

Osteoporoz ve Periodontal Hastalıklar Arasındaki İlişki Üzerine Derleme

A Review on the Relationship Between Osteoporosis and Periodontal Diseases

Rabia KARAASLAN^{1*}, Nilsun BAĞIŞ¹, Özlem FENTOĞLU²

¹ Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

ÖZET

Periodontitis ve osteoporoz, yaşlanan nüfus için önemli halk sağlığı sorunları oluşturan yaygın inflamasyonla ilişkili durumlardır. Periodontal hastalıklar, ağırlıklı olarak dento-gingival dokulardaki disbiyozis ve inflamatuvar nitelikli bir dizi bozukluktan oluşur. Osteoporoz, artan kırık riski ile birlikte kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nin ve yapısının bozulması ile karakterize, yaşa bağlı bir kemik hastalığıdır. Bu derlemede, osteoporoz ve periodontitis arasındaki ilişki hakkında bir güncelleme sağlamak için son 25 yıldaki literatür değerlendirilip, bunların mekanistik bağlantılarının, ortak risk faktörlerinin ve terapötik etkilerinin tartışılması amaçlanmaktadır. Sistemik ve alveolar kemik kaybı (AKK) arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik çalışmalarda, 1996-2020 yılları arasındaki 10 araştırma, KMY ile AKK arasında ters bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Alveolar kemik kaybının radyografik olarak değerlendirilmesi önemli bir kriter olsa da, klinik ataçman kaybı (KAK); hastanın yaşamı boyunca periodontitis prognozunu yansıtan, teşhisi ve evrelendirilmesi için kritik bir ölçümdür. 1995-2020 yılları arasındaki 23 çalışmadan 17'si KAS ile osteoporoz arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Her iki hastalıkta yaşa bağlı oksidatif stres ve yaşlanma, proinflamatuvar doku mikroçevresini yönlendiren ve kemik yeniden şekillenme sürecinin bozulmasına neden olan altta yatan mekanizmalardır. D vitamini eksikliği ve sigara kullanımı gibi ortak risk faktörleri bu mekanistik ilişkide önemli rol oynamaktadır. Bu faktörlerin ve aralarındaki etkileşimin anlaşılması, disiplinler arası yönetimi ve her iki hastalığa yönelik potansiyel terapötikleri incelemek için iyi kontrollü uzun dönem çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, periodontitis, inflamasyon

Alınış / Received: 02.12.2023 Kabul / Accepted: 17.01.2024 Online Yayınlanma / Published Online: 22.04.2024



ABSTRACT

Periodontitis and osteoporosis are conditions associated with widespread inflammation that pose significant public health problems for the ageing population. Periodontal diseases consist of a series of disorders in the dento-gingival tissues that are predominantly dysbiotic and inflammatory in nature. Osteoporosis is an age-related bone disease characterised by deterioration of bone density and structure with an increased risk of fracture. This review aims to provide an update on the relationship between osteoporosis and periodontitis by evaluating the literature published in the last 25 years, followed by a discussion of their mechanistic links, common risk factors and therapeutic implications. In clinical trials examining the relationship between systemic and alveolar bone loss (ABL), all 10 studies published between 1996 and 2020 revealed an inverse correlation between systemic bone mineral density (BMD) and ABL. Although radiographic assessment of alveolar bone loss is an important criterion, CAL reflects the lifetime experience of periodontitis and is a critical measure for the diagnosis and staging of periodontitis. Of the 23 studies published between 1995 and 2020, 17 showed a significant association between CAL and osteoporosis. In both diseases, age-related oxidative stress and ageing are the underlying mechanisms that drive a pro-inflammatory tissue microenvironment, thus leading to impairment of the bone remodelling process. These mechanistic links are implicated in common risk factors such as vitamin D deficiency and smoking. Understanding these factors and their interaction requires interdisciplinary management and well-controlled longitudinal studies to examine potential therapeutics for both diseases.

Keywords: Osteoporosis, periodontitis, inflammation



1. Giriş

Periodontitis ve osteoporoz, yaşlanan nüfus için önemli halk sağlığı sorunları oluşturan yaygın inflamasyonla ilişkili durumlardır. Periodontal hastalıklar, ağırlıklı olarak dento-gingival dokulardaki disbiyozis ve inflamatuvar nitelikli bir dizi bozukluktan oluşur [1,2]. Periodontal hastalığın en yaygın şekli olan gingivitis, bakteri plağı birikimine karşı geri dönüşümlü bir inflamatuvar yanıttır ve plak uzaklaştırıldığında kendi kendini sınırlar. Periodontitis ise, daha derin periodontal doku ve alveoler kemiğin inflamasyonunu temsil eden, diş eti sulkusunun progresif olarak derinleşmesine ve daha fazla plak ve diş taşı birikimine yol açan bir hastalıktır. İleri evrede periodontitis, alveoler kemiğin geri dönüşümsüz yıkımı ve diş desteğinin kaybı ile ilişkilendirilerek diş mobilitesine ve kaybına neden olur. Periodontal hastalık modeli; disbiyotik subgingival biyofilm, konak immün yanıtı ve genetik etki, yaşlanma, beslenme yetersizlikleri, hormonal denge ve tütün kullanımı gibi çevresel/risk faktörleri arasındaki çok faktörlü etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Periodontal hastalık prevalansı aralığı %20 ile %50 arasında değişen, dünya genelinde en sık görülen 11. Hastalıktır [3]. Osteoporoz, artan kırık riski ile birlikte kemik yoğunluğunun ve yapısının bozulması ile karakterize, yaşa bağlı bir kemik hastalığıdır. Dünya çapında 200 milyondan fazla insanı etkileyen, 50 yaş üstü her 3 kadından 1'inin ve 5 erkekte 1'inin kırık riski taşıdığı en yaygın metabolik kemik hastalığıdır [4,5].

Hem periodontitis hem de osteoporoz, inflamasyon ve yaşlanma ile yakından ilişkili kemik bozukluklarıdır. Çoklu ortak risk faktörleri ve patojenik mekanizmalardaki bağlantılar, osteoporoz gibi sistemik bir iskelet hastalığının periodontitiste AKK'yı arttırdığına dair tutarlı bir varsayım olmuştur. 2000'li yılların başına kadar olan ilk klinik bulgular tartışmalı olsa da, son araştırmalar bu iki hastalık arasındaki ilişki için çok daha objektif kanıtlar sağlamıştır. Bu derlemede, osteoporoz ve periodontitis arasındaki ilişki hakkında bir güncelleme sağlamak için son 25 yılda yayınlanan literatür değerlendirilip, bu ilişkinin mekanistik bağlantıları, ortak risk faktörleri ve terapötik etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Periodontitis ve Osteoporoz Arasındaki Klinik Korelasyon

Periodontitis ve osteoporoz arasındaki bağlantı ilk olarak 1960 yılında kurulmuş ve periodontitis başlangıçta sistemik "pre-senil osteoporozun" [6] lokal bir belirtisi olarak görülmüştür. Kısa süre sonra bakteri plağının bu iki hastalığı birbirinden ayıran birincil etiyolojik faktör olduğu ortaya çıksa da, hipotez temelde iki soruya odaklanan kapsamlı çalışmalara ve meta-analizlere yol açmıştır: (1) osteoporozda kemik kütlelerinin sistemik olarak zayıflamasının lokalize alveolar kemik kaybı eğilimini artırıp artırmadığı; ve (2) osteoporozun ataçman kaybını ve periodontitisin diğer klinik belirtilerini şiddetlendirip şiddetlendirmedeği. Ancak, belirleyici olarak kullanılan farklı klinik ve radyolojik parametrelere bağlı olarak periodontitis ve osteoporoz için bugüne kadar yapılan çalışmalar, bu iki hastalık arasındaki ilişkinin farklı güçlerde olduğunu ortaya koymuştur. Literatürü daha ayrıntılı incelemeden önce, periodontitis ve osteoporoz için geliştirilen sınıflandırma ve tanı kriterlerinin açıklığı kavuşturulması gerekmektedir.

