράλληλα με τα στοιχεία ερωτηματολογίου για να βοηθήσουν στη διερεύνηση των ευρημάτων με περισσότερες λεπτομέρειες(389).

Η κύρια μεταβλητή αποτελέσματος ήταν η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την στοματική υγεία, η οποία μετρήθηκε από το προφίλ του αποτελέσματος για την προφορική υγεία του στόματος-14(OHIP-14). Το OHIP μετρά τη στάση των ατόμων από τον κοινωνικό αντίκτυπο των στοματικών διαταραχών στην ευημερία τους. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από επτά διαστάσεις που περιλαμβάνουν δύο στοιχεία, τα οποία στρέφονται συνολικά σε 14 (OHIP 1-14). Οι επτά διαστάσεις του ερωτηματολογίου περιλαμβάνουν τον περιορισμό της λειτουργίας, τον πόνο, το φαγητό, την ομιλία, την αυτοεκτίμηση, τη λειτουργική κατάσταση και την ψυχολογική ευεξία. την ψυχολογική δυσφορία, τη σωματική και ψυχική αναπηρία, την κοινωνική αναπηρία και τα μειονεκτήματα. Η απόκριση των ασθενών έπρεπε να καταγραφεί ως μία από τις πέντε κατηγορίες, δηλαδή ποτέ (0), σχεδόν ποτέ (1), περιστασιακά (2), αρκετά συχνά (3) και πολύ συχνά (4). Έγινε, δε, προσαρμογή ερωτηματολογίου με ένταξη επιπλέον ερωτήσεων(388,396,397,398).

Η συλλογή δεδομένων ξεκίνησε με την κατάρτιση μιας βάσης δεδομένων που επέτρεπε την αποθήκευση και επεξεργασία πληροφοριών που αφορούν κάθε ασθενή, εμφύτευμα και προσθετική εργασία. Το έντυπο μελέτης περιελάμβανε ερωτηματολόγιο που βασίστηκε στο OHIP-14 και περιελάμβανε και κάποιες επιπλέον ερωτήσεις προσαρμοσμένες στις ανάγκες της μελέτης μας και το οποίο παρατίθεται ολόκληρο στο Παράρτημα με τις ακόλουθες παραμέτρους: δημογραφικά και στοιχεία

ιατρικού ιστορικού της ασθενούς, παράγοντες σχετιζόμενους με την προσθετική και τα εμφυτεύματα (οδοντιατρικό ιστορικό).

Ειδικότερα συμπληρώθηκαν στα ερωτηματολόγια από τις εξεταζόμενες τα ακόλουθα στοιχεία:

-Προσωπικά δεδομένα και οικογενειακά δεδομένα ιστορικού υγείας και προστασία τους (ανώνυμα, επώνυμα και διαβεβαίωση για μη αποκαλυψη στοιχείων τους)

-Δημογραφικά-κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά/στοιχεία σχετικά με:

Έτος συμπλήρωσης ερωτηματολογίου 2016-2018

Όνομα

Ηλικία

Γένος, φυλή/εθνικότητα

Στοιχεία επικοινωνίας

Οικογενειακή κατάσταση(έγγαμη, άγαμη, διαζευγμένη, χήρα)

Επίπεδο εκπαίδευσης-μορφωτικό επίπεδο(Δημοτικό έως Μεταπτυχιακά)

Καθεστώς απασχόλησης-εργασίας (Οικιακά, Δημόσια Υπάλληλος, Ιδιωτική Υπάλληλος, Ελεύθερη Επαγγελματίας, Συνταξιούχος, Άνεργη)

Πληροφορίες για τον τρόπο ζωής σχετικά με τις συνήθειες καπνίσματος (καθόλου = 0, 1≤πακέτο και υποκατηγορίες και >1πακέτο),

Στοιχεία σχετικά με Εμμηνορρυσία-Εμμηνόπαυση-Οστεοπόρωση

Τελευταία εμμηνορρυσία (TEP)

Χρόνος από TEP ( $x$ =χρόνια,  $x < 5$ ,  $5 \leq x < 10$ ,  $x \geq 10$ )

Συμπτώματα(Αγγειοκινητικά=εξάψεις,εφιδρώσεις, Ψυχοσωματικά=διαταραχές ύπνου, κόπωση, νευρικότητα, κατάθλιψη, πονοκέφαλος, πόνοι στα οστά, τους μύες και τις αρθρώσεις, Σεξουαλικά/Ουρογεννητικά/Άλλα Συμπτώματα(Ουρογεννητικό σύνδρομο εμμηνόπαυσης=ξηρότητα κόλπου, δυσπαρεύνεια, μειωμένη libido, κυστίτιδες, κολπίτιδες)

Λήψη θεραπείας υποκατάστασης (HRT) και αν ναι, Διάρκεια HRT ( $0$ ,  $0 < x \leq 5$ ,  $x > 5$  χρόνια)

Πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό της χρήσης άλλων φαρμάκων, όπως ορμονοθεραπεία, η χρήση φαρμάκων για οστικά νοσήματα.

Θεραπεία με παραθορμόνη (PTH)

Λήψη ασβεστίου

Είδος Θεραπείας και Σκεύασμα

Οδός λήψης - Ενέσιμο/Από του στόματος (Per Os)

Οδός χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης [Όχι θεραπεία, Per Os (συμπληρώματα, οιστρογόνα), Parenteral (ενέσιμο, patch, gel=διακολπικά)]

Οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης

Έλεγχος Οστεοπόρωσης (Ναι / Όχι)

Διάγνωση Ελέγχου Οστεοπόρωσης (Οστεοπόρωση / Οστεοπενία / Τίποτα)

Έτος Διάγνωσης Οστεοπενίας/Οστεοπόρωσης (Ετη) ( $0 < x \leq 10$ ,  $11 \leq x \leq 20$ ,  $x \geq 21$  Ή  $x \leq 10$ ,  $x > 10$ )

Λήψη φαρμάκων για την οστεοπόρωση (Ναι και από πότε / Όχι)

Διάρκεια Θεραπείας Οστεοπόρωσης ( $0 < x \leq 10$ ,  $11 \leq x$ )

Θεραπεία Οστεοπόρωσης (Όχι θεραπεία, Διφωσφονικά, Μη Διφωσφονικά, Συνδυασμός Διφωσφονικών και Μη Διφωσφονικών, άλλα φάρμακα)

Επίσης ερωτήσεις-απαντήσεις ιδιαιτέρως για:

Διφωσφονικά

Διφωσφονικά-Per Os(αλενδρονάτη, ρισενδρονάτη, ιμπαδρονάτη),

Διφωσφονικά-Inj(ιμπαδρονάτη, ζολενδρονικό=ετιδρονάτη, τιλουδρονάτη, παμιδρονάτη)

Μη Διφωσφονικά Τεριπαρατίδη-Inj,

Δενοσουμάμπη(Prolia)-Inj,

Καλσιτονίνη-Nasal,

Ραλοξιφαίνη(Evista)-Per Os(Tabl),

Active Vit.D-Per Os(Tabl),

Ρανελενικό Στρόντιο-Per Os,

Ορμονική Θεραπεία- Οιστρογόνα

Μέθοδος ελέγχου οστεοπόρωσης με DEXA(Σπονδυλικής στήλης / Ισχίου-Κεφαλής Μηριαίου)

Προηγούμενες θεραπείες:

Προηγούμενη θεραπεία με ραμφονικό στρόντιο, ραλοξιφαίνη, καλσιτονίνη,

Ανάγκη για λήψη συστηματικών κορτικοστεροειδών(μακροχρόνια θεραπεία) ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Τρέχουσα ή προηγούμενη χρήση ενδοφλεβίων διφωσφονικών

Τρέχουσα ή προηγούμενη χρήση από του στόματος διφωσφονικών.

Ορμονικές Εξετάσεις(Τιμές): FSH (Πρώιμη Εμμηνόπαυση:  $x=20-40\text{mIU/ml}$ , Εμμηνόπαυση:  $x > 40\text{mIU/ml}$  ), Οιστραδιόλη ( $x < 20\text{pg/ml}$ ,  $x \geq 20\text{pg/ml}$  με και χωρίς θεραπεία υποκατάστασης)

Εμφυτεύματα/Προσθετικές Αποκαταστάσεις

Με/χωρίς εμφυτεύματα

Χρόνος τοποθέτησης εμφυτεύματος (1997-2017)

Εμφυτεύματα στις γνάθους (άνω/κάτω/και στις δύο)

Περιοχή (πρόσθια/οπίσθια/και στις δύο)

Αριθμός εμφυτευμάτων (1-6)

Επιεμφυτευματικές

Προσθετικές

Αποκαταστάσεις

(είδος)(Στεφάνη,Γέφυρα,Οδοντοστοιχία)

Με/χωρίς Συμβατικές Προσθετικές Αποκαταστάσεις

Χρόνος τοποθέτησης (1980-2017)

Προσθετικές εργασίες στις γνάθους (άνω/κάτω/και στις δύο)

Συμβατικές Προσθετικές Εργασίες(είδος) (Στεφάνη,Γέφυρα,Οδοντοστοιχία)

Με/Χωρίς δόντια (ενόδοντες και νωδοί)

Ερωτήσεις ποιότητας ζωής βασισμένες σε τροποποιημένο ερωτηματολόγιο OHIP-14 σχετικές με την ικανοποίηση πριν και μετά από προσθετικές εργασίες με 5 πιθανές απαντήσεις και βαθμολογία (0-4)

Λειτουργικά προβλήματα (Ομιλία, Γεύση-Απόλαυση)

Πόνος (Πόνος-Δυσκολία στο στόμα, Πόνος κατά τη μάσηση),(σκληρές τροφές, π.χ ξηροί καρποί, κρέας, παξιμάδια, ξερά φρούτα)

Ψυχολογική Δυσφορία (Αιτιολογία άγχους = Τίποτα, Αισθητικοί Λόγοι, Λειτουργικοί Λόγοι, Και οι δύο) / Ενόχληση(Αίσθηση δοντιών, Άγχος),

Φυσική/Σωματική Δυσκολία (Δυσκολίες διατροφής, Διακοπή γεύματος),

Ψυχολογική Δυσκολία (Χαλάρωση, Ντροπή-Αίτια = Τίποτα, Αισθητικοί, Λειτουργικοί, Και οι δύο)

Κοινωνική Δυσκολία (Εκνευρισμός, Δυσκολίες καθημερινής ζωής),

Ανικανότητα (Ικανοποίηση από τη ζωή, Δυσλειτουργία-Μη λειτουργική)

Σύσταση-Πρόταση εμφυτευμάτων ως λύση (Ναι / Όχι)

Σύγκριση κόστους – οφέλους (Θετικό / Αρνητικό / Λογικό)

Ενημέρωση από τον οδοντίατρο προβλημάτων εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης (Ναι / Όχι)

Συσχέτιση προβλημάτων με την οστεοπόρωση από τον οδοντίατρο (Ναι / Όχι)

Συσχέτιση προβλημάτων στο στόμα λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης από τον οδοντίατρο (Ναι / Όχι)

Στατιστική ανάλυση:

Τέλος η στατιστική σημαντικότητα καθορίστηκε σε επίπεδο 5% ( $p < 0.05$ ).

### **Υλικό**

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν από 100 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 63.62 έτη ( $TA^1=11.37$  έτη). Πρόκειται για εθελοντική δειγματοληψία εφόσον οι συμμετέχουσες καλούνταν να συμπληρώσουν ένα δομημένο ερωτηματολόγιο κατά την διάρκεια των επισκέψεων τους στα εξωτερικά γυναικολογικά ιατρεία της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου. Η έρευνα διεξήχθη κατά τα έτη 2016-2018 και η συγκατάθεσή τους ήταν προαπαιτούμενο της συμμετοχής τους.

---

<sup>1</sup> TA: Τυπική Απόκλιση

---

## 5γ. Στατιστική Ανάλυση

---

Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το IBM-SPSS v.25, ως προς τα σχήματα χρησιμοποιήσαμε το MS Excel 2019 και το Statistica v.12.5 Enterprise. Τα δεδομένα υποβλήθηκαν σε Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) one-way και έλεγχο ισότητας μέσω των όρων t (ανεξάρτητων ομάδων/ζευγών). Στις ονομαστικές ή διατακτικές μεταβλητές εφαρμόστηκε ο στατιστικός έλεγχος  $\chi^2$ . Τέλος, όσον αφορά την πολλαπλή συσχέτιση μεταξύ μεταβλητών χρησιμοποιήσαμε την Πολλαπλή Παραγοντική Ανάλυση Αντιστοιχιών. Το γενικό ελάχιστο επιθυμητό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε σε  $p < 0.05$ .

## **6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

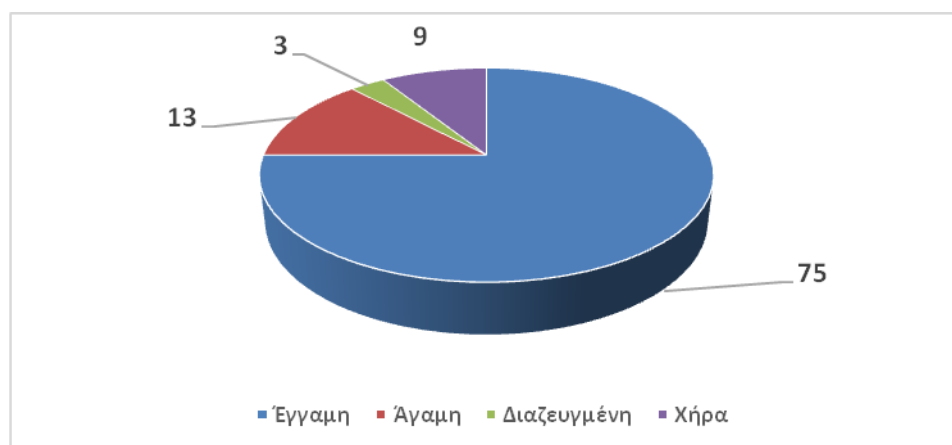
### **6α. Δημογραφικά στοιχεία δείγματος ασθενών**

Στον Πίνακα 1 (Σχήμα 1) μπορούμε να δούμε ότι στην πλειονότητα τους είναι έγγαμες (75%) ενώ το 13% είναι άγαμες και το 9% είναι χήρες. Τέλος, το 3% δηλώνει διαζευγμένες.

Όσον αφορά το εκπαιδευτικό επίπεδο, όπως βλέπουμε στον Πίνακα 2 (Σχήμα 2), το μεγαλύτερο ποσοστό (35%) βρίσκεται στο επίπεδο πανεπιστημιακής εκπαίδευσης (ΑΕΙ/ΤΕΙ) με ένα περαιτέρω 21% να έχει και μεταπτυχιακές σπουδές ενώ το μικρότερο ποσοστό (μόλις 3%) εκπροσωπεί τις συμμετέχουσες που δηλώνουν απόφοιτες Δημοτικού. Επίσης, το 15% δηλώνει απόφοιτη υποχρεωτικής εκπαίδευσης (Γυμνάσιο) ενώ ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό (26%) δηλώνει απόφοιτη Λυκείου.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Έγγαμη	75	75,0	75,0	75,0
	Άγαμη	13	13,0	13,0	88,0
	Διαζευγμένη	3	3,0	3,0	91,0
	Χήρα	9	9,0	9,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

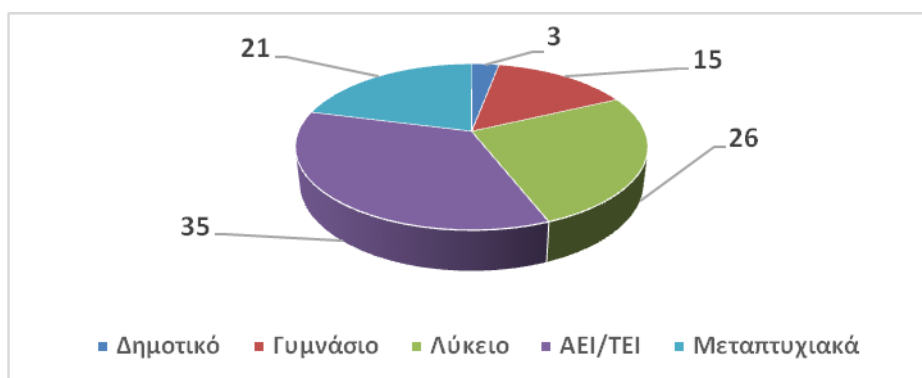
*Πίνακας 1: Η οικογενειακή κατάσταση των συμμετεχουσών στο δείγμα*



*Σχήμα 1: Η οικογενειακή κατάσταση των συμμετεχουσών στο δείγμα(%)*

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Δημοτικό	3	3,0	3,0	3,0
	Γυμνάσιο	15	15,0	15,0	18,0
	Λύκειο	26	26,0	26,0	44,0
	ΑΕΙ/ΤΕΙ	35	35,0	35,0	79,0
	Μεταπτυχιακά	21	21,0	21,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 2: Το εκπαιδευτικό επίπεδο των συμμετεχουσών στο δείγμα

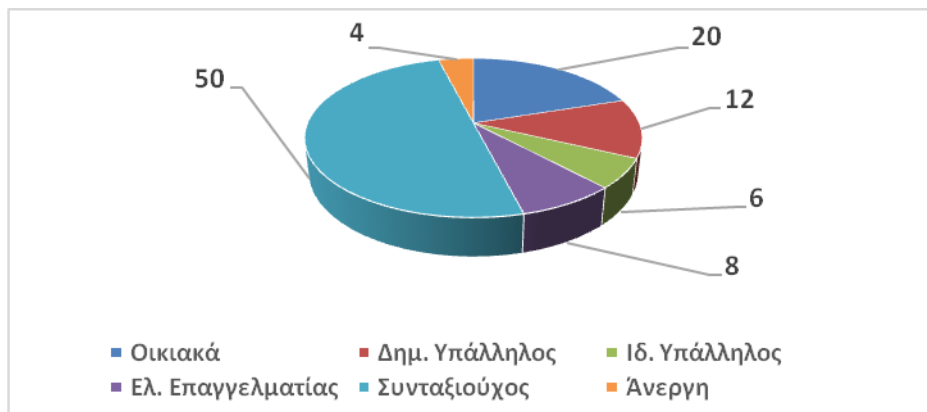


Σχήμα 2: Το εκπαιδευτικό επίπεδο των συμμετεχουσών στο δείγμα(%)

Ως προς την επαγγελματική κατάσταση των συμμετεχουσών κατά την διεξαγωγή της έρευνας, όπως βλέπουμε στον Πίνακα 3 (Σχήμα 3), οι μισές (50%) είναι συνταξιούχοι ενώ άλλο ένα 20% δηλώνουν οικιακά ως επαγγελματική ενασχόληση. Από τις συμμετέχουσες που δηλώνουν ενεργές επαγγελματίες, το 12% (επί του συνόλου) είναι Δημόσιοι Υπάλληλοι ενώ ένα 6% δηλώνουν Ιδιωτικοί Υπάλληλοι. Τέλος, το 8% δηλώνουν ελεύθεροι επαγγελματίες και το 4% είναι άνεργες. Σε μια προσπάθεια σύμπτυξης του συγκεκριμένου πίνακα συχνότητων ενσωματώσαμε όλες τις εργαζόμενες συμμετέχουσες σε μια κατηγορία ενώ αφήσαμε τις άλλες κατηγορίες ως έχουν (βλέπε Πίνακα 4).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Οικιακά	20	20,0	20,0	20,0
	Δημ. Υπάλληλος	12	12,0	12,0	32,0
	Ιδ. Υπάλληλος	6	6,0	6,0	38,0
	Ελ. Επαγγελματίας	8	8,0	8,0	46,0
	Συνταξιούχος	50	50,0	50,0	96,0
	Άνεργη	4	4,0	4,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 3: Η επαγγελματική κατάσταση των συμμετεχουσών στο δείγμα



Σχήμα 3: Η επαγγελματική κατάσταση των συμμετεχουσών στο δείγμα(%)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Οικιακά	20	20,0	20,0	20,0
	Εργαζόμενη	26	26,0	26,0	46,0
	Συνταξιούχος	50	50,0	50,0	96,0
	Άνεργη	4	4,0	4,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

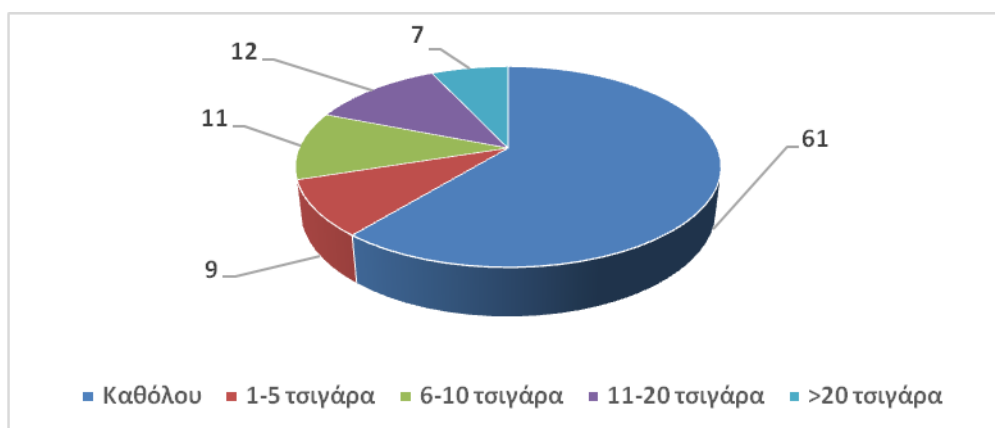
Πίνακας 4: Η συμπυκνωμένη κατηγοριοποίηση της επαγγελματικής κατάστασης των συμμετεχουσών.

Ως προς τις προσωπικές συνήθειες οι οποίες θα μπορούσαν να έχουν ένα ρόλο ως προς τις εξεταζόμενες μεταβλητές, επιλέχθηκε το κάπνισμα. Όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 5 (Σχήμα 4), η πλειονότητα του δείγματος (61%) δεν καπνίζει. Όμως, το 11% δηλώνει ότι καπνίζει από 6 έως 10 τσιγάρα ημερησίως ενώ άλλο ένα 12% καπνίζει από 11 έως 20 τσιγάρα κάθε μέρα. Ένα 9% φαίνεται να καπνίζει μάλλον περιορισμένα (1-5 τσιγάρα ημερησίως) ενώ ένα ακόμα μικρότερο ποσοστό (7%) φαίνεται να ξεπερνά το ένα (τυπικό) πακέτο τσιγάρα (>20) κάθε μέρα.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Καθόλου	61	61,0	61,0	61,0
	1-5 τσιγάρα	9	9,0	9,0	70,0
	6-10 τσιγάρα	11	11,0	11,0	81,0
	11-20 τσιγάρα	12	12,0	12,0	93,0
	>20 τσιγάρα	7	7,0	7,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 5: Η συνήθεια του καπνίσματος σύμφωνα με τις συμμετέχουσες στο δείγμα





Σχήμα 4: Η συνήθεια του καπνίσματος σύμφωνα με τις συμμετέχουσες στο δείγμα(%)

### Κλινική Εικόνα δείγματος

Σε μια πρώτη φάση, επιδιώξαμε την περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών του δείγματος κατά την στιγμή της δειγματοληψίας. Η παρουσίαση των κλινικών χαρακτηριστικών χωρίστηκε σε δύο κεφάλαια, σύμφωνα με την δομή του ερωτηματολογίου: α) η γυναικολογική εικόνα δείγματος στην οποία εντάσσεται η ενδεχόμενη εμφάνιση και αντιμετώπιση οστεοπόρωσης, β) η οδοντιατρική εικόνα δείγματος στην οποία εντάσσεται η αντιμετώπιση της νωδότητας είτε με συμβατικές προσθετικές αποκαταστάσεις είτε με τοποθέτηση εμφυτευμάτων και επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις.

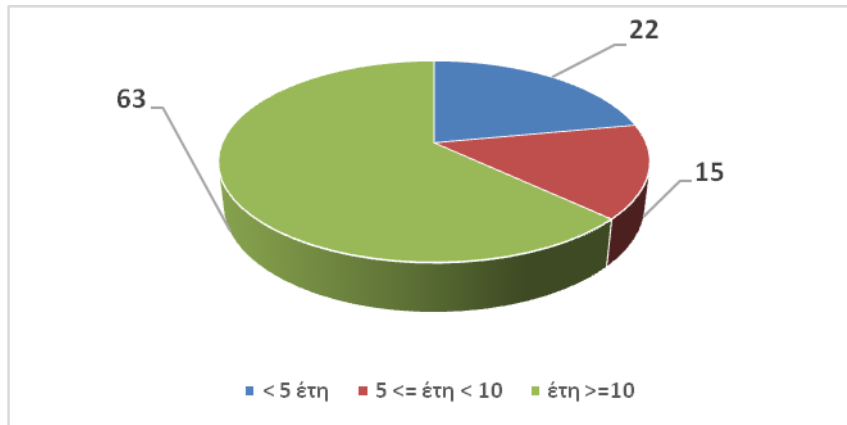
### 6β. Γυναικολογική εικόνα δείγματος

#### Γυναικολογική κλινική εικόνα (εμμηνόπαυση)

Οι συμμετέχουσες δηλώνουν ότι η τελευταία έμμηνος ρύση (TEP) που είχαν ήταν κατά μέσο όρο πριν από 14.9 έτη με ΤΑ 11.69 έτη. Στον Πίνακα 6 (Σχήμα 5) μπορούμε να δούμε ότι περίπου τα δύο τρίτα του δείγματος (63%) είχε την TEP πριν από περισσότερα από 10 έτη. Το 15% του δείγματος αναφέρει ότι η TEP ήταν πριν από λιγότερο από δέκα έτη αλλά περισσότερο από πέντε έτη και, τέλος, το 22% του δείγματος τοποθετεί την TEP σε λιγότερο από πέντε έτη.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	< 5 έτη	22	22,0	22,0	22,0
	5 <= έτη < 10	15	15,0	15,0	37,0
	έτη >=10	63	63,0	63,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 6: Η κατηγοριοποίηση των συμμετεχουσών ανάλογα με τα έτη από την TEP.



Σχήμα 5: Η κατηγοριοποίηση των συμμετεχουσών ανάλογα με τα έτη από την TEP (%).

Από το δείγμα περίπου η μια στις τρεις (31%) ακολουθεί θεραπεία υποκατάστασης ορμονών (Πίνακας 7) την οποία άρχισε πριν 1.28 έτη κατά μέσο όρο (TA=2.60 έτη). Στον Πίνακα 8 παρατηρούμε ότι, συνολικά, το 74.2% των συμμετεχουσών οι οποίες λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης, έχουν αρχίσει πριν από λιγότερα από πέντε έτη ενώ όσον αφορά τις υπόλοιπες έχουν αρχίσει την ορμονική υποκατάσταση πριν από περισσότερα από πέντε χρόνια.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	31	31,0	31,0	31,0
	Όχι	69	69,0	69,0	100,0
Total		100	100,0	100,0	

Πίνακας 7: Η λήψη θεραπείας υποκατάστασης από τις συμμετέχουσες.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Διάρκεια <= 5 έτη	23	23,0	74,2	74,2
	Διάρκεια > 5 έτη	8	8,0	25,8	100,0
	Total	31	31,0	100,0	
Missing	System	69	69,0		
Total		100	100,0		

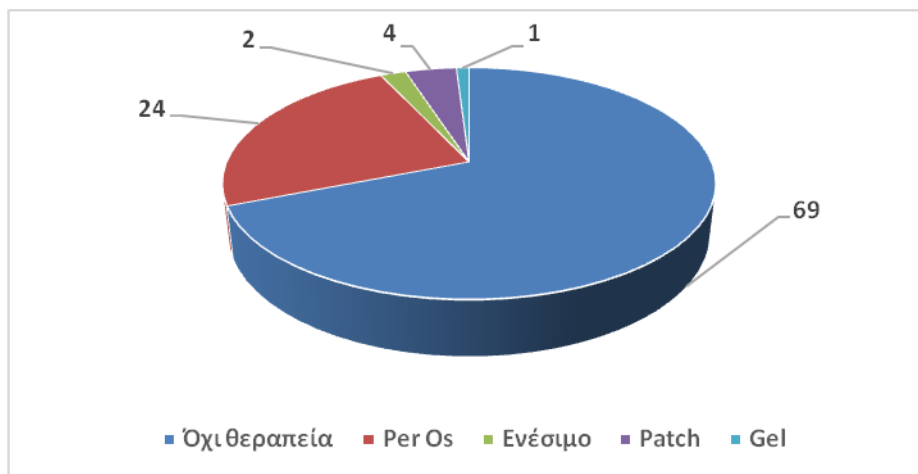
Πίνακας 8: Η κατηγοριοποίηση των συμμετεχουσών ανάλογα με τα έτη λήψης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 9 (Σχήμα 6), οι συμμετέχουσες προτιμούν τη λήψη από το στόμα (Per Os, 24 από τις 31 περίπου το 80%) ενώ πολύ λιγότερες (4 από τις 31) χρησιμοποιούν patch, μόνον μια χρησιμοποιεί gel και άλλες δύο χρησιμοποιούν ενέσιμα. Συνολικά, όπως βλέπουμε στον Πίνακα 10, η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχουσών (77.4%) λαμβάνει την φαρμακευτική αγωγή από τη

στοματική οδό (per os), ενώ όλοι οι υπόλοιποι τρόποι λήψης αντιπροσωπεύουν το 22.6% του δείγματος.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι θεραπεία	69	69,0	69,0	69,0
	Per Os	24	24,0	24,0	93,0
	Ενέσιμο	2	2,0	2,0	95,0
	Patch	4	4,0	4,0	99,0
	Gel	1	1,0	1,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 9: Τρόπος λήψης φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης



Σχήμα 6: Τρόπος λήψης φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης(%)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Per Os	24	24,0	77,4	77,4
	Parenteral	7	7,0	22,6	100,0
	Total	31	31,0	100,0	
Missing	System	69	69,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 10: Σύμπτυξη του τρόπου λήψης φαρμάκων.

Όσον αφορά τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, στον Πίνακα 11 μπορούμε να δούμε ότι περίπου οι μισές (54%) αναφέρουν αγγειοκινητικές ενοχλήσεις, στον Πίνακα 12 φαίνεται ότι περίπου η μια στις τρεις (34%) αναφέρει ψυχοσωματικά συμπτώματα και, τέλος, όπως μπορούμε να δούμε στον Πίνακα 13, οι δύο στις τρεις (62%) που αποτελούν και το μεγαλύτερο ποσοστό στην αναφορά συμπτωμάτων συνοδών της εμμηνόπαυσης, αναφέρουν σεξουαλικές/ουροποιητικές ενοχλήσεις.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	46	46,0	46,0	46,0
	Ναι	54	54,0	54,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 11: Οι συμμετέχουσες που αναφέρουν αγγειοκινητικά συμπτώματα.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	66	66,0	66,0	66,0
	Ναι	34	34,0	34,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 12: Οι συμμετέχουσες που αναφέρουν ψυχοσωματικά συμπτώματα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	38	38,0	38,0	38,0
	Ναι	62	62,0	62,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 13: Οι συμμετέχουσες που αναφέρουν σεξουαλικά/ουρογεννητικά και λοιπά συμπτώματα

Στην συνέχεια, διασταυρώσαμε την λήψη ορμονών υποκατάστασης σε σχέση με τα συμπτώματα έτσι ώστε να διαπιστώσουμε εάν η ύπαρξη ή όχι ενοχλήσεων οδηγεί στη ορμονική υποκατάσταση. Όπως διαπιστώθηκε η ύπαρξη ή όχι αγγειοκινητικών ενοχλήσεων δεν σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με την λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης ( $X^2 = .103$ , BE=1,  $p = .829 \gg 0.05$  NS). Το ίδιο ισχύει όσον αφορά στα ψυχοσωματικά συμπτώματα ( $X^2 = .444$ , BE=1,  $p = .504 \gg 0.05$  NS) και στα σεξουαλικά/ουρογεννητικά συμπτώματα ( $X^2 = .978$ , BE=1,  $p = .376 \gg 0.05$  NS).

### Εργαστηριακές Ορμονικές αναλύσεις

Παράλληλα με την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, οι συμμετέχουσες κλήθηκαν να παρουσιάσουν πρόσφατες εργαστηριακές ορμονικές αναλύσεις που αφορούν στην FSH και οιστραδιόλη. Στον Πίνακα 14 μπορούμε να δούμε ότι η τιμή της FSH έχει μέσο όρο 60.61 mIU/mL (TA=29.03 mIU/mL) και η οιστραδιόλη 30.38 pg/ml με TA=22.57 pg/ml<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> ΦΤ: FSH 30,6-106,3 mIU / mL, Οιστραδιόλη 10 – 50 pg/ml.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
FSH	100	19.30	157.60	60.6050	29.03003
Οιστραδιόλη	100	9.00	144.00	30.3845	22.57372
Valid (listwise)	N100				

Πίνακας 14: Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις των εργαστηριακών ορμονικών μετρήσεων

Στην συνέχεια, χωρίσαμε το δείγμα σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τις τιμές FSH: από 20 mIU/mL έως 40 mIU/mL (αρχές εμμηνόπαυσης) και τιμές μεγαλύτερες από 40 mIU/mL (εμμηνόπαυση). Στον Πίνακας 15 βλέπουμε ότι περίπου οι τρεις στις τέσσερις συμμετέχουσες στο δείγμα (74%) χαρακτηρίζονται ως εμμηνόπαυσικές ενώ οι υπόλοιπες (26%) χαρακτηρίζονται ως αρχή εμμηνόπαυσης πάντοτε με βάση τις τιμές FSH.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Early Menopausal	26	26,0	26,0	26,0
Menopausal	74	74,0	74,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 15: Η κατηγοριοποίηση των συμμετεχουσών ανάλογα με τις τιμές FSH.

Επίσης, δημιουργήσαμε μια νέα μεταβλητή η οποία διαχωρίζει το δείγμα σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τις τιμές οιστραδιόλης και την λήψη ή όχι θεραπείας υποκατάστασης (Πίνακας 16, Σχήμα 7).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Οιστραδιόλη < 20	37	37,0	37,0	37,0
Οιστραδιόλη >= 20 χωρίς θεραπεία υποκατάστασης	45	45,0	45,0	82,0
Οιστραδιόλη >= 20 με θεραπεία υποκατάστασης	18	18,0	18,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 16: Η κατηγοριοποίηση των συμμετεχουσών ανάλογα με τις τιμές οιστραδιόλης και την λήψη θεραπείας υποκατάστασης.



Σχήμα 7: Η κατηγοριοποίηση των συμμετεχουσών ανάλογα με τις τιμές οιστραδιόλης και την λήψη θεραπείας υποκατάστασης (%)

Όπως βλέπουμε στον Πίνακα 16, το 37% των συμμετεχουσών έχει τιμές οιστραδιόλης μικρότερες των 20 pg/ml. Από τις υπόλοιπες συμμετέχουσες, το 45% έχει οιστραδιόλη άνω του 20 pg/ml χωρίς θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης ενώ το 18% έχει οιστραδιόλη άνω του 20 pg/ml αλλά μετά από θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης.

### Οστεοπόρωση

Όπως βλέπουμε στον Πίνακα 17, το 85% των συμμετεχουσών έχει προβεί σε έλεγχο οστεοπόρωσης. Πιο συγκεκριμένα, το 68% των συμμετεχουσών (Πίνακας 18) προέβη σε έλεγχο DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) σχετικά με την οστική μάζα στην ΟΜΣΣ (Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης) και το 64% (Πίνακας 19) έχει προβεί σε έλεγχο DEXA στο ισχίο (Κεφ. Μηρ.).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	85	85,0	85,0	85,0
	Όχι	15	15,0	15,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 17: Διεξαγωγή ελέγχου οστεοπόρωσης

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	17	17,0	20,0	20,0
	Ναι	68	68,0	80,0	100,0
	Total	85	85,0	100,0	
Missing	System	15	15,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 18: Διεξαγωγή ελέγχου οστεοπόρωσης / DEXA ΟΜΣΣ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	21	21,0	24,7	24,7
	Ναι	64	64,0	75,3	100,0
	Total	85	85,0	100,0	
Missing	System	15	15,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 19: Διεξαγωγή ελέγχου οστεοπόρωσης / DEXA Κεφ. Μηρ

Στην συνέχεια, διασταυρώσαμε τους δύο ελέγχους οστικής μάζας για να διαπιστώσουμε εάν είναι συνηθέστερο οι συμμετέχουσες να προβαίνουν και στους δύο ελέγχους ή όχι. Όπως βλέπουμε στον Πίνακα 20, εικοσιέξι συμμετέχουσες δεν έχουν διεξάγει κάποιον από τους δύο ελέγχους. Επίσης, το 85.3% των συμμετεχουσών που έχουν κάνει DEXA ΟΜΣΣ, έχουν κάνει επίσης DEXA ισχίου. Προκύπτει ότι οι δύο έλεγχοι γίνονται συνήθως μαζί.