Son kırk yılda, periodontal hastalıkların sınıflandırılması, patojenik faktörler, konak yanıtı ve sistemik hastalıklarla ilişki konusunda ortaya çıkan kanıtlar göz önüne alındığında, birkaç büyük güncellemeden geçmiştir [2,7,8]. En son 2017 çalıştayında, periodontitis üç ana formda yeniden sınıflandırılmıştır: Nekrotizan periodontitis, sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis ve daha önce iki ayrı "kronik" ve "agresif" kategoriyi birleştiren periodontitis [9]. Çeşitli sistemik ve genetik bozukluklar, immün sistemi önemli ölçüde tehlikeye atarak ileri evre periodontitisin erken dönemde ortaya çıkmasına neden olur. Buna karşın, osteoporoz da dahil olmak üzere bazı yaygın sistemik hastalıklar periodontitis patogenezi üzerinde nispeten orta derecede etkiye sahiptir. Periodonsiyum kaybına katkıda bulunabilen bu sistemik hastalıklar risk faktörleri olarak düşünülmelidir. 2017'deki çalıştayın görüşü, osteoporozun radyografik alveolar kemik kaybının daha yüksek prevalansı ve şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, periodontitisin diğer klinik parametreleri ile net bir ilişki yoktur [10].

Genel olarak, periodontitisin teşhisi ve evrelendirilmesi, klinik ataçman kaybının (KAK) incelenmesi ve radyografik kemik kaybının değerlendirilmesinin bir kombinasyonuna dayanmaktadır [8]. 1-2 mm KAK ve kemik kaybının kök uzunluğunun <%15'inden az olması hafif periodontitis (Evre I), 3-4 mm KAK ve %15-%30 alveolar kemik kaybı orta evre periodontitis (Evre II) ve KAK ≥5 mm ve >%30 kemik kaybı şiddetli periodontitis (Evre III ve IV) olarak karakterize edilir [11]. Bu ölçümler, sondalama cep derinliği (SCD), sondalamada kanama (SK), diş kaybı, kemik kaybı paterni, furkasyon tutulumu ve sistemik risk faktörlerinin varlığı gibi parametrelerle birleştirildiğinde, periodontitis vakasını yönetmek için hastalığın karmaşıklık ve ilerleme hızını daha da iyi oranda belirler [8,11].

Öte yandan, osteoporoz tanısı için altın standart, dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) kullanılarak lomber vertebra ve/veya proksimal femur KMY değerlendirilmesidir [12]. Osteoporoz, sağlıklı genç bir yetişkinin ortalama KMY değerinin -2,5 veya daha fazla altında bir KMY skoru (T skoru) olması ile tanımlanır. Osteoporoz için tanı kriterleri iyi belirlenmiş olsa da, düşük KMY'ye sahip hastalar için kırık riskinin değerlendirilmesi birden fazla risk faktörünü dikkate alır. Kırık riskini belirlemek için kantitatif bilgisayar tomografisi (QCT) gibi diğer doğrulanmış KMY ölçüm teknikleri kullanılabilir. Müdahale eşiğini belirlemek için tek başına KMY yerine 10 yıllık kırık olasılığı önerilmektedir [12]. Bununla birlikte, periodontitis ile korelasyon üzerine yapılan klinik çalışmaların çoğunda, osteoporotik hastalarla ilişkili sistemik KMY'yi temsil etmek için gösterge olarak lomber ve/veya femoral DXA kullanılmıştır [13].

Osteoporoz ve Alveolar Kemik Kaybı Arasındaki Korelasyon

Osteoporoz, trabeküler ve kortikal kemiğin genel incelmesini ifade ettiğinden, uzun süredir devam eden hipotez, osteoporotik hastalarda dişleri çevreleyen alveolar kemiğin periodontitis ile ilişkili kemik kaybına daha duyarlı olduğudur. Sistemik ve alveolar kemik kaybı (AKK) arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik çalışmalarda, 1996-2020 yılları arasında yayınlanan 10 çalışmanın tümü, sistemik KMY ile AKK arasında ters bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur [14-23]. Tüm çalışmalarda osteoporozun belirleyicisi olarak lomber vertebra ve/veya femur boynu DXA kullanılmıştır. Bununla birlikte, DXA dişsiz bireylerde alveolar KMY'yi ölçmekle sınırlı olduğundan, AKK'yi değerlendirmek için AKY'nin veya AKK'nin doğrusal değerlendirmesi de dahil olmak üzere intraoral [15,19,21,23,24] veya panoramik radyografiler [16,22], mandibular kortikal genişliği (MKG) değerlendirmek için panoramik radyografiler [14,16,17,22] ve alveolar KMY'nin dijital dansitometri analizi [18,20,23] gibi çeşitli

alternatif teknikler kullanılmıştır. Bu parametreler hem kemik hacmi ve yoğunluğunu hem de kortikal ve trabeküler kemiği kapsadığından, AKK'nin sistemik KMY ile ters orantılı olduğu sonucu özellikle ilgi çekicidir.

Kompakt kortikal kemik ve süngerimsi trabeküler kemik oranı maksilla ve mandibula arasında önemli farklılıklar gösterir. Omurga ve maksillada yaklaşık %10 kortikal kemik bulunurken, mandibula %80'e kadar kortikal kemik ve %20 trabeküler kemik içerir [25]. Mandibulada, kortikal kemik inferior kortekste yoğunlaşır ve 50 yaşından sonra zamanla birlikte genişliği azalmaya başlar. Bu nedenle, MKG, inferior korteksin iyi yakalandığı panoramik radyografiler kullanılarak kortikal kemik değerlendirmesi için bir indeks olarak kullanılır. Çalışmalar, MKG incelmesinin sistemik KMY ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve osteoporoz için potansiyel bir risk göstergesi olduğunu göstermiştir [14,26,27]. Ancak, MKG sistemik kırık riski ile ilişkili değildir [14,27]. Kortikal kemiğin aksine, mandibular trabeküler kemik paterni kırık riski ile daha yakından ilişkilidir, [28,29] ve osteoporoz için kadınlarda değerli bir belirteç görevi görür [27,29,30]. Çoğu kadında ileri yaşla birlikte mandibuler trabeküler patern daha aralıklı ve daha az bağlantılı hale gelirken, çoğu erkekte trabeküler patern korunur [28,31]. Trabeküler paterni doğrudan ölçmenin zorluğu göz önüne alındığında, çoğu çalışma, alveoler KMY'nin dansitometri yoluyla değerlendirilmesine veya periodontal kemik kaybının büyük oranda yoğunlaştığı alveolar kret yüksekliğinin (AKY) ölçülmesine başvurmuştur. Tutarlı bir şekilde, hem AKY hem de alveoler KMY sistemik KMY ile korelasyon göstermektedir. Özellikle ağırlıklı olarak trabeküler maksiller kemikte, alveolar KMY lomber ve kalça KMY ile de ilişkilidir [32]. Birlikte ele alındığında, osteoporozun postmenopozal kadınlarda AKK'ya daha yakınlıkla ilişkili olduğunu destekleyen güçlü kanıtlar vardır [13].

Bir uyarı olarak, 1992 tarihli tek bir çalışmada 46-55 yaş arası kadınlarda alveoler kemik yüksekliği ile sistemik KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır [33]. Çalışma yüksek oranda dişsiz denek içerdiğinden, sonuçların deneklerdeki etkilenen diş sayısı ile karıştırılmış olması mümkündür. Ayrıca çalışmadaki perimenopozal kadınların göreceli olarak genç yaşta olması, postmenopozal osteoporozun katkısının olmamasını açıklayabilir. Çalışmaların çoğu kesitsel olmakla birlikte, östrojen replasman tedavisinin etkisini inceleyen 5 yıllık longitudinal bir çalışma, omurga ve el bileği KMY'si ile bağlantılı olarak mandibuler kemik kütlesinde de önemli iyileşme olduğunu göstermiştir [34]. Aksine, sistemik KMY değerlendirilmeksizin erkeklerin ve yaş, cinsiyet ve eksik diş sayısı dağılımı açısından erkeklere oranla farklılık göstermeyen kadınların (menopozdan bağımsız olarak) dahil edildiği bir kesitsel çalışmada, dişli hastalar dişsiz hastalara oranla daha düşük mandibular KMY değerleri göstermişlerdir [35]. Tüm kırıkların %70'i osteoporotik kadınlarda meydana geldiğinden [4] ve osteoporozun ağırlıklı olarak menopoz sonrası östrojen eksikliği ile ilişkili olduğuna dair geleneksel görüş nedeniyle, çoğu çalışmanın menopoz sonrası kadınlara odaklanması şaşırtıcı değildir. Bu eğilimi destekleyen sınırlı bulgulara rağmen [14] AKK'nin cinsiyete özgü farklı paterni göz önüne alındığında, osteoporozun erkeklerde AKK ile ilişkili olup olmadığını doğrulamak için daha fazla analiz yapılması gerekmektedir.

Tablo 1: Alveolar kemik kaybı ve sistemik KMY arasındaki korelasyona ilişkin literatür özeti

Çalışma	Yıl	Örneklem büyüklüğü	Ağız içi kemik kaybı belirleyicisi	Osteoporoz belirleyicisi	Yaş (yıl)	Hasta popülasyonu	Korelasyon: AKK ve sistemik KMY
Okabe ve Diğerleri	2008	659	MKG (pano)	DXA topuk	80	262 erkek ve 397 kadın	Evet
Brennan ve Diğerleri	2008	1256	AKY (ağız içi)	DXA önkol, kalça, omurga	66.6 ± 7.0	Menopoz sonrası kadınlar	Evet (70 yaş altı kadınlar arasında)
Ishii ve Diğerleri	2007	54	MKG, AKK (pano)	DXA femur	56.8 ± 7.7	Menopoz sonrası kadınlar	Evet (MKG); güçlü değil (AKK)
Taguchi ve Diğerleri	2007	450	MKG (pano)	DXA omurga	57.2 ± 8.1	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Takaishi ve Diğerleri	2005	40	alveolar KMY (ağız içi)	DXA omurga, ultrason	59.4 ± 5.6	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Hilderbolt ve Diğerleri	2002	49	AKY (ağız içi)	DXA omurga, femur	60 ± 5.5	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Jonasson ve Diğerleri	2001	80	alveolar KMY (ağız içi)	DXA ön kol	47 ± 27	Karışık	Evet
Tezal ve Diğerleri	2000	70	AKK (ağız içi)	DXA omurga ve femur	62.1 ± 7.1	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Taguchi ve Diğerleri	1999	90	MKG, AKK (pano)	QCT omurga	54.1 ± 7.4	Karışık	Evet (MKG); hayır(AKK)
Payne ve Diğerleri	1999	38	AKY, alveolar KMY (ağız içi)	DXA omurga	53.9 ± 0.4	Menopoz sonrası kadınlar	Evet (AKY ve alveolar KMY)

MKG: Mandibuler kortikal genişlik, AKY: Alveoler kret yüksekliği, AKK: Alveoler kemik kaybı, KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Osteoporoz ve Periodontal Ataçman Kaybı Arasındaki Korelasyon

AKK'nın radyografik olarak değerlendirilmesi önemli bir kriter olsa da, KAK periodontitis prognozunun belirlenmesi ve periodontitisin teşhisi ve evrelendirilmesi için kritik bir ölçümdür [8]. 1995-2020 yılları arasındaki 23 çalışmadan 17'si KAK ile osteoporoz arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [15,21,22,36-57]. Bunlar arasında örneklem büyüklüğü 30 [49] ile 2990 [39] arasında değişen 18 kesitsel ve 5 longitudinal çalışma yer almaktadır. Çalışmaların çoğu 41 ila 80 yaşları arasındaki postmenopozal kadınlara odaklanmıştır. Sistemik KMY'yi temsil etmek için lomber ve/veya femoral DXA kullanılmıştır. Ancak periodontitisin belirleyicisi olan KAK ölçümlerine, SCD ve SK gibi diğer parametrelerin dahil edilmesiyle, klinik sonuçlar oldukça değişkendir. Standart bir KAK kriterinin olmaması, bu çalışmaların sonuçlarındaki değişkenliğe katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, 2010'dan bu yana yapılan daha yeni çalışmalar, klinik sınıflandırma kriterlerine uygun olarak, şiddetli periodontitis için belirleyici olarak KAK >5 mm'yi kullanmışlardır. Çok daha katı bir kriter olan KAK >7 mm olarak belirleyen tek bir çalışma hariç [45] diğer çalışmalarda KAK ve sistemik KMY arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, 2010 ve 2017 yıllarında yapılan 2 sistematik incelemede de benzer sonuçlara ulaşılmıştır [58,59]. Penoni ve arkadaşları, ön yargıları ve kanıtların niteliklerini göz önünde bulundurarak, objektif bulgulara sahip 11 çalışmadan 10'unun

KAK ile sistemik KMY arasında pozitif korelasyon gösterdiğini öne sürmüştür.[58] Özellikle, 11 çalışmanın tamamından elde edilen veriler değerlendirildiğinde; normal KMY grubu ile karşılaştırıldığında, düşük KMY grubunda %3,04 daha fazla KAK >4 mm ve %5,07 KAK >6 mm olan bölgeler olduğu görülmüştür. Bölgelerin %30'u sınır olarak alındığında, bu fark lokalize periodontitisten generalize periodontitise geçişte önemli bir klinik etki yaratabilir [58]. Periodontitisli olguların mandibular KMY değerleri periodontal olarak sağlıklı olgulara göre anlamlı olarak daha düşük iken, mandibular KMY değerleri ile klinik periodontal yıkım parametreleri arasında anlamlı negatif korelasyon bildirilmiştir [60].

Şiddetli periodontitiste KAK, alveoler kemik desteğinin yıkımı ve diş kaybıyla sonuçlanır. Diş kaybı ve sistemik KMY arasındaki korelasyonu değerlendiren 16 çalışmadan 11'i pozitif bir ilişki gösterirken, [22,41,42,44,47,50,51,61-64] 5 çalışma çelişkili sonuçlar bildirmiştir.[40,46,55,56,65] Korelasyon eksikliği nispeten küçük örneklem büyüklüğü ve daha önceki çalışmalarda yaş gibi karıştırıcı faktörlerin dahil edilmesi gibi faktörlere bağlı olabilir [40,46,55]. Yaş ve sigara gibi karıştırıcı faktörler düzeltildiğinde, büyük gruplu çok merkezli bir çalışma, diş kaybı ile sistemik KMY arasında sınırdaki bir ilişki olduğunu göstermiştir [61]. Periodontitisin ötesinde diş kaybının aynı zamanda birden fazla hastalıkla ilişkili klinik bir son nokta olduğu da unutulmamalıdır. Osteoporozun katkısı, diş bakımına erişim ve ağız hijyeni alışkanlıkları gibi diğer klinik ve sosyoekonomik faktörlere kıyasla daha az önemli olabilir.