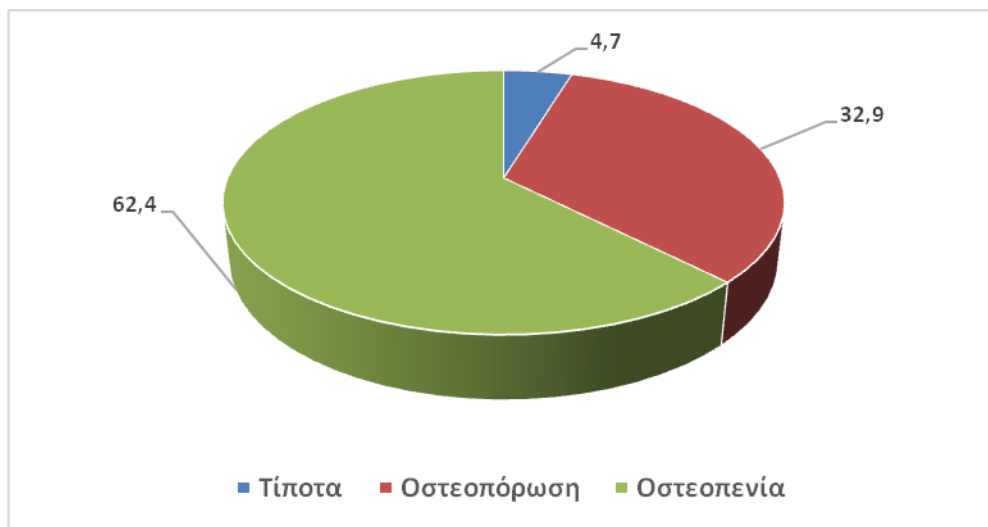
		DEXA Κεφ. Μηρ.		Total	
		Όχι	Ναι		
DEXA ΟΜΣΣ	Όχι	Count	26	6	32
		% within DEXA ΟΜΣΣ	81,3%	18,8%	100,0%
		% within DEXA Κεφ. Μηρ.	72,2%	9,4%	32,0%
	Ναι	Count	10	58	68
		% within DEXA ΟΜΣΣ	14,7%	85,3%	100,0%
		% within DEXA Κεφ. Μηρ.	27,8%	90,6%	68,0%
Total	Count	36	64	100	
	% within DEXA ΟΜΣΣ	36,0%	64,0%	100,0%	
	% within DEXA Κεφ. Μηρ.	100,0%	100,0%	100,0%	

Πίνακας 20: Διασταύρωση μεταξύ της διεξαγωγής των δύο ελέγχων οστικής μάζας από τις συμμετέχουσες ( $X^2=41.821$ ,  $BE=1$ ,  $p=.000 << 0.01$ )

Η διάγνωση των ελέγχων οστεοπόρωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 21 (Σχήμα 8). Όπως βλέπουμε, το 4.7% των συμμετεχουσών δεν παρουσίασε κλινικά χαρακτηριστικά συναφή με την παρουσία οστεοπόρωσης. Το 32.9% διαγνώστηκε με οστεοπόρωση ενώ το 62.4% με οστεοπενία.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Τίποτα	4	4,0	4,7	4,7
	Οστεοπόρωση	28	28,0	32,9	37,6
	Οστεοπενία	53	53,0	62,4	100,0
	Total	85	85,0	100,0	
Missing	System	15	15,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 21: Αποτελέσματα των ελέγχων οστεοπόρωσης



Σχήμα 8: Αποτελέσματα των ελέγχων οστεοπόρωσης (%)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πριν από <= 10 έτη	64	64,0	75,3	75,3
	Πριν από > 10 έτη	21	21,0	24,7	100,0
	Total	85	85,0	100,0	
Missing	System	15	15,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 22: Έτη από την διάγνωση οστεοπόρωσης/οστεοπενίας

Στην συνέχεια, δημιουργήθηκε μια νέα μεταβλητή η οποία διαχωρίζει σε δύο κατηγορίες τις συμμετέχουσες οι οποίες έχουν προβεί σε έλεγχο οστεοπόρωσης. Έτσι, περίπου οι τρεις στις τέσσερις συμμετέχουσες (75.3%) έχει κάνει έλεγχο οστεοπόρωσης πριν από λιγότερο από 10 έτη ενώ οι υπόλοιπες (24.7%) έχουν διεξάγει τον αντίστοιχο έλεγχο πριν από περισσότερα από 10 έτη (Πίνακας 22).

Από το σύνολο των συμμετεχουσών, το 44% λαμβάνει κάποια θεραπεία σχετικά με την οστεοπόρωση (Πίνακας 23). Από αυτές, το 77.3% των συμμετεχουσών λαμβάνει



φάρμακα για την οστεοπόρωση λιγότερο από μια δεκαετία ενώ το 22.7% περισσότερο από μια δεκαετία (Πίνακας 24). Επίσης, σχεδόν οι τρεις στις τέσσερις (34/44) λαμβάνει φάρμακα με Μη-Διφωσφονικά σκευάσματα ενώ περίπου ένα 7% (3 ασθενείς) λαμβάνει συνδυασμό Διφωσφονικών / Μη-Διφωσφονικών σκευασμάτων και το υπόλοιπο 18% (7 ασθενείς) λαμβάνει Διφωσφονικά σκευάσματα (Πίνακας 25, Σχήμα 9).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	44	44,0	44,0	44,0
	Όχι	56	56,0	56,0	100,0
Total		100	100,0	100,0	

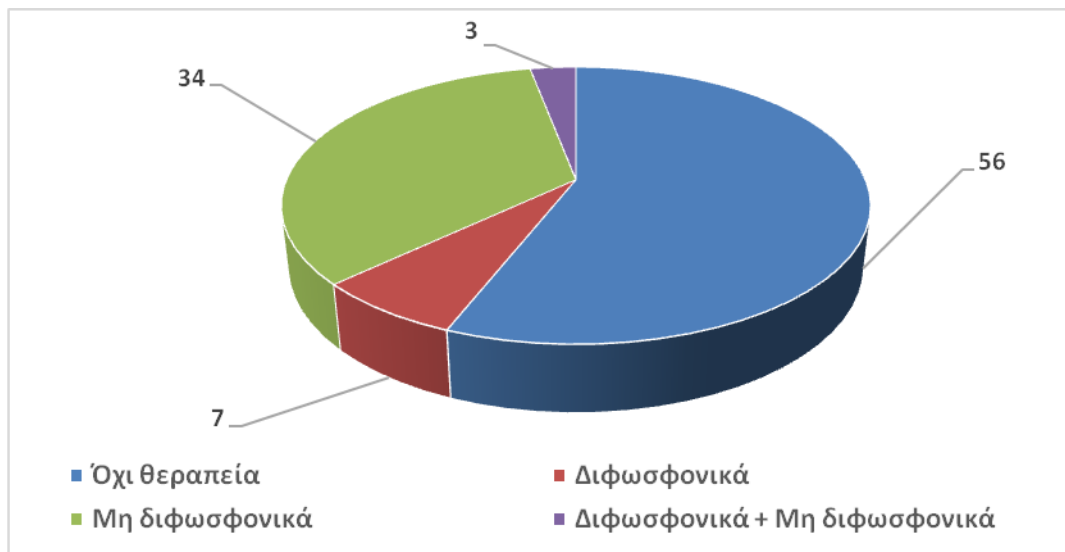
Πίνακας 23: Η λήψη φαρμάκων οστεοπόρωσης

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Διάρκεια ≤10 έτη	34	34,0	77,3	77,3
	Διάρκεια >10 έτη	10	10,0	22,7	100,0
	Total	44	44,0	100,0	
Missing	System	56	56,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 24: Κατηγοριοποίηση του δείγματος ανάλογα με τα έτη διάρκειας της λήψης φαρμάκων οστεοπόρωσης.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι θεραπεία	56	56,0	56,0	56,0
	Διφωσφονικά	7	7,0	7,0	63,0
	Μη διφωσφονικά	34	34,0	34,0	97,0
	Διφωσφονικά + Μη διφωσφονικά	3	3,0	3,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 25: Τύπος σκευασμάτων ως θεραπευτική αγωγή της οστεοπόρωσης.



Σχήμα 9: Τύπος σκευασμάτων ως θεραπευτική αγωγή της οστεοπόρωσης(%)

#### 6γ. Οδοντιατρική κλινική εικόνα δείγματος

Στην συνέχεια, παρουσιάζεται η οδοντιατρική κλινική εικόνα του δείγματος εστιασμένη στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων και άλλων προσθετικών αποκαταστάσεων, όπως περιγράφεται/αναφέρεται από τις ίδιες τις συμμετέχουσες.

#### Εμφυτεύματα

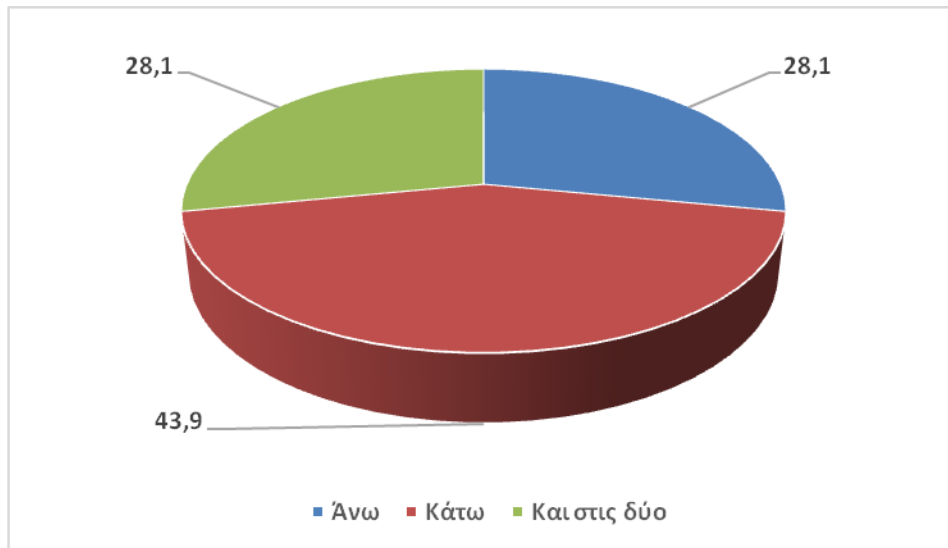
Όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 26, το 57% των συμμετεχουσών έχει προβεί σε τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Από αυτές, στο 28.1% των συμμετεχουσών έχει γίνει τοποθέτηση εμφυτευμάτων και στις δύο γνάθους, στο ίδιο ποσοστό (28.1%) έχει γίνει τοποθέτηση μόνον στην άνω γνάθο ενώ στο 43.9% των συμμετεχουσών έχει γίνει μόνον στη κάτω γνάθο (Πίνακας 27, Σχήμα 10). Κατά μέσον όρο, έχει γίνει τοποθέτηση 2.97 εμφυτευμάτων (TA=1.68) στην άνω γνάθο και 2.49 εμφυτεύματα (TA=1.33) στη κάτω γνάθο. Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων έγινε πριν από 7.23 έτη κατά μέσο όρο με TA=5.17 έτη.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Ναι	57	57,0	57,0	57,0
Όχι	43	43,0	43,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 26: Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Άνω	16	16,0	28,1	28,1
	Κάτω	25	25,0	43,9	71,9
	Και στις δύο	16	16,0	28,1	100,0
	Total	57	57,0	100,0	
Missing	System	43	43,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 27: Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων στην άνω και κάτω γνάθο

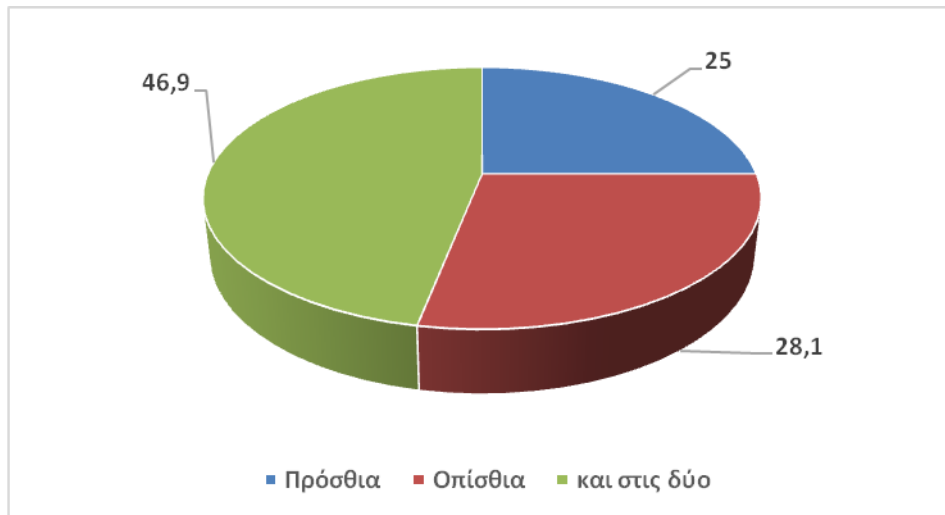


Σχήμα 10: Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων στην άνω και κάτω γνάθο(%)

Τα εμφυτεύματα αυτά, όσον αφορά την άνω γνάθο, το 25% τοποθετήθηκαν στο πρόσθιο μέρος και το 28.1% στο οπίσθιο μέρος του στόματος ενώ το 46.9% τόσο στο οπίσθιο όσο και στο πρόσθιο μέρος (Πίνακας 28, Σχήμα 11). Σχετικά με την κάτω γνάθο, το 14.6% των εμφυτευμάτων τοποθετήθηκαν στο πρόσθιο μέρος και το 63.4% στο οπίσθιο μέρος του στόματος. Επίσης, το 22% των εμφυτευμάτων τοποθετήθηκαν τόσο στο πρόσθιο όσο και στο οπίσθιο μέρος του στόματος (Πίνακας 29).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πρόσθια	8	8,0	25,0	25,0
	Οπίσθια	9	9,0	28,1	53,1
	και στις δύο	15	15,0	46,9	100,0
	Total	32	32,0	100,0	
Missing System		68	68,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 28: Τοποθέτηση εμφυτευμάτων στην Οπίσθια ή πρόσθια πλευρά της άνω γνάθου



Σχήμα 11: Τοποθέτηση εμφυτευμάτων στην Οπίσθια ή πρόσθια πλευρά της άνω γνάθου(%)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πρόσθια	6	6,0	14,6	14,6
	Οπίσθια	26	26,0	63,4	78,0
	και στις δύο	9	9,0	22,0	100,0
	Total	41	41,0	100,0	
Missing System		59	59,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 29: Τοποθέτηση εμφυτευμάτων στην Οπίσθια ή πρόσθια πλευρά της κάτω γνάθου

Στον Πίνακα 30, παρατηρούμε ότι περίπου το 47,4% των εμφυτευμάτων, χρησιμοποιούνται ως προς τη στήριξη προσθετικών αποκαταστάσεων τύπου στεφάνης. Επίσης, το 49,1% των εμφυτευμάτων που έχουν τοποθετηθεί,

χρησιμοποιούνται για τη στήριξη προσθετικών αποκαταστάσεων τύπου γέφυρας (Πίνακας 31) ενώ, το 26,3% των εμφυτευμάτων χρησιμοποιείται για τη στήριξη επένθετης οδοντοστοιχίας (Πίνακας 32).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	30	30,0	52,6	52,6
	Ναι	27	27,0	47,4	100,0
	Total	57	57,0	100,0	
Missing	System	43	43,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 30: Εμφυτ: Στεφάνη

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	29	29,0	50,9	50,9
	Ναι	28	28,0	49,1	100,0
	Total	57	57,0	100,0	
Missing	System	43	43,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 31: Εμφυτ: Γέφυρα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	42	42,0	73,7	73,7
	Ναι	15	15,0	26,3	100,0
	Total	57	57,0	100,0	
Missing	System	43	43,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 32: Εμφυτ: Οδοντοστοιχία

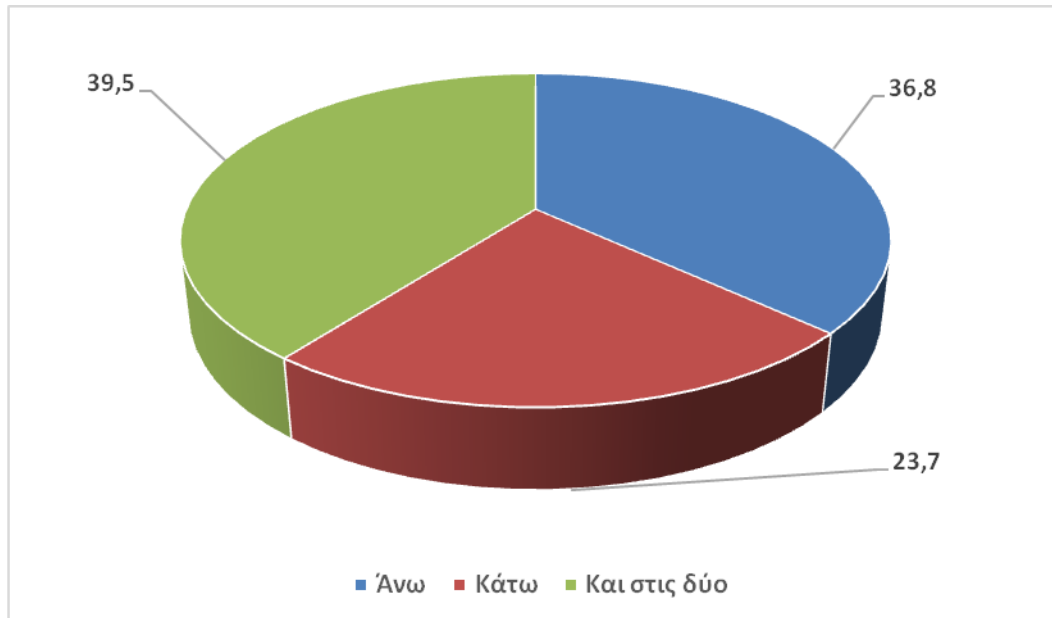
#### Λοιπές προσθετικές αποκαταστάσεις

Όπως φαίνεται στον Πίνακας 33, το 76% των συμμετεχουσών έχει προβεί σε τοποθέτηση προσθετικών αποκαταστάσεων στο στόμα τους (εκτός της τοποθέτησης εμφυτευμάτων).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	76	76,0	76,0	76,0
	Όχι	24	24,0	24,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 33: Προσθετικές αποκαταστάσεις

Στη συνέχεια, όπως βλέπουμε στον Πίνακας 34 (Σχήμα 12), παρατηρούμε ότι 36.8% των συμμετεχουσών πραγματοποίησε προσθετικές εργασίες στην άνω γνάθο, το 23.7% στη κάτω γνάθο και, τέλος, το 39.5% και στην άνω και στη κάτω γνάθο. Συνολικά, το 76% των συμμετεχουσών έχει πραγματοποιήσει προσθετικές εργασίες εκτός της τοποθέτησης εμφυτευμάτων. Κατά μέσο όρο, αυτές οι εργασίες έχουν πραγματοποιηθεί πριν από 13.97 έτη με ΤΑ=8.19 έτη.



Σχήμα 12: Γνάθος τοποθέτησης προσθετικών αποκαταστάσεων (%)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Άνω	28	28,0	36,8	36,8
	Κάτω	18	18,0	23,7	60,5
	Και στις δύο	30	30,0	39,5	100,0
	Total	76	76,0	100,0	
Missing	System	24	24,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 34: Γνάθος τοποθέτησης προσθετικών αποκαταστάσεων

Όσον αφορά την τοποθέτηση προσθετικών αποκαταστάσεων στην άνω γνάθο, έγινε τοποθέτηση στεφάνης στο 35,5% (Πίνακας 35). Επίσης πραγματοποιήθηκε τοποθέτηση γέφυρας στο 44,7% (Πίνακας 36), καθώς και τοποθέτηση μερικής/ολικής οδοντοστοιχίας στο 7,9% (Πίνακας 37, Πίνακας 38).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	49	49,0	64,5	64,5
	Ναι	27	27,0	35,5	100,0
	Total	76	76,0	100,0	
Missing	System	24	24,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 35: Προσθετική Άνω Γνάθου: Στεφάνη

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	42	42,0	55,3	55,3
	Ναι	34	34,0	44,7	100,0
	Total	76	76,0	100,0	
Missing	System	24	24,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 36: Προσθετική Άνω Γνάθου: Γέφυρα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	70	70,0	92,1	92,1
	Ναι	6	6,0	7,9	100,0
	Total	76	76,0	100,0	
Missing	System	24	24,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 37: Προσθετική Άνω Γνάθου: Μερική. Οδοντοστοιχία

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	70	70,0	92,1	92,1
	Ναι	6	6,0	7,9	100,0
	Total	76	76,0	100,0	
Missing	System	24	24,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 38: Προσθετική Άνω Γνάθου: Ολική Οδοντοστοιχία.

Στην τοποθέτηση προσθετικών αποκαταστάσεων στη κάτω γνάθο παρατηρούμε ότι πιο συγκεκριμένα έγινε τοποθέτηση στεφάνης στο 26,3% (Πίνακας 39) των συμμετεχουσών και τοποθέτηση γέφυρας στο 36,8% (Πίνακας 40). Όσον αφορά την τοποθέτηση οδοντοστοιχίας, πραγματοποιήθηκε μερική αποκατάσταση στο 13,2% (Πίνακας 41) των συμμετεχουσών ενώ ολική στο 6,5% (Πίνακας 42).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	56	56,0	73,7	73,7
	Ναι	20	20,0	26,3	100,0
	Total	76	76,0	100,0	
Missing	System	24	24,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 39: Προσθετική Κάτω Γνάθου: Στεφάνη

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	48	48,0	63,2	63,2
	Ναι	28	28,0	36,8	100,0
	Total	76	76,0	100,0	
Missing	System	24	24,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 40: Προσθετική Κάτω Γνάθου: Γέφυρα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	66	66,0	86,8	86,8
	Ναι	10	10,0	13,2	100,0
	Total	76	76,0	100,0	
Missing	System	24	24,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 41: Προσθετική Κάτω Γνάθου: Μερική Οδοντοστοιχία

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	72	72,0	93,5	93,5
	Ναι	5	5,0	6,5	100,0
	Total	77	77,0	100,0	
Missing	System	23	23,0		
Total		100	100,0		

Πίνακας 42: Προσθ. Κάτω Γνάθου: Ολική Οδ.



Τέλος, στο 94% των συμμετεχουσών δεν παρατηρήθηκε ολική νωδότητα (Πίνακας 43).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	94	94,0	94,0	94,0
	Όχι	6	6,0	6,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 43: Ύπαρξη Φυσικών δοντιών

#### **6δ. Ποιότητα ζωής (πριν και μετά την οδοντιατρική παρέμβαση) Προσλαμβανόμενη Διαφορά πριν-μετά την προσθετική αποκατάσταση**

Ακολούθησαν στη συνέχεια οι απαντήσεις σε ερωτήσεις οι οποίες αφορούσαν στην προσλαμβανόμενη δυσφορία από οδοντιατρικά προβλήματα πριν και μετά την προσθετική αποκατάσταση. Στον Πίνακα 44 μπορούμε να δούμε τους μέσους όρους και τις τυπικές αποκλίσεις των συγκεκριμένων απαντήσεων ενώ στο Σχήμα 13 μπορούμε να δούμε τα αποτελέσματα:

Α) Παρατηρούμε ότι η «δυσκολία διατροφής» (μ.ό. 2.55) έχει τον μεγαλύτερο μέσο όρο τόσο στην κατάσταση πρότερη της προσθετικής αποκατάστασης (πριν) όσο και μετά από την προσθετική αποκατάσταση (μ.ό. 1.21 μετά).

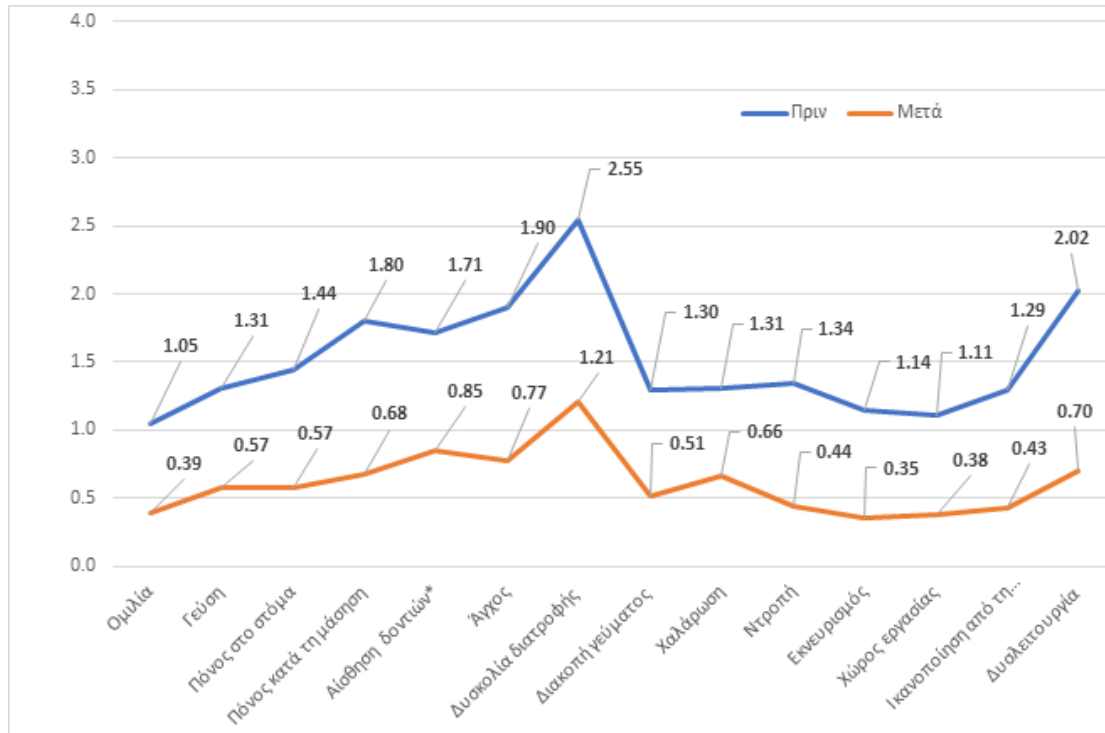
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Πόνος στο στόμα Πριν	1,4400	100	1,35079	,13508
	Πόνος στο στόμα Μετά	,5700	100	,85582	,08558
Pair 2	Πόνος κατά τη μάσηση Πριν	1,8000	100	1,46336	,14634
	Πόνος κατά τη μάσηση Μετά	,6800	100	,90877	,09088
Pair 3	Αίσθηση δοντιών Πριν	1,7100	100	1,40917	,14092
	Αίσθηση δοντιών Μετά	0,8500	100	1,13150	,11315
Pair 4	Άγχος Πριν	1,9000	100	1,43900	,14390
	Άγχος Μετά	,7700	100	1,04306	,10431
Pair 5	Δυσκολία διατροφής Πριν	2,5500	100	1,44512	,14451
	Δυσκολία διατροφής Μετά	1,2100	100	1,29720	,12972
Pair 6	Διακοπή γεύματος Πριν	1,3000	100	1,43196	,14320
	Διακοπή γεύματος Μετά	,5100	100	,81023	,08102
Pair 7	Χαλάρωση Πριν	1,3100	100	1,38312	,13831
	Χαλάρωση Μετά	,6600	100	1,02711	,10271
Pair 8	Ντροπή Πριν	1,3400	100	1,55193	,15519
	Ντροπή Μετά	,4400	100	,86830	,08683
Pair 9	Εκνευρισμός Πριν	1,1400	100	1,26347	,12635
	Εκνευρισμός Μετά	,3500	100	,71598	,07160
Pair 10	Χώρος εργασίας Πριν	1,1100	100	1,35509	,13551
	Χώρος εργασίας Μετά	,3800	100	,72167	,07217
Pair 11	Ικανοποίηση από τη ζωή Πριν	1,2900	100	1,45848	,14585
	Ικανοποίηση από τη ζωή Μετά	,4300	100	,79462	,07946
Pair 12	Δυσλειτουργία Πριν	2,0200	100	1,60793	,16079
	Δυσλειτουργία Μετά	,7000	100	1,06837	,10684
Pair 13	Ομιλία Πριν	1,0500	100	1,37345	,13734
	Ομιλία Μετά	,3900	100	,72328	,07233
Pair 14	Γεύση Πριν	1,3100	100	1,33102	,13310
	Γεύση Μετά	,5700	100	,85582	,08558

Πίνακας 44: Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις της αίσθησης δυσφορίας λόγω οδοντιατρικών προβλημάτων πριν και μετά την προσθετική αποκατάσταση.

Όπως βλέπουμε στο Σχήμα 13, η πορτοκαλί γραμμή είναι σταθερά κάτω από την μπλε γραμμή. Η πορτοκαλί γραμμή είναι οι μέσοι όροι της προσλαμβανόμενης δυσφορίας «μετά» από την προσθετική αποκατάσταση ενώ η μπλε γραμμή είναι οι μέσοι όροι «πριν».

Β) Επίσης, παρατηρούμε στον Πίνακα 45 όλες οι απαντήσεις συσχετίζονται στο πριν και στο μετά με θετικούς και στατιστικά σημαντικούς δείκτες συσχέτισης. Αυτό

σημαίνει ότι όποιες συμμετέχουσες βαθμολογούν «ψηλά» στο πριν, βαθμολογούν «ψηλά» και στο μετά. Το αυτό ισχύει και για τις συμμετέχουσες που βαθμολογούν «χαμηλά». Άρα, στην πλειοψηφία τους οι συμμετέχουσες βαθμολογούν «με τον ίδιο τρόπο» τόσο στο πριν όσο και στο μετά: έτσι, οι μέσοι όροι είναι συγκρίσιμοι εφόσον χωρίς να διαφοροποιείται η ποιότητα της απάντησης, οι διαφορές εντοπίζονται αποκλειστικά ποσοτικά.



Σχήμα 13: Μέσοι όροι της αίσθησης δυσφορίας λόγω οδοντιατρικών προβλημάτων πριν και μετά την προσθετική αποκατάσταση.

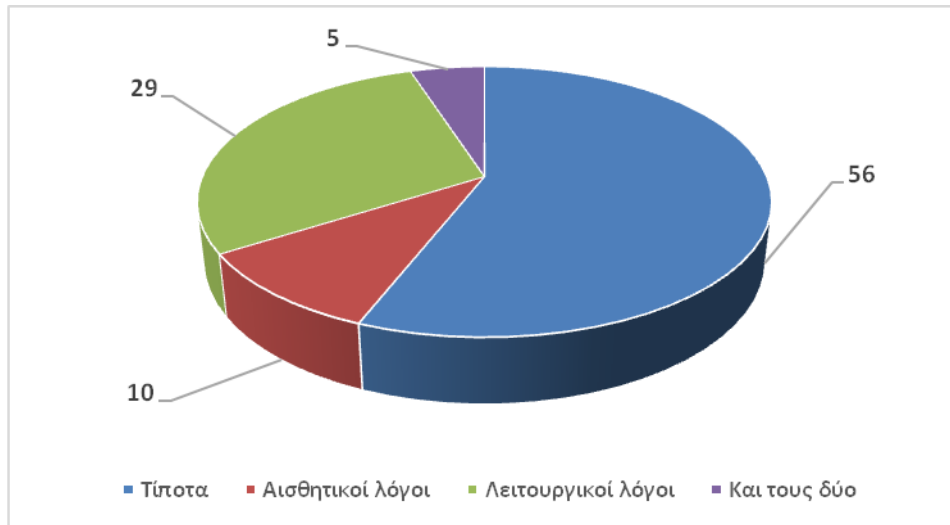
	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Πόνος στο στόμα Πριν & Πόνος στο στόμα Μετά	100	,480	,000
Pair 2 Πόνος κατά τη μάσηση Πριν & Πόνος κατά τη μάσηση Μετά	100	,407	,000
Pair 3 Αίσθηση δοντιών Πριν & Αίσθηση δοντιών Μετά	100	,492	,000
Pair 4 Άγχος Πριν & Άγχος Μετά	100	,348	,000
Pair 5 Δυσκολία διατροφής Πριν & Δυσκολία διατροφής Μετά	100	,487	,000
Pair 6 Διακοπή γεύματος Πριν & Διακοπή γεύματος Μετά	100	,563	,000
Pair 7 Χαλάρωση Πριν & Χαλάρωση Μετά	100	,566	,000
Pair 8 Ντροπή Πριν & Ντροπή Μετά	100	,525	,000
Pair 9 Εκνευρισμός Πριν & Εκνευρισμός Μετά	100	,370	,000
Pair 10 Χώρος εργασίας Πριν & Χώρος εργασίας Μετά	100	,504	,000
Pair 11 Ικανοποίηση από τη ζωή Πριν & Ικανοποίηση από τη ζωή Μετά	100	,327	,001
Pair 12 Δυσλειτουργία Πριν & Δυσλειτουργία Μετά	100	,386	,000
Pair 13 Ομιλία Πριν & Ομιλία Μετά	100	,478	,000
Pair 14 Γεύση Πριν & Γεύση Μετά	100	,464	,000

Πίνακας 45: Συσχέτιση της αίσθησης δυσφορίας λόγω οδοντιατρικών προβλημάτων πριν και μετά την προσθετική αποκατάσταση.

Γ) Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στην ψυχολογική δυσφορία (άγχος), ζητήθηκε από τις συμμετέχουσες να διευκρινίσουν περαιτέρω τι εννοούν. Στον Πίνακα 46 (Σχήμα 14), μπορούμε να δούμε ότι οι περισσότερες συμμετέχουσες (29%) εννοούν λειτουργικούς λόγους ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (10%) μάλλον αναφέρονται σε αισθητικούς λόγους.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Τίποτα	56	56,0	56,0	56,0
Αισθητικοί λόγοι	10	10,0	10,0	66,0
Λειτουργικοί λόγοι	29	29,0	29,0	95,0
Και τους δύο	5	5,0	5,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 46: Αιτιολογία άγχους



Σχήμα 14: Αιτιολογία άγχους (%)

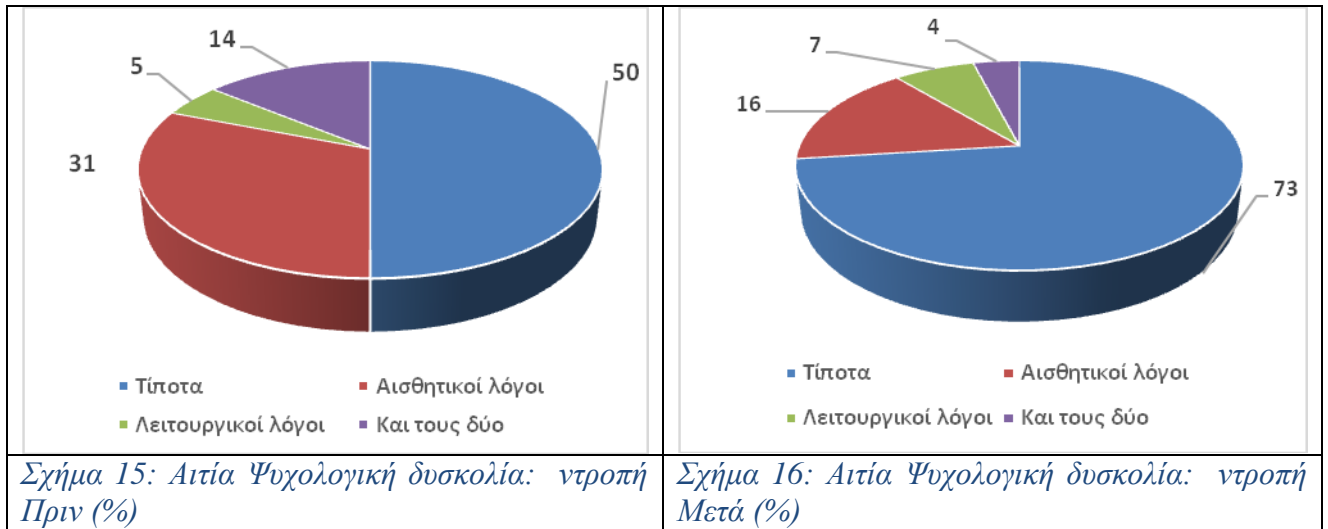
Δ) Όσον αφορά στην ψυχολογική δυσφορία (ντροπή), οι αισθητικοί λόγοι υπερσχύουν τόσο στο πριν όσο και στο μετά ( πριν 31% και μετά 16%). Ωστόσο, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 47 και Πίνακα 48 (Σχήμα 15 και Σχήμα 16), στο πριν σημαντικό ποσοστό (14%) έχουν επίσης και οι δύο κατηγορίες λόγων (αισθητικοί και λειτουργικοί) αλλά στο μετά αυτό το ποσοστό μειώνεται εξαιρετικά (στο 4%).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Τίποτα	50	50,0	50,0	50,0
	Αισθητικοί λόγοι	31	31,0	31,0	81,0
	Λειτουργικοί λόγοι	5	5,0	5,0	86,0
	Και τους δύο	14	14,0	14,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 47: Αιτία Ψυχολογική δυσκολία: ντροπή Πριν

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Τίποτα	73	73,0	73,0	73,0
	Αισθητικοί λόγοι	16	16,0	16,0	89,0
	Λειτουργικοί λόγοι	7	7,0	7,0	96,0
	Και τους δύο	4	4,0	4,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 48: Αιτία Ψυχολογική δυσκολία: ντροπή Μετά



Συνολικά, θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι συμμετέχουσες εμφανίζουν μια πολύ καλύτερη εικόνα μετά την προσθετική αποκατάσταση σε σχέση με το πριν αυτής. Οι διαφορές μέσω των όρων που παρατηρούνται στο Σχήμα 13, και οι οποίες αναφέρονται σε μια αισθητή μείωση της δυσφορίας λόγω οδοντιατρικών ζητημάτων μετά από την προσθετική αποκατάσταση, είναι στατιστικά σημαντικές (βλέπε Πίνακας 49).