Bir bağlantıyı desteklemek için yeterli kanıt olmadığını düşünen 2017 dünya çalıştayının raporundan bu yana,[10] osteoporoz ile KAK veya periodontitisin diğer klinik parametreleri arasındaki ilişkiyi destekleyen kayda değer sayıda çalışma ve sistematik inceleme yapılmıştır. Her iki hastalıkla ilişkili çok sayıda risk faktörü göz önünde bulundurulduğunda, ilişkinin daha fazla doğrulanması için veri analizinde karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesi ve gelecekte iyi kontrollü longitudinal çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Tablo 2: Periodontal ataçman kaybı ve sistemik KMY arasındaki korelasyona ilişkin literatür özeti

Çalışma	Yıl	Örneklem büyüklüğü	Periodontitis belirleyicisi	Osteoporoz belirleyicisi	Yaş (yıl)	Hasta popülasyonu	CAL ve KMY arasındaki korelasyon
Mashalkar ve Diğerleri	2018	94	%30 bölgede KAK > 5 mm	DXA omurga	45-60	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Passos-Soares ve Diğerleri	2017	492	SD > 5 mm ve KAK > 6 mm	Hiçbiri	66.6 ± 7.4	Menopoz sonrası kadınlar	Evet (KAK ile osteoporoz tedavisi)
Penoni ve Diğerleri	2016	134	SD > 5 mm ve KAK > 6 mm	DXA femur, omurga	69.8 ± 3.9	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Juluri ve Diğerleri	2015	100	KAK, SD	DXA omurga	60.2 ± 2.1	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Singh ve Diğerleri	2014	78	SD, KAK, diş kaybı	DXA femur, omurga	46-54	Menopoz sonrası kadınlar	Evet (KAK ve SD), Hayır (diş kaybı)
Tak ve Diğerleri	2014	2990	KAK, diş kaybı	DXA femur, omurga	64 ± 8	Menopoz sonrası kadınlar	Evet (sadece omurga KMY)
Gondim ve Diğerleri	2013	148	diş kaybı, KAK	DXA femur, omurga	58.9 ± 4.3	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Passos ve Diğerleri	2013	521	SD>5mm ile KAK>6mm	DXA femur, omurga	60.6 ± 7.3	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Iwasaki ve Diğerleri	2013	397	KAK, diş kaybı, SK	DXA femur, omurga	68.2	Menopoz sonrası kadınlar	Evet

Marjanovic ve Diğerleri	2013	380	SD > 5,5mm veya KAK > 7mm	DXA femur, omurga	58 ± 4.7	Menopoz sonrası kadınlar	Hayır
Moeintaghavi ve Diğerleri	2013	60	SD, KAK, diş kaybı	DXA femur, omurga	50.8-56	Menopoz sonrası kadınlar	Hayır
Grocholewic ve Diğerleri	2012	37	KAK, diş kaybı	DXA femur, omurga ve önkol	59.4 ± 5.6	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Al Habashneh ve Diğerleri	2010	400	SD > 5 mm ve KAK > 6 mm	DXA femur, omurga	62.5 ± 6.4	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Nicopoulou ve Diğerleri	2009	665	diş kaybı	DXA omurga, femur	45-70	Karışık	Evet
Brennan ve Diğerleri	2007	1329	KAK	DXA omurga, femur, önkol	66.6 ± 7.0	Menopoz sonrası kadınlar	Evet (subgingival diş taşı olmadan)
Gomes-Filho ve Diğerleri	2007	139	SD > 4 mm ve KAK > 3 mm	DXA femur, omurga	58.8 ± 6.4	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Taguchi ve Diğerleri	2004	1298	diş kaybı	DXA femur, omurga	70.8 ± 9	Karışık	Evet (sadece femur KMY)
Mohammad ve Diğerleri	2003	30	diş kaybı; KAK	DXA calcaneus	63.4 ± 8.6	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
Pilgram ve Diğerleri	2002	135	SD, KAK	DXA femur, omurga	41-70	Menopoz sonrası kadınlar	Hayır (zayıf)
Lundstrom ve Diğerleri	2001	36	SK; SD; dişeti çekilmesi;	DXA femur	70	Karışık	Hayır
Tezal ve Diğerleri	2000	70	KAK, SD, SK	DXA femur, omurga	62.1 ± 7.1	Menopoz sonrası kadınlar	Hayır
Weyant ve Diğerleri	1999	293	KAK, SD, SK	DXA femur ve omurga;	75.5 ± 4.4	Karışık	Hayır
Taguchi ve Diğerleri	1999	90	diş kaybı	CT omurga	54.1 ± 7.4	62 postmenopoz al	Evet (sadece posterior dişler)
Mohammad ve Diğerleri	1997	44	diş kaybı; KAK; SD	DXA omurga	65.2 ± 1.6	Menopoz sonrası kadınlar	Evet (KAK) Hayır (SD ve diş kaybı)
Hildebolt ve Diğerleri	1997	135	diş kaybı; KAK; SD	DXA femur, omurga	59 ± 6.2	Karışık	Hayır
Mohammad ve Diğerleri	1996	42	KAK; dişeti çekilmesi	DXA omurga	68 ± 6.8	Menopoz sonrası kadınlar	Evet (dişeti çekilmesi)
Krall ve Diğerleri	1996	189	diş kaybı	DXA femur, omurga	60 ± 6	Menopoz sonrası kadınlar	Evet
May ve Diğerleri	1995	874	diş kaybı	DXA femur, omurga	65-76	karışık	Erkeklerde evet, kadınlarda hayır

SK: Sondalamada kanama, KAK: klinik ataçman kaybı, DXA: çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi, SD: Sondalama derinliği

İnflamasyon ve Kemik Homeostazi

Periodontitisin patogenezi ve ilerlemesi disbiyotik biyofilm ile konak etkileşimine bağlı olsa da [66] bunu takip eden inflamasyon ve bozulmuş kemik homeostazi, hem osteoporoz hem de periodontitiste kritik rol oynamaktadır.

Sağlıklı iskelet, fizyolojik gelişimin bir parçası olarak ve mekanik yüklemeye gibi faktörlere yanıt olarak yeni kemiğin eskisinin yerini almasını sağlayan sürekli bir yeniden şekillenme sürecinden geçer.

Normal kemik döngüsü, osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu ile osteoblastlar tarafından kemik oluşumu arasındaki dengeye dayanır ve bu da stabil bir kemik kütlesi ve mineral homeostazının korunması için gereklidir [67].

İnflamasyon, doğal ve adaptif bağışıklıktaki çeşitli bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile karakterize edilir ve bu da hücresel ortamda immün sitokin üretiminin artmasına neden olur. İnflamatuvar yanıtlar sırasında aktive olan sitokinlerin osteoblast ve osteoklastların farklılaşması ve aktivitesi üzerinde önemli etkileri vardır. Bu nedenle, inflamasyonla ilişkili osteoporoz ve periodontitisin aracılığı olarak kabul edilirler.

Periodontitiste, diş yüzeyindeki kalıcı mikrobiyal biyofilm, polimorfonükleer lökositlerin damarlardan infeksiyon bölgesine toplanmasına neden olur. Patojenlere karşı ilk savunma hattı olarak, nötrofillerin gelişi; bakteriyel ürünler, immün sitokinler, kemokinler ve lipid medyatörler dahil olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenir.[68,69] Bakteri ve bakteriyel ürünlerin toll benzeri reseptör (TBR)'ler tarafından tespit edilmesi, doğal bağışıklık sistemini aktive eder [70]. Doğal ve adaptif konakçı yanıtı arasındaki çapraz etkileşim, lenfosit aktivasyonunu ve nükleer faktör-kappa B (NF-κB), aktivatör protein 1 (AP-1) ve p38 yolları dahil olmak üzere lokal inflamatuvar sinyal kaskadını stimüle eder [68]. Lokal AKK'ya kısmen bakteriler tarafından aktive edilen T lenfositlerin osteoklastogenezi teşvik etmek için NF-κB ligand sinyalinin reseptör aktivatörü (RANKL)'nü uyarmasının aracılık ettiği görülmektedir [71,72]. Buna ek olarak osteoklastlar için, artmış inflamasyon osteoblast hücrelerini de inhibe ederek kemik yeniden şekillenmesindeki dengeyi daha da bozabilir ve net bir kemik kaybıyla sonuçlanabilir [72].

Kemiğin yeniden şekillenmesinin bozulması, osteoporoz da dahil olmak üzere sistemik inflamatuvar kemik bozukluklarını da tetikler. Artan sitokin salgıları ile inflamasyon, özellikle de NF-κB sinyalinin aktivasyonu, osteoklastları teşvik eder ve aynı zamanda osteoblastları baskılar [73]. NF-κB sinyalinin genetik veya kimyasal olarak baskılanmasının osteoporoz ve artritte kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir [74]. Örneğin, tümör nekrozis faktör (TNF) blokerleri romatoid artritte lokal ve sistemik kemik kaybının ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlatmak için etkili bir yaklaşım olmuştur [75,76]. Giderek artan kanıtlar, inflamatuvar yanıtların modüle edilmesinin kemik yeniden şekillenmesindeki denge üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ve etkili bir terapötik yaklaşımı temsil edebileceğini göstermektedir.

NF-κB sinyali, çoğu inflamatuvar yanıt sırasında aktive edilen önemli bir sinyal yoludur [77-79]. NF-κB, hepsi osteoimmünoloji ve yaşlanmada kritik roller oynayan beş proteinden (c-Rel, RelA/p65, RelB, NF-κB1/p50 ve NF-κB2/p52) oluşan bir aileyi temsil eder [77]. NF-κB proteinleri homo- veya heterodimerler halinde bulunur ve sitoplazmada κB inhibitör (IκB)'leri ile bir kompleks oluşturur. Çeşitli inflamatuvar sitokinlerin uyarması üzerine, IκB kinaz (IKK) aktivasyonu fosforile olur ve çeşitli hedef genlerin transkripsiyonunu aktive etmek için çekirdeğe transloke olan NF-κB'yi serbest bırakmak için IκB'leri degrade eder. Osteoporoz bağlamında, olgun osteoblastlarda IκB dominant-negatif bir geni aşırı eksprese eden fareler, östrojen eksikliğine bağlı osteoporozun bir fare modeli olan overektomi (OVX) takiben gelişmiş osteoblast oluşumu ve baskılanmış osteoklast aktivasyonu göstermiştir [73]. Periodontal dokuda, osteoblast soy hücrelerinde NF-κB sinyalizasyonunun inhibisyonu osteoklastik kemik rezorpsiyonunu doğrudan bozmuş ve kemik oluşumunu teşvik etmiştir [72].

NF-κB sinyal yollarının bileşenlerine ek olarak, TNF-α, interlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin manipülasyonu da sistemik ve periodontal kemik kaybını etkiler. İnsanlarda, IL-1β seviyesi periodontal ataçman kaybı bölgelerinde dişeti oluğu sıvısı (DOS)'nda önemli ölçüde yükselir [80]. Farelerde IL-1'in kimyasal veya genetik inhibisyonu, patojenik bakteri yükünün önemli ölçüde baskılanmasıyla sonuçlanmıştır [81,82]. Tersine, IL-1α'yı aşırı eksprese eden transgenik farelerde periodontitise paralel olarak ataçman kaybı ve alveoler kemik yıkımı gelişmiştir.[83] Bakteriyel patojenlere karşı konak yanıtının azalmasına rağmen, p55 nakavt farelerde periodontal inflamasyon ve

AKK azalmıştır. Bu da periodontitisin ilerlemesinde tek başına patojen yükünden ziyade sitokin amplifikasyonunun ve NF- κ B sinyalinin kritik rolünü düşündürmektedir. TNF- α ve IL-1, NF- κ B sinyal yolunu aktive ettiğinden, artan sitokin üretimi, osteoklastogenez ve ardından periodontal kemik rezorpsiyonu için gerekli olan RANKL sinyalini etkili bir şekilde indükler [84]. Serum IL-1 seviyesi osteoporotik kadınlarda menopozdan sonraki 15 yıl gibi uzun bir süre boyunca menopoz öncesine göre çok daha yüksek, Üstelik, sistemik KMY ile ters korelasyon gösteriyordu [85]. Yakın zamanda yapılan üç geniş kohortlu epidemiyolojik çalışma, osteoporotik kırık riskinde 1,5 ila 3 kat artışın daha yüksek inflamatuvar belirteç seviyesiyle (TNF ve IL-6 reseptörleri) ilişkili olduğu bu immünolojik bağlantıyı doğrulamıştır [86]. TNF- α eksikliği olan fareler OVX kaynaklı kemik kaybına dirençlidir. Sıçanlardaki OVX modellerinde, osteoporotik kemik kaybını tamamen ortadan kaldırmak için IL-1 ve TNF- α 'nın eş zamanlı olarak uygulanması gerektiği rapor edilmiştir [87]. Bu da immün sitokinler arasındaki sinerjik koordinasyonun önemini göstermektedir. İnsan ve hayvan modellerinden elde edilen bu kanıtlar, NF- κ B ile ilişkili sitokinlerin periodontitis ve osteoporozda merkezi bir rol oynadığını desteklemektedir.

İnflamatuvar sitokinlerin yanı sıra kompleman sistemi, birinci basamak konak savunmasından ve adaptif immün yanıtın daha da artmasından sorumlu olan doğal bağışıklığın kritik bir bileşenini temsil eder. 50'den fazla proteinden oluşan bu ağ mikrobiyal infeksiyonlara veya doku hasarına verilen yanıtı aracılık eder [88]. Böylece bu sistem, IL-6, TNF- α ve IL-1 β 'nin plazma seviyelerini yükseltmek için NF- κ B ve AP-1 yollarının aktivasyonu yoluyla konakçı bağışıklık yanıtını güçlendirir ve modüle eder [89]. Kompleman sistemini aktive eden üç farklı yol (klasik, lektin ve alternatif), sistemin merkezi bir bileşeni olan C3 proteininde birleşir [90]. Klinik ve hayvan çalışmalarından elde edilen çok sayıda kanıt, periodontitisin ilerlemesinde C3 ve kompleman sisteminin rolünü güçlü bir şekilde desteklemiştir. DOS'taki aktive edilmiş kompleman fragmanlarının miktarı periodontitis hastalarında sağlıklı örneklerle kıyasla artmıştır, [91,92] Ayrıca periodontal tedaviden sonra C3 aktivasyonu azalmaktadır [93]. C3 eksikliği olan fareler, bakteriyel inokülasyon, ligatür ve yaşlanma ile indüklenen üç farklı periodontal kemik kaybı modelinde önemli ölçüde daha az kemik kaybı ve inflamasyon göstermiştir [94]. Benzer şekilde, insan olmayan primatlarda C3 inhibisyonu da periodontitis gelişimine karşı koruma sağlar ve C3 inhibitörü ile tedavi edilen primatların DOS'unda NF κ B ile ilişkili inflamatuvar sitokinlerin miktarı önemli ölçüde azalmıştır [94]. Öte yandan, vahşi genotip kontrollerine kıyasla C3 eksikliği olan fareler, OVX sonrasında önemli ölçüde daha düşük trabeküler kayıp ve daha az kortikal erozyon göstermiştir. Bu bulgu, osteoporotik kemik kaybında da C3 aktivasyonunun gerekli olduğunu düşündürmektedir [95]. Bütün bu çalışmalar, NF- κ B sinyal aktivasyonu ile ilişkili kompleman sisteminin sistemik ve periodontal kemik kaybının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Mekanistik olarak NF- κ B sinyali, osteoklastlar ve osteoblastlar üzerinde eşzamanlı ancak zıt etkiler yoluyla kemik yeniden şekillenmesine aracılık eder. Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu hem sistemik hormonlar hem de kemik mikroçevresine lokal olarak salgılanan sitokinler tarafından düzenlenir. Kemik oluşumu ve rezorpsiyonu birbirine bağlı olduğundan, osteoklastlar, osteoblastlar, kemik iliği stromal hücreleri, osteositler ve kemik iliğindeki lenfositler yeniden şekillenmede önemlidir. Osteoklastlar için gerekli olan iki anahtar transkripsiyon faktörü c-fos ve ilişkili T-hücrelerinin nükleer faktörü c1'dir (NFATc1). C-fos eksikliği olan farelerde makrofajlar gelişir ancak osteoklastlar oluşamaz [96]. NFATc1'in aktivasyonu, tartrat dirençli asit fosfataz (TRAP), matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve katepsin K'yı kodlayan genler de dahil olmak üzere çeşitli temel osteoklastik belirteçlerin transkripsiyonu için gereklidir [97,98]. Hematopoietik kök hücrelerden osteoklast farklılaşmasının ilk adımı, monosit ve makrofajlar farklılaşması için önemli bir faktör olan makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-KSF) gerektirir. Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazların ve anti-apoptotik serin/treonin kinazın (AKT) aktivasyonu yoluyla, M-KSF daha sonra osteoklast progenitör hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını indükler [99]. Osteoklast farklılaşmasının bir sonraki adımı RANKL sinyalini gerektirir. RANKL, TNF- α süper ailesinin bir üyesidir ve öncelikle osteoblastlar, kemik iliği stromal hücreleri ve lenfositler tarafından eksprese edilir.