	Paired Differences						df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference		t		
				Lower	Upper			
Pair 1 Πόνος στο στόμα Πριν – Πόνος στο στόμα Μετά	,87000	1,20315	,12032	,63127	1,10873	7,231	99	,000
Pair 2 Πόνος κατά τη μάσηση Πριν – Πόνος κατά τη μάσηση Μετά	1,12000	1,37275	,13728	,84762	1,39238	8,159	99	,000
Pair 3 Αίσθηση δοντιών Πριν - Αίσθηση δοντιών Μετά	,86000	1,30283	,13028	,60149	1,11851	6,601	99	,000
Pair 4 Άγχος Πριν – Άγχος Μετά	1,13000	1,45404	,14540	,84149	1,41851	7,771	99	,000
Pair 5 Δυσκολία διατροφής Πριν - Δυσκολία διατροφής Μετά	1,34000	1,39422	,13942	1,06336	1,61664	9,611	99	,000
Pair 6 Διακοπή γεύματος Πριν - Διακοπή γεύματος Μετά	,79000	1,18317	,11832	,55523	1,02477	6,677	99	,000
Pair 7 Χαλάρωση Πριν - Χαλάρωση Μετά	,65000	1,16667	,11667	,41851	,88149	5,571	99	,000
Pair 8 Ντροπή Πριν – Ντροπή Μετά	,90000	1,32192	,13219	,63770	1,16230	6,808	99	,000
Pair 9 Εκνευρισμός Πριν - Εκνευρισμός Μετά	,79000	1,20013	,12001	,55187	1,02813	6,583	99	,000
Pair 10 Χώρος εργασίας Πριν - Χώρος εργασίας Μετά	,73000	1,17082	,11708	,49768	,96232	6,235	99	,000
Pair 11 Ικανοποίηση από τη ζωή Πριν - Ικανοποίηση από τη ζωή Μετά	-,86000	1,41436	,14144	,57936	1,14064	6,081	99	,000
Pair 12 Δυσλειτουργία Πριν – Δυσλειτουργία Μετά	1,32000	1,54971	,15497	1,01250	1,62750	8,518	99	,000
Pair 13 Ομιλία Πριν - Ομιλία Μετά	,66000	1,20789	,12079	,42033	,89967	5,464	99	,000
Pair 14 Γεύση Πριν - Γεύση Μετά	,74000	1,20286	,12029	,50133	,97867	6,152	99	,000

Πίνακας 49: T-test ζευγών (paired) της αίσθησης δυσφορίας λόγω οδοντιατρικών προβλημάτων πριν και μετά την προσθετική αποκατάσταση.

### Ζητήματα οδοντιατρικής πρακτικής

Τέλος, αναζητήθηκε η απάντηση σε μια σειρά από ερωτήσεις που αφορούν την οδοντιατρική πρακτική ως προς την αντιμετώπιση των ασθενών με οστεοπόρωση/οστεοπενία. Το 95% των συμμετεχουσών δηλώνει ότι ο/η οδοντίατρος που τις παρακολουθεί, σύστησε την τοποθέτηση εμφυτευμάτων (Πίνακας 50, Σχήμα 17) ενώ οι τρεις στις τέσσερις αναφέρουν επίσης ότι ο/η οδοντίατρος τους δεν τις ενημέρωσε σχετικά με τα πιθανά προβλήματα εμφυτευμάτων που μπορούν να

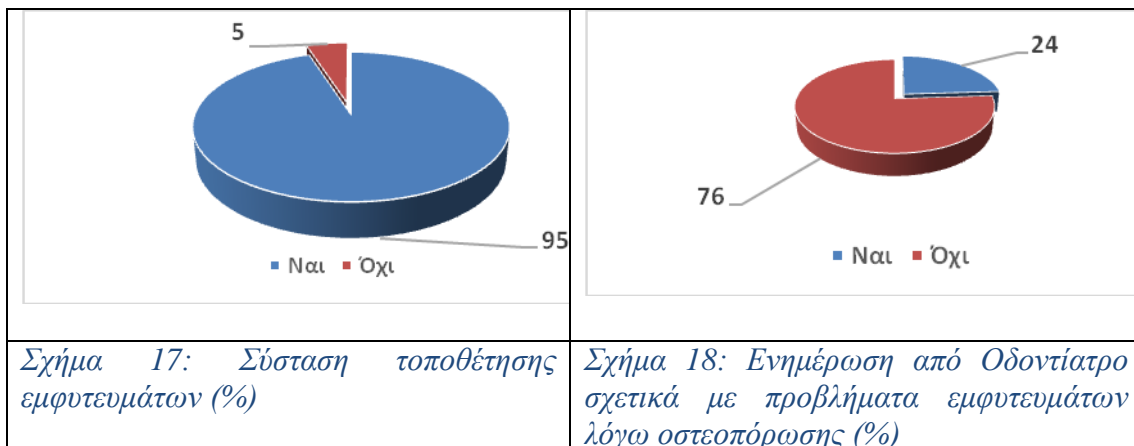
προκύψουν λόγω οστεοπόρωσης (Πίνακας 51, Σχήμα 18), διότι είτε δεν είχαν οστεοπόρωση ή δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή ή είχαν οστεοπενία.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	95	95,0	95,0	95,0
	Όχι	5	5,0	5,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 50: Σύσταση τοποθέτησης εμφυτευμάτων

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	24	24,0	24,0	24,0
	Όχι	76	76,0	76,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 51: Ενημέρωση από Οδοντίατρο σχετικά με προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης



Επίσης, το 72% των συμμετεχουσών δηλώνει ότι ο/η οδοντίατρός τους δεν τις ενημέρωσε σχετικά με τα πιθανά προβλήματα εμφυτευμάτων που μπορούν να προκύψουν λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης σε γυναίκες που δεν είχαν και δεν λάμβαναν αγωγή για οστεοπόρωσή είχαν μόνο οστεοπενία (Πίνακας 52, Σχήμα 19).

Όταν ερωτώνται εάν υπήρξαν προβλήματα στα εμφυτεύματα λόγω οστεοπόρωσης, οι συμμετέχουσες σε ποσοστό 84% απαντούν ότι δεν υπήρξε κάτι τέτοιο (Πίνακας 53, Σχήμα 20).

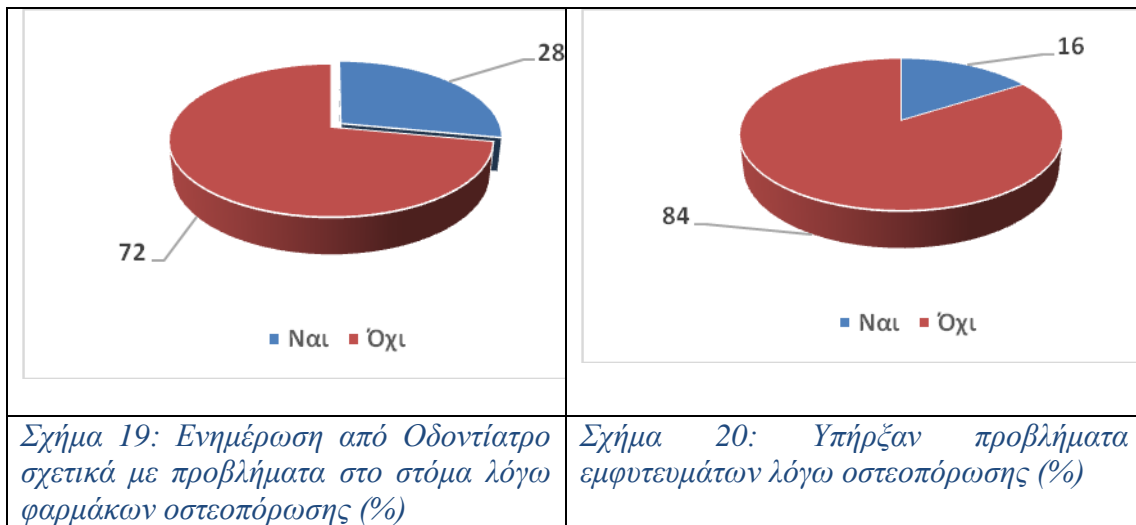


		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	28	28,0	28,0	28,0
	Όχι	72	72,0	72,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

Πίνακας 52: Ενημέρωση από Οδοντίατρο σχετικά με προβλήματα στο στόμα σε γυναίκες χωρίς οστεοπόρωση και μη λήψη φαρμάκων ή μόνο οστεοπενία.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	16	16,0	16,0	16,0
	Όχι	84	84,0	84,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

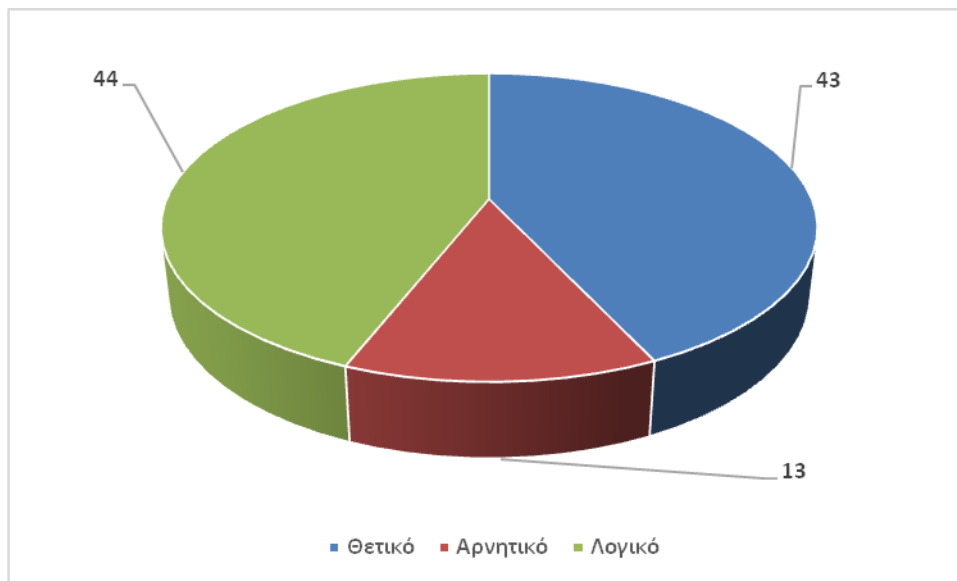
Πίνακας 53: Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης



Τέλος, οι συμμετέχουσες σε ποσοστό 43% δηλώνουν ότι, με οικονομικούς όρους, η σχέση κόστους/οφέλους ήταν θετική ενώ ένα επιπλέον 44% την χαρακτηρίζει ως «λογική». Όμως, ένα 13% των συμμετεχουσών αναφέρει μάλλον αρνητική σχέση κόστους/οφέλους (Πίνακας 54, Σχήμα 21).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Θετικό	43	43,0	43,0	43,0
	Αρνητικό	13	13,0	13,0	56,0
	Λογικό	44	44,0	44,0	100,0
Total		100	100,0	100,0	

Πίνακας 54: Σχέση κόστους/οφέλους οδοντιατρικής θεραπείας



Σχήμα 21: Σχέση κόστους/οφέλους οδοντιατρικής θεραπείας (%)

### 6ε. Διμεταβλητές/Πολυμεταβλητές αναλύσεις

Στην συνέχεια, προχωρήσαμε σε διμεταβλητές/πολυμεταβλητές αναλύσεις δηλαδή σε αναλύσεις οι οποίες εμπλέκουν δύο ή και παραπάνω μεταβλητές και αποδίδουν αποτελέσματα στατιστικών ελέγχων σχετικά με την πιθανή συσχέτισή τους.

#### Διασταύρωση μεταξύ «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης» και «τοποθέτηση εμφυτευμάτων»

Όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 55, περίπου τα δύο τρίτα των συμμετεχουσών (66.1%) που δεν ακολουθούν κάποια μορφή θεραπευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση δηλώνουν ότι έχουν τοποθετήσει εμφυτεύματα. Αντίθετα, μόλις μια συμμετέχουσα από τις επτά συνολικά που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή με διφωσφονικά σκευάσματα, δηλώνει ότι έχει τοποθετήσει εμφυτεύματα. Οι συμμετέχουσες που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή με μη-διφωσφονικά σκευάσματα «χωρίζονται» στην μέση εφόσον οι μισές (50%) έχουν τοποθετήσει εμφυτεύματα ενώ οι άλλες μισές δεν έχουν. Τέλος, από τις λίγες συμμετέχουσες (μόλις τρεις συνολικά) που χρησιμοποιούν συνδυασμό διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών σκευασμάτων, οι δύο έκαναν τοποθέτηση εμφυτευμάτων ενώ η μια δεν έκανε.

		Εμφυτεύματα		Total	
		Ναι	Όχι		
Θεραπεία Οστεοπόρωσης	Όχι θεραπεία	Count	37	19	56
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	66,1%	33,9%	100,0%
		% Εμφυτεύματα	64,9%	44,2%	56,0%
	Διφωσφονικά	Count	1	6	7
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	14,3%	85,7%	100,0%
		% Εμφυτεύματα	1,8%	14,0%	7,0%
	Μη διφωσφονικά	Count	17	17	34
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	50,0%	50,0%	100,0%
		% Εμφυτεύματα	29,8%	39,5%	34,0%
	Διφωσφονικά + Μη διφωσφονικά	Count	2	1	3
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	66,7%	33,3%	100,0%
		% Εμφυτεύματα	3,5%	2,3%	3,0%
Total	Count	57	43	100	
	% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	57,0%	43,0%	100,0%	
	% Εμφυτεύματα	100,0%	100,0%	100,0%	

Πίνακας 55: Διασταύρωση μεταξύ των τύπων φαρμάκων ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και την τοποθέτηση εμφυτευμάτων

Από τον Πίνακα 56, μπορούμε να δούμε ότι η συγκεκριμένη συσχέτιση αποδίδει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=7.885$ ,  $BE=3$ ,  $p=0.048<0.05$ ). Παράλληλα, θα είχε ενδιαφέρον να δούμε την συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών που αφορούν την ενημέρωση από τον οδοντίατρο για τα προβλήματα που μπορούν να προκύψουν ως προς την τοποθέτηση εμφυτευμάτων είτε από την οστεοπόρωση είτε από τη φαρμακευτική αγωγή της οστεοπόρωσης.

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,885 <sup>a</sup>	3	,048
Likelihood Ratio	8,225	3	,042
Linear-by-Linear Association	1,923	1	,166
N of Valid Cases	100		

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,29.

*Πίνακας 56: Αποτελέσματα διασταύρωση μεταξύ των τύπων φαρμάκων ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και την τοποθέτηση εμφυτευμάτων*

Από τον Πίνακα 57, μπορούμε να δούμε ότι η Πολλαπλή Παραγοντική Ανάλυση Αντιστοιχιών<sup>3</sup> απέδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=391.602$ , BE=49,  $p=0.000 < 0.01$ ) και, σε συνδυασμό με το Σχήμα 22 μπορούμε να δούμε ότι οι συμμετέχουσες τείνουν να δηλώνουν περισσότερο ότι είχαν ειδοποιηθεί σχετικά με τα προβλήματα που μπορούν να προκύψουν ως προς την τοποθέτηση εμφυτευμάτων είτε από την οστεοπόρωση είτε από τη φαρμακευτική αγωγή της οστεοπόρωσης όταν ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή είτε με διφωσφονικά είτε με συνδυασμό διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών σκευασμάτων.

No. of columns in table to be analyzed: 8

Variables and number of categories:

Osteop\_T(4) info\_pro(2) info\_pro(2)

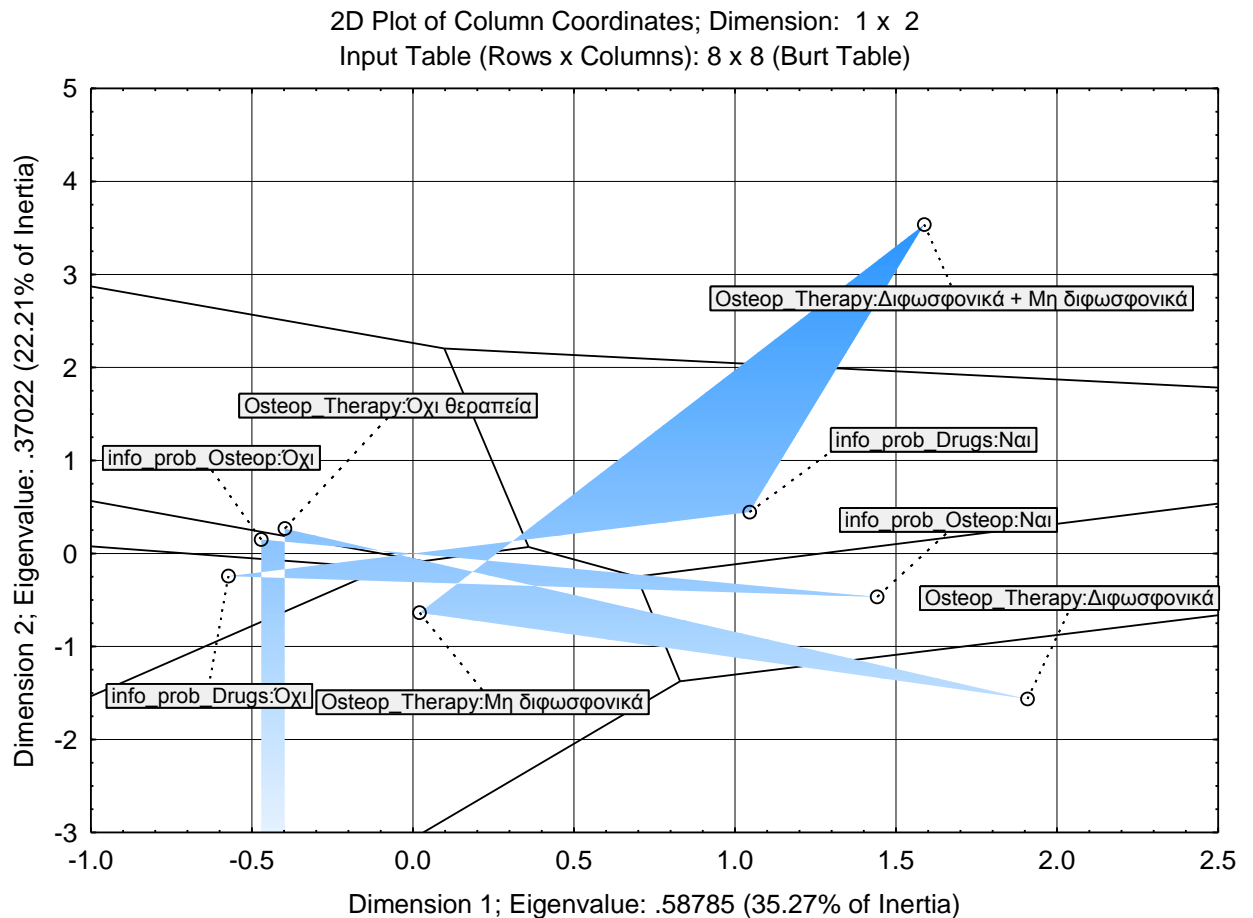
Eigenvalues: .5878 .3702 .3333 .2389 .1364

Total chi-square=391.602, df=49 p=0.000

Chi-square (df, p) only valid if table were an ordinary two-way table

*Πίνακας 57: Αποτελέσματα Πολλαπλής Παραγοντικής Ανάλυσης Αντιστοιχιών επί των μεταβλητών «Θεραπεία οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης» και «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης».*

<sup>3</sup> Multivariate Correspondence Analysis ή Analyse Factorielle des Correspondences Multiple.



Σχήμα 22: Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων Πολλαπλής Παραγοντικής Ανάλυσης Αντιστοιχιών επί των μεταβλητών «Θεραπεία οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης» και «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης».

Αντίθετα, δηλώνουν λιγότερο ότι ενημερώθηκαν σχετικά όταν βρίσκονται σε αγωγή μη-διφωσφονικών σκευασμάτων ή, ακόμη, όταν δεν ακολουθούν καμία αγωγή περί οστεοπόρωσης. Το γεγονός αυτό αποτελεί μια ισχυρή ένδειξη ότι οι οδοντίατροι, ακολουθώντας την ορθή πρακτική, ενημερώνουν τους/τις ασθενείς ως προς τις πιθανές παρενέργειες των διφωσφονικών σκευασμάτων σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων.

#### Διασταύρωση μεταξύ «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»

Στην συνέχεια, προχωρήσαμε στην συσχέτιση μεταξύ πιθανών προβλημάτων που (κατά δήλωση των συμμετεχουσών) προέκυψαν κατά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων και τον τύπο φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

Όπως βλέπουμε στον Πίνακα 58, η φαρμακευτική αγωγή με διφωσφονικά σκευάσματα παρουσιάζει το υψηλότερο ποσοστό δήλωσης προβλημάτων κατά τη τοποθέτηση εμφυτευμάτων (οι 4 στις 5 συμμετέχουσες ή το 80%). Με πολύ

μικρότερη ποσότητα (30%), οι συμμετέχουσες που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή με μη-διφωσφονικά σκευάσματα, δηλώνουν ότι υπήρξαν προβλήματα κατά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Σε ένα παρόμοιο ποσοστό (33%), οι συμμετέχουσες που ακολουθούν συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή με μη-διφωσφονικά και διφωσφονικά σκευάσματα, επίσης δηλώνουν ότι είχαν προβλήματα με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Τέλος, τα λιγότερα προβλήματα (μόλις το 13.5%) δηλώνουν οι συμμετέχουσες που δεν λαμβάνουν κάποια θεραπευτική αγωγή για την οστεοπόρωση.

		Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης		Total	
		Ναι	Όχι		
Θεραπεία Οστεοπόρωσης	Όχι θεραπεία	Count	5	32	37
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	13,5%	86,5%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	31,3%	65,3%	56,9%
	Διφωσφονικά	Count	4	1	5
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	80,0%	20,0%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	25,0%	2,0%	7,7%
	Μη διφωσφονικά	Count	6	14	20
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	30,0%	70,0%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	37,5%	28,6%	30,8%
	Διφωσφονικά + Μη διφωσφονικά	Count	1	2	3
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	33,3%	66,7%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	6,3%	4,1%	4,6%
Total	Count	16	49	65	
	% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	24,6%	75,4%	100,0%	
	% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	100,0%	100,0%	100,0%	

Πίνακας 58: Διασταύρωση μεταξύ «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής έναντι της οστεοπόρωσης» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»

Από τον Πίνακα 59 μπορούμε να δούμε ότι η συγκεκριμένη συσχέτιση αποδίδει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=11.158$ ,  $BE=3$ ,  $p=0.011<0.02$ ). Άρα, σύμφωνα με τις δηλώσεις των συμμετεχουσών, τα διφωσφονικά σκευάσματα όντως φαίνεται να προκαλούν σαφώς περισσότερα προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τύπους φαρμακευτικής αγωγής.

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	11,158 <sup>a</sup>	3	,011
Likelihood Ratio	9,985	3	,019
Linear-by-Linear Association	2,575	1	,109
N of Valid Cases	65		

a. 5 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,74.

*Πίνακας 59: Αποτελέσματα Διασταύρωσης μεταξύ «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής έναντι της οστεοπόρωσης» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»*

**Διασταύρωση μεταξύ «Διάγνωση Ελέγχου Οστεοπόρωσης» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»**

Πέρα όμως από τον τύπο της φαρμακευτικής αγωγής, αυτή καθ' αυτή η διάγνωση σχετικά με την οστεοπόρωση, θα μπορούσε να είναι ένας δείκτης «σοβαρότητας» της οστεοπόρωσης και έτσι, εφόσον διασταυρωθεί με την δήλωση προβλημάτων εμφυτευμάτων, θα είχαμε κάποιο πιθανό στοιχείο σχετικά με την ίδια την ασθένεια και τα προβλήματα εμφυτευμάτων σε σύγκριση με «τη συσχέτιση προβλήματα εμφυτευμάτων και την φαρμακευτική αγωγή».

		Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης		Total		
		Ναι	Όχι			
Διάγνωση Ελέγχου Οστεοπόρωσης	Τίποτα	Count	0	4	4	
		% Διάγνωση Οστεοπόρωσης	Ελέγχου	0,0%	100,0%	100,0%
		% Υπήρξαν εμφυτευμάτων οστεοπόρωσης	προβλήματα λόγω	0,0%	10,0%	7,3%
	Οστεοπόρωση	Count	9	14	23	
		% Διάγνωση Οστεοπόρωσης	Ελέγχου	39,1%	60,9%	100,0%
		% Υπήρξαν εμφυτευμάτων οστεοπόρωσης	προβλήματα λόγω	60,0%	35,0%	41,8%
	Οστεοπενία	Count	6	22	28	
		% Διάγνωση Οστεοπόρωσης	Ελέγχου	21,4%	78,6%	100,0%
		% Υπήρξαν εμφυτευμάτων οστεοπόρωσης	προβλήματα λόγω	40,0%	55,0%	50,9%
	Total	Count	15	40	55	
		% Διάγνωση Οστεοπόρωσης	Ελέγχου	27,3%	72,7%	100,0%
		% Υπήρξαν εμφυτευμάτων οστεοπόρωσης	προβλήματα λόγω	100,0%	100,0%	100,0%

Πίνακας 60: Διασταύρωση μεταξύ «Διάγνωση Ελέγχου Οστεοπόρωσης» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»

Όπως βλέπουμε στον Πίνακας 60, το υψηλότερο ποσοστό αναφοράς προβλημάτων εμφυτευμάτων (39.1%) είναι στις συμμετέχουσες με διάγνωση οστεοπόρωσης. Το αντίστοιχο ποσοστό στις συμμετέχουσες με διάγνωση οστεοπενία είναι μόλις 21.4%.



	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,613 <sup>a</sup>	2	,164
Likelihood Ratio	4,569	2	,102
Linear-by-Linear Association	,068	1	,794
N of Valid Cases	55		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,09.

*Πίνακας 61: Αποτελέσματα Διασταύρωσης μεταξύ «Διάγνωση Ελέγχου Οστεοπόρωσης» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»*

Ωστόσο, όπως παρατηρούμε στον Πίνακας 61, τα αποτελέσματα αυτά δεν ικανοποιούν το κριτήριο του στατιστικού ελέγχου  $X^2$  στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0.05 ( $X^2=3.613$ , BE=2,  $p=0.164>0.05$ ). Παρόλα αυτά, μπορούμε να πούμε ότι ίσως διαφαίνεται μια τάση τέτοια ώστε οι συμμετέχουσες που διαγιγνώσκονται με οστεοπόρωση, φαίνεται να δηλώνουν περισσότερα προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων.

#### **Διασταύρωση μεταξύ «Λήψη Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης» και «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης»**

Έχοντας ήδη αναγνωρίσει την συσχέτιση μεταξύ του τύπου φαρμακευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση και των αναφερόμενων προβλημάτων στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων, θα ήταν ενδιαφέρον να δούμε αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του τύπου φαρμακευτικής αγωγής και του επιπέδου οιστραδιόλης εφόσον οι συμμετέχουσες που αποτελούν το δείγμα μας είναι όλες εμμηνοπαυσιακές. Θα μπορούσε λοιπόν η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης να συσχετίζεται με την χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή της οστεοπόρωσης;

		Λήψη Θεραπείας Υποκατάστασης		Total	
		Ναι	Όχι		
Θεραπεία Οστεοπόρωσης	Όχι θεραπεία	Count	13	43	56
		% Θεραπεία	23,2%	76,8%	100,0%
		Οστεοπόρωσης			
		% Λήψη Θεραπείας	41,9%	62,3%	56,0%
		Υποκατάστασης			
		Count	4	3	7
Θεραπεία Οστεοπόρωσης +	Διφωσφονικά	Count	4	3	7
		% Θεραπεία	57,1%	42,9%	100,0%
		Οστεοπόρωσης			
		% Λήψη Θεραπείας	12,9%	4,3%	7,0%
		Υποκατάστασης			
		Count	11	23	34
Θεραπεία Οστεοπόρωσης	Μη διφωσφονικά	% Θεραπεία	32,4%	67,6%	100,0%
		Οστεοπόρωσης			
		% Λήψη Θεραπείας	35,5%	33,3%	34,0%
		Υποκατάστασης			
		Count	3	0	3
		% Θεραπεία	100,0%	0,0%	100,0%
Θεραπεία Οστεοπόρωσης	Διφωσφονικά + Μη διφωσφονικά	Count	3	0	3
		% Θεραπεία	100,0%	0,0%	100,0%
		Οστεοπόρωσης			
		% Λήψη Θεραπείας	9,7%	0,0%	3,0%
		Υποκατάστασης			
		Count	31	69	100
Total		% Θεραπεία	31,0%	69,0%	100,0%
		Οστεοπόρωσης			
		% Λήψη Θεραπείας	100,0%	100,0%	100,0%
	Υποκατάστασης		%		

Πίνακας 62: Διασταύρωση μεταξύ «Λήψη Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης» και «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης»

Όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 62, η λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης φαίνεται να σχετίζεται με την μη-λήψη φαρμακευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση: το 41.9% των συμμετεχουσών που κάνουν λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης, δεν ακολουθούν κάποια φαρμακευτική θεραπεία για την οστεοπόρωση. Το 35.5% των συμμετεχουσών που κάνουν λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης, δηλώνουν επίσης ότι λαμβάνουν μη-διφωσφονικά σκευάσματα. Τέλος, τα διφωσφονικά και οι συνδυασμοί διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών σκευασμάτων λαμβάνονται από τις συμμετέχουσες που λαμβάνουν επίσης θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, σε εμφανώς χαμηλότερα ποσοστά: 12.9% και 9.7% αντίστοιχα.

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	10,530 <sup>a</sup>	3	,015
Likelihood Ratio	10,766	3	,013
Linear-by-Linear Association	3,737	1	,053
N of Valid Cases	100		

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,93.

*Πίνακας 63: Αποτελέσματα Διασταύρωσης μεταξύ «Λήψη Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης» και «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης»*

Στον Πίνακα 63 βλέπουμε ότι η συγκεκριμένη συσχέτιση αποδίδει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=10.530$ ,  $BE=3$ ,  $p=0.015<0.02$ ). Άρα, σύμφωνα με τις δηλώσεις των συμμετεχουσών, οι συμμετέχουσες που δεν κάνουν λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης, σε ποσοστό 62.3% δεν ακολουθούν κάποια θεραπεία σχετικά με την οστεοπόρωση. Αντίθετα, οι συμμετέχουσες που κάνουν λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης, ακολουθούν σε σαφώς μεγαλύτερο ποσοστό κάποια φαρμακευτική αγωγή έναντι της οστεοπόρωσης: 35.5% μη-διφωσφονικά σκευάσματα και τα υπόλοιπα σε μικρότερα ποσοστά. Άρα, μπορούμε να δούμε ότι υπάρχει μια τάση (συσχέτιση) ότι όταν γίνεται λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται η πιθανότητα της λήψης φαρμακευτικής αγωγής ως προς την οστεοπόρωση<sup>4</sup>. Εδώ θα μπορούσαμε να διατυπώσουμε την υπόθεση ως προς ένα δίπολο περί «φαρμακευτικής αντιμετώπισης» ή «μη-φαρμακευτικής αντιμετώπισης» φαίνεται να κυριαρχεί στις αντιλήψεις του δείγματος μας.

#### **Διασταύρωση μεταξύ «Επίπεδο Οιστραδιόλης με/χωρίς ΘΟΥ<sup>5</sup>» και «Θεραπεία Οστεοπόρωσης»**

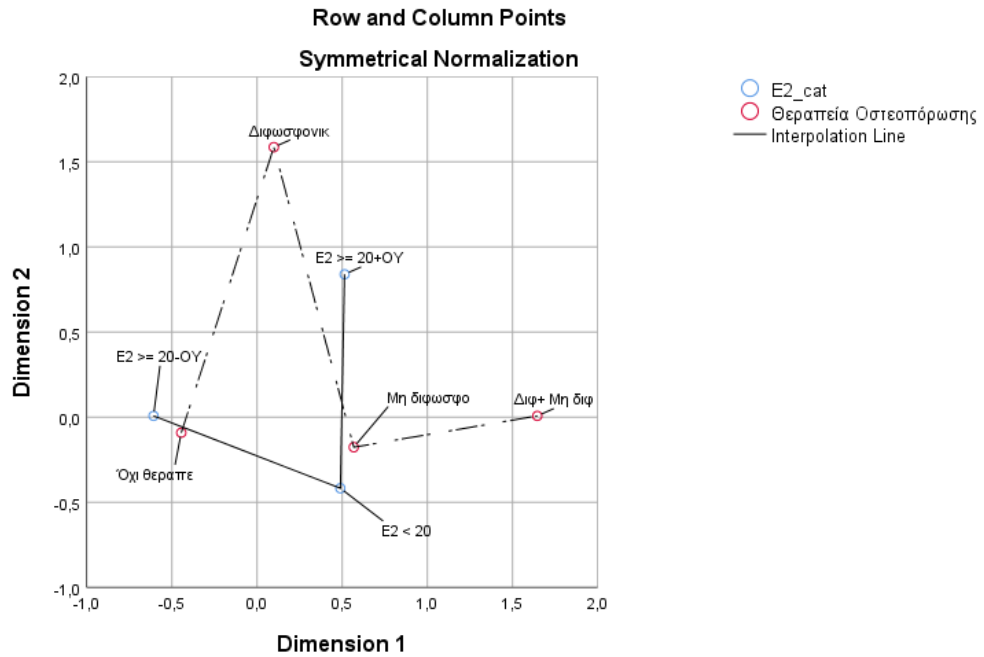
Στην συνέχεια, σε μια πιο επικεντρωμένη διασταύρωση, θελήσαμε να δούμε εάν συσχετίζονται με στατιστικά σημαντική σχέση τα επίπεδα οιστραδιόλης με ή χωρίς θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και ο τύπος φαρμακευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση.

<sup>4</sup> Φυσικά, εφόσον πρόκειται για συσχέτιση, και το αντίθετο θα μπορούσε να ισχύει.

<sup>5</sup> Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης

		Θεραπεία Οστεοπόρωσης				Total	
		Όχι θεραπεία	Διφωσφονικά	Μη διφωσφονικά	Διφωσφονικά + Μη διφωσφονικά		
Επίπεδο Οιστραδιόλης	Οιστραδιόλη <20	Count	17	1	17	2	37
		% E2_cat	45,9%	2,7%	45,9%	5,4%	100,0%
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	30,4%	14,3%	50,0%	66,7%	37,0%
	Οιστραδιόλη >= 20 χωρίς θεραπεία	Count	32	3	10	0	45
		% E2_cat	71,1%	6,7%	22,2%	0,0%	100,0%
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	57,1%	42,9%	29,4%	0,0%	45,0%
	Οιστραδιόλη >= 20 με θεραπεία	Count	7	3	7	1	18
		% E2_cat	38,9%	16,7%	38,9%	5,6%	100,0%
		% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	12,5%	42,9%	20,6%	33,3%	18,0%
Total	Count	56	7	34	3	100	
	% E2_cat	56,0%	7,0%	34,0%	3,0%	100,0%	
	% Θεραπεία Οστεοπόρωσης	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Πίνακας 64: Διασταύρωση μεταξύ «Επίπεδο Οιστραδιόλης με/χωρίς ΘΟΥ » και «Θεραπεία Οστεοπόρωσης»



Σχήμα 23: Διασταύρωση μεταξύ «Επίπεδο Οιστραδιόλης με/χωρίς OY» και «Θεραπεία Οστεοπόρωσης»

Όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 64 και στο Σχήμα 23, οι συμμετέχουσες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ανάλογα με τα επίπεδα οιστραδιόλης, συνήθως ακολουθούν και θεραπεία διφωσφονικών, μη διφωσφονικών ή συνδυασμό τους ως προς την οστεοπόρωση. Αντίθετα, οι συμμετέχουσες που δεν ακολουθούν κάποια θεραπεία για την οστεοπόρωση τείνουν να μην ακολουθούν και κάποια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	12,801 <sup>a</sup>	6	,046
Likelihood Ratio	13,666	6	,034
Linear-by-Linear Association	,492	1	,483
N of Valid Cases	100		

a. 6 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,54.

Πίνακας 65: Αποτελέσματα Διασταύρωσης μεταξύ «Επίπεδο Οιστραδιόλης με/χωρίς OY» και «Θεραπεία Οστεοπόρωσης»

Τέλος, στον Πίνακα 65 μπορούμε να δούμε ότι η συσχέτιση «Επίπεδο Οιστραδιόλης με/χωρίς OY» και «Θεραπεία Οστεοπόρωσης» αποδίδει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=12.801$ ,  $BE=6$ ,  $p=0.046 < 0.05$ ).

**Διασταύρωση μεταξύ «Λήψη Θεραπείας ορμονικής Υποκατάστασης » και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»**

Προφανώς είναι ενδιαφέρον να δούμε εάν η μεταβλητή «Λήψη Θεραπείας ορμονικής Υποκατάστασης» συσχετίζεται με στατιστικά σημαντική σχέση με την μεταβλητή «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης».