Paratiroid hormon (PTH), kemik, böbrek ve bağırsaklar üzerindeki etkisiyle kalsiyum metabolizmasını düzenler. Vücut kalsiyumunun ana rezervuarı olan kemik, paratiroid hormonunun kontrolü altındadır. Kemik kitle ve kuvvetinin artırılmasında, kırık riskinin azalmasında etkili hormondur. PTH, osteoblast ve osteoklastlar üzerindeki etkisiyle kemikten kalsiyum emilimini sağlar. Osteoblast sayısının, osteoklast sayısına oranı arttığında PTH 'un kemik yapısı üzerine etkisi ortaya çıkar. Preosteoblastik öncül hücreler sahip oldukları PTH reseptörleri sayesinde, hormon indüklemesi ile osteoblastlara farklılaşırlar ve kemik yapımı aktive olur. Bu durumda, PTH'un asıl etkisi, kemik rezorpsiyonu ile

plazma kalsiyum düzeylerini yükseltmektedir. Hormon etkisi ile osteoklastik aktivite gerçekleştiğinde kalsiyum serbest hale geçer. Böylelikle PTH, kalsiyum ve fosfatın dolaşıma salınımını destekler ve kemik kütlelerinin yeniden şekillenmesini sağlar. RANKL sinyali ve kemik kalsiyum dengesi başta PTH olmak üzere, IL- 11, prostaglandinler ve 1,25-(OH)2D3 dahil olmak üzere sistemik hormonlar tarafından modüle edilebilir [100,101]. İlginç bir şekilde, osteoklastlar, sitokinlerin otokrin salgılanması yoluyla kendi oluşumlarını da düzenleyebilir. Örneğin, osteoklastlar tarafından salgılanan IL- 6, RANKL sinyalinden bağımsız olarak osteoklast oluşumunu teşvik etmek için çevredeki progenitörler üzerinde etkili olur [102].

Öte yandan, romatoid artrit ve osteoporoz gibi durumlarda görülen kemik kaybında, osteoblastların sayısı ve aktivitesi, hızlanan osteoklast etkisini telafi edemeyecek kadar düşüktür. İnflamatuvar yanıt, çeşitli yollarla osteoblast farklılaşmasını ciddi şekilde bozabilir. Örneğin, TNF- α osteoblast farklılaşması için bir ana düzenleyici olan RUNX2 ekspresyonunu inhibe eder [103] ve E3 ubiquitin ligazları Smurf1/2'yi up regüle ederek RUNX2 degradasyonunu teşvik eder [104]. Tersine, IKKY gibi NF- κ B yolağı bileşenlerinin inhibisyonu AP-1 aktivasyonunun artmasına ve osteoblastogenezin gelişmesine yol açmıştır [73]. NF- κ B ile indüklenen Smurf1/2 upregülasyonu mezenkimal kök hücrelerde β -katenin degradasyonunu teşvik ederken, [105] antagonistler DKK1 [106] ve Sclerostin [107] TNF tarafından indüklenerek kanonik WNT sinyalinin osteoblastojenik etkilerini ortadan kaldırır.

Bu nedenle, kronik inflamasyon hem lokal hem de sistemik kemik kaybı için önemli ancak sıklıkla ihmal edilen bir risk faktörüdür.[97,108] Sistemik osteoporoz ve artmış kırık oranları, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, psoriatik artrit gibi çeşitli romatolojik hastalıkların yanı sıra inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, kistik fibrozis ve periodontitis ile ilişkili bulunmuştur [108]. İnflamatuvar durumların birlikte görülmesine ek olarak, yaşlanma, menopoz, hamilelik ve steroid uygulamasında inflamasyon ve osteoporoz arasında zamansal bir bağlantı vardır [109]. Destekleyici kanıtlar artrit ve kolit hayvan modellerinde de gözlemlenmiştir [75,110]. Özetle, NF- κ B sinyalizasyonunun aktivasyonu yoluyla inflamasyon, kemik yeniden şekillenme sürecini bozar. Ortak risk faktörleri de dikkate alındığında, sistemik inflamasyonun lokalize alveolar kemik mikroçevresindeki immün yanıtı artırabileceği ve böylece periodontitis ve osteoporoz arasındaki ilişkinin temelini oluşturan mekanistik bağlantıya önemli oranda katkı sağlayabileceği görülmektedir.

Osteoporoz ve Periodontitiste Yaşlanma

İleri yaş, osteoporoz için iyi bilinen bir risk faktörüdür [12]. Klasik östrojen merkezli osteoporoz modeli, menopoz sonrası kadınlarda yüksek oranda osteoporotik kırık ve kemik kaybı görülmesi nedeniyle östrojen eksikliğinin baskın bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte, hem erkeklerde hem de kadınlarda trabeküler kemik kaybı, yeterli seks steroidlerinin varlığında bile en yüksek kemik kütlelerine ulaştıktan sonra meydana gelmiştir. Bu da yaşla ilgili içsel mekanizmaların devreye girdiğini göstermektedir [67,111]. Kronik inflamasyon yaşlanmanın ayırt edici bir özelliğidir [112]. Yaşla birlikte, kemik iliği mikroçevresi IL-6 ve IL-1 gibi immün sitokinlerin birikimiyle giderek daha proinflamatuvar hale gelir [113]. İmmün sitokinlerin ve oksidatif stresin artan üretimi, kemik metabolizmasının osteoimmünolojik etkilere daha duyarlı olmasını gerektirir. İnflamatuvar mikro çevre, kemik metabolizmasını ve yaşa bağlı kemik kaybını doğrudan etkilemek için kemik hücreleri ve bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşimlere aracılık edebilir. Çalışmalar, yaşlanmanın hızlandığı progeroid farelerde NF- κ B sinyalinin aktive olduğunu [114] ve NF- κ B aktivasyonunun baskılanmasının fizyolojik iskelet yaşlanmasını ve yaşlanmanın hızlanmasıyla ilişkili semptomların gelişimini hafifletebileceğini göstermiştir [114,115].