		Υπήρξαν εμφυτευμάτων οστεοπόρωσης		προβλήματα λόγω	Total
		Ναι	Όχι		
Λήψη Θεραπείας Υποκατάστασης	Ναι	Count	4	17	21
		% within Λήψη Θεραπείας Υποκατάστασης	19,0%	81,0%	100,0%
		% within Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	25,0%	34,7%	32,3%
	Όχι	Count	12	32	44
		% within Λήψη Θεραπείας Υποκατάστασης	27,3%	72,7%	100,0%
		% within Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	75,0%	65,3%	67,7%
Total		Count	16	49	65
		% within Λήψη Θεραπείας Υποκατάστασης	24,6%	75,4%	100,0%
		% within Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	100,0%	100,0%	100,0%

*Πίνακας 66: Διασταύρωση μεταξύ «Λήψη Θεραπείας ορμονικής Υποκατάστασης » και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»*

Στον Πίνακα 66 μπορούμε να δούμε ότι οι συμμετέχουσες που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης δηλώνουν ότι υπήρξαν προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ποσοστό 19% ενώ αυτές που δεν ακολουθούν δηλώνουν προβλήματα σε ποσοστό 27.3%. Επομένως, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η λήψη φαρμακευτικής αγωγής ορμονικής υποκατάστασης τείνει να «περιορίζει» τις δηλώσεις προβλημάτων που προέκυψαν στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Ωστόσο, όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 67, η συγκεκριμένη συσχέτιση δεν αποδίδει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=0.518$ ,  $BE=1$ ,  $p=0.551 >> 0.05$ ).

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,518 <sup>a</sup>	1	,472		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,170	1	,680		
Likelihood Ratio	,535	1	,465		
Fisher's Exact Test				,551	,347
Linear-by-Linear Association	,510	1	,475		
N of Valid Cases	65				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,17.

b. Computed only for a 2x2 table

*Πίνακας 67: Αποτελέσματα Διασταύρωσης μεταξύ «Λήψη Θεραπείας ορμονικής Υποκατάστασης » και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»*

#### **Διασταύρωση μεταξύ «Τιμές Οιστραδιόλης με/χωρίς ΟΥ<sup>6</sup>» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»**

Σε μια προσπάθεια περαιτέρω αποσαφήνισης της προηγούμενης διασταύρωσης, προχωρήσαμε σε μια νέα διασταύρωση: μεταξύ της μεταβλητής «Τιμές Οιστραδιόλης με/χωρίς ΟΥ» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης».

<sup>6</sup> Ορμονική Υποκατάσταση

		Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης		Total	
		Ναι	Όχι		
Επίπεδο Οιστραδιόλης	Οιστραδιόλη < 20	Count	3	16	19
		% E2_cat	15,8%	84,2%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	18,8%	32,7%	29,2%
	Οιστραδιόλη >= 20 χωρίς θεραπεία	Count	11	22	33
		% E2_cat	33,3%	66,7%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	68,8%	44,9%	50,8%
	Οιστραδιόλη >= 20 με θεραπεία	Count	2	11	13
		% E2_cat	15,4%	84,6%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	12,5%	22,4%	20,0%
Total	Count	16	49	65	
	% E2_cat	24,6%	75,4%	100,0%	
	% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	100,0%	100,0%	100,0%	

Πίνακας 68: Διασταύρωση μεταξύ «Επίπεδο Οιστραδιόλης με/χωρίς ΟΥ » και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,746 <sup>a</sup>	2	,253
Likelihood Ratio	2,803	2	,246
Linear-by-Linear Association	,038	1	,845
N of Valid Cases	65		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,20.

Πίνακας 69: Αποτελέσματα Διασταύρωσης μεταξύ «Επίπεδο Οιστραδιόλης με/χωρίς ΟΥ » και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»

Επίσης εδώ, όπως και στην προηγούμενη διασταύρωση, παρατηρούμε στον Πίνακα 68 ότι τα περισσότερα προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων δηλώνονται από τις συμμετέχουσες που έχουν τιμές οιστραδιόλης άνω των 20 pg/ml χωρίς να ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης (περίπου η μια στις τρεις, 33,3%). Στις δύο άλλες κατηγορίες (Οιστραδιόλη >= 20 pg/ml με θεραπεία υποκατάστασης, Οιστραδιόλη < 20 pg/ml) το ποσοστό αυτό περιορίζεται περίπου στο μισό: 15,4% και 15,8% αντίστοιχα. Παρόλα αυτά, και εδώ όπως και στην



προηγούμενη διασταύρωση, επίσης η συγκεκριμένη συσχέτιση δεν αποδίδει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=2.746$ ,  $BE=2$ ,  $p=0.253>0.05$ ). (Πίνακας 69)

#### Διασταύρωση μεταξύ «Κάπνισμα» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»

Η βλαβερή συνήθεια του καπνίσματος θα μπορούσε να επηρεάσει τη διαδικασία τοποθέτησης εμφυτευμάτων. Έτσι, προβήκαμε στη διασταύρωση μεταξύ «Κάπνισμα» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης».

		Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης		Total	
		Ναι	Όχι		
Κάπνισμα κατηγορίες	Καθόλου	Count	11	31	42
		% Κάπνισμα κατηγορίες	26,2%	73,8%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	68,8%	63,3%	64,6%
	Μέχρι ένα πακέτο (20)	Count	4	15	19
		% Κάπνισμα κατηγορίες	21,1%	78,9%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	25,0%	30,6%	29,2%
	Άνω από ένα πακέτο	Count	1	3	4
		% Κάπνισμα κατηγορίες	25,0%	75,0%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	6,3%	6,1%	6,2%
	Total	Count	16	49	65
		% Κάπνισμα κατηγορίες	24,6%	75,4%	100,0%
		% Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης	100,0%	100,0%	100,0%

Πίνακας 70: Διασταύρωση μεταξύ «Κάπνισμα» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	,186 <sup>a</sup>	2	,911
Likelihood Ratio	,190	2	,909
Linear-by-Linear Association	,093	1	,760
N of Valid Cases	65		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,98.

*Πίνακας 71: Αποτελέσματα Διασταύρωσης μεταξύ «Κάπνισμα» και «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης»*

Ωστόσο, τα αποτελέσματα όπως φαίνονται στον Πίνακα 70 μας δείχνουν ότι ανεξάρτητα από την κατηγορία καπνίσματος, περίπου το ίδιο ποσοστό συμμετεχουσών δηλώνει ότι υπήρξαν προβλήματα κατά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Πιο συγκεκριμένα, με καθόλου κάπνισμα, το 26.2% των συμμετεχουσών δηλώνει προβλήματα, ενώ στην κατηγορία του «βαρύτερου» καπνίσματος (άνω από ένα πακέτο) το ίδιο ποσοστό είναι 25%. Τέλος, στην κατηγορία καπνίσματος «μέχρι ένα πακέτο», το 21.1% των συμμετεχουσών δηλώνει προβλήματα εμφυτευμάτων.

Όμως, όπως φαίνεται στον Πίνακα 71, η συγκεκριμένη συσχέτιση δεν αποδίδει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=0.186$ ,  $BE=2$ ,  $p=0.911 > 0.05$ ).

### **Το δημογραφικό προφίλ των ασθενών που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης**

Με βάση τις προηγούμενες διασταυρώσεις, θελήσαμε να δούμε πως συνδυάζονται δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως το επίπεδο εκπαίδευσης και η επαγγελματική κατάσταση με την λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης. Έτσι, προχωρήσαμε σε μια Πολλαπλή Παραγοντική Ανάλυση Αντιστοιχιών, τα αποτελέσματα της οποίας μπορούμε να δούμε στον Πίνακα 72 και στο Σχήμα 24.

No. of columns in table to be analyzed: 11

Variables and number of categories:

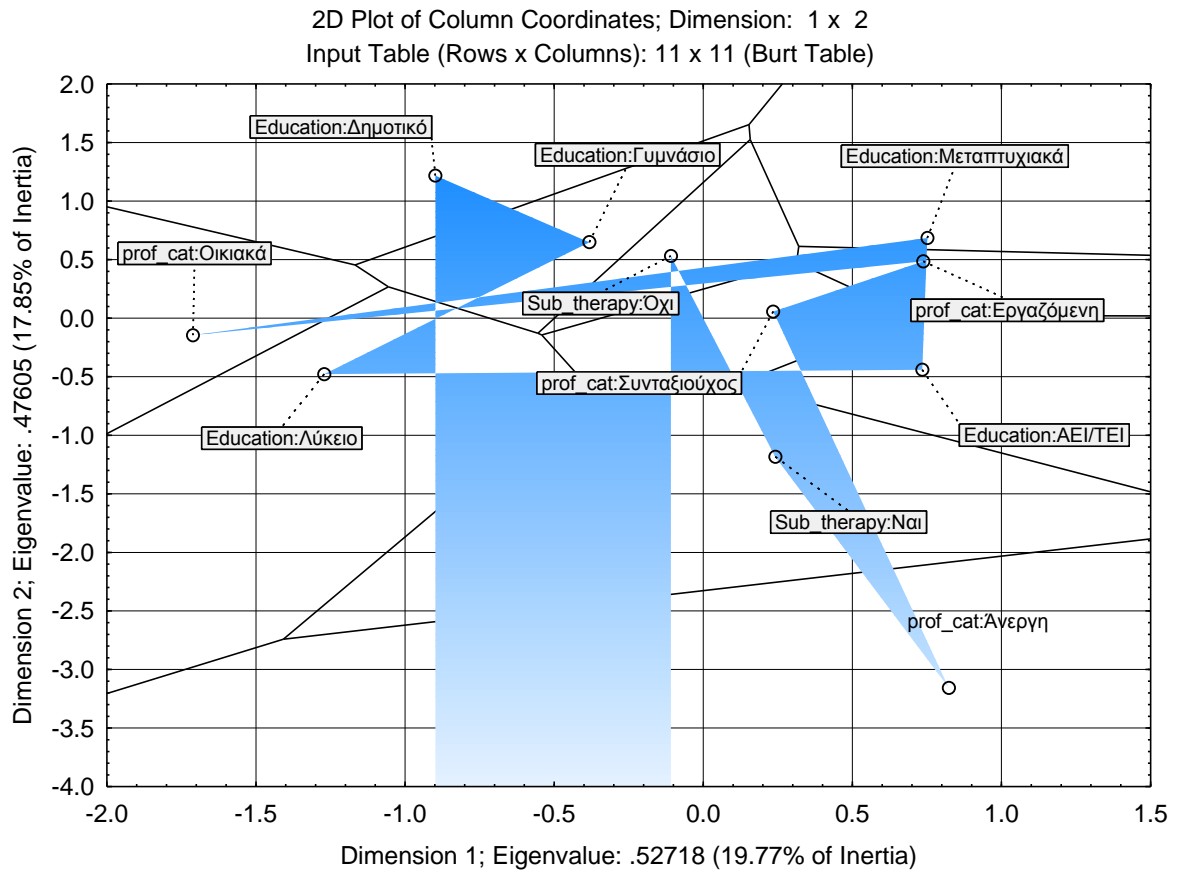
Educatio(5) prof\_cat(4) Sub\_ther(2)

Eigenvalues: .5272 .4760 .3707 .3374 .3128 .2930 .2088 .1407

Total chi-square=902.599 df=100 p=0.000

Chi-square (df, p) only valid if table were an ordinary two-way table

*Πίνακας 72: Αποτελέσματα Πολλαπλής Παραγοντικής Ανάλυσης Αντιστοιχιών επί των μεταβλητών «Μορφωτικό επίπεδο», «Επαγγελματική κατάσταση» και «Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης».*



Σχήμα 24: Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων της Πολλαπλής Παραγοντικής Ανάλυσης Αντιστοιχιών επί των μεταβλητών «Μορφωτικό επίπεδο», «Επαγγελματική κατάσταση» και «Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης».

Παρατηρούμε στον Πίνακα 72 ότι αυτή η Πολλαπλή Παραγοντική Ανάλυση Αντιστοιχιών απέδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=902.599$ ,  $BE=100$ ,  $p=0.000 << 0.01$ ). Στο Σχήμα 24 παρατηρούμε ότι είναι πιο πιθανό να ακολουθείται φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης όταν οι συμμετέχουσες έχουν δηλώσει το υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο (ΑΕΙ/ΤΕΙ και Μεταπτυχιακά) και είναι εργαζόμενες ή άνεργες. Αντίθετα, οι συμμετέχουσες που δεν ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης είναι πιο πιθανό να είναι απόφοιτες δημοτικού/γυμνασίου/λυκείου με επαγγελματική κατάσταση που αναφέρεται ως οικιακά. Η επαγγελματική κατηγορία των συμμετεχουσών που δηλώνουν συνταξιούχοι φαίνονται να τοποθετούνται περίπου στο μέσο: οι πιθανότητες περίπου μοιράζονται σχετικά με το αν ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης ή όχι.

**Πολλαπλή Παραγοντική Ανάλυση Αντιστοιχιών μεταξύ των μεταβλητών Smoke\_ca(3), Diagnosi(3), Osteop\_T(4), info\_pro(2), info\_pro(2), info\_pro(2)<sup>7</sup>.**

Στην συνέχεια, προχωρήσαμε σε μια πολλαπλή παραγοντική ανάλυση των αντιστοιχιών μεταξύ των μεταβλητών «Κατηγορίες Καπνίσματος», «Διάγνωση εξέτασης οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης», «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης» και «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης». Όπως παρατηρούμε στον Πίνακα 73, συνολικά, η ανάλυση αυτή παρουσιάζει ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα:  $X^2=728.251$ ,  $BE=225$ ,  $p=0.000 << 0.01$ .

No. of columns in table to be analyzed: 16

Variables and number of categories:

Smoke\_ca(3) Diagnosi(3) Osteop\_T(4) info\_pro(2) info\_pro(2)  
info\_pro(2)

Eigenvalues: .3857 .2609 .1907 .1859 .1597 .1519 .1201 .0944 .0841 ...

Total chi-square=728.251 df=225 p=0.000

Chi-square (df, p) only valid if table were an ordinary two-way table)

*Πίνακας 73: Αποτελέσματα Πολλαπλής Παραγοντικής Ανάλυσης Αντιστοιχιών επί των μεταβλητών «Κατηγορίες Καπνίσματος», «Διάγνωση εξέτασης οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης», «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης» και «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης».*

Στο Σχήμα 25, μπορούμε να δούμε ότι από τη δεξιά πλευρά έχουμε την τιμή «όχι, δεν αντιμετώπισα προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης» (με κόκκινο χρώμα) ενώ από την αριστερή πλευρά έχουμε την τιμή «ναι, αντιμετώπισα προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης» (επίσης με κόκκινο χρώμα) της μεταβλητής «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης?».

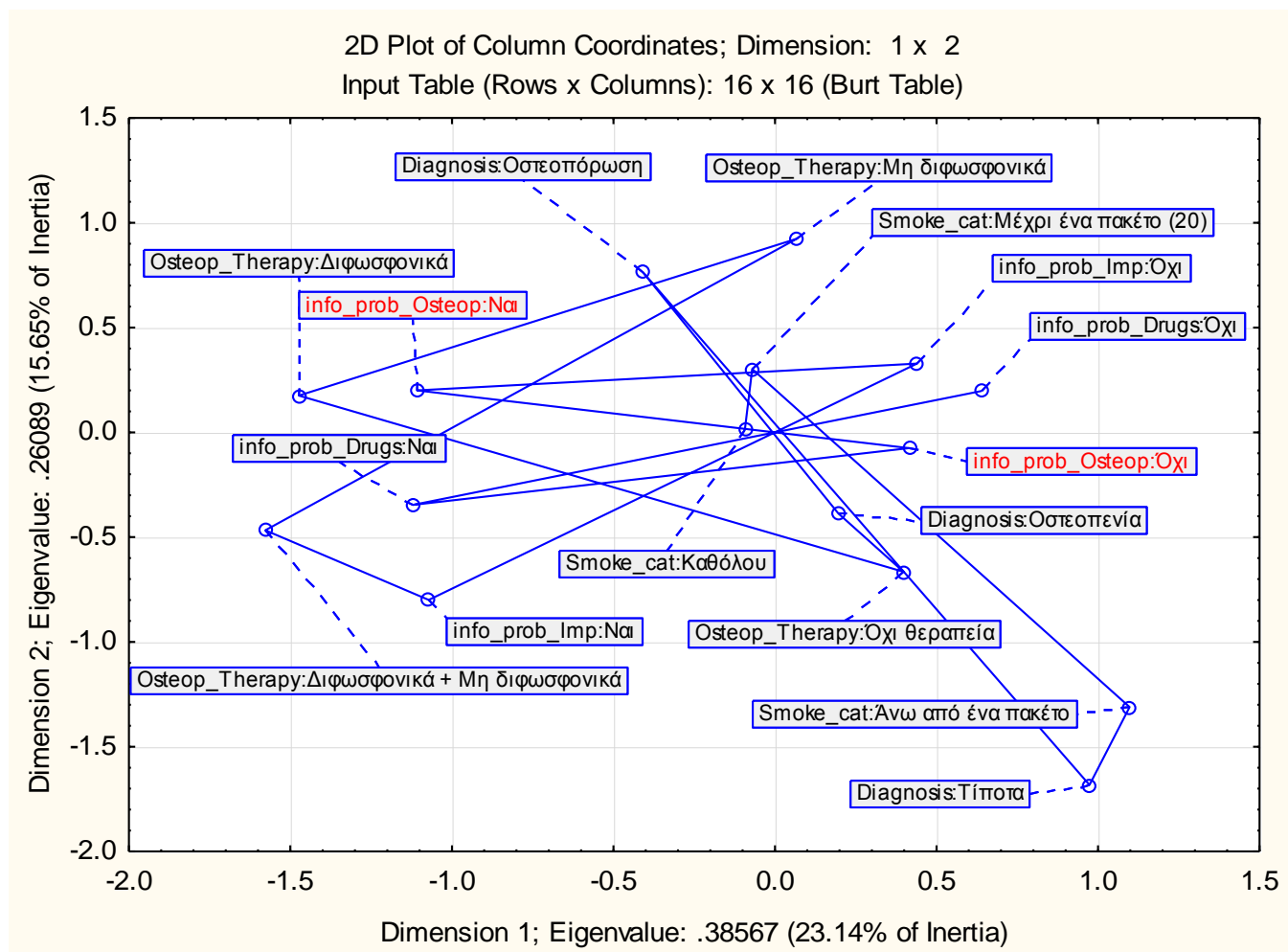
Αρα, στο δεξί μέρος του σχήματος έχουμε την διάγνωση «οστεοπενία» ή «τίποτα», τις κατηγορίες καπνίσματος «μέχρι ένα πακέτο» ή «άνω από ένα πακέτο» και είτε δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή σχετικά με την οστεοπόρωση είτε λαμβάνουν «μη-διφωσφονικά σκευάσματα» και επίσης, όπως δηλώνουν, δεν έχουν ενημερωθεί από τον οδοντίατρο τους σχετικά με προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης ή λόγω οστεοπόρωσης γενικά.

Αντίθετα, στο αριστερό μέρος του σχήματος (βλέπε πάντα Σχήμα 25), βλέπουμε την διάγνωση «οστεοπόρωση», την λήψη θεραπείας με «διφωσφονικά σκευάσματα» ή με συνδυασμό «διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών σκευασμάτων» ενώ, όπως

<sup>7</sup> «Κατηγορίες Καπνίσματος», «Διάγνωση εξέτασης οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης», «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης» και «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης».

δηλώνουν, έχουν ενημερωθεί από τον οδοντίατρο τους σχετικά με προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης ή λόγω οστεοπόρωσης γενικά.

Επομένως, όπως διαφαίνεται και από τις προηγούμενες αναλύσεις, τα προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης όταν κυρίως γίνεται λήψη διφωσφονικών ή συνδυασμού διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών σκευασμάτων ενώ αυτή η συνταγογράφηση είναι περισσότερο πιθανή όταν η διάγνωση είναι «οστεοπόρωση». Σε μια τέτοια περίπτωση, βλέπουμε ότι οι ασθενείς ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους που μπορεί να υπάρχουν λόγω φαρμάκων ή λόγω οστεοπόρωσης.



Σχήμα 25: Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων της Πολλαπλής Παραγοντικής Ανάλυσης Αντιστοιχιών επί των μεταβλητών «Κατηγορίες Καπνίσματος», «Διάγνωση εξέτασης οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης», «ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης», «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης» και «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης».

Όταν οι ασθενείς τείνουν να δηλώσουν ότι δεν αντιμετώπισαν προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων, τότε η διάγνωση είναι μάλλον «ελαφρύτερη»: οστεοπενία ή τίποτα. Παράλληλα, αν έχει γίνει κάποια συνταγογράφηση, προτιμώνται τα μη-διφωσφονικά ενώ συνεχίζουν το κάπνισμα και είναι μεγαλύτερη η πιθανότητα να μην έχουν ενημερωθεί από τον/την οδοντίατρο τους σχετικά με τους κινδύνους που μπορεί να υπάρχουν λόγω φαρμάκων ή λόγω οστεοπόρωσης.

## **7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σε υλικό αποτελούμενο από εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία και συμβατικές ή επιεμφυτευματικές προσθετικές αποκαταστάσεις και εξέτασε την ποιότητα ζωής πριν και μετά τις οδοντιατρικές θεραπείες. Περιέλαβε ένα μεγάλο αριθμό παραμέτρων και συνδυασμό παραμέτρων που από ότι φάνηκε από τη διερευνηθείσα διεθνή βιβλιογραφία, μελετάται για πρώτη φορά αυτός ο συγκεκριμένος αριθμός παραμέτρων.

Επίσης, αφορά σε συγκεκριμένο ομοιογενή πληθυσμό, δηλαδή εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία και με λήψη ή μη λήψη φαρμακευτικής αγωγής διαφόρων τύπων γι'αυτές τις καταστάσεις και με συγκεκριμένα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως το επίπεδο μόρφωσης, επάγγελμα και συνήθειες (κάπνισμα).

Ακόμη, η κατηγοριοποίηση των γυναικών που μελετήθηκαν έγινε με βάση διαγνωστικά εργαστηριακά κριτήρια για τον χαρακτηρισμό της εμμηνόπαυσης, της οστεοπόρωσης ή οστεοπενίας αλλά και τις διαφορετικές φαρμακευτικές ή μη αγωγές. Οι ανωτέρω παράμετροι είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό διερευνήθηκαν σε σχέση με την ποιότητα ζωής πριν και μετά τις προσθετικές εργασίες, συμβατικές και επιεμφυτευματικές, στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Το υλικό της μελέτης είναι επίσης η πρώτη φορά που προέρχεται από ελληνικό πληθυσμό και από δύο Πανεπιστημιακές Κλινικές, Ιωαννίνων και Αθηνών.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας βρέθηκε ότι: Λήψη θεραπείας υποκατάστασης (HRT) κάνει το 31%, ενώ το 69% όχι (Πίνακας 7), ενώ το 74,2% λαμβάνει θεραπεία υποκατάστασης λιγότερο από 5 έτη και το 25,8% περισσότερο από 5 έτη (Πίνακας 8). Η λήψη θεραπείας υποκατάστασης γίνεται από το στόμα (per os) στο 77,4% και στο 22,6% από άλλη οδό (Πίνακες 9, 10, Σχήμα 6). Τα ανωτέρω αποτελέσματα συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία. Στις μελετηθείσες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρέθηκε ότι σε 54% εμφανίστηκαν αγγειοκινητικά ενοχλήματα (Πίνακας 11), σε 34% ψυχοσωματικά ενοχλήματα (Πίνακας 12) και σε 62% σεξουαλικά και ενοχλήματα από το ουροποιητικό σύστημα. Τα ποσοστά αυτά είναι περίπου όμοια με τα αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Επίσης η λήψη HRT και τα ανωτέρω συμπτώματα δεν συνδέονται στατιστικά (Πίνακας 13).

Σε σχέση με τις τιμές της FSH και οιστραδιόλης βρέθηκε ότι ο Μ.Ο. τιμών της FSH είναι 60.605 (Πίνακας 14) και για την οιστραδιόλη Μ.Ο.=30.38, τιμές που αντιστοιχούν στους Μ.Ο. όπως αναφέρονται στο γενικό πληθυσμό.

Η πρώιμη εμμηνόπαυση εμφανίστηκε στο 26% ενώ 74% είχαν ήδη εμμηνόπαυση (Πίνακας 15). Ομοίως, αγωγή με HRT λάμβανε το 45% με τιμές οιστραδιόλης >20 pg/ml, ενώ 18% με τιμές οιστραδιόλης >20 pg/ml δεν λάμβανε HRT(Πίνακας 16, Σχήμα 7).

Στη μελέτη μας το 66,1% των γυναικών με οστεοπόρωση και χωρίς λήψη κάποιας φαρμακευτικής αγωγής έχουν εμφυτεύματα, ενώ το 50% αυτών που λαμβάνουν μη-διφωσφονικά και το 14,3% αυτών που λαμβάνουν διφωσφονικά έχουν εμφυτεύματα (Πίνακας 55). Η σχέση αυτή είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας 56).

Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να συνδέονται και με το ρόλο της ενημέρωσης των γυναικών από τον οδοντίατρο σχετικά με τα πιθανά προβλήματα που μπορεί να προκύψουν από την οστεοπόρωση ή τη φαρμακευτική αγωγή με διφωσφονικά ή συνδυασμό διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών για την οστεοπόρωση. Έτσι η πολυπαραγοντική ανάλυση αυτών των παραμέτρων έδειξε στατιστικά σημαντική σχέση και φαίνεται ότι οι γυναίκες ήταν ενημερωμένες από τον οδοντίατρό τους σχετικά με τα προβλήματα (Πίνακας 57, Σχήμα 22). Σε συνέχεια των ανωτέρω βρέθηκε ότι το 80% των γυναικών που λαμβάνουν διφωσφονικά δήλωσε προβλήματα κατά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων (Πίνακας 58), ενώ μόνο το 30% αυτών που λαμβάνουν μη-διφωσφονικά δήλωσαν προβλήματα, 33% αυτών που λαμβάνουν συνδυασμό διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών, ενώ μόνο το 13,5% αυτών που δεν λαμβάνουν καμία θεραπεία για την οστεοπόρωση (Πίνακας 58). Η συγκεκριμένη συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας 59).

Ένα ακόμα ενδιαφέρον αποτέλεσμα ήταν και τα ποσοστά γυναικών με προβλήματα στα εμφυτεύματα λόγω οστεοπόρωσης (39,1%) σε σχέση με το ποσοστό 21,4% των γυναικών λόγω οστεοπενίας (Πίνακας 60). Δεν φαίνεται, όμως, τα ποσοστά αυτά να διαφέρουν σημαντικά (Πίνακας 61).

Γνωρίζοντας ότι λόγω συμπτωμάτων εμμηνόπαυσης ένας αριθμός γυναικών λαμβάνει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στο υλικό μας βρέθηκε ότι το 41,9% που λαμβάνει HRT δεν λαμβάνει αγωγή για την οστεοπόρωση, ενώ το 35,5% λαμβάνει HRT και μη-διφωσφονικά και το 12,9% λαμβάνει HRT και διφωσφονικά (Πίνακας 62). Η συγκεκριμένη συσχέτιση δίνει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Πίνακας 63). Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει μια τάση να αυξάνεται το ποσοστό λήψης φαρμάκων για την οστεοπόρωση στις γυναίκες που λαμβάνουν HRT.

Σε άλλη πολυπαραγοντική συσχέτιση βρέθηκε ότι οι γυναίκες που λάμβαναν HRT ανάλογα με την τιμή της οιστραδιόλης, ακολουθούν και θεραπεία διφωσφονικών ή μη-διφωσφονικών ή συνδυασμού τους για την οστεοπόρωση (Πίνακας 64, Σχήμα 23) και η συσχέτιση αυτή είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας 65).

Μια ακόμα ενδιαφέρουσα πολυπαραγοντική σχέση δείχνει ότι η λήψη HRT τείνει να «περιορίζει» τα προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων (Πίνακας 66), χωρίς, όμως, αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας 67).

Μελετώντας τις συμμετέχουσες με τιμές οιστραδιόλης >20 pg/ml που δεν λαμβάνουν HRT, ένα 33,3% δηλώνει προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων, ενώ σε εκείνες με τιμές οιστραδιόλης <20 pg/ml το ποσοστό είναι 15,8% (Πίνακας 68) και η σχέση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας 69).

Η πολλαπλή παραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι απόφοιτες ΑΕΙ/ΤΕΙ/Μεταπτυχιακών, είτε εργαζόμενες είτε άνεργες, ακολουθούν θεραπεία με HRT, ενώ οι απόφοιτες Δημοτικού/Γυμνασίου/Λυκείου και με την ιδιότητα «οικιακά» δεν ακολουθούν HRT (Πίνακας 72). Η συσχέτιση αυτή είναι στατιστικά σημαντική (Σχήμα 24).

Στην πολλαπλή παραγοντική ανάλυση με μεταβλητές το κάπνισμα, την οστεοπόρωση, την ενημέρωση από τον οδοντίατρο για προβλήματα στην τοποθέτηση



εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης ή φαρμάκων για την οστεοπόρωση και τον τύπο της φαρμακευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων μάλλον προκύπτουν σε οστεοπορωτικές όταν γίνεται λήψη διφωσφονικών ή συνδυασμού διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών παρότι ενημερώνονται από τον οδοντίατρο για τους κινδύνους της οστεοπόρωσης και των φαρμάκων για αυτή. Αν δεν καταγραφούν προβλήματα, τότε μάλλον έχουμε οστεοπενία ή τίποτα, οι γυναίκες λαμβάνουν συνήθως μη-διφωσφονικά, δεν επηρεάζονται από το κάπνισμα και μάλλον δεν «χρειάστηκε» να ενημερωθούν από τον οδοντίατρο, δεδομένου ότι μάλλον χρειάζονται φάρμακα λόγω οστεοπόρωσης (Πίνακας 73, Σχήμα 25).

Μια ακόμη πρωτοτυπία είναι ότι τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη αποτέλεσαν μια νέα, εμπλουτισμένη και με επιπλέον ερωτήσεις εφαρμογή της μεθοδολογίας OHIP-14.

Στην οδοντιατρική, ο όρος "ασθενής ανέφερε μέτρα έκβασης" (PROM) εισήχθη στο 8ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο για την Περιοδοντολογία. Τα ερωτηματολόγια αυτά περιλαμβάνουν ουσιαστικά «υποκειμενικές» αναφορές των αντιλήψεων των ασθενών σχετικά με την κατάσταση της στοματικής υγείας και τις επιπτώσεις τους στην καθημερινή ζωή ή στην ποιότητα ζωής, αναφορές ικανοποίησης από την κατάσταση της στοματικής υγείας ή/και στοματική υγειονομική περίθαλψη και άλλες μη κλινικές εκτιμήσεις(386).

Αρκετοί ερευνητές πρότειναν ότι οι προτιμήσεις των ασθενών για μια συγκεκριμένη μορφή θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στις κλινικές δοκιμές. Οι προτιμήσεις μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της θεραπείας. Οι ασθενείς γίνονται όλο και πιο δραστήριοι συμμετέχοντες στις αποφάσεις σχετικά με την υγειονομική τους περίθαλψη και φαίνεται γενικά αποδεκτό ότι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να επιλέγουν την προτιμώμενη θεραπεία τους, όποτε είναι δυνατόν, από επιλογές που έχουν ήδη αποδειχθεί κατάλληλες και αποτελεσματικές. Έχει υποστηριχθεί έντονα ότι οι θεραπευτικές επιλογές πρέπει να βασίζονται όχι μόνο σε προκαθορισμένα κλινικά κριτήρια αλλά και στις προτιμήσεις των ασθενών, ιδιαίτερα επειδή όλο και περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς διαφέρουν στις απόψεις τους για πιθανά αποτελέσματα(387).

Σε συμφωνία με τα ανωτέρω καταρτίστηκε και το ερωτηματολόγιο της παρούσας μελέτης, ώστε να διερευνηθούν παράμετροι που αφορούν στις αλλαγές, όπως τις εκφράζουν οι συμμετέχουσες, πριν και μετά τις οδοντιατρικές προσθετικές θεραπείες και αφορούν στην ποιότητα ζωής τους.

Οι μετρήσεις της ποιότητας ζωής (QoL) χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο ως μέρος της συνήθους κλινικής περίθαλψης και επανεκτίμησης, σε διαφορετικές ομάδες ασθενών με σωματικές ή ψυχικές διαταραχές και σε διάφορες χώρες. Η μέτρηση QoL μπορεί να παρέχει στους υγειονομικούς φορείς πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις ελλείψεις και τις ανάγκες στη ζωή(388,389) των ασθενών και τις επιπτώσεις των παρεμβάσεων(388,389). Μπορούμε να αναπτύξουμε μια βασική γραμμή των πληροφοριών ώστε να μετράμε τις αλλαγές με την πάροδο του χρόνου, τα συναισθήματα και τις εμπειρίες των ανθρώπων(389). Αυτό με τη σειρά του μπορεί να μας βοηθήσει να σκεφτούμε τους τρόπους με τους οποίους μπορούμε να συμβάλλουμε στη βελτίωση της ζωής των ανθρώπων, όπως των οικονομικών, των συναισθηματικών και κοινωνικών αναγκών τους(389). Εκτός από τη χρήση με

επίκεντρο τον ασθενή, οι μετρήσεις QoL εφαρμόζονται συστηματικά για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών σε πολυεθνικές μελέτες. Έτσι, τα εργαλεία QoL χρησιμοποιούνται για διάφορους σκοπούς και σε διαφορετικές χώρες, αλλά πρέπει να είναι κατάλληλα προσαρμοσμένα στην προς μελέτη ομάδα ασθενών(388).

Έτσι σε συμφωνία και με την ανωτέρω διεθνή βιβλιογραφία εκτιμήθηκε η ποιότητα ζωής στη συγκεκριμένη ομάδα εμμηνοπαυσιακών γυναικών με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία πριν και μετά τις οδοντιατρικές θεραπείες με εμφυτεύματα και επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις ή συμβατικές προσθετικές εργασίες, με στόχο να καταγραφούν και εκτιμηθούν ανάλογα τα αποτελέσματα που προέκυψαν (αναλυτικά το Ερωτηματολόγιο στο Παράρτημα).

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την στοματική υγεία (OHQoL) έχει οριστεί ως "η απουσία αρνητικών επιπτώσεων των στοματικών συνθηκών στην κοινωνική ζωή και η θετική αίσθηση της αυτοεπιβεβαίωσης της οδοντοφυΐας". Τα θεωρητικά μοντέλα χαρακτηρίζουν την OHQoL ως πολυδιάστατη, συμπεριλαμβανομένων φυσικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων(390). Το εργαλείο αξιολόγησης OHQoL χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο οι δυσκολίες του στόματος επηρεάζουν την καθημερινή ζωή και την ποιότητα ζωής των ανθρώπων. Επιπλέον, οι ερευνητές που μελετούν προβλήματα στοματικής υγείας έχουν χρησιμοποιήσει το OHQoL ως μέτρο έκβασης για να αναλύσουν τα αποτελέσματα της θεραπείας, τις τάσεις στην στοματική υγεία και την εκτίμηση των αναγκών με βάση τον πληθυσμό.

Μεταξύ των διαφόρων οργάνων OHQoL αναπτύχθηκε το προφίλ επιπτώσεων στο στόμα για την υγεία (OHIP) με σκοπό την παροχή μιας περιεκτικής μέτρησης της αυτοαναφερόμενης δυσλειτουργίας, δυσφορίας και αναπηρίας που αποδίδεται στην προφορική κατάσταση(390). Το OHIP-14 χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και υπολογίζεται έτσι ώστε υψηλότερες βαθμολογίες να υποδεικνύουν καλύτερη ποιότητα ζωής(396). Το OHIP-14 περιλαμβάνει 14 στοιχεία που διερευνούν επτά διαστάσεις αντίκτυπου: λειτουργικό περιορισμό, σωματικό πόνο, ψυχολογική δυσφορία, σωματική αναπηρία, ψυχολογική αναπηρία, κοινωνική αναπηρία και μειονεξία. Οι απαντήσεις στα ερωτηματολόγιά μας ταξινομήθηκαν χρησιμοποιώντας την κλίμακα Likert με πέντε επιλογές που κυμαίνονται από "ποτέ" (0) έως "πολύ συχνά" (4).

Αν και το OHQoL είναι ένα πολυδιάστατο ερωτηματολόγιο-εργαλείο, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι το OHIP-14 μπορεί να θεωρηθεί μία μοναδική κλίμακα δόμησης. Έτσι, κατά τη χρήση αυτού του μέσου είναι σκόπιμο να περιγραφούν τα ευρήματα της έρευνας με την αναφορά συνολικών αποτελεσμάτων. Τα ευρήματα έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην κλινική πρακτική και την έρευνα(390,397).

Σε συμφωνία με τα ανωτέρω στη μελέτη μας με τη χρήση του OHIP-14 έγινε μονοπαραμετρική και πολυπαραμετρική-συνολική εκτίμηση των αποτελεσμάτων (Πίνακες 44-73, Σχήματα 13-25). Έχουν πραγματοποιηθεί πολύ περιορισμένες μελέτες με έμφαση στις εμπειρίες των ασθενών για θεραπεία εμφυτεύματος στην ποιότητα ζωής της στοματικής υγείας.(390,396,397) Για το λόγο αυτό η μελέτη μας

είναι πρωτότυπη, διότι περιέλαβε συγκεκριμένο πληθυσμό και διερεύνησε τις απαντήσεις Ελληνίδων.

Η ποιότητα ζωής που επηρεάζεται και σχετίζεται με την στοματική υγεία (OHQOL) έχει οριστεί ως μια πιο ολοκληρωμένη πολυδιάστατη εκτίμηση των συνεπειών της προσθετικής αποκατάστασης. Συγκεκριμένα, ο όρος αυτός καταγράφει πώς η στοματική υγεία επηρεάζει την ικανότητα του ατόμου να λειτουργεί (π.χ. δάγκωμα, μάσηση, ομιλία), ψυχολογικές καταστάσεις (όπως αυτοεκτίμηση και ικανοποίηση με την εμφάνιση), κοινωνικούς παράγοντες και πόνο/δυσφορία στην στοματική υγεία(391).

Το OHIP εξελίχθηκε και είναι ένας από τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους δείκτες OHQoL διεθνώς(390,391) και έχει αποδεδειγμένη ισχύ για διαφορετικούς πληθυσμούς, ιδιαίτερα δε για πληθυσμούς με προσθετικές εργασίες. Επιπλέον, ο δείκτης απέδειξε την υψηλή του ικανότητα να κάνει διακρίσεις μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών ασθενών σε περαιτέρω έρευνες.

Σκοπός μας ήταν η επιλογή μιας διαδικασίας για το πώς να διαχειριστούμε τους ασθενείς που διαμαρτύρονται για τις προσθετικές εργασίες τους. Ένα ερωτηματολόγιο όπως το OHIP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση των επιδράσεων των προσθέσεων στις καθημερινές δραστηριότητες.

Η υποκειμενική εκτίμηση της στοματικής κατάστασης από τον ασθενή, παρέχει ζωτικές πληροφορίες για τον κλινικό ιατρό. Παρόμοιες ή ακόμη και ταυτόσημες κλινικές καταστάσεις μπορούν και συχνά αξιολογούνται πολύ διαφορετικά από μεμονωμένους ασθενείς σε σχέση με την OHQoL τους. Η ενίσχυση της OHQoL μέσω μιας συγκεκριμένης προσθετικής θεραπείας δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι η ίδια για κάθε ασθενή, παρόλο που έχει περιγραφεί βελτίωση για πολλούς ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προσθετικές επιεμφυτευματικές εργασίες κάτω γνάθου. Η θεραπεία συμβατικών προσθέσεων μπορεί επίσης να είναι μια κατάλληλη θεραπεία με αποτέλεσμα μια υψηλή OHQoL(391).

Η επιλογή και εφαρμογή του ερωτηματολογίου OHIP-14 για τον πληθυσμό μας, εκτός των άλλων πληροφοριών, κατέγραψε και την ικανοποίηση και αυτοεκτίμηση ή μη των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη και βρίσκεται σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία (Πίνακες 44-49, Σχήματα 13-16).

Τα ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής που σχετίζονται με την υγεία (HRQL) έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση πτυχών της ζωής που γενικά δεν θεωρούνται ως "υγεία" και περιλαμβάνουν διαπροσωπικές σχέσεις, αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση. Οι απαντήσεις των ασθενών στις ερωτήσεις HRQL παρέχουν στους κλινικούς και ερευνητές πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εμφυτεύματος στη λειτουργική ικανότητα και ευεξία, στην αποτελεσματικότητα της μάσησης, τομείς για τους οποίους οι ασθενείς ενδιαφέρονται και είναι πιο εξοικειωμένοι(392).

Έτσι σε συμφωνία με τα ανωτέρω στο ερωτηματολόγιό μας συμπεριλήφθηκαν ερωτήσεις που εκτιμούν το αποτέλεσμα της μάσησης των σκληρών τροφών, τη λειτουργική ικανότητα και ευεξία πριν και μετά τις οδοντιατρικές θεραπείες στον

συγκεκριμένο πληθυσμό μας, των γυναικών με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία και με ή χωρίς λήψη φαρμακευτικής αγωγής. (Ερωτηματολόγιο στο Παράρτημα).

Τα ερωτηματολόγια αποτελούν έναν καλό τρόπο συλλογής πληροφοριών για την ευημερία των ανθρώπων: παρέχουν πληροφορίες με τη μορφή αριθμών ("ποσοτικά δεδομένα") και προσφέρουν το πλεονέκτημα ότι μπορούν να επαναληφθούν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές για να δείξουν τάσεις και πρότυπα στα αποτελέσματα. Υπάρχουν και άλλοι τρόποι συγκέντρωσης πληροφοριών σχετικά με την ευημερία. Οι περισσότερες από αυτές τις μεθόδους παρέχουν πληροφορίες με τη μορφή λέξεων ("ποιοτικά δεδομένα") και μπορούν να χρησιμοποιηθούν παράλληλα με τα στοιχεία ερωτηματολογίου για να βοηθήσουν στη διερεύνηση των ευρημάτων με περισσότερες λεπτομέρειες.

Η κύρια μεταβλητή αποτελέσματος στα ερωτηματολόγια μας ήταν η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την στοματική υγεία και μετρήθηκε με το OHIP-14. Το ερωτηματολόγιο μας αποτελείται από επτά διαστάσεις που περιλαμβάνουν δύο στοιχεία, τα οποία στρέφονται συνολικά σε 14 (OHIP 1-14). Οι επτά διαστάσεις του ερωτηματολογίου περιλαμβάνουν τον περιορισμό της λειτουργίας, τον πόνο, το φαγητό, την ομιλία, την αυτοεκτίμηση, τη λειτουργική κατάσταση και την ψυχολογική ευεξία. την ψυχολογική δυσφορία, τη σωματική και ψυχική αναπηρία, την κοινωνική αναπηρία και τα μειονεκτήματα. Η απόκριση των ασθενών έπρεπε να καταγραφεί ως μία από τις πέντε κατηγορίες, δηλαδή ποτέ (0), σχεδόν ποτέ (1), περιστασιακά (2), αρκετά συχνά (3) και πολύ συχνά (4). Στη μελέτη μας έγινε προσαρμογή του ερωτηματολογίου με ένταξη και επιπλέον ερωτήσεων(388,396,397,398).

Συμπερασματικά το εφαρμοσθέν ερωτηματολόγιο στη μελέτη μας συμπεριέλαβε τις παραμέτρους που αφορούν στο OHIP-14 και ενέταξε και επιπλέον ερωτήσεις, όπως η επαγγελματική κατάσταση, η μόρφωση, οι συνήθειες (π.χ. κάπνισμα), διερευνώντας και τον πολυπαραμετρικό συνδυασμό αυτών. (Ερωτηματολόγιο στο Παράρτημα).

Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση(399) των αποτελεσμάτων που βασίζονται στις απόψεις ασθενών σχετικά με την έρευνα των οδοντικών εμφυτευμάτων, απεικονίζει την έλλειψη δεδομένων σχετικά με τις αντιλήψεις των ασθενών για τη θεραπεία εμφυτεύματος. Η αξιολόγηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι οι μελέτες πάσχουν από αδύναμα σχέδια και περιορίζονται με τη χρήση μη έγκυρων μέτρων ικανοποίησης των ασθενών. Οι επιπτώσεις της ποιότητας ζωής δεν αξιολογούνται συστηματικά. Μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση(400) δείχνει ότι η βιβλιογραφία σχετικά με την ικανοποίηση των ασθενών με οδοντικά εμφυτεύματα επεκτείνεται, αλλά η ποιότητα των μελετών παραμένει γενικά φτωχή. Ορισμένες μελέτες χρησιμοποιούν τις δικές τους ερωτήσεις που αξιολογούν τη δυνατότητα μάσησης, την εικόνα του εαυτού και την αισθητική ή χρησιμοποιούν προσαρμογές των γενικών μέτρων ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία. Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες αναμειγνύονται με κάποια που αναφέρουν σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία εμφύτευσης, ενώ άλλες μελέτες δεν βρίσκουν διαφορές μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν προθέσεις που υποστηρίζονται από εμφυτεύματα και εκείνων που λαμβάνουν συμβατικές οδοντοστοιχίες. Η βιβλιογραφία σχετικά με την ποιότητα ζωής ή τα αποτελέσματα που βασίζονται σε ασθενείς και στην έρευνα των οδοντικών εμφυτευμάτων αξιολογεί τα αποτελέσματα

εμφυτευμάτων με ή χωρίς σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν συμβατικές οδοντοστοιχίες. Σχετικά λίγες μελέτες διερευνούν την ποιότητα ζωής των ασθενών με μονήρεις αποκαταστάσεις(396). Οι Gibbard και Zarb αναφέρουν τα αποτελέσματα παρακολούθησης ασθενών που έλαβαν ένα ή περισσότερα μονήρη εμφυτεύματα(401).

Συγκρίνοντας τα δικά μας αποτελέσματα με αυτά των ανωτέρω μελετών βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ποιότητα ζωής για τις συγκεκριμένες παραμέτρους πριν και μετά τις οδοντιατρικές θεραπείες (Πίνακες 46-48, Σχήματα 13-16).

Σε άλλες μελέτες το OHIP-14 αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με οδοντικά εμφυτεύματα ήταν ικανοποιημένοι με την Ποιότητα Ζωής που σχετίζεται με την Ορθή Υγεία (OHQoL). Η επίδραση των οδοντικών εμφυτευμάτων και των επιεμφυτευματικών αποκαταστάσεων στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την στοματική υγεία των ασθενών (όπως απεικονίζεται στο OHIP-14) και οι αντιλήψεις και οι προσδοκίες τους μπορούν να καθοδηγήσουν τον κλινικό για την παροχή των καλύτερων υπηρεσιών όσον αφορά στις προσθετικές αποκαταστάσεις. Σύμφωνα με τον Rashika V τα άτομα με θεραπεία με εμφυτεύματα ήταν ικανοποιημένα με το αποτέλεσμα της θεραπείας όταν αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο OHIP-14(397).

Στη μελέτη μας οι απαντήσεις των ασθενών μας επιβεβαίωσαν τη θετική αλλαγή στις παραμέτρους που περιλαμβάνει το OHQoL σε σχέση και με την κοινωνική ζωή και την αυτοεπιβεβαίωσή τους αλλά και την καλή στοματική λειτουργία τους (Σχήμα 13, Πίνακες 45-48).

Οι Ponsi et al. αξιολόγησαν την υποκειμενική στοματική υγεία σε άτομα που έλαβαν οδοντικά εμφυτεύματα σε διάφορες ανατομικές θέσεις χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγιο OHIP-14. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η αντικατάσταση των ελλειπόντων δοντιών με μονήρη οδοντικά εμφυτεύματα σε πρόσθιες και προγομφικές περιοχές μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την υποκειμενική στοματική υγεία(402).

Σε σχέση με την αναφερθείσα προηγουμένως βιβλιογραφία και στη μελέτη μας έγινε τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε διάφορες θέσεις άνω και κάτω γνάθου (Πίνακες 26-29, Σχήματα 4-11) και προέκυψαν όμοια αποτελέσματα στη βελτίωση της στοματικής υγείας με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε διάφορες θέσεις στην άνω και κάτω γνάθο (Σχήμα 13).

Μια άλλη παράμετρος που μελετήθηκε από εμάς ήταν το επίπεδο εκπαίδευσης-μόρφωσης (Πίνακας 2, Σχήμα 2), που από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η υψηλότερου επιπέδου μόρφωση τείνει να αποτελεί και στοιχείο σωστής ενημέρωσης και συμμόρφωσης στις θεραπείες για οστεοπόρωση. Επίσης μελετήθηκε και η προτίμηση και αποδοχή της θεραπείας με προσθετικές αποκαταστάσεις, συμβατικές και επιεμφυτευματικές (Πίνακες 30-42, Σχήμα 12)(387). Αναφορικά με τα αποτελέσματα της ποσοστιαίας κατανομής των εμφυτευμάτων, όσον αφορά στη στήριξη προσθετικών αποκαταστάσεων, θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή καθώς βασίζονται στις περιγραφές των συμμετεχουσών ασθενών στα ερωτηματολόγια. Είναι λογικό/εξηγήσιμο και εν μέρει αναμενόμενο οι συμμετέχουσες να μην είναι σε θέση να κατανοήσουν πλήρως και να περιγράψουν με ακρίβεια το είδος της προσθετικής αποκατάστασης που έχουν στο στόμα τους.

Συνεπώς τα ανωτέρω στοιχεία μπορούν να εξηγηθούν ίσως με επιφύλαξη διότι καταγράφονται με βάση τα λεγόμενα των ασθενών.

Η συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και προτίμησης οδοντιατρικών θεραπειών αποτέλεσε μια ακόμα παράμετρο της μελέτης μας. Η ηλικία δεν συσχετίστηκε με την προτίμηση συγκεκριμένης προσθετικής αποκατάστασης(387). Σε άλλη μελέτη, η προχωρημένη ηλικία δεν φάνηκε να αποτελεί αντένδειξη για την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων(233). Ομοίως, υπήρξε μια σημαντική τάση των γυναικών να φέρουν συμβατικές προσθετικές αποκαταστάσεις (Πίνακες 33-42, Σχήμα 12). Ωστόσο, με ένα μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος μπορεί να είναι πιθανό αυτές οι μεταβλητές να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην προτίμηση σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο(387).

Στη μελέτη του Busenlechner(233) το κάπνισμα και το ιστορικό περιοδοντικής νόσου αυξάνει τον κίνδυνο αποτυχίας εμφυτεύματος κατά 3 φορές και 2 φορές, αντίστοιχα. Στη μελέτη μας το κάπνισμα δεν συνδέθηκε με το να αποτελεί πιθανή αντένδειξη για τοποθέτηση εμφυτεύματος (Πίνακες 70-71).

Η αισθητική είναι ένα στοιχείο που αναφέρουν οι ασθενείς, το οποίο όμως στερείται τυποποιημένων μεθόδων εκτίμησης. Σε πρόσφατη εργασία, η ικανοποίηση των ασθενών ήταν υψηλή για τις ακίνητες επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις και για τον περιβάλλοντα βλεννογόνο(386).

Στη μελέτη μας βρέθηκε όμοια συσχέτιση τόσο για τις συμβατικές όσο και για τις επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις (Σχήμα 13).

Ένα άλλο θέμα είναι ότι προοπτικές κλινικές μελέτες σε εμφυτεύματα τοποθετημένα σε γηριατρικούς ασθενείς είναι σπάνια. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μια σειρά δυσκολιών, όπου οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα χρειάζονταν εξέταση και θεραπεία στο δικό τους σπίτι ή σε ίδρυμα όπου διαβιούν. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι εξαιρετικά ετερογενείς, καθώς "δεν είναι ηλικιωμένοι όλοι οι ηλικιωμένοι". Η διαφορά μεταξύ της βιολογικής και της αριθμητικής ηλικίας μπορεί να επεκταθεί δραματικά σε προχωρημένη ηλικία, καθώς οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της διατροφής, των επιλογών του τρόπου ζωής, της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και των διάφορων ασθενειών συσσωρεύονται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους(403).

Στη μελέτη των Vissink et al.(8) δεν εμφανίστηκε αυξημένο ποσοστό αντενδείξεων σε ηλικιωμένους ασθενείς. Όπως ήδη αναφέρθηκε από τους Diz et al.(230), υπάρχουν πολύ λίγες απόλυτες αντενδείξεις για την τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων, αν υπάρχουν, αλλά ορισμένες ιατρικές παθήσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας ή να αυξήσουν τον κίνδυνο για τα περιστασιακά προβλήματα. Μέχρι σήμερα, εξακολουθούν να υπάρχουν λίγα ή καθόλου αποδεικτικά στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να αντικρούουν αυτές τις αντενδείξεις. Ωστόσο, η γενική αίσθηση είναι ότι σε ιατρικά ρυθμισμένους ασθενείς, η θεραπεία εμφυτεύματος είναι χρήσιμη και συνοδεύεται από μηδενικό, χαμηλό ή αποδεκτό κίνδυνο για την υγεία, ιδιαίτερα όσον αφορά το μεγάλο όφελος στη βελτίωση της στοματικής λειτουργίας και στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την στοματική υγεία(232). Παρ' όλα αυτά, παρά την γενικά θετική αίσθηση ότι οι επιεμφυτευματικές προσθετικές εργασίες είναι εφικτές σε ιατρικά ρυθμισμένους ασθενείς, υπάρχουν μερικές ιατρικές συνθήκες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν καθώς η τοποθέτηση

του εμφυτεύματος είναι μια επιλεκτική διαδικασία. Η θεραπεία με οδοντικά εμφυτεύματα πρέπει να αναβάλλεται έως ότου ο ασθενής βρίσκεται σε πιο σταθερή κατάσταση και να γίνεται όταν η κατάστασή του έχει ελεγχθεί ή να εφαρμόζεται κατά προτίμηση νωρίς σε διαδικασίες θεραπείας (π.χ. σε ογκολογικούς ασθενείς κεφαλής-τραχήλου ή αμέσως μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών)(8).

Στη μελέτη μας η σωστή ενημέρωση και φαρμακευτική ρύθμιση ιδιαίτερα της οστεοπόρωσης αποτέλεσαν θετικές παραμέτρους για τη χρήση εμφυτευμάτων (Πίνακας 56-57).

Υπάρχει αυξανόμενη προσδοκία να συμπληρωθούν τα κλινικά ερευνητικά αποτελέσματα με την υποκειμενική εκτίμηση των ασθενών για τη θεραπεία τους. Στον τομέα αυτό, διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των επιλέξιμων μελετών δημοσιεύθηκε πρόσφατα. Αυτό δεν προκαλεί έκπληξη, δεδομένου του γεγονότος ότι τα PROMs (Patient Reported Outcome Measures) παρουσιάζουν πλέον ολοένα και μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον σε σχέση με το παρελθόν. Οι διαφορές στα πρωτόκολλα αποκατάστασης μεταξύ του ίδιου τύπου πρόσθεσης (π.χ. αριθμός και τοποθέτηση εμφυτευμάτων, συνδέσμοι ακριβείας ή συγκράτηση σε ράβδους κλπ.) θα μπορούσαν θεωρητικά να οδηγήσουν σε διαφορετικά επίπεδα επίδρασης, διαφορετικές ανάγκες για συντήρηση, διαφορετική συχνότητα επιπλοκών και πιθανώς διαφορετικά PROMs. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα αποδεικτικά στοιχεία προς υποστήριξη τέτοιων διαφορών προς το παρόν(404).

Ως εκ τούτου η μεθοδολογία της μελέτης μας, το συγκεκριμένο ομοιογενές υλικό της ειδικής ομάδας των εμμηνόπαυσιακών γυναικών, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως σημαντική πρωτοτυπία στη μελέτη των PROMs (Patient Reported Outcome Measures) και στα αποτελέσματα που εκφράζουν ποιοτικά χαρακτηριστικά αλλαγών στην ποιότητα ζωής πριν και μετά τις οδοντιατρικές προσθετικές εργασίες (Σχήμα 13).

Στη μελέτη μας η ποιότητα ζωής που μετρήθηκε από το προφίλ προφορικής επίπτωσης της στοματικής υγείας-14 (OHIP-14) ήταν το μέτρο έκβασης και αξιολογήθηκε πριν και μετά από τη θεραπεία. Η ποιότητα ζωής των συμμετεχουσών βελτιώθηκε συνεχώς (Σχήμα 13) από την προεπεξεργασία έως την αξιολόγηση μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος, κάτι που είναι σε συμφωνία και με τη μελέτη των Reisine et al.(396).

Πρέπει, επίσης, να τονιστεί ότι αυτή είναι η πρώτη μελέτη, σχετικά με το θέμα της ποιότητας ζωής με βάση το ερωτηματολόγιο OHIP-14 που επικεντρώνεται αποκλειστικά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η παρούσα έρευνα, όπως και η αντίστοιχη των DeBaz et al.(378), συγκρίνει την ποιότητα ζωής σε μερικώς νωδές οστεοπορωτικές γυναίκες, στις οποίες έχουν αποκατασταθεί τα ελλείποντα δόντια με επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις, συμβατικές ακίνητες αποκαταστάσεις, κινητές μερικές οδοντοστοιχίες πριν και μετά την αποκατάσταση ελλείποντων δοντιών. Παρά τη μη σημαντική διαφορά στην ηλικία μεταξύ των ομάδων, υπάρχει σημαντική διαφορά σε όλους τους τομείς QoL, συμπεριλαμβανομένης της επαγγελματικής, υγείας, συναισθηματικής και συνολικής βαθμολογίας QoL μεταξύ οστεοπορωτικών γυναικών με ελλείποντα δόντια που αντικαθίστανται με επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις, συμβατικές ακίνητες και κινητές αποκαταστάσεις πριν και μετά τη θεραπεία (Σχήμα 13).

Τα συμπεράσματά μας υποστηρίζουν ισχυρισμούς που προβλήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες. Εκτός από τις έρευνες που συγκρίνουν πριν και μετά την αποκατάσταση τα οφέλη ή μη της επιεμφυτευματικής αποκατάστασης των ελλειπόντων δοντιών, τα ευρήματα QoL που είναι διαθέσιμα στη βιβλιογραφία είναι μικτά. Ευρήματα μελετών που χρησιμοποιούν μια σύγκριση χρονικών στιγμών είναι σε αντίθεση με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης 53 άρθρων που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αν και τα αποτελέσματα επιεμφυτευματικής αποκατάστασης συνοδεύτηκαν από υψηλή ικανοποίηση των ασθενών που σχετίζεται με την άνεση, τη δύναμη δαγκώματος και την ικανότητα να τρώνε περισσότερο σκληρά τρόφιμα, δεν μεταφράστηκε σε καλύτερα αποτελέσματα QoL(380,405). Μια άλλη πρόσφατη μελέτη(406) που συνέκρινε την υποκειμενική QoL με την αντικειμενική μάσηση σε μια προσπάθεια δημιουργίας μιας δομικής εξίσωσης που σχετίζεται με αντικειμενικά και υποκειμενικά αποτελέσματα, διαπιστώνει ότι η αντίληψη της ικανότητας μάσησης είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την QoL και ότι η μασητική απόδοση παρά η ικανότητα ανάμιξης τροφίμων είναι σημαντική για την ικανότητα μάσησης και QoL.

Στο δικό μας πληθυσμό βρέθηκε σημαντική βελτίωση της μάσησης εν γένει αλλά και της μάσησης σκληρών τροφών μετά τις προσθετικές αποκαταστάσεις(Πίνακας 49, Σχήμα 13), κάτι που συμφωνεί με τη μελέτη του DeBaz(378).

Κάποιες μελέτες εντοπίζουν τις διαφορές μεταξύ των φύλων στην ικανοποίηση των προσθέσεων(378).

Η τρέχουσα μελέτη επικεντρώνεται στις γυναίκες μόνο για να εξαλείψει το δυνητικά συγχυτικό παράγοντα του φύλου.

Τα αποτελέσματά μας (Πίνακας 54) υποστηρίζουν τους Vogel et al.(366), οι οποίοι σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αξιολογεί την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των οδοντικών επιεμφυτευματικών αποκαταστάσεων σε σχέση με συμβατικές ακίνητες αποκαταστάσεις, διαπίστωσε ότι για τα πολλαπλά ελλείποντα δόντια τα οδοντικά εμφυτεύματα συνδέονταν με υψηλότερο αρχικό κόστος, αλλά καλύτερη QoL σχετιζόμενη με την στοματική υγεία σε σχέση με άλλες θεραπείες. Ακόμη μία ανασκόπηση(367) καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες που μπορούν να εξαχθούν σχετικά με την πρόσθεση επί οδόντος έναντι επιεμφυτευματικής αποκατάστασης σε μερικούς νωδό ασθενή.

Σε διάφορες μελέτες τα συμπεράσματα των αποτελεσμάτων που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς επηρεάστηκαν από πολλαπλές μεταβλητές. Για παράδειγμα, οι Awad και Feine(407) έδειξαν ότι το φύλο των ασθενών συνέβαλε σημαντικά στην έκφραση γενικής ικανοποίησης. Οι Allen και McMillan(408) αναγνώρισαν ότι οι προτιμήσεις των ασθενών διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην OHQoL και την ικανοποίηση. Οι προσδοκίες των ασθενών/η αντίληψη της θεραπείας μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο αξιολόγησης της επιτυχίας της θεραπείας. Είναι επομένως προφανές ότι, κατά τη μέτρηση της ικανοποίησης, ορισμένες πτυχές των δημογραφικών, κοινωνικοοικονομικών χαρακτηριστικών και συμπεριφοράς των ασθενών είχαν σημαντική επίδραση στην έκφραση της ικανοποίησης από τη θεραπεία. Δυστυχώς, δεν υπάρχει σήμερα σαφής κατανόηση σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών που θα έπρεπε να αναφερθούν μαζί με τα PROMs, προκειμένου να κατανοηθούν καλύτερα τα αποτελέσματα. Συνεπώς, δεν αποτελεί



έκπληξη το γεγονός ότι στην βιβλιογραφία δεν προσδιορίστηκαν με συνέπεια τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ασθενών ως σημαντικές μεταβλητές, τόσο σε ασθενείς με ακίνητες επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις (IFCDs) όσο και σε ασθενείς με επένθετες επιεμφυτευματικές οδοντοστοιχίες (IODs). Οι πληροφορίες σχετικά με τα άτομα που έχουν πρόβλημα είναι σπάνιες στις περισσότερες μελέτες. Για παράδειγμα, το ιστορικό προηγούμενων προσθετικών εμπειριών από τους ασθενείς και η προσθετική κατάσταση της ανταγωνιστικής γνάθου αναφέρθηκε ελάχιστα. Εάν οι ασθενείς είναι μεροληπτικοί για θεραπεία σχετιζόμενη με εμφυτεύματα, μπορεί να αναφέρουν μεγαλύτερες βαθμολογίες αλλαγής OHIP από εκείνους που αρνούνται τα εμφυτεύματα. Κατά συνέπεια, η προέκταση των συμπερασμάτων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή όταν υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στη μεθοδολογία που περιγράφει το δείγμα και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Ταυτόχρονα, υπάρχει προφανής ανάγκη να εντοπιστούν κρίσιμες πληροφορίες σχετικά με τα ιστορικά στοιχεία των ασθενών, οι οποίες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ερμηνεία των παρατηρούμενων PROMs στην κλινική έρευνα(404).

Στην παρούσα μελέτη λήφθηκαν υπ' όψιν οι διαφορές που μπορεί να προκύψουν από ετερογενείς πληθυσμούς με διαφορετικά κοινωνικοοικονομικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά και γι' αυτό επιλέχθηκε ομοιογενής πληθυσμός όπως είναι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή οστεοπενία και στις απαντήσεις των ερωτηματολογίων διερευνήθηκαν οι παράμετροι «μόρφωση» και «συνήθειες» (Πίνακες 2-5, Σχήματα 2-4, 24).

Μια άλλη σημαντική παράμετρος που συχνά παραμελείται είναι το περιβάλλον στο οποίο λαμβάνει χώρα η θεραπεία. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία, αλλά και διαδεδομένη αντίληψη, ότι οι πληθυσμοί ασθενών από διαφορετικά κέντρα θεραπείας μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από την άποψη του κοινωνικοοικονομικού τους πεδίου, του εκπαιδευτικού επιπέδου, των αντιλήψεων και των προσδοκιών από τη θεραπεία. Το αν η θεραπεία παρέχεται σε κρατικά νοσοκομεία, ιδιωτικά κέντρα, πανεπιστημιακές κλινικές, επιδοτούμενη ή πλήρως αμειβόμενη φροντίδα μπορεί να προκαλέσει σημαντική απόκλιση επιλογής, καθώς μπορεί να φιλτράρει το δείγμα ασθενούς και να παρακάμψει τα αποτελέσματα σε κατευθύνσεις που δεν είναι εύκολα κατανοητές. Το ίδιο το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν προσφερθεί εθελοντικά να συμμετάσχουν στην έρευνα και ότι σε ορισμένες από αυτές προσφέρονται συνεπώς ευνοϊκοί όροι θεραπείας με επιδοτήσεις ή άλλα «προνόμια», μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Έχοντας καθιερώσει τη σχέση μεταξύ των αντιλήψεων και των προσδοκιών των ασθενών με την υποκειμενική έκφραση της «ικανοποίησης» σημαίνει ότι ένα περιβάλλον θεραπείας και ρυθμίσεις που μπορούν να επηρεάσουν τις αντιλήψεις, θα λειτουργήσουν επίσης ως ένας σημαντικός παράγοντας σύγχυσης ως προς την «ικανοποίηση»(404).

Στην έρευνά μας, προς αποφυγή των ανωτέρω παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την υποκειμενική έκφραση της «ικανοποίησης», έλαβαν μέρος εθελοντικά ασθενείς που παρακολουθούνταν σε πανεπιστημιακές κλινικές και αποτέλεσαν ομοιογενές δείγμα σχετικά με το περιβάλλον και τη θεραπεία.

Στη βιβλιογραφία, δύο αντικείμενα συνήθως αξιολογούνται: η επίδραση της πρόσθεσης στην "Ποιότητα της Ζωής" και της "Ικανοποίησης" του ασθενούς. Το

σημερινό ευρέως αποδεκτό μέσο για τη μέτρηση των επιπτώσεων στην κατηγορία "Ποιότητα Ζωής" φαίνεται να είναι το Προφίλ Στοματικής Επίπτωσης Υγείας (OHIP) και οι σύντομες εκδόσεις του. Λόγω της έλλειψης ενός ενιαίου ή τουλάχιστον ευρέως αποδεκτού ορισμού, η "ικανοποίηση" αξιολογείται σε πολλές διαφορετικές μορφές. Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν μια αόριστα καθορισμένη ευρεία ερώτηση, όπως «γενική ικανοποίηση», ή συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με την ικανοποίηση από τη μάσηση ή την ομιλία. Ελλείπει ορισμού ή ευρείας κατανόησης της "ικανοποίησης", δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ο όρος αυτός συχνά χρησιμοποιείται εναλλακτικά με την "Ποιότητα Ζωής"(404).

Αξιοποιώντας τις προαναφερθείσες απόψεις στη βιβλιογραφία, ταυτίσαμε την «ικανοποίηση» με την ευρύτερη μέτρηση της ποιότητας ζωής μέσω της μεθοδολογίας του ερωτηματολογίου OHIP και στις απαντήσεις των εμμηνοπαυσιακών γυναικών καταγράφηκε σημαντική «ικανοποίηση» πριν και μετά τις οδοντιατρικές προσθετικές παρεμβάσεις (Πίνακας 44, Σχήμα 13).

Σε σύγκριση με τις διεθνείς μελέτες, οι συμμετέχουσες μας ανέφεραν υψηλό επίπεδο επίδρασης στην ποιότητα ζωής κατά την έναρξη αλλά είχαν σημαντικά βελτιωμένες βαθμολογίες OHIP σε μετέπειτα χρόνο (μήνες-χρόνια) μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος. Η στοματική υγεία των συμμετεχουσών που σχετίζεται με την ποιότητα ζωής βελτιώθηκε σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Βέβαια, υπάρχουν περιορισμοί στη μελέτη. Αυτό ήταν ένα σχετικά μικρό δείγμα και περιλάμβανε μόνο μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που περιορίζουν τη γενίκευση των ευρημάτων.

Ένα άλλο θέμα είναι ότι το OHIP-14 στη μελέτη μας αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με οδοντικά εμφυτεύματα ήταν ικανοποιημένες με την Ποιότητα Ζωής που σχετίζεται με την Ορθή Υγεία (OHQoL), συμφωνώντας με τη μελέτη του Alzarea(397).

Προκειμένου να ληφθούν αποφάσεις σχετικά με την καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή στην αποκατάσταση, ο οδοντίατρος πρέπει να κατανοήσει όχι μόνο τα προσθετικά θεραπευτικά χαρακτηριστικά όπως τη λειτουργία μάσησης και την στοματοπροσωπική αισθητική, αλλά και την ψυχοκοινωνική και γενική ευημερία του ασθενή(378).

Παρά την εξαιρετική θεραπεία με συμβατικές οδοντοστοιχίες, αυτό μπορεί να μην έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής ενός ατόμου. Η κλινική σημασία των ευρημάτων μιας μελέτης θα μπορούσε να υποστηρίξει τη χρήση οδοντικών εμφυτευμάτων για τη διαχείριση του δυσαρεστημένου συμβατικού ασθενούς ολικής οδοντοστοιχίας(392). Εντός των ορίων αυτής της έρευνας, εξήχθησαν τα ακόλουθα συμπεράσματα. 1. Σημαντικές διαφορές στις υποκειμενικές αντιδράσεις για την άνεση, τη λειτουργία, την ομιλία, την αισθητική και την οδοντιατρική υγεία αποδεικνύονται κατά τη σύγκριση της συμβατικής ολικής οδοντοστοιχίας και των εμφυτευμάτων. 2. Τα ερωτηματολόγια HRQL που μετράνε τα αισθήματα των ασθενών σχετικά με την άνεση, τη λειτουργία, την ομιλία, την αισθητική, την εικόνα του εαυτού και την οδοντιατρική, μπορούν να δώσουν επιστημονική τεκμηρίωση για μια βελτιωμένη ποιότητα ζωής μετά από οδοντιατρική εμφύτευση(392).

Σε σχέση με τα ανωτέρω, στη μελέτη μας φάνηκε ότι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες δήλωσαν ευχαριστημένες για το αποτέλεσμα της οδοντιατρικής θεραπείας είτε με τοποθέτηση εμφυτεύματος και επιεμφυτευματικής αποκατάστασης είτε με συμβατικές προσθετικές αποκαταστάσεις και δήλωσαν βελτίωση στην ομιλία και την εμφάνιση (Πίνακας 45, Σχήμα 13).

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση της σκελετικής οστικής πυκνότητας και της οστικής πυκνότητας της γνάθου. Δεν υπήρξε συναίνεση ως προς την ύπαρξη ή την απουσία άμεσης σχέσης. Κατά τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της οστικής πυκνότητας γνάθου και της πυκνότητας του σκελετικού οστού, οι περισσότερες μελέτες βασίστηκαν σε μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στην κάτω γνάθο και σπάνια υπήρχαν για την άνω γνάθο. Σύμφωνα με τον vonWowern, αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η βασική περιοχή της κάτω γνάθου πίσω από το γενειακό τρήμα είναι η μόνη περιοχή των γνάθων που ικανοποιεί τις απαιτήσεις για μια τυποποιημένη θέση μέτρησης όσον αφορά το ανατομικό μέγεθος, το σχήμα, τη δομή των οστών και λειτουργία. Διαπιστώθηκε, ωστόσο, ότι η άνω γνάθος, ακόμη και αν δεν προσφέρει την ίδια δυνατότητα για τυποποίηση των μετρήσεων, εξακολουθούσε να περιλαμβάνει χρήσιμες θέσεις μέτρησης επειδή ήταν πιο επιρρεπής στην οστεοπόρωση από την κάτω γνάθο. Αυτή η ευαισθησία στην οστεοπόρωση πιθανώς οφείλεται στον υψηλότερο επιπολασμό δοκιδωτών δομών στην άνω σε σύγκριση με την κάτω γνάθο(346).

Σε σχέση με την επίπτωση της οστεοενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων σε οστεοπορωτικές γυναίκες οι διαθέσιμες μελέτες φαίνεται να υποδηλώνουν χαμηλότερη οστεοενσωμάτωση σε όμοιες με οστεοπορωτικές συνθήκες. Δεν μπορούν να εξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα λόγω της μεγάλης ανομοιογένειας και της συνολικά χαμηλής ποιότητας των διαθέσιμων μελετών(306). Το ίδιο συμπέρασμα προέκυψε και από την παρούσα έρευνα.

Την έρευνά μας απασχόλησε και το ερώτημα των πιθανών περιορισμών-αντενδείξεων στις οδοντιατρικές θεραπείες οστεοπορωτικών γυναικών.