Kesitsel çalışmalar 45 yaşına kadar yaş ve kemik kaybı arasında korelasyon tespit ederlerken, alveolar kemik kütleleri 50 yaşından sonra sabit kalmıştır [116,117]. Bu durum, periodontitis prevalansı ve şiddetindeki artışın yaşlanmanın zorunlu bir sonucu olmadığını göstermektedir. Daha ziyade, yaşlanmayla ilişkili olarak değişen hastalık duyarlılığı ve konak yanıtının karmaşık bir faktör olarak ortaya çıkması muhtemeldir. Son kanıtlar, yaşlanmanın patojenik mikrobiyal kolonizasyonu teşvik ederken, periodontal inflamasyonu ve kemik kaybını şiddetlendirmek için pro-enflamatuvar bir mikro çevreyi uyandırdığını göstermektedir [118-120]. İnsan çalışmaları, yaşlı bireylerin deneysel bir gingivitis modelinde sadece daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı sahip olmadığını, aynı zamanda yaşlı bireylerin dişeti lezyonlarının polimorfonükleer nötrofillere kıyasla daha fazla B-hücresi bileşimi içerdiğini ortaya koymuştur [121]. İnsan dışı primatlarda yapılan bir çalışmada, sistemik inflamatuvar aracılardan seviyeleri yaşlı hayvanlarda önemli ölçüde yükselmiş ve bu durum dişeti inflamasyonu ve periodontal doku yıkımı ile ilişkilendirilmiştir [122]. Temel mekanizmalar belirsizliğini korurken, ortaya

çıkan kanıtlar oksidatif stres birikimi ve hücrel yaşlanmanın osteoporoz ve periodontitisin alevlenmesine neden olan iki ortak, yaşa bağlı mekanizma olduğunu göstermektedir.

Ortak Mekanistik Bağlantılar Olarak Oksidatif Stres ve Yaşlanma

İskelet dokusu mikroçevresindeki oksidatif stres, hücre içi reaktif oksijen türleri (ROT)'nin aşırı birikiminin yanı sıra, antioksidan savunma için enzimlerin tükenmesinin bir sonucu olarak yaşlanma sırasında artar [123]. ROT üretimi çoğunlukla aerobik metabolizma, yağ asidi oksidasyonu sırasında ve immün sitokinler de dahil olmak üzere çevresel uyarılara yanıt olarak mitokondri bakımından zengin dokularda gerçekleşir [124]. Yaşla birlikte, mitokondriyal disfonksiyon, DNA hasarı ve proinflamatuvar sitokinler artan ROT üretimi ile ilişkilidir. NF- κ B sinyalizasyonu yoluyla artan oksidatif stres, osteoblastogenezin azalmasıyla birlikte artmış osteoklastogenez ve artmış osteoblast apoptozunu tetikler.

İn vivo kanıtların artması, yaşa bağlı oksidatif stresin osteoporotik kemik kaybına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Fare iskeletinde, kemik kütlesi ve gücünün yaşa bağlı olarak azalması, kemik iliğinde artan ROT seviyeleri ve azalan antioksidan glutatyon redüktaz aktivitesi ile bağlantılıdır [125]. ROT üretiminde gerekli olan NADPH oksidaz 4'ün (Nox4) kesilmesi, osteoblastlar üzerinde önemli bir etki olmaksızın, osteoklastogenezin ve OVX kaynaklı kemik kaybının azalmasına yol açmıştır [126]. Glutatyon gibi antioksidanlardan yoksun fareler OVX kaynaklı kemik kaybını şiddetlendirmiştir [127]. Antioksidan foxhead box O (FoxO) ailesi proteinlerinden yoksun fareler, osteoklastogenez ve osteoblast apoptozunu şiddetlendiren ve osteoporotik bir fenotipe katkıda bulunan artan oksidatif stres göstermiştir.[128,129] İnsanlarda, yüksek oksidatif stres belirteçlerinin menopoz sonrası kadınlarda düşük KMY ile ilişkili olduğu bulunmuştur [130].

Bakteriyel patojenlere karşı ilk periodontal yanıt sırasında, birincil ROT üreticileri olan PMNL'lerin respiratuvar patlaması, yüksek ROT seviyesine katkıda bulunur [131]. Bununla birlikte, kalıcı ve aşırı ROT üretimi, immün sitokinlerin yükselmesine yol açarak periodontitiste kemik yeniden şekillenmesinin bozulmasıyla sonuçlanan sinyal kaskadlarını tetikler. Dolayısıyla, azalmış konak antioksidan savunması ile birlikte aşırı serbest radikaller periodontitisin patogenezinde ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynamaktadır.

Bu dengesizlik, periodontal kemik kaybı için belirlenmiş bir diğer risk faktörü olan diabetes mellitus için de geçerlidir. Periodontitis tip 2 diyabetin en yaygın son dönem komplikasyonları arasında altıncı sırada yer almaktadır [132]. Genel olarak yaşlanma ile birlikte üretilen ileri glikasyon sonu (İGS) ürünleri, kronik hipergliseminin en yaygın ürünüdür. İGS ürünleri aşırı ROT üretimini teşvik eder ve proinflamatuvar bir durum oluşturur. Serbest radikallerin aşırı üretimi ile karakterize edilen bir ortamda, çeşitli moleküller oksidatif hasarı önlemek amacıyla enzimatik antioksidanlar salgılar. Tip 2 diyabetli ve periodontitisli hastalardan alınan hem periferik kan örneklerinde hem de dişeti sıvısı örneklerinde toplam antioksidan kapasite artmıştır [69]. Bu nedenle, oksidatif stres oluşumu, tip 2 diyabetli hastalarda periodontitiste alveolar kemik kaybıyla doğrudan ilişkili altta yatan sistemik bir durum olabilir.

Hasarlı ve işlevsiz hücrelerin çoğalmasının durması anlamına gelen hücrel yaşlanma, diyabet ve osteoporoz gibi yaşa bağlı kronik hastalıkların patogenezinde kritik öneme sahiptir [133-136]. Mezenkimal kök hücreler (MKH)'ler, yetişkin kemik iliğinde osteoblastlara ve adipositlere katkıda bulunan kendini yenileme yeteneğine ve çoklu soy potansiyeline sahiptir [137-139]. Oksidatif stres gibi uzun süreli yaşa bağlı stres faktörleri, kronik hücrel yaşlanmaya neden olur. Yaşlanma yoluyla MKH havuzunun tükenmesi, iskelet yaşlanmasının ayırt edici özelliklerinden birini temsil eder [140- 142]. Kemik mikroçevresinde, vertebra ve uzun kemiklerdeki osteoblast soyunun tüm aşamalarında yaşa bağlı yaşlanma tespit edilmiştir [143]. Yaşlanan osteositlerin temizlenmesi, ancak osteoklast progenitörlerinin temizlenmemesi, osteoporoz da dahil olmak üzere yaşa bağlı kemik kaybını önemli ölçüde hafifletmiştir [135-144]. Bu nedenle, senolitik ajanlar aracılığıyla mezenkimal soyda yaşlanmanın hedeflenmesi osteoporozun tedavisi için umut verici bir stratejidir [136-145].

Hücrel yaşlanmanın doku homeostazı üzerindeki olumsuz etkisi iki yönlüdür: progenitörlerde rejeneratif potansiyel kaybı ve mikroçevrede değişen immünomodülasyon. Yaşlanan MKH'ler çoğalma, kendini yenileme ve osteojenik farklılaşma potansiyelini kaybederek kemik kütlesinin bozulmasına ve uzun kemikte onarımın gecikmesine katkıda bulunur [115,141,142]. Hücrel yaşlanma, yaşlanma ile ilişkili salgi fenotipi (SASP) olarak adlandırılan proteinlerin salgılanması

yoluyla inflamasyon ve hücre dışı matris yeniden şekillenmesi ile de ilişkilidir. Proinflamatuvar mikroçevre, pozitif bir feed back döngüsü olarak komşu hücrelerde yaşlanmayı tetiklemek için hücrel stresini arttıracaktır. Ağız boşluğunda, yaşlanma, hiperglisemi ve bakteriyel lipopolisakkarit (LPS)'in periodontal dokuların çeşitli alt popülasyonlarında hücrel yaşlanmayı indükleyerek adaptif immün yanıtı ve periodontal inflamasyonu şiddetlendirdiği gösterilmiştir [119,133,146].