Η βιβλιογραφία σχετικά με αυτό το θέμα είναι εξαιρετικά αμφιλεγόμενη. Οι Dao et al.(338) ανέφεραν ότι η επιτυχία της οστεοενσωμάτωσης εξαρτάται κυρίως από τη θέση τοποθέτησης του εμφυτεύματος και δεν θεωρούν τη συστηματική οστεοπόρωση σημαντικό δείκτη αξιολόγησης των οδοντικών εμφυτευμάτων. Σύμφωνα με αυτούς τους συγγραφείς, η μείωση της οστικής μάζας και η παρουσία κατάγματος σε μια θέση εκτός από την κάτω γνάθο δεν αποτελεί αντένδειξη για την τοποθέτηση εμφυτεύματος, με την αξιολόγηση της ποιότητας των οστών στη χειρουργική περιοχή να είναι πιο σημαντική. Ομοίως, οι Zarb και Schmitt(409), οι οποίοι καθόρισαν κατά πόσο μια μείωση στη συστηματική οστική μάζα μπορεί να επηρεάσει την άνω και την κάτω γνάθο στη διαδικασία αποκατάστασης, κατέληξαν στο ότι, αν και η οστεοπόρωση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής μάζας, ιδιαίτερα στα μακρά οστά, επαρκής επούλωση φαίνεται να συμβαίνει. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η προχωρημένη ηλικία και η οστεοπόρωση δεν είναι αντενδείξεις για θεραπεία οστεοενσωματούμενου εμφυτεύματος(409). Η συστηματική οστεοπόρωση δεν συσχετίζεται με οστεοπόρωση της κάτω γνάθου και αυτή η ασθένεια δεν αποτελεί αντένδειξη για οδοντικά εμφυτεύματα(281).

Σε μια μεγάλη μελέτη σχετικά με 746 γυναίκες (3.224 εμφυτεύματα)(347) φάνηκε ότι οι ασθενείς με διάγνωση οστεοπόρωσης δεν ήταν πιο πιθανό να έχουν αποτυχία οδοντικού εμφυτεύματος σε σύγκριση με ασθενείς στις οποίες η διάγνωση της οστεοπόρωσης δεν είχε τεκμηριωθεί. Μια συστηματική ανασκόπηση για το θέμα συνέστησε μεγαλύτερες περιόδους επούλωσης μετά τη θεραπεία εμφύτευσης για ασθενείς με οστεοπόρωση αλλά δεν μπόρεσε να βρει αντενδείξεις για τη χρήση οδοντικών εμφυτευμάτων για την αποκατάσταση αυτής της ομάδας ασθενών(225).

Τα ανωτέρω συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, όπως φαίνεται και στους Πίνακες 60 και 61.

Σε μια άλλη μελέτη υποτέθηκε ότι η ποιότητα ζωής θα μειωθεί μετά τη χειρουργική επέμβαση όταν οι ασθενείς μπορεί να αισθανθούν δυσφορία αλλά θα βελτιωθούν καθώς το εμφύτευμα θεραπεύει και η αποκατάσταση ολοκληρώνεται. Η ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων βελτιώθηκε συνεχώς από την προεπεξεργασία έως την αξιολόγηση μετά τους εννέα μήνες. Είναι θετικό το συμπέρασμα ότι η θεραπεία εμφυτευμάτων δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την ευημερία βραχυπρόθεσμα και βελτιώνει την ευημερία μακροπρόθεσμα(396).

Από τα αποτελέσματά μας προέκυψε ότι τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα υπήρξε βελτίωση στην ποιότητα ζωής των εμμηνοπαυσιακών γυναικών που μελετήσαμε (Σχήμα 13).

Ένα ακόμα αποτέλεσμα της έρευνάς μας ήταν ότι η οστεοπενία επηρεάζει λιγότερο από την οστεοπόρωση τα εμφυτεύματα και τις επεμφυτευματικές θεραπείες (Πίνακας 60-61).

Η τρέχουσα ιατρική βιβλιογραφία επικεντρώνεται στα αποτελέσματα QoL που σχετίζονται με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα όπως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) και χρήση φαρμάκων που αποταμιεύουν τα οστά (από του στόματος και IV διφωσφονικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης οιστρογόνων και αναστολείς RANKL)(378).

Μια άλλη εξαιρετικά σημαντική παράμετρος είναι η ενημέρωση ασθενών για τη φαρμακευτική αγωγή τους λόγω οστεοπόρωσης ή άλλων εμμηνο-μεταεμμηνοπαυσιακών καταστάσεων, αλλά και η υποχρέωση των οδοντιάτρων για ενημέρωσή τους σε σχέση με την αγωγή για οστεοπόρωση και τις οδοντιατρικές θεραπείες. Συνεπώς εάν ένας γιατρός συνταγογραφεί ή σκοπεύει να συνταγογραφήσει έναν αντιαπορροφητικό παράγοντα, είναι σημαντικό να ενημερωθεί η ασθενής και ο οδοντίατρος της ασθενούς. Είναι αναγκαίο οι κλινικοί γιατροί και οι οδοντίατροι να διερευνούν και να θέτουν ερωτήματα κατά τη διάρκεια της λήψης ιστορικού για θέματα σχετικά με την οστεοπόρωση, την οστεοπενία και τη χρήση των διάφορων αντιαπορροφητικών παραγόντων(410).

Δεν υπάρχει σχεδόν καμία διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με την αλλαγή της ποιότητας ζωής λόγω των εμφυτευμάτων σε ασθενείς με αντιαπορροφητική θεραπεία ούτε για τους ασθενείς με θεραπεία με διφωσφονικό άλας ούτε με τη δανοσουμάμπη(7). Μπορεί να εντοπιστεί ένα άρθρο που αναλύει την ποιότητα ζωής σε μερικούς νωδούς ασθενείς με οστεοπόρωση που αποκαθίστανται με: 1) επεμφυτευματική αποκατάσταση, 2) συμβατική ακίνητη αποκατάσταση, 3) μια

συμβατική κινητή αποκατάσταση και 4) καμία αποκατάσταση που έδειξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη βελτίωση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με επιεμφυτευματική πρόσθεση σε σύγκριση με τις άλλες υποομάδες(7).

Δεν υπάρχουν αξιόπιστες παράμετροι που να δείχνουν την επιτυχία των εμφυτευμάτων σε ασθενείς με αντιαπορροφητική θεραπεία. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί διάφορες ακτινολογικές μεταβολές σε ασθενείς με διφωσφονικά. Η ύπαρξή τους αντικατοπτρίζει τις αλλαγές στην αναμόρφωση του οστού λόγω της αντιαπορροφητικής θεραπείας και μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο οστεονέκρωσης(7).

Στη μελέτη μας αποτέλεσε σημαντικό στοιχείο διερεύνησης η σχέση αντιαπορροφητικής θεραπείας και επίπτωσης στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων.

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των επιδόσεων της μάσησης, της δύναμης δαγκώματος, της διατροφικής κατάστασης και της ικανοποίησης του ασθενούς έδειξε ότι οι επένθετες επιεμφυτευματικές οδοντοστοιχίες συσχετίστηκαν με την υψηλή ικανοποίηση των ασθενών όσον αφορά την άνεση των οδοντοστοιχιών και τη δύναμη του δαγκώματος. Στην εργασία αυτή των Walter et al.(7) διατυπώνεται ότι αυτή θα πρέπει να είναι διαφορετική σε ασθενείς με αντιαπορροφητική θεραπεία σε περίπτωση αποτυχίας εμφυτεύματος.

Από την άλλη πλευρά, η εμφάνιση της οστεονέκρωσης γνάθου λόγω διφωσφονικών (BP-ONJ) έχει τεράστιο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς οι ασθενείς αναφέρουν υψηλότερη αρνητική αίσθηση στον πόνο, προβλήματα κατάποσης και κοινωνική συμπεριφορά ακόμη και σε σύγκριση με ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και ρινοφάρυγγα-τραχήλου. Επομένως, η πρόληψη της BP-ONJ θα πρέπει να είναι ένας από τους πρωταρχικούς στόχους. Ο κίνδυνος εκδήλωσης της BP-ONJ με θεραπεία εμφύτευσης σε ασθενείς με καλοήθεις ασθένειες φαίνεται να είναι μάλλον μικρός. Ο κίνδυνος σε ασθενείς με κακοήθη νοσήματα είναι δύσκολο να περιγραφεί, καθώς δημοσιεύονται κυρίως αρνητικά παραδείγματα, αλλά όχι ο συνολικός αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία εμφυτεύματος(7).

Στην εργασία του Chappuis(393) η από του στόματος λήψη BP αναφέρθηκε ότι σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου λόγω του αποκλεισμού της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και αποτελεί την πρώτη συστηματική ανασκόπηση που υπογράμμισε τις πιθανές επιπτώσεις των φαρμάκων στη μακροζωία του εμφυτεύματος(393).

Μια θεραπεία που μειώνει τα κατάγματα αναμένεται να βελτιώσει την ποιότητα ζωής. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που εκτιμούν άμεσα τις επιδράσεις της θεραπείας με διφωσφονικά στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η πλειονότητα των μελετών που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με διφωσφονικά σχεδιάστηκαν για να δείξουν μείωση του κινδύνου κατάγματος(398).

Δεν υπάρχουν ουσιαστικά διαθέσιμα στοιχεία για την καθοδήγηση των αποφάσεων σχετικά με την έναρξη ή τη διάρκεια της διακοπής των αντιαπορροφητικών φαρμάκων. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την υποστήριξη

ή την απόρριψη των οφελών μιας διακοπής φαρμάκων για οστεοπορωτικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιαπορροφητική θεραπεία. Ωστόσο, ένα θεωρητικό όφελος μπορεί ακόμη να ισχύει για τους ασθενείς με ιστορικό εκτεταμένης έκθεσης (>4 έτη)(288).

Συνιστάται διακοπή των από του στόματος BPs για 3 μήνες πριν και 3 μήνες μετά από επεμβατική οδοντιατρική χειρουργική αν οι συστηματικές συνθήκες το επιτρέπουν. Οι ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλότερες αθροιστικές δόσεις BP (<2 ετών) ή δενοσουμάμπη θα μπορούσαν να συνεχίσουν την αντιαπορροφητική θεραπεία κατά τη διάρκεια επεμβατικής οδοντικής θεραπείας(288).

Σύμφωνα με τα ανωτέρω η ενημέρωση των ασθενών αλλά και οι γνώσεις των ιατρών και οδοντιάτρων για τις θεραπείες της οστεοπόρωσης είναι σημαντική.

Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε ικανοποιητική ενημέρωση των ασθενών από τους οδοντιάτρους (Πίνακας 73, Σχήμα 25).

Από τη διεθνή βιβλιογραφία προκύπτουν τα εξής: Κατά την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται ως προς τους πιθανούς κινδύνους MRONJ, επειδή η θεραπεία με αντιαπορροφητική αγωγή είναι πιθανό να ξεπεράσει τα 4 χρόνια. Πρέπει να τονιστεί η σημασία της βελτιστοποίησης της οδοντικής υγείας καθ' όλη αυτή την περίοδο θεραπείας και μετά.

Σοβαρές συστάσεις που βασίζονται σε ισχυρές κλινικές έρευνες εξακολουθούν να λείπουν σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος BP. Ο κίνδυνος ανάπτυξης MRONJ που σχετίζεται με στοματικά BP αυξάνεται όταν η διάρκεια της θεραπείας υπερβαίνει τα 4 χρόνια. Παρόλο που τα σημερινά δεδομένα δεν είναι ισχυρά, συνεχίζουν να εξετάζονται στρατηγικές για τους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος BP έτσι ώστε να μην θέσουν σε κίνδυνο τη μακροχρόνια αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης τους. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιοξειδωτική δράση για την οστεοπόρωση, διατρέχουν επίσης τον κίνδυνο να αναπτύξουν MRONJ, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό από αυτές που λαμβάνουν θεραπεία με αντιαπορροφητική θεραπεία IV.

Στη μελέτη μας το 80% των γυναικών που έλαβε αγωγή με διφωσφονικά παρουσίασε προβλήματα στα εμφυτεύματα (Πίνακας 58).

Δεν συνιστάται η χρήση συστηματικών δεικτών οστικής ανάπλασης ως μέτρηση του κινδύνου MRONJ, αν και υποστηρίζεται η συνεχής έρευνα στον τομέα αυτό.

Για ασθενείς που έλαβαν από του στόματος BPs για λιγότερο από 4 χρόνια και δεν έχουν κλινικούς παράγοντες κινδύνου, δεν είναι απαραίτητη καμία μεταβολή ή καθυστέρηση στην προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Αυτό περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες που είναι κοινές στους στοματικούς και γναθοπροσωπικούς χειρουργούς, τους περιοδοντολόγους και άλλους οδοντιάτρους. Αυτές οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται σε τακτικό πρόγραμμα επανελέγχου. Επιπλέον, συνιστάται να επικοινωνούμε με τον γιατρό που πρότεινε αρχικά τα από του στόματος BP και να προτείνουμε την παρακολούθηση αυτών των ασθενών και να εξετάσουμε την εναλλακτική δοσολογία των BPs, τη διακοπή των φαρμάκων ή μια εναλλακτική λύση στη θεραπεία με BPs.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος BP για λιγότερο από 4 χρόνια και έχουν ταυτόχρονα λάβει κορτικοστεροειδή ή αντι-αγγειογόνα φάρμακα, ο θεράπων που συνταγογραφεί θα πρέπει να έρθει σε επαφή με τον οδοντίατρο για να εξετάσει το ενδεχόμενο διακοπής των από του στόματος BPs τουλάχιστον 2 μήνες

πριν από τη στοματική χειρουργική αν το επιτρέπουν οι συστηματικές συνθήκες. Η αντιαπορροφητική θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίσει μέχρι να επουλωθεί η περιοχή. Αυτές οι στρατηγικές βασίζονται σε αναφορές ότι τα κορτικοστεροειδή και οι αντιαγγειογόνοι παράγοντες, σε συνδυασμό με τη θεραπεία με αντιαπορροφητικά, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης MRONJ και ότι η διακοπή φαρμάκων ενδέχεται να μετριάσουν αυτόν τον κίνδυνο.

Μακροπρόθεσμες προοπτικές μελέτες εξακολουθούν να απαιτούνται για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα των διακοπών στα φάρμακα για τη μείωση του κινδύνου MRONJ για αυτές τις ασθενείς.

Για εκείνες τις ασθενείς που έλαβαν από του στόματος BP για περισσότερο από 4 χρόνια, θα πρέπει να επικοινωνήσουμε με τον θεράποντα που συνταγογράφησε για να εξετάσουμε το ενδεχόμενο διακοπής της αντιαπορροφητικής θεραπείας για 2 μήνες πριν από τη στοματική χειρουργική, εάν το επιτρέπουν οι συστηματικές συνθήκες. Τα BP δεν θα πρέπει να ξεκινούν μέχρι να ολοκληρωθεί η επούλωση. Οι κίνδυνοι από τη μακροχρόνια θεραπεία με BP από το στόμα απαιτεί συνεχή παρακολούθηση(288).

Οι στοματικές χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης οδοντικών εμφυτευμάτων, είναι γνωστό ότι είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του BRONJ σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ενδοφλέβια N-BP. Συνεπώς, αντενδείκνυται η τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων σε καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ενδοφλέβια N-BP(411).

Η μελέτη μας παρέχει μια αξιολόγηση των υποκειμενικών απαντήσεων των ασθενών σε θεραπεία οδοντικού εμφυτεύματος και προσθετικής αποκατάστασης που συμφωνεί με τη μελέτη του Cibirka(392) σε συνδυασμό και με την ενημέρωση που είχαν από τον γυναικολόγο και τον οδοντίατρο που όπως αποδείχθηκε από τις απαντήσεις τους, ενημέρωσαν σωστά τις εμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες του δειγμάτος μας (Πίνακας 73, Σχήμα 25).

Θα πρέπει επίσης να αναφερθούν οι σημαντικές επιπλέον διαφορές της μελέτης μας σε σχέση με τις μέχρι τώρα υπάρχουσες. Έτσι, σε άλλες μελέτες σε αντίθεση με την παρούσα δεν καταγράφηκαν τυχόν υπάρχουσες συστηματικές ασθένειες (Διαβήτης, Ηπατίτιδα, HIV)(412,413,414), ο αριθμός των τσιγάρων ανά ημέρα (κατηγορίες)(412), ενώ στην παρούσα δεν σημειώθηκαν στοιχεία που να αφορούν στη διατροφή και τη σωματική άσκησή τους (γυμναστική, χορός, περπάτημα, τζόκινγκ, κολύμβηση)(415,416).

Επίσης στις υπάρχουσες μελέτες σε αντίθεση με την παρούσα δεν έγινε ακτινογραφική ανάλυση οστών(281,368) αλλά και ανάλυση BMD(2), DEXA & T-Score(413).

Η μέθοδος DEXA αναγνωρίζεται σήμερα ως το χρυσό πρότυπο για τη μέτρηση της σκελετικής BMD και για την ανίχνευση της οστεοπόρωσης, ενώ η χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας (CT) είναι αμφιλεγόμενη λόγω ζητημάτων σχετικών με την ακτινοβολία και το κόστος. Η έγκαιρη ανίχνευση της οστεοπόρωσης αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για σωστή ενημέρωση της ασθενούς(346).

Στο μελετηθέν υλικό από εμάς φάνηκε ότι η DEXA πράγματι αποτελεί το πρότυπο για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας και τον χαρακτηρισμό της οστεοπόρωσης (Πίνακες 17-20).

Στη μελέτη μας (Πίνακας 17) το 85% έκανε έλεγχο οστεοπόρωσης και εξ'αυτών (Πίνακας 18) 68% DEXA ΟΜΣΣ και 64% DEXA στο ισχίο (Πίνακας 19). Συνολικά, δε, το 85,3% έκανε DEXA και ΟΜΣΣ και ισχίου (Πίνακας 20). Τα ανωτέρω ποσοστά δείχνουν ένα ικανοποιητικό ποσοστό ελέγχου για οστεοπόρωση.

Σύμφωνα με τον έλεγχο βρέθηκε ότι το 4,7% ήταν χωρίς οστεοπόρωση, το 32,9% με οστεοπόρωση και το 62,4% με οστεοπενία (Πίνακας 21, Σχήμα 8). Εξ'αυτών, το 75,3% έχει οστεοπόρωση λιγότερο από <10 έτη και το 24,7% έχει οστεοπόρωση περισσότερο από 10 έτη (Πίνακας 22).

Στο υλικό μας το 44% των γυναικών λαμβάνει θεραπεία οστεοπόρωσης και το 56% όχι θεραπεία (Πίνακας 23) και εξ'αυτών το 77,3% λαμβάνει τη θεραπεία για οστεοπόρωση <10 έτη και το 22,7% περισσότερο από 10 έτη (Πίνακας 24). Όσον, δε, αφορά στο είδος της αγωγής (Πίνακας 25, Σχήμα 9), το 75% λαμβάνει μη-διφωσφονικά, το 7% συνδυασμό διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών και το 18% διφωσφονικά. Τα ανωτέρω αποτελέσματα χαρακτηρίζουν το υλικό της μελέτης μας και δεν μπορούν να αντιστοιχηθούν ή να συγκριθούν με το γενικό πληθυσμό δεδομένου ότι αφορούν σε συγκεκριμένο πληθυσμό εμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Με τον όρο «προβλήματα», η ασθενής αντιλαμβάνεται και εκφράζει μια σειρά από δυσκολίες/προβλήματα/επιπλοκές που μπορεί να προέκυψαν χωρίς να είναι σε θέση να διαχωρίσει τα βιολογικά προβλήματα -τα οποία πιθανά μπορεί να συσχετιστούν με τη θεραπεία οστεοπόρωσης-, σε αντίθεση με τα τεχνικά προβλήματα (π.χ. χαλάρωμα βίδας, κτλ.), τα οποία δεν έχουν σαφώς σχέση με λήψη φαρμάκων. Για τη διαλεύκανση του συγκεκριμένου ερωτήματος θα απαιτείτο εκτεταμένη κλινική και παρακλινική εξέταση και εκτενής συνέντευξη με την ασθενή για το διαχωρισμό των βιολογικών και τεχνικών προβλημάτων. Κάτι τέτοιο δεν ήταν δυνατόν να γίνει με τις υπάρχουσες συνθήκες διεξαγωγής της έρευνας. Οι περιορισμοί αυτοί θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και στις μετέπειτα αναλύσεις και διασταυρώσεις «προβλήματα εμφυτευμάτων-οστεοπόρωσης».

Συμπερασματικά, όπως καταγράφεται στους πίνακες 44-45 και το Σχήμα 13, στη μελέτη μας βρέθηκε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής εμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση ή οστεοπενία με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή, στις οποίες έγιναν συμβατικές και επιεμφυτευματικές προσθετικές εργασίες, όπως αυτή μετράται με το ερωτηματολόγιο OHIP-14.



## **8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τόσο οι συμβατικές όσο και οι εμφυτευματικές αποκαταστάσεις συνέβαλαν σημαντικά στην βελτίωση της ποιότητας ζωής, όπως αυτό καταγράφηκε στις απαντήσεις των ερωτηματολογίων από τις συμμετέχουσες.

1) Συνολικά, μπορούμε να πούμε ότι οι συμμετέχουσες εμφανίζουν στατιστικά σημαντική καλύτερη «λειτουργική» και «ψυχολογική» εικόνα μετά την προσθετική αποκατάσταση σε σχέση με το πριν αυτής.

2) Η «δυσκολία διατροφής» παρουσίασε σημαντική βελτίωση.

3) Επίσης η «ψυχολογική δυσφορία» που εκδηλώνεται σαν άγχος στο 29% των ασθενών, οφείλεται σε λειτουργικούς λόγους, ενώ ένα αρκετά μικρότερο ποσοστό (10%) σε αισθητικούς λόγους.

4) Ακόμη η «ψυχολογική δυσφορία» που εκφράζεται ως ντροπή οφείλεται σε αισθητικούς λόγους που υπάρχουν πριν την προσθετική αποκατάσταση στο 31%, ενώ το ποσοστό αυτό μειώνεται μετά σε 16% και συνολικά στην πριν κατάσταση στο 14% των γυναικών υπάρχουν και οι δύο κατηγορίες (αισθητικά και λειτουργικά προβλήματα) αλλά στην μετά την οδοντική αποκατάσταση αυτό το ποσοστό μειώνεται σημαντικά (στο 4%).

5) Η μεγάλη πλειοψηφία των συμμετεχουσών αποδέχονται τα οφέλη των εμφυτευμάτων έναντι του κόστους (σε ποσοστό 43% δηλώνουν ότι, με οικονομικούς όρους, η σχέση κόστους/οφέλους ήταν θετική ενώ ένα επιπλέον 44% την χαρακτηρίζει ως «λογική») και μόνο ένα 13% των συμμετεχουσών αναφέρει μάλλον αρνητική σχέση κόστους/οφέλους.

6) Η οδοντιατρική πρακτική ως προς την αντιμετώπιση των ασθενών με οστεοπόρωση/οστεοπενία έχει ως εξής: Το 95% των συμμετεχουσών δηλώνει ότι ο/η οδοντίατρος που τις παρακολουθεί, συνέστησε την τοποθέτηση εμφυτευμάτων ενώ οι τρεις στις τέσσερις αναφέρουν επίσης ότι ο/η οδοντίατρος τους τις ενημέρωσε σχετικά με τα πιθανά προβλήματα εμφυτευμάτων που μπορούν να προκύψουν λόγω οστεοπόρωσης.

7) Επίσης συμπεραίνουμε ότι οι συμμετέχουσες είχαν ειδοποιηθεί σχετικά με τα προβλήματα που μπορούν να προκύψουν ως προς την τοποθέτηση εμφυτευμάτων είτε από την οστεοπόρωση είτε από τη φαρμακευτική αγωγή της οστεοπόρωσης στις περιπτώσεις που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή είτε με διφωσφονικά είτε με συνδυασμό διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών σκευασμάτων.

8) Τα διφωσφονικά σκευάσματα όντως φαίνεται να προκαλούν σαφώς περισσότερα προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τύπους φαρμακευτικής αγωγής. Σε ποσοστό 33% η συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή με μη-διφωσφονικά και διφωσφονικά σκευάσματα δημιουργεί προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων, ενώ μόλις στο 13.5% των γυναικών εμφανίζονται προβλήματα όταν δεν λαμβάνουν κάποια θεραπευτική αγωγή για την οστεοπόρωση.

9) Το υψηλότερο ποσοστό προβλημάτων εμφυτευμάτων (39.1%) αναφέρθηκε στις συμμετέχουσες με διάγνωση οστεοπόρωσης. Το αντίστοιχο ποσοστό στις συμμετέχουσες με διάγνωση οστεοπενίας ήταν μόλις 21.4%.

10) Οι συμμετέχουσες που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης δηλώνουν ότι υπήρξαν προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ποσοστό 19% ενώ αυτές που δεν ακολουθούν δηλώνουν προβλήματα σε ποσοστό 27.3%.

11) Το κάπνισμα (ανεξάρτητα του αριθμού των τσιγάρων) προέκυψε ότι δημιουργεί προβλήματα στο 21.1-25% των γυναικών, όσο περίπου και το ποσοστό 26.2% των μη καπνισουσών.

12) Το επίπεδο μόρφωσης συνδέεται με τα ποσοστά θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Έτσι γυναίκες απόφοιτες ΑΕΙ, ΤΕΙ και Μεταπτυχιακών ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης, ενώ οι απόφοιτες Δημοτικού/Γυμνασίου/Λυκείου μάλλον δεν ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης.

13) Οι γυναίκες με οστεοπόρωση και λήψη διφωσφονικών ή συνδυασμού διφωσφονικών – μη-διφωσφονικών είναι ενημερωμένες για τα προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Οι γυναίκες με οστεοπενία ή αρνητικό αποτέλεσμα για οστεοπόρωση δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων και δεν χρειάστηκε να ενημερωθούν για πιθανά προβλήματα.

14) Συμπερασματικά προέκυψε ότι η λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης φαίνεται να σχετίζεται με την μη-λήψη φαρμακευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση, ή με λήψη μη-διφωσφονικών σκευασμάτων ή συνδυασμό διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών σκευασμάτων σε εμφανώς χαμηλότερα ποσοστά. Θα μπορούσαμε να διατυπώσουμε την υπόθεση ως προς ένα δίπολο περί «φαρμακευτικής αντιμετώπισης» ή «μη-φαρμακευτικής αντιμετώπισης» πως φαίνεται να κυριαρχεί στις αντιλήψεις του δείγματος μας.

### **Τελικό Συμπέρασμα.**

Από την ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας προέκυψε ότι με την παρούσα μελέτη για πρώτη φορά διερευνήθηκε στον ελληνικό πληθυσμό και στην ειδική ομάδα εμμηνοπαυσιακών γυναικών με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία και με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή, ένας μεγάλος αριθμός παραμέτρων για τη σχέση ποιότητας ζωής και οδοντικών προσθετικών αποκαταστάσεων. Βρέθηκε ότι η ποιότητα ζωής όπως εκφράζεται στις παραμέτρους «πόνος στο στόμα», «πόνος κατά τη μάσηση», «άγχος», «δυσκολία διατροφής», «διακοπή γεύματος», «χαλάρωση», «ντροπή», «εκνευρισμός», «ικανοποίηση από τη ζωή», «δυσλειτουργία», «ομιλία», «γεύση», «αίσθηση δοντιών» και «συμπεριφορά στο χώρο εργασίας», βελτιώθηκε σημαντικά μετά τις προσθετικές αποκαταστάσεις.

## **9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ**

### **Εισαγωγή.**

Η αποκατάσταση με προσθετικές εργασίες και εμφυτεύματα αποτελεί σημαντική και κοινώς αποδεκτή θεραπεία στην οδοντιατρική. Η ολοένα αυξανόμενη επιστημονική τεκμηρίωση υποστηρίζει τη χρήση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων για την αποκατάσταση της στοματικής κοιλότητας των μερικώς ή ολικά νωδών ασθενών. Βασικός στόχος είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η εμμηνόπαυση είναι μια ιδιαίτερη περίοδος της ζωής των γυναικών με συμπτώματα και ιατρικά προβλήματα, όπως είναι η οστεοπόρωση και η οστεοπενία, που πιθανόν δυσκολεύουν και την οδοντιατρική θεραπεία των γυναικών και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής τους.

Η τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων είναι μια ασφαλής μέθοδος για την αισθητική και λειτουργική θεραπεία της απώλειας δοντιών. Η εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από απώλεια ενδογενών οιστρογόνων και οστεοπόρωση, μια συστηματική σκελετική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής πυκνότητας και ευαισθησία σε κατάγματα. Υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με τις τεχνικές τοποθέτησης οδοντικών εμφυτευμάτων στην ειδική ομάδα των εμμηνόπαυσιακών γυναικών με και χωρίς οστεοπόρωση και η ποιότητα ζωής τους δεν έχει μελετηθεί λεπτομερώς.

### **Σκοπός.**

Για το λόγο αυτό η παρούσα Διδακτορική Διατριβή (ΔΔ) με τίτλο “ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ, ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΟΔΟΝΤΙΚΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ”, μελετά για πρώτη φορά σε Ελληνίδες τη σχέση και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις και αμφίδρομες επιπτώσεις που μπορεί να έχουν τα οδοντικά εμφυτεύματα και οι συμβατικές και επεμφυτευματικές προσθετικές εργασίες στη στοματική υγεία (OHIP, OHQoL), αλλά κυρίως στην ποιότητα ζωής γυναικών στην εμμηνόπαυση με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία. Επίσης διερευνά το βαθμό ενημέρωσης από τους οδοντιάτρους των εμμηνόπαυσιακών γυναικών στις οποίες γίνονται οι αναφερθείσες οδοντιατρικές παρεμβάσεις, αλλά και την ενημέρωση για τις πιθανές παρενέργειες ή αμφίδρομες επιπτώσεις από τα θεραπευτικά σχήματα που χορηγούνται στην εμμηνόπαυση και οστεοπόρωση.

### **Υλικά και μέθοδοι.**

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν εκατό εμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Το πρωτόκολλο της μελέτης κοορτής εγκρίθηκε από το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Οι ασθενείς προέρχονται από την Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και το Τμήμα Κλιμακτηρίου κι Εμμηνόπαυσης της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ). Οι συμμετέχουσες στην πολυκεντρική αυτή μελέτη ερωτήθηκαν και έδωσαν τη συναίνεση/συγκατάθεσή τους ώστε να λάβουν μέρος σε αυτή την έρευνα.

Η μεθοδολογία περιέλαβε τη συλλογή δημογραφικών δεδομένων και την κλινική εξέταση από έναν μόνο εξεταστή με προσωπική συνάντηση και επικοινωνία. Χορηγήθηκαν ερωτηματολόγια στα ελληνικά στις 100 συμμετέχουσες εμμηνόπαυσιακές/μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες (Ελληνίδες) ηλικίας 43 ετών και άνω, με οστεοπενία ή οστεοπόρωση, με ή χωρίς οδοντικά εμφυτεύματα και επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις, ή συμβατικές προσθετικές αποκαταστάσεις) που συμμετείχαν σε αυτήν την έρευνα. Εμμηνόπαυσιακές/μετεμμηνόπαυσιακές κρίθηκαν με βάση είτε δευτεροπαθή-αυτόματη, οριστική αμηνόρροια είτε μετά από χειρουργική αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή ή με βάση τις τιμές της ορμόνης διέγερσης ωοθυλακίων (FSH) (Πρώρη Εμμηνόπαυση= 20-40 mIU/mL, Εμμηνόπαυση= >40mIU/mL, οιστραδιόλης (>20 pg/mL και <20 pg/mL) και κλινικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. ιστορικό με οστεοπορωτικά κατάγματα και ιστορικό θραύσης). Η μέση ηλικία των γυναικών που συμμετείχαν ήταν 63,62 έτη (εύρος 43 - 94 ετών).

Κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης, οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν, ενημερώθηκαν πλήρως και σαφώς προφορικά και γραπτά, να συμπληρώσουν ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο σχετικά με την ποιότητα ζωής, το Oral Health Impact Profile (OHIP-14), με επιπλέον ερωτήσεις.

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από επιλεγμένες ερωτήσεις ποιότητας ζωής με σειρά κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να υπάρχει κλιμάκωση από τις εισαγωγικές ερωτήσεις προς τις περισσότερο προσωπικές. Στις συμμετέχουσες δόθηκε ο απαραίτητος χρόνος και οι συνθήκες να νιώθουν άνετα κατά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου που περιλαμβάνει και ερωτήσεις που αφορούν στο ιατρικό και οδοντιατρικό (προσθετικό κυρίως) ιστορικό.

Η συλλογή δεδομένων ξεκίνησε με την κατάρτιση μιας βάσης δεδομένων που επέτρεπε την αποθήκευση και επεξεργασία πληροφοριών που αφορούν κάθε ασθενή εμφύτευμα και προσθετική εργασία. Το έντυπο μελέτης περιελάμβανε ερωτηματολόγιο που βασίστηκε στο OHIP-14 και περιελάμβανε και κάποιες επιπλέον ερωτήσεις προσαρμοσμένες στις ανάγκες της μελέτης μας.

Δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην ποιότητα ζωής πριν και μετά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων και αποκαταστάσεων.

### **Αποτελέσματα.**

Τα ερωτηματολόγια αποκάλυψαν σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των γυναικών και τεκμηριωμένες πληροφορίες για τα προβλήματα που μπορεί να προκληθούν από τα εμφυτεύματα σε σχέση με την εμμηνόπαυση και/ή την οστεοπόρωση.

1) Συνολικά, μπορούμε να πούμε ότι οι συμμετέχουσες εμφανίζουν στατιστικά σημαντική καλύτερη «λειτουργική» και «ψυχολογική» εικόνα μετά την προσθετική αποκατάσταση σε σχέση με το πριν αυτής.

Οι διαφορές μέσω όρων που παρατηρούνται και οι οποίες αναφέρονται σε μια αισθητή μείωση της δυσφορίας λόγω οδοντιατρικών ζητημάτων μετά από την προσθετική αποκατάσταση, είναι στατιστικά σημαντικές.

2) Παρατηρούμε σημαντική βελτίωση στη «δυσκολία διατροφής» μετά την προσθετική αποκατάσταση που οφείλεται σε αυτή, δεδομένου ότι η «δυσκολία διατροφής» είναι η παράμετρος με τη μεγαλύτερη ενόχληση πριν την προσθετική αποκατάσταση.

3) Επίσης η «ψυχολογική δυσφορία» που εκδηλώνεται σαν άγχος στο 29% των ασθενών, οφείλεται σε λειτουργικούς λόγους, ενώ ένα αρκετά μικρότερο ποσοστό (10%) σε αισθητικούς λόγους.

4) Ακόμη η «ψυχολογική δυσφορία» που εκφράζεται ως ντροπή οφείλεται σε αισθητικούς λόγους που υπάρχουν πριν την προσθετική αποκατάσταση στο 31%, ενώ το ποσοστό αυτό μειώνεται μετά σε 16%.

Συνολικά στην πριν κατάσταση στο 14% των γυναικών υπάρχουν και οι δύο κατηγορίες (αισθητικά και λειτουργικά προβλήματα) αλλά στην μετά την οδοντική αποκατάσταση αυτό το ποσοστό μειώνεται σημαντικά (στο 4%), που οφείλεται στις προσθετικές αποκαταστάσεις, συμβατικές και επιεμφυτευματικές.

5) Η μεγάλη πλειοψηφία των συμμετεχουσών αποδέχονται τα οφέλη των εμφυτευμάτων έναντι του κόστους (σε ποσοστό 43% δηλώνουν ότι, με οικονομικούς όρους, η σχέση κόστους/οφέλους ήταν θετική ενώ ένα επιπλέον 44% την χαρακτηρίζει ως «λογική») και μόνο ένα 13% των συμμετεχουσών αναφέρει μάλλον αρνητική σχέση κόστους/οφέλους.

6) Η οδοντιατρική πρακτική ως προς την αντιμετώπιση των ασθενών με οστεοπόρωση/οστεοπενία έχει ως εξής: Το 95% των συμμετεχουσών δηλώνει ότι ο/η οδοντίατρος που τις παρακολουθεί, συνέστησε την τοποθέτηση εμφυτευμάτων ενώ οι τρεις στις τέσσερις αναφέρουν επίσης ότι ο/η οδοντίατρος τους τις ενημέρωσε σχετικά με τα πιθανά προβλήματα εμφυτευμάτων που μπορούν να προκύψουν λόγω οστεοπόρωσης.

7) Επίσης συμπεραίνουμε ότι οι συμμετέχουσες είχαν ειδοποιηθεί σχετικά με τα προβλήματα που μπορούν να προκύψουν ως προς την τοποθέτηση εμφυτευμάτων είτε από την οστεοπόρωση είτε από τη φαρμακευτική αγωγή της οστεοπόρωσης στις περιπτώσεις που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή είτε με διφωσφονικά είτε με συνδυασμό διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών σκευασμάτων.

8) Τα διφωσφονικά σκευάσματα όντως φαίνεται να προκαλούν σαφώς περισσότερα προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τύπους φαρμακευτικής αγωγής. Αυτό προκύπτει διότι η φαρμακευτική αγωγή με διφωσφονικά σκευάσματα παρουσιάζει το υψηλότερο ποσοστό (80%) προβλημάτων κατά τη τοποθέτηση εμφυτευμάτων (οι 4 στις 5 συμμετέχουσες), ενώ η φαρμακευτική αγωγή με μη-διφωσφονικά σκευάσματα εμφάνισε στο 30% προβλήματα κατά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Ακόμη σε ποσοστό 33% η συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή με μη-διφωσφονικά και διφωσφονικά σκευάσματα δημιουργεί προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων, ενώ μόλις στο 13.5% των γυναικών εμφανίζονται προβλήματα όταν δεν λαμβάνουν κάποια θεραπευτική αγωγή για την οστεοπόρωση. Η συγκεκριμένη συσχέτιση αποδίδει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=11.158$ ,  $BE=3$ ,  $p=0.011<0.02$ ).

9) Το υψηλότερο ποσοστό προβλημάτων εμφυτευμάτων (39.1%) αναφέρθηκε στις συμμετέχουσες με διάγνωση οστεοπόρωσης. Το αντίστοιχο ποσοστό στις συμμετέχουσες με διάγνωση οστεοπενίας ήταν μόλις 21.4%.

10) Οι συμμετέχουσες που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης δηλώνουν ότι υπήρξαν προβλήματα στην τοποθέτηση εμφυτευμάτων σε ποσοστό 19% ενώ αυτές που δεν ακολουθούν δηλώνουν προβλήματα σε ποσοστό 27.3%.

11) Το κάπνισμα (ανεξάρτητα του αριθμού των τσιγάρων) προέκυψε ότι δημιουργεί προβλήματα στο 21.1-25% των γυναικών, όσο περίπου και το ποσοστό 26.2% των μη καπνισουσών.

12) Το επίπεδο μόρφωσης συνδέεται με τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Έτσι γυναίκες απόφοιτες ΑΕΙ, ΤΕΙ και Μεταπτυχιακών ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης και είναι εργαζόμενες ή άνεργες, ενώ οι απόφοιτες Δημοτικού/Γυμνασίου/Λυκείου με επαγγελματική κατάσταση που αναφέρεται ως οικιακά, αντίθετα, δεν ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης. Η επαγγελματική κατηγορία των συμμετεχουσών που δηλώνουν συνταξιούχοι φαίνονται να τοποθετούνται περίπου στο μέσο: οι πιθανότητες περίπου μοιράζονται σχετικά με το αν ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή ορμονικής υποκατάστασης ή όχι.

13) Οι γυναίκες με οστεοπόρωση και λήψη διφωσφονικών ή συνδυασμού διφωσφονικών – μη-διφωσφονικών είναι ενημερωμένες για τα προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Οι γυναίκες με οστεοπενία ή αρνητικό αποτέλεσμα για οστεοπόρωση δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων και δεν χρειάστηκε να ενημερωθούν για πιθανά προβλήματα. Η πολλαπλή παραγοντική ανάλυση των αντιστοιχιών μεταξύ των μεταβλητών «Κατηγορίες Καπνίσματος», «Διάγνωση εξέτασης οστεοπόρωσης», «Ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω φαρμάκων οστεοπόρωσης», «Ενημέρωση από οδοντίατρο σχετικά με την τοποθέτηση εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης», «Υπήρξαν προβλήματα εμφυτευμάτων λόγω οστεοπόρωσης» και «Τύπος φαρμακευτικής αγωγής ως προς την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης», συνολικά, παρουσιάζει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα:  $\chi^2=728.251$ ,  $BE=225$ ,  $p=0.000 \ll 0.01$ .

14) Συμπερασματικά προέκυψε ότι η λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης φαίνεται να σχετίζεται με την μη-λήψη φαρμακευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση, αφού το 41.9% των συμμετεχουσών που κάνουν λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης, δεν ακολουθούν κάποια φαρμακευτική θεραπεία για την οστεοπόρωση.

Επίσης το 35.5% των συμμετεχουσών που κάνουν λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης, δηλώνουν επίσης ότι λαμβάνουν μη-διφωσφονικά σκευάσματα. Τέλος, τα διφωσφονικά και οι συνδυασμοί διφωσφονικών και μη-διφωσφονικών σκευασμάτων λαμβάνονται από τις συμμετέχουσες που λαμβάνουν επίσης θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, σε εμφανώς χαμηλότερα ποσοστά: 12.9% και 9.7% αντίστοιχα.

Η συγκεκριμένη συσχέτιση αποδίδει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $X^2=10.530$ ,  $BE=3$ ,  $p=0.015<0.02$ ).

Μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει μια τάση (συσχέτιση) όταν γίνεται λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται η πιθανότητα της λήψης φαρμακευτικής αγωγής ως προς την οστεοπόρωση. Θα μπορούσαμε να διατυπώσουμε την υπόθεση ως προς ένα δίπολο περί «φαρμακευτικής αντιμετώπισης» ή «μη-φαρμακευτικής αντιμετώπισης» φαίνεται να κυριαρχεί στις αντιλήψεις του δείγματος μας.

### **Συμπεράσματα.**

Βρέθηκε ότι η ποιότητα ζωής όπως εκφράζεται στις παραμέτρους «πόνος στο στόμα», «πόνος κατά τη μάσηση», «άγχος», «δυσκολία διατροφής», «διακοπή γεύματος», «χαλάρωση», «ντροπή», «εκνευρισμός», «ικανοποίηση από τη ζωή», «δυσλειτουργία», «ομιλία», «γεύση», «αίσθηση δοντιών» και «συμπεριφορά στο χώρο εργασίας», βελτιώθηκε σημαντικά μετά τις προσθετικές αποκαταστάσεις.

Ακόμη η οδοντιατρική πρακτική σωστής ενημέρωσης και εφαρμογής θεραπειών με εμφυτεύματα και επεμφυτευματικών ή άλλων προσθετικών εργασιών σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς οστεοπόρωση ή οστεοπενία είναι συνήθης και ικανοποιητική.

Επίσης σημαντική είναι και η αντίστοιχη πρακτική ενημέρωσης για τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων για την οστεοπόρωση και προσθετικών οδοντιατρικών θεραπειών. Ιδιαίτερα δε στη χρήση διφωσφονικών επιβάλλεται σωστή ενημέρωση και πρακτική, δεδομένου ότι εμφανίζονται σοβαρές επιπλοκές.

Το επίπεδο μόρφωσης αποτελεί παράμετρο καλής ή μη συμμόρφωσης στη λήψη θεραπειών ορμονικής υποκατάστασης και οστεοπόρωσης.

## **10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ**

### **Introduction.**

Rehabilitation with dental prosthetic restorations and implants is an important and commonly accepted treatment in dentistry. Increasingly, scientific evidence supports the use of osseointegrated dental implants to restore the oral cavity of partially or completely edentulous patients. The main objective is to improve the quality of life. The menopausal period is a special time in the life of women with symptoms and medical problems, such as osteoporosis and osteopenia, which may hamper both women's dental treatment and, consequently, their quality of life.

The placement of dental implants is a safe method for aesthetic and functional treatment of tooth loss. Menopause is characterized by loss of endogenous estrogen and osteoporosis, a systemic skeletal disease characterized by a decrease in bone mineral density and susceptibility to fractures. There is a few data about dental implant placement techniques in the special group of menopausal women with and without osteoporosis and their quality of life has not been studied in detail.

### **Aim.**

For this reason, this PhD thesis entitled "MENOPAUSE, OSTEOPOROSIS AND DENTAL IMPLANTS", examines -for the first time in Greek women- the relationship and the possible interactions and intermittent effects that dental implants and dental prostheses can have on the oral health (OHIP, OHQoL) and mainly on the quality of life of menopausal women with or without osteoporosis or osteopenia. It also investigates the extent of information provided by dentists to menopausal women undergoing the mentioned dental prostheses, as well as the information on the possible side effects of therapeutic regimens given on menopause and osteoporosis.

### **Materials and Methods.**

The material of our study consisted of a hundred menopausal women. The protocol of this cohort study was approved by the University of Ioannina, Greece. The patients come from the Obstetrics and Gynecology Clinic of the University Hospital of Ioannina and the Department of Climacteric and Menopause of the Second Obstetrics and Gynecology Clinic of Aretaieio University Hospital of the National and Kapodistrian University of Athens, Greece. Participants in this multicenter study were interviewed and given their consent to participate in this study.

The method involved collecting demographic data, the clinical trial conducted by a single examiner by personal communication. Questionnaires were administered in Greek to 100 participating menopausal / postmenopausal women (Greek women) aged 43 years and over, with osteopenia or with or without osteoporosis, with or without dental implants and implant restorations, or conventional prosthetic restorations, that participated in this study. Menopausal/postmenopausal were judged on the basis of either secondary, definitive amenorrhoea or based on follicular stimulation hormone values (FSH) (Early Menopause= 20-40mIU/mL, Menopause=>40mIU/mL), estradiol (>20pg/mL and <20pg/mL) and clinical risk factors (e.g.



history of osteoporotic fractures). The Mean Value of women's age who participated was 63,62 years old (deviation 43 - 94 years).

During the clinical trial, patients included were fully and clearly informed orally and in writing to complete a standard questionnaire on quality of life, the Oral Health Impact Profile (OHIP-14), with extra questions.

The questionnaire consisted of selected quality of life questions in such a way as to escalate from introductory questions to more personal ones. Participants were given the necessary time and conditions to feel comfortable completing the questionnaire, including medical and dental (mainly prosthodontic) questions.

Data collection began with the development of a database that allowed the storage and processing of information on each patient and implant. The study form included a questionnaire based on OHIP-14 and included some additional questions tailored to the needs of our study.

Special consideration is given to quality of life before and after the placement of dental implants and restorations.

## **Results.**

The questionnaires revealed a significant improvement concerning women's life quality and well-documented information about the problems their dental implants and restorations may cause in association with menopause and/or osteoporosis.

1) Overall, participants have a statistically significant better "functional" and "psychological" feeling after prosthetic rehabilitation than before and with and without implants.

The mean differences observed, which refer to a significant reduction in dental discomfort after prosthetic rehabilitation, are statistically significant.

2) We observe a significant improvement in "dietary difficulty" after prosthetic rehabilitation due to it, since "dietary difficulty" is the most annoying parameter before prosthetic rehabilitation.

3) Also, the "psychological distress" that manifests as stress in 29% of patients is due to functional reasons, while a much smaller proportion (10%) to cosmetic reasons.

4) Even the "psychological distress" expressed as shame is due to aesthetic reasons that exist before prosthetic rehabilitation to 31%, while this percentage is then reduced to 16%.

Overall, in 14% of women there are both categories (aesthetic and functional problems) but after the dental restoration this rate is significantly reduced (to 4%), due to prosthetic, conventional and implant restorations.

5) The vast majority of participants accept the benefits of implants over cost (43% state that, in economic terms, the cost/benefit ratio was positive while an additional 44% described it as "reasonable") and only 13% of participants reported a rather negative cost/benefit ratio.

6) Dental practice in the treatment of patients with osteoporosis/osteopenia is as follows: 95% of participants reported that their attending dentist recommended implant placement, while three out of four also reported that their dentist informed them of the possible implant problems that may arise from osteoporosis.

7) We also conclude that participants were informed about the problems that may arise with implant placement either by osteoporosis or by osteoporosis' treatment in cases following treatment with either bisphosphonates or a combination of bisphosphonates and non-bisphosphonates.

8) Bisphosphonate treatment does indeed appear to cause significantly more problems with implant placement compared to other types of medication. This is because bisphosphonate treatment has the highest rate (80%) of implant placement problems (4 out of 5 participants), while non-bisphosphonate treatment has 30% implant placement problems. Still, 33% of combined treatment with non-bisphosphonates and bisphosphonates cause implant placement problems, with only 13.5% of women experiencing problems when they do not receive treatment for osteoporosis. This correlation yields statistically significant results ( $X^2=11.158$ ,  $BE=3$ ,  $p=0.011<0.02$ ).

9) The highest proportion of implant problems (39.1%) was reported to participants with an osteoporosis diagnosis. The corresponding rate in participants with a diagnosis of osteopenia was only 21.4%.

10) Participants following hormone replacement therapy reported that there were problems with implant placement in 19% while those who did not follow this treatment reported problems in 27.3%.

11) Smoking (regardless of the number of cigarettes) has been found to cause problems in 21.1-25% of women, as well as 26.2% of non-smokers.

12) The level of education is related to hormone replacement therapy. Thus, women graduates of Higher Education Institutions, Technological Educational Institutions and Postgraduate Programms are receiving hormone replacement therapy and are working or unemployed, while on the other hand, Primary/Secondary/High School graduates with occupational status referred to as home do not receive hormone replacement therapy. The occupational category of retired participants seems to be the category where the 50% receive hormone replacement therapy.

13) Women with osteoporosis and taking bisphosphonates or a combination of bisphosphonates - non bisphosphonates are aware of the problems associated with implant placement. Women with osteopenia or without osteoporosis have no problems with implant placement and there was no need to be informed of potential problems. Multivariate Factor Analysis of Correlations Between Variables "Smoking Classes", "Diagnosis of Osteoporosis", "Information from a Dentist about Implantation Due to Osteoporosis Drugs", "Information from a Dentist about dental Implantation Problems because of osteoporosis" and "Type of pharmaceutical

treatment for osteoporosis”, overall, has a statistically significant result:  $X^2=728.251$ ,  $BE=225$ ,  $p=0.000 \ll 0.01$ .

14) It was concluded that receiving hormone replacement therapy appears to be related to non-treatment for osteoporosis, since 41.9% of participants receiving hormone replacement medication do not receive any osteoporotic medication.

What is more, 35.5% of participants taking hormone replacement medications also reported receiving non-bisphosphonates. Finally, bisphosphonates and combinations of bisphosphonates and non-bisphosphonates were obtained from participants who were also receiving hormone replacement therapy, at significantly lower rates: 12.9% and 9.7%, respectively.

This correlation yields statistically significant results ( $X^2=10.530$ ,  $BE=3$ ,  $p=0.015 < 0.02$ ).

We can say that there is a tendency (correlation) when taking hormone replacement therapy, the likelihood of osteoporosis treatment is increasing. We could formulate the hypothesis of a dipole for “drug treatment” or “non-drug treatment” that seems to dominate our sample's perceptions.

### **Conclusions.**

It was found that there is important improvement in women's quality of life, concerning the parameters of “mouth pain”, “chewing pain”, “stress”, “eating difficulty”, “meal break”, “relaxation”, “shame”, “irritability”, “satisfaction with life”, “dysfunction”, “speech”, “taste”, “tooth sensation” and “workplace behaviour”, after prosthodontic rehabilitations.

In addition, the dental practice with appropriate information and treatment in the group of menopausal women with or without osteoporosis or osteopenia is usual and adequate.

It is also significant the information for the side effects of the medication for osteoporosis in cases with dental implants, especially if the patient uses bisphosphonates.

The level of education is the important parameter in receiving or not hormone replacement therapy or other treatment as well for the osteoporosis.

## **11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Stevenson JC. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas* 2011; 70(2):197-205.
2. Kim CS, Kim EK, Lee KS et al. Relationship between bone mineral density, its associated physiological factors, and tooth loss in postmenopausal Korean women. *BMC Womens Health* 2015; 26(15):65.
3. Shulman LP. Transdermal hormone therapy and bone health. *Clin Interv Aging* 2008; 3(1):51-4.
4. Penoni DC, Fidalgo TK, Torres SR et al. Bone Density and Clinical Periodontal Attachment in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Res* 2017; 96(3):261-9.
5. Niessen LC, Gibson G, Kinnunen TH. Women's oral health: why sex and gender matter. *Dent Clin North Am* 2013; 57(2):181-94.
6. Devlin H. Identification of the risk for osteoporosis in dental patients. *Dent Clin N Am* 2012; 56(4):847-61.
7. Walter C, Al-Nawas B, Wolff T et al. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *Int J Implant Dent* 2016; 2(1):9.
8. Vissink A, Spijkervet F, Raghoobar GM. The medically compromised patient: Are dental implants a feasible option? *Oral Dis* 2018; 24(1-2):253-60.
9. Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A et al. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(12):1271-6.
10. US Census Bureau. The 2012 Statistical Abstract: The National Data Book. <http://www.census.gov/compendia/statab/cats/population.html>.
11. Kaufman DW, D Slone, L Rosenberg et al. Cigarette smoking and age at natural menopause. *Am J Public Health* 1980; 70(4): 420-422.
12. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 2008; 61(1-2):78-84.
13. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11):4025-30.
14. Speroff L, M. Fritz. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 2005, Lippincott Williams and Wilkins.

15. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 1994; 50(3):653-63.
16. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR et al. Health care-seeking for menopausal problems. *Climacteric* 2003; 6(2):112-7.
17. Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol* 1994; 29(3-4):319-36.
18. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998; 70(2):332-7.
19. Kronenberg F, Cote LJ, Linkie DM et al. Menopausal hot flashes: thermoregulatory, cardiovascular, and circulating catecholamine and LH changes. *Maturitas* 1984; 6(1):31-43.
20. Cignarelli M, Cicinelli E, Corso M et al. Biophysical and endocrine-metabolic changes during menopausal hot flashes: increase in plasma free fatty acid and norepinephrine levels. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27(1):34-7.
21. De Bakker IP, Everaerd W. Measurement of menopausal hot flushes: validation and cross-validation. *Maturitas* 1996; 25(2):87-98.
22. Freeman EW, Sammel MD, Lin H et al. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause* 2005; 12(3):258-66.
23. Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM. Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Womens Health* 1997; 3(2):103-20.
24. Meldrum DR, Shamonki IM, Frumar AM et al. Elevations in skin temperature of the finger as an objective index of postmenopausal hot flashes: standardization of the technique. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135(6):713-7.
25. Silverman RW, Bajorek JG, Lomax P et al. Monitoring the pathophysiological correlates of post-menopausal hot flushes. *Maturitas* 1981; 3(1):39-46.
26. Freedman RR, Dinsay R. Clonidine raises the sweating threshold in symptomatic but not in asymptomatic postmenopausal women. *Fertil Steril* 2000; 74(1):20-3.
27. Ginsburg J, Swinhoe J, O'Reilly B. Cardiovascular responses during the menopausal hot flush. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88(9):925-30.
28. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2):97-106.
29. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006; 355(22):2338-47.
30. Nelson HD, Haney E, Humphrey L et al. Management of menopause-related symptoms. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 120:1-6.

31. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, et al. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003; 10(1):19-28.
32. Sturdee DW, Reece BL. Thermography of menopausal hot flashes. *Maturitas* 1979; 1(3):201-5.
33. Freedman RR, Woodward S, Mayes MM. Nonneural mediation of digital vasodilation during menopausal hot flashes. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38(3):206-9.
34. Carpenter JS, Andrykowski MA, Freedman RR et al. Feasibility and psychometrics of an ambulatory hot flash monitoring device. *Menopause* 1999; 6(3):209-15.
35. Freedman RR, Norton D, Woodward S et al. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(8):2354-8.
36. Freedman RR, Wasson S. Miniature hygrometric hot flash recorder. *Fertil Steril* 2007; 88(2):494-6.
37. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(1):66-70.
38. Koenig JI. Estrogen and brain function. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12(1):4-6.
39. Stone SC, Mickal A, Rye PH. Postmenopausal symptomatology, maturation index and plasma estrogen levels. *Obstet Gynecol* 1975; 45(6):625-7.
40. Hutton JD, Jacobs HS, Murray MA et al. Relation between plasma oestrone and oestradiol and climacteric symptoms. *Lancet* 1978; 1(8066):678-81.
41. Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2004; 82(1):138-44.
42. Schindler AE, Muller D, Keller E et al. Studies with clonidine (dixarit) in menopausal women. *Arch Gynecol* 1979; 227(4):341-7.
43. Woods NF, Carr MC, Tao EY et al. Increased urinary cortisol levels during the menopausal transition. *Menopause* 2006; 13(2):212-21.
44. Hendrix SL. Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B:131-5.
45. Garreau JR, Delamelena T, Walts D et al. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *Am J Surg* 2006; 192(4):496-8.
46. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152(5):463-73.
47. Freedman RR. Hot flash trends and mechanisms. *Menopause* 2002; 9(3):151-2.

48. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL et al. Predictors of menopausal hot flashes. *J Womens Health* 1998; 7(9):1149-55.
49. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW et al. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2):264-72.
50. Jessen AB, Toubro S, Astrup A. Effect of chewing gum containing nicotine and caffeine on energy expenditure and substrate utilization in men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(6):1442-7.
51. Gold EB, Block G, Crawford S et al. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004; 159(12):1189-99.
52. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2008; 167(1):78-85.
53. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas* 1997; 27(3):203-14.
54. Pearce J, Hawton K, Blake F. Psychological and sexual symptoms associated with the menopause and the effects of hormone replacement therapy. *Br J Psychiatry* 1995; 167(2):163-73.
55. Montgomery JC, Studd JW. Psychological and sexual aspects of the menopause. *Br J Hosp Med* 1991; 45(5):300-2.
56. Taylor M. Psychological consequences of surgical menopause. *J Reprod Med* 2001; 46(Suppl 3):317-24.
57. Shaver J, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9(2):109-18.
58. Shaver J, Giblin E, Lentz M et al. Sleep patterns and stability in perimenopausal women. *Sleep* 1988; 11(6):556-61.
59. Woodward S, Freedman RR. The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep* 1994; 17(6):497-501.
60. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014; 21(10):1063-8.
61. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013; 5:437-47.
62. Legendre G, Fritel X, Ringa V et al. Urinary incontinence and menopause. *Prog Urol* 2012; 22(11):615-21.

63. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14(3):302-20.
64. Soares CN. Depression in peri- and postmenopausal women: prevalence, pathophysiology and pharmacological management. *Drugs Aging* 2013; 30(9):677-85.
65. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38(3):609-25.
66. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause* 2010; 17(4):823-7.
67. Burleson MH, Todd M, Trevathan WR. Daily vasomotor symptoms, sleep problems, and mood: using daily data to evaluate the domino hypothesis in middle-aged women. *Menopause* 2010; 17(1):87-95.
68. Genant HK, Cooper C, Poor G et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10(4):259-64.
69. Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12(11):1833-43.
70. Cummings SR, Browner WS, Bauer D et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998 Sep 10;339(11):733-8.
71. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Women's Health Initiative Investigators., Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290(13):1729-38.
72. Sirola J, Kröger H, Honkanen R et al. Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study. *Maturitas* 2003; 45(3):159-67.
73. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3):861-8.
74. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General., Office of the Surgeon General (US); 2004. Reports of the Surgeon General.
75. Lo JC, Burnett-Bowie SA, Finkelstein JS. Bone and the perimenopause. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38(3):503-17.
76. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11(1):75-91.



77. Malabanan AO, Rosen HN, Vokes TJ et al., Indications of DXA in women younger than 65 yr and men younger than 70 yr: the 2013 Official Positions. *J Clin Densitom* 2013; 16(4):467-71.
78. Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(Suppl 2):S12-23.
79. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340(23):1801-11.
80. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(3):254-60.
81. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 2012; 11(1):82-91.
82. Sheehy G. *The Silent Passage: Menopause*. New York: Simon & Schuster Inc., 1991.
83. Nadelson CC, Notman MT, Ellis EA. Psychosomatic aspects of obstetrics and gynecology. *Psychosomatics* 1983; 24(10): 879-80.
84. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14(2):103-15.
85. Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR et al. Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1990; 131(4):625-32.
86. Hee J, MacNaughton J, Bangah M et al. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas* 1993; 18(1):9-20.
87. Reyes FI, Winter JS, Faiman C. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. I. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:557-64.
88. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 1989; 42(11):1031-9.
89. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987; 47(1):94-100.
90. Coulam CB, Anderson SC, Annegan JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67:604-6.
91. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R et al. Hysterectomy in the United States, 1988-1990. *Obstet Gynecol* 1994; 83(4):549-55.
92. Feldman BM, Voda A, Gronseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health* 1985; 8(3):261-8.

93. Hreshchyshyn MM, Hopkins A, Zylstra S et al. Effects of natural menopause, hysterectomy, and oophorectomy on lumbar spine and femoral neck bone densities. *Obstet Gynecol* 1988; 72(4):631-8.
94. Centerwall BS. Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:58-61.
95. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994; 62:20-7.
96. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 19: 775-88.
97. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36(2):207-14.
98. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL et al. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:448-55.
99. Harlap S. The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1986-92.
100. Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med* 1976; 136(3):298-304.
101. Sherman BM, Wallace RB, Bean JA et al. The relationship of menopausal hot flushes to medical and reproductive experience. *J Gerontol* 1981; 36(3):306-9.
102. Dennefors BL, Janson PO, Knutson F et al. Steroid production and responsiveness to gonadotropin in isolated stromal tissue of human postmenopausal ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136(8):997-1002.
103. Gath D, Osborn M, Bungay G et al. Psychiatric disorder and gynaecological symptoms in middle aged women: a community survey. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294(6566):213-8.
104. Gambrell R Jr, Bagnell CA, Greenblatt RB. Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:696-707.
105. De Aloysio D, Rocca G, Miliffi L. Cyto-histologic evaluation of the endometrium in climacteric women at risk for endometrial carcinoma. *Tumori* 1986; 72(4):431-7.
106. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter AJ et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-93.
107. Nachtigall MJ, Smilen SW, Nachtigall RD et al. Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80(5):827-30.

108. Meldrum DR, Davidson BJ, Tatanyn IV et al. Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1981; 57:624-8.
109. Deutsch S, Benjamin F, Seltzer V et al. The correlation of serum estrogens and androgens with bone density in the late postmenopause. *Int J Gynaecol Obstet* 1987; 25(3):217-22.
110. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans. Assoc Am Physicians* 1940; 55:298-305.
111. Darby AJ. Bone formation and resorption in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1981; 2(8245):536.
112. U.S. Department of Health and Human Services. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2004. *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*.
113. Liritis PG. *Μεταβολικά Νοσήματα των οστών*. Εκδόσεις Hylonome Editions. 4η έκδοση. Αθήνα. 2007.
114. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7(5): 407-413.
115. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-795.
116. Bianco P. Structure and mineralization of bone. In Bonucci E ed, *Calcification in Biological Systems*, CRC Press: FL.,(1992):243-268.
117. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A et al. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2004; 34(4):593-8.
118. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL et al. Bone loss after renal transplantation:role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000; 14(5):457-63.
119. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T et al: Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104(4):439-46.
120. Munoz MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(3):275-286.
121. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N et al. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006; 12(1):17-25.
122. Roche JJ, Wenn RT, Sahota O et al. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: Prospective observational cohort study. *BMJ* 2005; 331(7529):1374.

123. Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4(3):96-102.
124. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4):647-56.
125. Francis RM. Management of established osteoporosis. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(2):95-9.
126. Parfitt A. Bone Forming Cells in Clinical Conditions. *Bone, The Osteoblast and Osteocyte*. The Telford Press, London, (1991).
127. Je. A. Regulation of osteoblast formation and function. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; (2):81-94.
128. Mandelin J, Hukkanen M, Li TF. Human osteoblasts produce cathepsin K. *Bone* 2006; 38(6):769-777.
129. Ro. H. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; (69):11-25.
130. Razzouk S, Brunn J, Qin C et al. Osteopontin post-translational modifications, possibly phosphorylation are required for in vitro bone resorption but not osteoclast adhesion. *Bone* 2002; 30(1):40-47.
131. Teitelbaum S. L, T. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2005; (2):427-435.
132. Duong LT, Rodan G. Regulation of osteoclast formation and function. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2(1):95-104.
133. Xing L, Boyce BF. Regulation of apoptosis in osteoclasts and osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328(3):709-20.
134. McCormick RK. Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev* 2007; 12(2):113-45.
135. Fernandez-T.-H.-G. I, Alobera-G, del-Canto-P. M et al. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(2):E151-157.
136. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999; 45(8 Pt2):1353-1358.
137. Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Growth factors and the regulation of Bone Remodeling. *J Clin Invest* 1988; 81(2):277-281.
138. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: Interactions of the bone and the immune system. *Endocr Rev* 2008; 29(4):403-440.

139. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21(2):115-37.
140. Mundy GR. Cellular and molecular regulation of bone turnover. *Bone* 1999; 24(5 Suppl):35S-38S.
141. Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res* 1993; 8 Suppl 2:S565-72.
142. Lindsay R. Estrogen and osteoporosis. In: Stevenson J.C. and Lindsay R.eds, *Osteoporosis*. London: Chapman and Hall, (1998):29-30.
143. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Osteoporosis in men. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J CEM* 2012; 97(6):1802-22.
144. Genant HK. Universal Standardization for Dual X-ray Absorptiometry: Patient and Phantom Cross-Calibration Results, *JBMR* 1994; 9(10):1503-1514.
145. WHO-World Health Organization. Technical Report Series. Geneva: World Health Organization; (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis.
146. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO study group. *Osteoporos Int* 1994; 4(6):368-381.
147. Heaney RP. Skeletal development and maintenance: the role of calcium and vitamin D. *Adv Endocrinol Metab* 1995; 6:17-38.
148. Soliman AT, El Banna N, Abdel Fattah M et al. Bone mineral density in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism* 1998; 47(5):541-81.
149. Lindsay R. Hormone replacement therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95(5A):S37-S39.
150. Lasco A, Morabito N, Gaudio A et al. Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in young adults with beta-thalassemia major. *Osteoporos Int* 2001; 12(7): 570-5.
151. Wonke B, Hoffbrand AV, Bouloux P et al. New approaches to the management of hepatitis and endocrine disorders in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850:232-241.
152. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359(9322):2018-26.
153. Wells G, Tugwell P, Shea B et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23(4):529-39.

154. Papapoulos SE. The role of bisphosphonates in the prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95(5A):S48-S52.
155. Sparidans RW, Twiss IM, Talbot Affiliated with Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Leiden University Medical Centre S. Bisphosphonates in bone diseases. *Pharm World Sci* 1998; 20(5):206-13.
156. Russell RG, Watts NB, Ebtino FH et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influences of clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19(6):733-59.
157. Widler L, Jaeggi KA, Glatt M et al. Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). *J Med Chem* 2002; 45(17):3721-38.
158. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9671):1253-63.
159. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169(6):2008-12.
160. Ryan CW, Huo D, Bylow K et al. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int* 2007; 100(1):70-5.
161. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1809-22.
162. McClung M, Recker R, Miller P et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007; 41(1):122-8.
163. Lambrinoudaki I, Vlachou S, Galapi F et al. Once-yearly zoledronic acid in the prevention of osteoporotic bone fracture in postmenopausal women. *Clin Interv Aging* 2008; 3(3):445-51.
164. Allen MR, Iwata K, Phipps R et al. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone* 2006; 39(4):872-9.
165. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 2007; 22(10):1502-9.
166. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1294-301.

167. Goh SK, Yang KY, Koh JS et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(3):349-53.
168. Kwek EB, Goh SK, Koh JS et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008; 39(2):224-31.
169. Bauer DC, Black DM, Garnero P et al. Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8):1250-8.
170. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B et al. EUROFORS Investigators Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3):852-60.
171. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22(10):1479-91.
172. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42(5):841-7.
173. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18):1799-809.
174. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8):756-765.
175. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8):745-55.
176. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423(6937):337-42.
177. Brown JP, Prince RL, Deal C et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24(1):153-61.
178. Watts NB, Miller P, Kohlmeier LA et al. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2009; 24(6):1125-31.
179. McClung M et al., American College of Rheumatology Annual Meeting (2011); (Abstract no 1107. Presented November 7, 2011).
180. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized,

- crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23(1):317-26.
181. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9):3161-9.
  182. Rizzoli R, Body JJ, De Censi A et al. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int* 2012; 23(11):2567-76.
  183. Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P et al. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(3):533-40.
  184. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; 76(4):1536-8.
  185. Harris SS, Dawson-Hughes B. Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(4):357-62.
  186. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122(1):9-16.
  187. Dane C, Dane B, Cetin A et al. Comparison of the effects of raloxifene and low-dose hormone replacement therapy on bone mineral density and bone turnover in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(7):398-403.
  188. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59(1):2-6.
  189. Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone* 2004; 35(3):583-8. Review.
  190. Marcus CS, Lengemann FW. Absorption of Ca45 and Sr85 from solid and liquid food at various levels of the alimentary tract of the rat. *J Nutr* 1962; 77:155-60.
  191. Farlay D, Boivin G, Panczer G et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone. *J Bone Miner Res* 2005; 20(9):1569-78.
  192. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2816-22.
  193. Reginster JY, Meunier PJ, Roux C. Strontium ranelate: An antiosteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral antifracture efficacy over 5 years in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2006; 17(Suppl 2):S14.



194. Seeman E, Vellas B, Benhamou C et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21(7):1113-20.
195. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008; 23(3):433-8.
196. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006; 21(4):536-42.
197. McClung MR, San Martin J, Miller PD et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005; 165(15):1762-8. Erratum in: *Arch Intern Med* 2005; 165(18):2120.
198. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res* 2005; 20(7):1244-53.
199. Lindsay R, Cosman F, Zhou H et al. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide. *J Bone Miner Res* 2006; 21(3):366-73.
200. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18(11):1932-41.
201. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16(10):1846-53.
202. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res* 2002; 17(10):1741-3.
203. Burr DB. Does early PTH treatment compromise bone strength? The balance between remodeling, porosity, bone mineral, and bone size. Review. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3(1):19-24.
204. Lindsay R, Zhou H, Cosman F et al. Effects of a one-month treatment with PTH(1-34) on bone formation on cancellous, endocortical, and periosteal surfaces of the human ilium. *J Bone Miner Res* 2007; 22(4):495-502.
205. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD et al. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14(1):77-81.
206. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18(3):539-43.

207. Uusi-Rasi K, Semanick LM, Zanchetta JR et al. Effects of teriparatide [rhPTH (1-34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. *Bone* 2005; 36(6):948-58.
208. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH et al. A randomized double blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10):4528-35.
209. Azria M, Copp DH, Zanelli JM. 25 years of salmon calcitonin: from synthesis to therapeutic use. *Calcif Tissue Int* 1995; 57(6):405-8.
210. Hoff AO, Catala-Lehnen P, Thomas PM et al. Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. *J Clin Invest* 2002; 110(12):1849-57.
211. Chakraborty M, Chatterjee D, Gorelick FS et al. Cell cycle-dependent and kinase-specific regulation of the apical Na/H exchanger and the Na,K-ATPase in the kidney cell line LLC-PK1 by calcitonin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(6):2115-9.
212. Moraschini V, Poubel LA, Ferreira VF et al. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44:377-388.
213. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 2003; 67:932-949.
214. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G et al. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clin Oral Implants Res* 2011; 22:349-356.
215. Herickson PA, Wallenluis K, Astrand K. The mandibula and osteoporosis. Method for determining mineral content of the mandibula and radius. *J Oral Rehabil* 1984; 1:75-84.
216. August M, Kaban LB (1999) The aging maxillofacial skeleton. In: Rosen CJ, Glowacki J, Bigezikian JP (eds) *The aging skeleton*. Academic Press, San Diego, 1999: 359-371.
217. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Branemark fixture in type IV bone: a 5-year analysis. *J Periodontol* 1991; 62:2-4.
218. Mori H, Manabe M, Kurachi Y et al. Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. *J Oral Maxill Surg* 1997; 55:351-361.
219. Von Worwern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994; 65:1134-1138.
220. Wakley GK, Baylink DJ. Systemic influences on the bone response to dental and orthopedic implants. *J Oral Implantol* 1988; 14:285-311.

221. Friberg B, Ekestubbe A, Mellstrom D et al. Branemark implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001; 3:50-56.
222. Cho P, Schneider GB, Krisan K et al. Examination of the bone implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. *Implant Dent* 2004; 13:79-87.
223. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R et al. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19(2):119-30.
224. Oliveira MA, Gallottini M, Pallos D et al. The success of endosseous implants in human immunodeficiency virus-positive patients receiving antiretroviral therapy: a pilot study. *J Am Dent Assoc* 2011; 142(9):1010-6.
225. Tsolaki IN, Madianos PN, Vrotsos JA. Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review. *J Prosthodont* 2009; 18(4):309-23.
226. Lee JH, Jee BC, Suh CS et al. Comparison of the efficacy of three once-weekly bisphosphonates on bone mineral density gains in Korean women. *Obstet Gynecol Sci* 2013; 56(3):176-81.
227. Meijndert CM, Raghoobar GM, Meijndert L et al. Single implants in the aesthetic region preceded by local ridge augmentation; a 10-year randomized controlled trial. *Clinical Oral Implants Research* 2017; 28(4):388-395.
228. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T et al. Intake of proton pump inhibitors is associated with an increased risk of dental implant failure. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2017a;32(5):1097-1102.
229. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T et al. Analysis of risk factors for cluster behavior of dental implant failures. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2017b; 19:632-642.
230. Diz P, Scully C, Sanz, M. Dental implants in the medically compromised patient. *Journal of Dentistry* 2013; 41(3):195-206.
231. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontology 2000* 2017; 73(1):7-21.
232. Nickenig HJ, Wichmann M, Terheyden H et al. Oral health-related quality of life and implant therapy: A prospective multicenter study of preoperative, intermediate, and posttreatment assessment. *J Cranio,axillofac Surg* 2016; 44(6):753-757.
233. Busenlechner D, Furhauser R, Haas R et al. Long-term implant success at the Academy for Oral Implantology: 8-year follow-up and risk factor analysis. *J Periodontal Implant Sci* 2014; 44(3):102-8.
234. Pommer B, Zechner W, Watzek G et al. To graft or not to graft? Evidence-based guide to decision making in oral bone graft surgery. In: Zorzi A, Miranda J, editors. *Bone Grafting*. Rijeka: InTech; 2012. p.159-82.

235. Levin L. Dealing with dental implant failures. *J Appl Oral Sci* 2008; 16:171-5.
236. Palma-Carrio C, Maestre-Ferrín L, Penarrocha-Oltra D et al. Risk factors associated with early failure of dental implants: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16:e514-7.
237. Lee JH, Frias V, Lee KW et al. Effect of implant size and shape on implant success rates: a literature review. *J Prosthet Dent* 2005; 94:377-81.
238. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(Suppl 2):136-59.
239. Pommer B, Hof M, Fadler A et al. Primary implant stability in the atrophic sinus floor of human cadaver maxillae: impact of residual ridge height, bone density, and implant diameter. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25:e109-13.
240. Clementini M, Rossetti PH, Penarrocha D et al. Systemic risk factors for peri-implant bone loss: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43:323-34.
241. Branemark P, Zarb G, Albrektsson T. *Tissue-Integrated Protheses*. Chicago, IL: Quintessence Publishing; 1985:11-43.
242. Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP et al. Long-term evaluation of nonsubmerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multicenter study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8:161-172.
243. Misch CE, Perel ML, Wang HL et al. Implant success, survival, and failure: The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent* 2008; 17:5-15.
244. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of session IV. In: Lang NP, Karring T, eds. *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. London, UK: Quintessence Publishing Co., Ltd.; 1994:365-369.
245. Herrmann I, Lekholm U, Holm S et al. Evaluation of patient and implant characteristics as potential prognostic factors for oral implant failures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20:220-230.
246. Alsaadi G, Quirynen M, Michiles K et al. Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. *J Clin Periodontol* 2008; 35:51-57.
247. Esposito M, Thomsen P, Ericson LE et al. Histopathologic observations on early oral implant failures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14:798-810.
248. Van Steenberghe D, Lekholm U, Bolender C et al. Applicability of osseointegrated oral implants in the rehabilitation of partial edentulism: A prospective multicenter study on 558 fixtures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990; 5:272-281.

249. Streckfus CF, Baur U, Brown LJ et al. Effects of estrogen status and aging on salivary flow rates in healthy Caucasian women. *Gerontology* 1998; 44:32-9.
250. Zakrzewska JM. Women as dental patients: are there any gender differences? *Intern Dent J* 1996; 46:548-57.
251. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV et al. Longitudinal alveolar bone loss in post menopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis Int* 1999; 10:34-40.
252. Genco RJ, Grossi SG. Is estrogen deficiency a risk factor for periodontal disease? *Compendium* 1998; 19(Suppl.22):S23-S29.
253. Pan J, Shirota T, Ohno K et al. Effect of ovariectomy on bone remodeling adjacent to hydroxyapatite-coated implants in the tibia of mature rats. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58:877-82.
254. Yamazaki M, Shirota T, Tokugawa Y et al. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87:411-8.
255. August M, Chung K, Chang Y et al. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:1285-1289.
256. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc* 2002; 133:73-81.
257. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA et al. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999; 70:823-8.
258. Jeffcoat MK. Osteoporosis: a possible modifying factor in oral bone loss. *Ann Periodontol* 1998; 3:312-21.
259. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA et al. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol* 1997; 68:24-31.
260. Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P et al. Longterm bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur J Oral Sci* 1996; 104:10-6.
261. Steinberg BJ. Women's oral health issues. *J Dent Educ* 1999; 63:271-5.
262. Abubaker AO, Rowhani B, Laskin DM et al. Incidence of history of trauma, family TMJ symptoms and use of female sex hormones in TMJ patients (abstract). *J Dent Res* 1994; 73:674.
263. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR et al. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 1997; 69:153-60.

264. Hohlweg-Majert B, Schmelzeisen R, Pfeiffer BM et al. Significance of osteoporosis in craniomaxillofacial surgery: a review of the literature. *Osteoporos Int* 2006; 17:167-179.
265. Lerner UH: Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006; 85:596-607.
266. Schou S, Holmstrup P, Worthington HV et al. Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(Suppl 2):104-123.
267. Lofman O. Osteoporosis in Women. Epidemiological and Diagnostic Perspectives. Linköping, Sweden, Linköping University Press, 2002.
268. Marcus R, Majumder SH. The nature of osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds): *Osteoporosis, Vol 2 (ed 2)*, St. Louis, MO, Academic Press, 2001, pp. 3-17.
269. Pacheco EMB, Harrison EJ, Ward KA et al. Detection of osteoporosis by dual energy x-ray absorptiometry (DXA) of the calcaneus: is the WHO criterion applicable? *Calcif Tissue Int* 2002; 70:475-482.
270. Klemetti E, Vainio P, Lassila V et al. Trabecular bone mineral density of mandible and alveolar height in postmenopausal women. *Scand J Dent Res* 1993; 101:166-170.
271. Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H. Pantomography in the assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res* 1994; 102:68-72.
272. Taguchi A, Tanimoto K, Sueti Y et al. Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80:612-616.
273. Jeffcoat MK, Reddy MS. Alveolar bone loss and osteoporosis: Evidence for a common mode of therapy using the bisphosphonate alendronate. In: Davidovitch Z, ed. *The Biologic Mechanism of Tooth Resorption and Replacement by Implants*. Boston: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics 1996: 365-373.
274. Jeffcoat MK, Reddy MS, Magnusson I et al. Efficacy of quantitative digital subtraction radiography using radiographs exposed in a multicenter trial. *J Periodontal Res* 1996; 31:157-160.
275. Southard KA, Southard TE. Comparison of digitized radiographic alveolar features between 20- and 70- year-old women. A preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74:111-117.
276. Jonasson G, Bankvall G, Kiliaridis S. Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:346-352.
277. Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *Journal of Periodontology* 2005; 76(Suppl 11):2125-32.

278. Becker W, Hujoel P, Becker B et al. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol* 2000; 71:625-631.
279. Minsk L, Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent* 1998; 19:859-862, 864.
280. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21:349-353.
281. Amorim MA, Takayama L, Jorgetti V et al. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. *Osteoporos Int* 2007; 18(5):703-9.
282. Von Wowern N, Gotfredsen K. Implant-supported overdentures, a prevention of bone loss in edentulous mandibles? A 5-year follow-up study. *Clin Oral Impl Res* 2001; 12:19-25.
283. Wang HI, Weber D, McCanley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol* 2007; 78:584-594.
284. Lekholm U, van Steenberghe D, Hermann I et al. Osseointegrated implants in the treatment of partially edentulous jaws: a prospective 5-year multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1994; 9:627-635.
285. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramirez-Fernandez P et al. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2010; 15(1):e65-9.
286. Grötz KA, Piesold JU, Al-Nawas B. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen 2012. AWMF online.
287. Walter C, Sagheb K, Bitzer J et al. Analysis of reasons for osteonecrosis of the jaws. *Clin Oral Investig* 2014; 18(9):2221-6.
288. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10):1938-56.
289. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20(Suppl 4):87-95.
290. Holzinger D, Seemann R, Matoni N et al. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10):1937.
291. Chadha GK, Ahmadih A, Kumar S et al. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol* 2013; 39(4): 510-20.

292. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol* 2010; 81(4):479-84.
293. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res* 2015; 59(1):3-5.
294. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M et al. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol* 1996;67:1076-1084.
295. Streckfus CF, Johnson RB, Nick T et al. 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. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52:M343-M351.
296. Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS et al. Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontol* 2000 2000; 23:94-102.
297. Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and periodontal disease progression. *Periodontol* 2000 2003; 32:105-110.
298. Hildebolt CF, Pilgram TK, Yokoyama-Crothers N et al. The pattern of alveolar crest height change in healthy postmenopausal women after 3 years of hormone/estrogen replacement therapy. *J Periodontol* 2002; 73:1279-1284.
299. Elders PJ, Habets LLMH, Netelenbos JC et al. The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46 and 55 years of age. *J Clin Periodontol* 1992; 19:492-496.
300. Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP et al. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol* 1999; 70:982-991.
301. Kellie SE, Brody JA. Sex-specific and race-specific hip fracture rates. *Am J Public Health* 1990; 80:326-328.
302. Giro G, Chambrone L, Goldstein A et al. Impact of osteoporosis in dental implants: a systematic review. *World J Orthop* 2015; 6:311-315.
303. Torricelli P, Fini M, Giavaresi G et al. Human osteoblast cultures from osteoporotic and healthy bone: biochemical markers and cytokine expression in basal conditions and in response to 1,25(OH)2D3. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2002; 30:219-227.
304. D'Ippolito G, Schiller PC, Ricordi C et al. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1115-1122.
305. Acerbo AS, Kwaczala AT, Yang L et al. Alterations in collagen and mineral nanostructure observed in osteoporosis and pharmaceutical treatments using



- simultaneous small-and wide-angle X-ray scattering. *Calcif Tissue Int.* 2014; 95:446-456.
306. Dereka X, Calciolari E, Donos N et al. Osseointegration in osteoporotic-like condition: A systematic review of preclinical studies. *J Periodontol Res* 2018; 53(6):933-940.
307. Makker A, Singh MM, Mishra G et al. Relationship between bone turnover biomarkers, mandibular bone mineral density and systemic skeletal bone mineral density in premenopausal and postmenopausal Indian women. *Menopause* 2012; 19:642-9.
308. Ward VJ, Manson JD. Alveolar bone loss in periodontal disease and metacarpal index. *J Clin Periodontol* 1973; 44:763-9.
309. Hunziker J, Wronski TJ, Miller SC. Mandibular bone formation rates in aged ovariectomized rats treated with anti-resorptive agents alone and in combination with intermittent parathyroid hormone. *J Dent Res* 2000; 79:1431-8.
310. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000; 71:1492-8.
311. Cooper C, Campion G, Melton 3rd LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2:28528-9.
312. Kim KH, Lee K, Ko YJ et al. Prevalence, awareness, and treatment of osteoporosis among Korean women: The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Bone* 2012; 50:1039-47.
313. Park EJ, Joo IW, Jang MJ et al. Prevalence of osteoporosis in the Korean population based on Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008-2011. *Yonsei Med J* 2014; 55:1049-57.
314. Tak IH, Shin MH, Kweon SS et al. The association between periodontal disease, tooth loss and bone mineral density in a Korean population. *J Clin Periodontol* 2014; 41:1139-44.
315. Gur A, Nas K, Kayhan O et al. The relation between tooth loss and bone mass in postmenopausal osteoporotic women in Turkey: a multicenter study. *J Bone Miner Metab* 2003; 21:43-7.
316. Notelvitz M. Osteoporosis: screening, prevention and management. *Fertil Steril* 1993; 59:707-25.
317. Simm PJ, Bajpai A, Russo VC et al. Estrogens and growth. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 6:32-41.
318. Waaseth M, Bakken K, Dumeaux V et al. Hormone replacement therapy use and plasma levels of sex hormones in the Norwegian Women and Cancer postgenome cohort - a cross-sectional analysis. *BMC Womens Health* 2008; 8:1.

319. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13(5):763-773.
320. Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21(6):369-374.
321. Penoni DC, Torres SR, Farias ML et al. Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women. *Osteoporos Int* 2016; 27(5):1887-1896.
322. Tonetti MS, Claffey N. European Workshop in Periodontology Group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol* 2005; 32(S6):210-213.
323. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126(5):376-380.
324. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M et al. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *J Periodontal Res* 1997; 32(7):619-625.
325. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2013; 62(1):59-94.
326. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10):2359-2381.
327. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9(8):1137-41.
328. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC et al. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2015; 30(10):1747-1753.
329. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med* 2012; 366(3):225-233.
330. Khosla S, Melton LJ III, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res* 2011; 26(3):441-451.
331. Wolf C, Schweppenhauser D, Guhring T et al. Characteristics of bone turnover in the long bone metaphysis fractured patients with normal or low bone mineral density(BMD). *PLoS One* 2014; 9(5):e96058.
332. Haas AN, Rosing CK, Oppermann RV et al. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. *J Periodontol* 2009; 80(9):1380-1387.

333. Mulligan R, Sobel S. Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health implications for dentistry. *Dent Clin North Am* 2005; 49:463-484.
334. Bando K, Nitta H, Matsubara M et al. Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. *Ann Periodontol* 1998; 3:322-326.
335. Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG et al. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in postmenopausal Asian-American women. *Int Dent J* 2003; 53:121-125.
336. Taguchi A, Sueti Y, Ohtsuka M et al. Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women. *Dentomaxillofac Radiol* 1999; 28:219-223.
337. Misch CE. Densidade ossea: Um determinante significativo para o sucesso clinico. In: Misch CE. *Implantes Dentarios Contemporaneos*. Sao Paulo, Brazil: Santos 2000: 109-118.
338. Dao TTT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8:137-144.
339. Morse CA, Smith A, Dennerstein L et al. The treatment-seeking woman at menopause. *Maturitas* 1994; 18:161-173.
340. Birkenfeld L, Yemini M, Kase NG et al. Menopause-related oral alveolar bone resorption: a review of relatively unexplored consequences of estrogen deficiency. *Menopause* 1999; 6:129-133.
341. LaMonte MJ, Hovey KM, Genco RJ et al. Five-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal females: the Buffalo Osteoporosis Study. *J Periodontol* 2013; 84(5):572-584.
342. Giannobile WV, Braun TM, Caplis AK et al. Patient stratification for preventive care in dentistry. *J Dent Res* 2013; 92(8):694-701.
343. Von Wöwern N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clin Oral Investig* 2001; 5:71-82.
344. Von Wöwern N, Kollerup G. Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. *J Prosthet Dent* 1992; 67:656-660.
345. Lindh C, Nilsson M, Klinge B et al. Quantitative computed tomography of trabecular bone in the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 1996; 25:146-150.
346. Merheb J, Temmerman A, Coucke W et al. Relation between Spongy Bone Density in the Maxilla and Skeletal Bone Density. *Clin Implant Dent Relat Res* 2015; 17(6):1180-7.
347. Holahan CM, Koka S, Kennel KA et al. Effect of osteoporotic status on the survival of titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23:905-910.

348. Esposito M. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci* 1998; 106:721-764.
349. Pinheiro MM, Castro CM, Szejnfeld VL. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of Brazilian elderly women. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2006; 61:196-203.
350. Blomviqst JE, Alberius P, Isakson S et al. Factors in implant integration failure after bone grafting. An osteometric and endocrinologic matched analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25:63-68.
351. Degidi M, Piattelli A, Felice P et al. Immediate functional loading of edentulous maxilla: a 5-year retrospective study of 388 titanium implants. *J Periodontol* 2005; 76:1016-1024.
352. Jebreen SE, Khraisat A. Multicenter retrospective study of ITI implant-supported posterior partial prosthesis in Jordan. *Clin Implant Dent Relat Res* 2007; 9:89-93.
353. Bryant SR, Zarb GA. Crestal bone loss proximal to oral implants in older and younger adults. *J Prosthet Dent* 2003; 89:589-597.
354. Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation. In Branemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T (eds): *Tissue-Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago, IL, Quintessence, 1985, pp. 199-209.
355. Degidi M, Piattelli A, Gehrke P et al. Five-year outcome of 111 immediate nonfunctional single restorations. *J Oral Implantol* 2006; 32:277-285.
356. Glauser R, Ree A, Lundgren A et al. Immediate occlusal loading of Branemark implants applied in various jawbone regions: a prospective, 1-year clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001; 3:204-213.
357. Misch CE, Dietsch-Misch F, Hoar J et al. A bone quality-based implant system: first year of prosthetic loading. *J Oral Implantol* 1999; 25:185-197.
358. Friberg B, Sennerby L, Grondahl K et al. On cutting torque measurements during implant placement. A 3-year clinical prospective study. *Clin Impl Dent Relat Res* 1999; 1:75-83.
359. Johansson C, Albrektsson T. Integration of screw implants in the rabbit: a 1-year follow-up of removal torque of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1987; 2:69-75.
360. Takamoto A, Tokikazu T, Dainobu K et al. Questionnaire survey about uneasiness and satisfaction to bone augmentation surgery for oral implant. *J Hiroshima Univ Dent Soc* 2012; 44:29-35.
361. Watanabe T, Nakada H, Takahashi T et al. Potential for acceleration of bone formation after implant surgery by using a dietary supplement: an animal study. *J Oral Rehabil* 2015; 42(6):447-53.

362. Inukai M, John MT, Igarashi Y et al. Association between perceived chewing ability and oral health-related quality of life in partially dentate patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010; 8, Article 118.
363. Persic S, Celebic A. Influence of different prosthodontic rehabilitation options on oral health-related quality of life, orofacial esthetics and chewing function based on patient reported outcomes. *Quality of Life Research* 2015; 24(4):919-926.
364. Brennan DS, Spencer AJ, Roberts-ThomsonKF. Tooth loss, chewing ability and quality of life. *Quality of Life Research* 2008; 17(2):227-235.
365. Lee DJ, Yuan JCC, Hedger PJ et al. Patient perception and satisfaction with implant therapy in a predoctoral implant education program: a preliminary study. *J Prosthodont* 2015; 24(7):525-531.
366. Vogel R, Smith-Palmer J, Valentine W. Evaluating the health economic implications and cost-effectiveness of dental implants: a literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013; 28(2):343-356.
367. Weber HP, Sukotjo C. Does the type of implant prosthesis affect outcomes in the partially edentulous patient? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22:140-172.
368. Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MA et al. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res* 2017; 28(2):144-150. Epub: 2016.
369. Alsharief M, Kaye EK. Alcohol consumption may increase the risk for periodontal disease in some adult populations. *Journal of Evidence Based Dental Practice* 2017; 17(1):59-61.
370. Hobbins S, Chapple IL, Sapey E et al. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:1339-1349.
371. Hoeksema AR, Peters LL, Raghoobar GM et al. Oral health status and need for oral care of care-dependent indwelling elderly: From admission to death. *Clin Oral Investig* 2017; 21(7):2189-2196.
372. Hoeksema AR, Spoorenberg S, Peters LL et al. Elderly with remaining teeth report less frailty and better quality of life than edentulous elderly: A cross-sectional study. *Oral Diseases* 2017; 23(4):526-536.
373. Wagner F, Schuder K, Hof M et al. Does osteoporosis influence the marginal peri-implant bone level in female patients? A cross-sectional study in a matched collective. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2017; 19:616-623.
374. Chow L, Chow TW, Chai J et al. Bone stability around implants in elderly patients with reduced bone mineral density – A prospective study on mandibular overdentures. *Clinical Oral Implants Research* 2017; 28:966-973.
375. Merheb J, Temmerman A, Rasmusson L et al. Influence of skeletal and local bone density on dental implant stability in patients with osteoporosis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2016; 18(2):253-260.

376. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: Implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? *Journal of Craniofacial Surgery* 2016; 27(3):697-701.
377. Tallarico M, Canullo L, Xhanari E et al. Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clinical Oral Implants Research* 2016; 27(8):943-949.
378. DeBaz C, Hahn J, Lang L et al. Dental Implant Supported Restorations Improve Quality of Life in Osteoporotic Women. *Int J Dent* 2015; 2015:451923.
379. Awad MA, Rashid F, Feine JS. Overdenture Effectiveness Study Team C. The effect of mandibular 2-implant overdentures on oral health-related quality of life: an international multicentre study. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25(1):46-51.
380. Boven GC, Raghoobar GM, Vissink A et al. Improving masticatory performance, bite force, nutritional state and patient's satisfaction with implant overdentures: a systematic review of the literature. *J Oral Rehabil* 2015; 42(3):220-33.
381. Kyrgidis A, Triaridis S, Kontos K et al. Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. *Anticancer Res* 2012; 32(8):3527-34.
382. Melo MD, Shafie H, Obeid G. Implant survival rates for oral and maxillofacial surgery residents: A retrospective clinical review with analysis of resident level of training on implant survival. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:1185-1189.
383. Levin L, Ofec R, Grossmann Y et al. Periodontal disease as a risk for dental implant failure over time: A long-term historical cohort study. *J Clin Periodontol* 2011; 38:732-737.
384. Jang HW, Kang JK, Lee K et al. A retrospective study on related factors affecting the survival rate of dental implants. *J Adv Prosthodont* 2011; 3:204-215.
385. Cakarar S, Selvi F, Can T et al. Investigation of the risk factors associated with the survival rate of dental implants. *Implant dentistry* 2014; 23(3):328-33.
386. Wittneben1 JG, Wismeijer D, Brägger U et al. Patient-reported outcome measures focusing on aesthetics of implant- and tooth-supported fixed dental prostheses: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Impl Res* 2018; 29(Suppl 16):224-240.
387. Awad MA, Shapiro SH, Lund JP et al. Determinants of patients' treatment preferences in a clinical trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28(2):119-25.
388. Ginieri-Coccosis M, Triantafyllou E, Tomaras V et al. Psychometric properties of WHOQOL-BREF in clinical and health Greek populations:

- incorporating new culture-relevant items. *Psychiatrike = Psychiatriki* 2012; 23(2):130-42.
389. Measuring Well-Being. A guide for practitioners. Nef (The new economics foundation), UK, Creative Commons 2012; 1-32.
390. Santos CM, Oliveira BH, Nadanovsky P et al. The Oral Health Impact Profile-14: a unidimensional scale? *Cad Saude Publica* 2013; 29(4):749-57.
391. Strassburger C, Kerschbaum T, Heydecke G. Influence of implant and conventional prostheses on satisfaction and quality of life: A literature review. Part 2: Qualitative analysis and evaluation of the studies. *Int J Prosthodont* 2006;19(4):339-48.
392. Cibirka RM, Razzoog M, Lang BR. Critical evaluation of patient responses to dental implant therapy. *J Prosthet Dent* 1997; 78(6):574-81.
393. Chappuis V, Avila-Ortiz G, Araujo MG et al. Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Impl Res* 2018; 29(Suppl 16):55-68.
394. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ et al. The satisfaction with life scale. Understanding Scores. *J Pers Assess* 1985; 49(1):71-75.
395. Diener E, Wirtz D, Tov W et al. New measures of well-being: Flourishing and positive and negative feelings. *Soc Indic Res* 2009; 39: 247-266.
396. Reisine S, Freilich M, Ortiz D et al. Quality of life improves among post-menopausal women who received bone augmentation during dental implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41(12):1558-62.
397. Alzarea BK. Assessment and Evaluation of Quality of Life (OHRQoL) of Patients with Dental Implants Using the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) - A Clinical Study. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(4):ZC57-60.
398. Hadji P, Ziller V, Gamerdinger D et al. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate -a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* 2012; 23(7):2043-51.
399. Locker D. Patient-based assessment of the outcomes of implant therapy: a review of the literature. *Int J Prosthodont* 1998; 11:453-61.
400. AL-Omiri M, Hantash RA, AL-Wahadni A. Satisfaction with dental implants: A literature review. *Implant Dent* 2005; 14:399-408.
401. Gibbard LL, Zarb G. A 5-year prospective study of implant-supported single-tooth replacements. *J Canadian Dent Assoc* 2002; 68:110-116.
402. Ponsi J, Lahti S, Rissanen H et al. Change in subjective oral health after single dental implant treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011; 26:571-77.

403. Schimmel M, Srinivasan M, McKenna G et al. Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Impl Res* 2018; 29(Suppl. 16):311-330.
404. Yao CJ, Cao C, Bornstein MM et al. Patient-reported outcome measures of edentulous patients restored with implant-supported removable and fixed prostheses: A systematic review. *Clin Oral Impl Res* 2018; 29(Suppl 16):241-254.
405. Pan S, Awad M, Thomason JM et al. Sex differences in denture satisfaction. *J Dent* 2008; 36(5):301-308.
406. Fueki K, Yoshida E, Igarashi Y. A structural equation model relating objective and subjective masticatory function and oral health-related quality of life in patients with removable partial dentures. *J Oral Rehabil* 2011; 38(2):86-94.
407. Awad MA, Feine JS. Measuring patient satisfaction with mandibular prostheses. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998; 26:400-405.
408. Allen P F, McMillan AS. A longitudinal study of quality of life outcomes in older adults requesting implant prostheses and complete removable dentures. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14:173-179.
409. Zarb GA, Schmitt A. Osseointegration for elderly patients: the Toronto study. *J Prosthet Dent* 1994; 72:559-5.
410. 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* 2011; 142(11):1243-51.
411. Bedogni A, Bettini G, Totola A et al. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(7):1662-6.
412. Malchiodi L, Ghensi P, Cucchi A et al. Peri-implant conditions around sintered porous-surfaced (SPS) implants. A 36-month prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res* 2015; 26(2):212-9.
413. Priebe J, Wermers RA, Sems SA et al. Relationship of Number of Missing Teeth to Hip Fracture in Elderly Patients: A Cohort Pilot Study. *J Prosthodont* 2019; 28(3):258-263.
414. Marrone A, Lasserre J, Bercy P et al. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res* 2013; 24(8):934-40.
415. Pavlesen S, Mai X, Wactawski-Wende J et al. Vitamin D Status and Tooth Loss in Postmenopausal Females: The Buffalo Osteoporosis and Periodontal Disease (OsteoPerio) Study. *J Periodontol* 2016; 87(8):852-63.
416. Langsetmo L, Hitchcock CL, Kingwell EJ et al. Physical activity, body mass index and bone mineral density-associations in a prospective population-based cohort of women and men: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Bone* 2012; 50(1):401-8.



**12. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ****Ερωτηματολόγιο**

Ημερομηνία Συμπλήρωσης Ερωτηματολογίου: \_\_ / \_\_ /201\_\_

(\*) : τα στοιχεία αυτά τα συμπληρώνετε εάν θέλετε

Όνοματεπώνυμο Ασθενούς\*: .....

Ηλικία: (Αριθμός) .....

Τηλέφωνο\*: .....

ΑΜΚΑ\*: .....

Οικογενειακή Κατάσταση: 1) Έγγαμη  2) Άγαμη   
3) Διαζευγμένη  4) Χήρα

Είστε απόφοιτος: 1) Δημοτικού

2) Γυμνασίου

3) Λυκείου

4) ΑΕΙ/ΤΕΙ

5) Μεταπτυχιακές Σπουδές

Επάγγελμα: 1) Οικιακά  2) Δημ. Υπάλληλος  3) Ιδ. Υπάλληλος

4) Ελ. Επαγγελματίας  5) Συντ/χος  6) Άνεργη

Κάπνισμα (ανά ημέρα-Συχνότητα): Καθόλου  1-5  6-10  11-20  >20

**Εμμηνορροσία-Εμμηνόπαυση-Οστεοπόρωση**

Τελευταία Εμμηνορροσία (ΤΕΡ): .....

Χρόνος που πέρασε από την ΤΕΡ: .....

Συμπτώματα (π.χ. εξάψεις κτλ.): .....

Λήψη θεραπείας υποκατάστασης (μετά την εμμηνόρροια) (ERT): Ναι  Όχι

Διάρκεια Λήψης ERT: .....

Είδος Θεραπείας + Σκεύασμα: .....

Από το στόμα (Per Os):  Patch:

Ενέσιμο:  Gel:

Έλεγχος Οστεοπόρωσης: Ναι  Όχι

Αν Ναι: Οστεοπόρωση  Οστεοπενία

Από Πότε (Μήνας/Έτος): .....

Λήψη Φαρμάκων (π.χ. Διφωσφονικά κτλ.): Ναι  Όχι

Αν ΝΑΙ, από Πότε (Μήνας/Έτος): .....

Έλεγχος με DEXA: Σπονδυλική Στήλη (DEXA OMSS)

Ισχίο (DEXA Κεφαλής Μηριαίου)

### Ορμονικές Εξετάσεις

Τιμή FSH: ..... (mIU/ml) Τιμή Οιστραδιόλης: ..... (pg/ml)

### Εμφυτεύματα/Προσθετικές Αποκαταστάσεις

Έχετε οδοντιατρικά εμφυτεύματα στο στόμα σας: Ναι  Όχι

Αν Ναι, πότε τοποθετήθηκαν; (Μήνας ή/και Έτος): .....

Σε ποια γνάθο: Άνω  Κάτω  Και στις δύο

Άνω Γνάθος: Πρόσθια Περιοχή  Οπίσθια Περιοχή  Και στις δύο

Κάτω Γνάθος: Πρόσθια Περιοχή  Οπίσθια Περιοχή  Και στις δύο

Πόσα εμφυτεύματα (Αριθμός): Άνω  Κάτω  Και στις δύο

Τι είδους εργασία έχει τοποθετηθεί: Στεφάνη  Γέφυρα  Οδοντοστοιχία

Έχετε προσθετικές αποκαταστάσεις στο στόμα σας: Ναι  Όχι

Αν Ναι, πότε τοποθετήθηκαν; (Μήνας ή/και Έτος): .....

Σε ποια γνάθο: Άνω  Κάτω  Και στις δύο

Τι είδος εργασίας έχει τοποθετηθεί στην άνω γνάθο;

Στεφάνη (Θήκη)  Γέφυρα

Μερική Οδ/χία (Μηχανάκι)  Ολική Οδ/χία

Τι είδος εργασίας έχει τοποθετηθεί στην κάτω γνάθο;

Στεφάνη (Θήκη)  Γέφυρα

Μερική Οδ/χία (Μηχανάκι)  Ολική Οδ/χία

Υπάρχουν φυσικά δόντια στο στόμα; Ναι  Όχι

Στο ερωτηματολόγιο αυτό εξετάζεται πώς εσείς αξιολογείτε τη **ποιότητα ζωής σας**, την υγεία σας, τις προσθετικές εργασίες και άλλες πλευρές της ζωής σας σε σχέση με τα οδοντικά εμφυτεύματα. Παρακαλούμε **να απαντήσετε σε όλες τις ερωτήσεις**. Αν δεν είστε σίγουρη για την απάντηση σε κάποια ερώτηση, παρακαλούμε **να διαλέξετε εκείνη που νομίζετε ότι είναι η πιο κατάλληλη για σας**. Συχνά, η πιο σωστή απάντηση μπορεί να είναι η πρώτη απάντηση που σκεφτήκατε να δώσετε.

Θα πρέπει να **σημειώσετε σε κύκλο τον αριθμό που αντιστοιχεί περισσότερο** στο βαθμό στον οποίο αισθάνεστε ότι έχετε υποστήριξη από τους άλλους τις δύο τελευταίες εβδομάδες. Για παράδειγμα, εάν έχετε σε μεγάλο βαθμό υποστήριξη από τους άλλους, θα σημειώσετε σε κύκλο τον αριθμό **4** που αντιστοιχεί στη διαβάθμιση «**Πολύ**».

Αν δεν έχετε «**Καθόλου**» την υποστήριξη που χρειάζεστε από τους άλλους, τότε θα σημειώσετε σε κύκλο τον **αριθμό 1**.

Παρακαλούμε να σκεφτείτε τις απαντήσεις που συμπληρώνετε με τα δικά σας κριτήρια. Θα θέλαμε να φέρετε στη μνήμη σας **την περίοδο της ζωής σας πριν και μετά την τοποθέτηση των οδοντικών εμφυτευμάτων ή των οδοντικών προσθέσεων** και να δώσετε τις απαντήσεις σας σύμφωνα με αυτό το χρονικό πλαίσιο. Για παράδειγμα, σκεπτόμενες **την περίοδο της ζωής σας πριν και μετά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων**, μία ερώτηση θα μπορούσε να είναι:

**Ερώτηση Παράδειγμα:**

Πριν την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων:
--

<b>Είχατε ικανοποιητική μάσηση?</b>	Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Απόλυτα
	0	1	2	3	4

**Μετά την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων:**

<b>Έχετε καλύτερη μάσηση?</b>	Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Απόλυτα
	0	1	2	3	4

Παρακαλούμε να διαβάσετε κάθε ερώτηση, να σκεφτείτε και να σημειώσετε σε κύκλο τον αριθμό της κλίμακας που δίνει την πιο κατάλληλη για σας απάντηση, σε κάθε ερώτηση.

#### **A) Λειτουργικά Προβλήματα**

##### **1A**

<b>Πριν την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:</b>					
<b>Είχατε δυσκολία στην ομιλία εξαιτίας των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

##### **1B**

<b>Μετά την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:</b>					
<b>Έχετε δυσκολία στην ομιλία εξαιτίας των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

## 2A

Πριν την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
Είχατε πρόβλημα με τη γεύση λόγω των δοντιών ή των προσθέσεων;	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4

## 2B

Μετά την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
Έχετε πρόβλημα με τη γεύση λόγω των δοντιών ή των προσθέσεων;	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4

## B) Πόνος

## 3A

Πριν την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
Είχατε πόνους στο στόμα σας;	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4

## 3B

Μετά την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
Έχετε πόνους στο στόμα σας;	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4

## 4A

<b>Πριν</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Είχατε δυσκολία στη μάσηση κάποιων τροφών;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

## 4B

<b>Μετά</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Έχετε δυσκολία στη μάσηση κάποιων τροφών;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

**Δώστε ένα παράδειγμα τροφής που δεν τρώγατε πριν και τρώτε τώρα.....**

## C) Ψυχολογική Δυσφορία/Ενόχληση

## 5A

<b>Πριν</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Αισθανόσασταν τα δόντια σας ή τις προσθέσεις σαν δικά σας;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

## 5B

<b>Μετά</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Αισθάνεστε τα δόντια σας ή τις προσθέσεις σαν δικά σας;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

## 6A

<b>Πριν</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Είχατε νιώσει αγχωμένη λόγω προβλημάτων των δοντιών σας;</b>	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4
<b>6B</b>					
<b>Μετά</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Έχετε νιώσει αγχωμένη λόγω προβλημάτων των δοντιών σας;</b>	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4

Αν η απάντησή σας είναι από 1 έως 4 (δηλ. Ναι):

Για ποιο λόγο αισθάνεστε αγχωμένη; .....

#### D) Φυσική/Σωματική δυσκολία

##### 7A

<b>Πριν</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Είχατε δυσκολίες στη διατροφή σας λόγω προβλημάτων των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4

##### 7B

<b>Μετά</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Έχετε ακόμη δυσκολίες στη διατροφή σας λόγω προβλημάτων των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4

##### 8A

<b>Πριν</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:
--

<b>Χρειάστηκε να διακόψετε κάποιο γεύμα σας λόγω προβλημάτων με τα δόντια ή τις προσθέσεις;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

8B

<b>Μετά</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Χρειάστηκε να διακόψετε κάποιο γεύμα σας λόγω προβλημάτων με τα δόντια ή τις προσθέσεις;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

Ε) Ψυχολογική δυσκολία

9A

<b>Πριν</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Δυσκολευτήκατε να χαλαρώσετε/ξεκουραστείτε λόγω προβλημάτων με τα δόντια ή τις προσθέσεις;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

9B

<b>Μετά</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Δυσκολεύεστε ακόμα να χαλαρώσετε/ξεκουραστείτε λόγω προβλημάτων με τα δόντια ή τις προσθέσεις;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

10A

<b>Πριν</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:
--



<b>Έχετε ντραπεί έστω και λίγο λόγω προβλημάτων με τα δόντια ή τις προσθέσεις;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

Για ποιο λόγο; .....

### 10B

<b>Μετά</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Έχετε ντραπεί έστω και λίγο λόγω προβλημάτων με τα δόντια ή τις προσθέσεις;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

Για ποιο λόγο; .....

### F) Κοινωνική δυσκολία

#### 11A

<b>Πριν</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Νιώσατε ποτέ εκνευρισμό με άλλους ανθρώπους λόγω των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

#### 11B

<b>Μετά</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
<b>Νιώσατε ποτέ εκνευρισμό με άλλους ανθρώπους λόγω των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

#### 12A

<b>Πριν</b> την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:
--

<b>Δυσκολευτήκατε στο χώρο εργασίας ή στις καθημερινές ασχολίες/δραστηριότητές σας λόγω προβλημάτων των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

**12B**

**Μετά** την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:

<b>Δυσκολευτήκατε στο χώρο εργασίας ή στις καθημερινές ασχολίες/δραστηριότητές σας λόγω προβλημάτων των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

**G) Ανικανότητα****13A**

**Πριν** την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:

<b>Είχατε νιώσει ότι η ζωή σας γενικά ήταν λιγότερο ικανοποιητική λόγω προβλημάτων των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

**13B**

**Μετά** την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:

<b>Έχετε νιώσει ότι η ζωή σας γενικά είναι λιγότερο ικανοποιητική λόγω προβλημάτων των δοντιών ή των προσθέσεων;</b>	Ποτέ	Σχεδόν Ποτέ	Κάποιες φορές	Συχνά	Πολύ Συχνά
	0	1	2	3	4

## 14A

Πριν την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
Αισθανθήκατε ποτέ μη λειτουργική λόγω προβλημάτων των δοντιών ή των προσθέσεων;	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4

## 14B

Μετά την τοποθέτηση εμφυτεύματος/εμφυτευμάτων/προσθέσεων:					
Αισθανθήκατε ποτέ μη λειτουργική λόγω προβλημάτων των δοντιών ή των προσθέσεων;	Ποτέ 0	Σχεδόν Ποτέ 1	Κάποιες φορές 2	Συχνά 3	Πολύ Συχνά 4

- Θα συστήνατε τη λύση των εμφυτευμάτων σε κάποιον άλλο;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

- Πώς θα συγκρίνατε το κόστος θεραπείας σε σχέση με το όφελος;
- Θετικό  Αρνητικό  Λογικό

.....  
 .....

- Ο οδοντίατρος σας ενημέρωσε για πιθανά προβλήματα που θα προκύψουν στα εμφυτεύματα λόγω οστεοπόρωσης;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

- Υπήρξαν προβλήματα τα οποία ο οδοντίατρος τα συσχέτισε με την οστεοπόρωση;

ΝΑΙ  ΟΧΙ

- Ο οδοντίατρος σας ενημέρωσε για πιθανά προβλήματα στο στόμα σας λόγω των φαρμάκων για την οστεοπόρωση;

ΝΑΙ  ΟΧΙ