Üniter bir teori olarak, ileri yaş, oksidatif stres ve kümülatif etki yoluyla proinflamatuvar doku mikroçevresinin oluşumunu tetikler. Sistemik ve lokal kemik mikroçevrelerinde artan inflamasyon, osteoklastlar ve osteoblastlar arasındaki dengeyi bozarak kemik yeniden şekillenmesinin bozulmasına neden olur.

Ortak Risk Faktörleri Olarak Beslenme Yetersizliği ve Sigara

Kalsiyum ve D vitamini eksikliği osteoporoz [147] ve periodontitis için önemli risk faktörleridir [148,149]. Yetersizlikle (<25 nmol/L serum konsantrasyonu) sonuçlanan yetersiz D vitamini alımı, kalsiyumun bağırsaktan emiliminin azalmasına ve nihayetinde kalsiyum homeostazını korumak için iskeletten kalsiyum salınımına yol açabilir [150]. Serum 25-(OH)2D3 düzeyinin KMY ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [151]. Tek başına D vitamini takviyesi ile ilgili 9 girişimsel çalışmanın 5'i ve kalsiyum takviyesi ile birlikte D vitamini ile ilgili 22 çalışmanın 16'sı sistemik KMY üzerinde olumlu etkiler ve kırık risklerinde azalma bildirmiştir [152]. Öte yandan, büyük kohort kesitsel çalışmalar, düşük diyet kalsiyum alımı olan kadınların daha şiddetli periodontal hastalığa sahip olduğunu ortaya koymuştur ve erkekler için daha tutarlı bir ilişki önerilmektedir [148].

Düşük sistemik KMY, AKK ve KAK ile bağlantılıdır. Sağlıklı periodonsiyum ve iskelet dokusunda, osteoblastlar ve osteoklastlar kemik homeostazını sağlamak için düzenlenmiş bir denge içinde işlev görür. Hem periodontitis hem de osteoporozda, yaşlanma, D vitamini eksikliği ve sigara kullanımı gibi ortak risk faktörleri, doku mikroçevresinde oksidatif stres ve hücrel yaşlanmayı artırır. Mekanistik olarak, NF-κB sinyalizasyonunun aktivasyonu yoluyla inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi, osteoblastları inhibe ederken osteoklastları teşvik ederek kemik kaybına neden olur.

D3 vitamini pleiotropik bir hormon olup, ana faaliyetleri aktif metabolitinin (1,25-(OH)2D3 veya kalsitriol) PTH ile etkileşimi sonucu kemik homeostazını ve kalsiyum/fosfat dengesini modüle etmektedir [153]. D vitamini kalsiyumun bağırsaktan emilimini uyarır, şef hücreler tarafından PTH salınımını düzenler ve PTH ile indüklenen kemik geri emilimine aracılık eder. D vitamini türevlerinin uygulanması in vitro osteoklastogenezi teşvik etmiş, ancak in vivo osteoklast füzyonunu ve fonksiyonunu inhibe etmiştir [150,154,155]. Ayrıca, 1,25-(OH)2D3 olgunlaşmamış osteoblastlarda RANKL salgılanmasının güçlü bir indükleyicisi ve osteoprotegerin (OPG) sentezinin bir baskılayıcısıdır [156]. RANKL/OPG oranının düzenlenmesi yoluyla D vitamini kemik yeniden şekillenmesini kontrol eder. Öte yandan, PTH'nin, apoptozun inhibisyonu yoluyla osteoblast ömrünü uzatarak, kararlı osteoblast öncüllerinin farklılaşmasını arttırdığı iyi bilinmektedir [157]. İmmünolojik bir bakış açısıyla, 1,25-(OH)2D3 ve aralıklı PTH uygulaması, özellikle postmenopozal kadınlarda IL-6 ve TNF-α dahil olmak üzere sitokin üretimini azaltır [158,159]. Bu nedenle, fizyolojik rollerinin yanı sıra, hem D vitamini hem de PTH, kemik yeniden şekillenmesini modüle etmek için kemik hücrelerinin farklılaşması ve işlevi üzerinde doğrudan ve dolaylı etkiler gösterir.

Sigara, periodontal hastalık için doza bağlı bir risk faktörüdür [160] ve osteoporotik kemik kaybıyla da ilişkilendirilmiştir [161]. Sigaranın periodontal yıkımı etkilediği mekanizmalar karmaşıktır. Sigaranın periodontal enflamasyonla ilişkili olarak dişeti sıvısı sitokin profili üzerindeki etkisine dair kanıtlar net değildir [162,163]. Bununla birlikte, sigara içenlerde serum ve dişeti sıvısındaki OPG seviyesi üzerinde baskılayıcı bir etki gözlenmiştir [164-167]. RANKL/OPG oranında ortaya çıkan dengesizlik, sigaraya bağlı periodontitis hastalarında artmış osteoklastik rezorpsiyon ve kemik kaybı ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir.

Diş destek dokusunun RANKL ile indüklenen yıkımına ek olarak, dişeti dokularında artan ROT üretiminin neden olduğu, sigara ile indüklenen oksidatif strese dair kanıtlar da mevcuttur [168]. DNA (8-OHdG) ve protein (C-reaktif protein) oksidasyonu belirteçleri için tarama testlerinin sonuçları, periodontal hastalıklı bireylerin sigara içme durumunun yanı sıra, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan bileşiklerin oluşumu ile karşılaştırılmıştır. Son kohort çalışmaları, kronik periodontitisli sigara içenlerde oksidatif stresin kronik periodontitisli sigara

içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir [168,169]. Periodontal tedavinin oksidatif biyobelirteçler üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, sigara içme durumu ile başlangıçtaki ve tedavi sonrasındaki tükürük süperoksit dismutaz seviyeleri arasında anlamlı bir etkileşim olduğu bildirilmiştir [170]. Sigara içenler, içmeyenlere ve eski içicilere kıyasla tedavi sonrasında süperoksit dismutaz seviyelerinde anlamlı derecede daha düşük azalma göstermiştir. Çalışmalar, sigara içmenin redoks homeostazını etkilediğini ve antioksidan seviyelerini ROT lehine değiştirdiğini rapor etmiştir [170]. Benzer şekilde, süperoksit dismutaz seviyeleri sigara içenlerde içmeyenlere göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Üstelik ağır sigara içenlerin antioksidan seviyelerindeki belirgin düşüş, tütün kullanımının süperoksit dismutaz seviyelerini doza bağlı bir şekilde etkilediğini göstermektedir [171]. Sistemik kemik sağlığında, sigara kullanımı RANKL/OPG oranı üzerinde benzer etkiler ortaya çıkarmakta, kemiğin yeniden şekillenmesindeki dengeyi bozmaktadır [172]. Özetle, sigara hem sistemik hem de alveoler kemikte RANKL/OPG oranını arttırarak kemik döngüsünü ve rezorpsiyonunu hızlandırır. Ayrıca azalan antioksidan kapasiteden kaynaklanan oksidatif stres birikimi ile ilişkili olarak periodontal dokuyu hasara daha duyarlı hale getirir.

İnterdisipliner Yönetim ve Terapötik Uygulamalar

Osteoporoz periodontitis için risk modifiye edici bir faktör olarak kabul edilebilirken, [173] periodontitisin sistemik KMY'yi etkilediğini gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, AKK/KAK ve sistemik KMY arasındaki korelasyon, diş hekimlerinin şiddetli periodontitisli hastaları tedavi ederken potansiyel kırık riskini taramaları için temel oluşturabilir. Osteoporoz "sessiz bir kemik katilidir" ve genellikle ilk osteoporotik kırığa kadar teşhis edilmez. Osteoporozun erken tespiti ve teşhisi, zayıflatıcı kırıkların önlenmesinde etkili olacaktır. Diş hekimlerinin, yaşlanma ve sigara kullanımı gibi birden fazla ortak risk faktörüne sahip hastaları belirlemesi ve periodontal duruma bağlı olarak bu hastalara birinci basamak hekimleriyle birlikte kırık riski değerlendirmesi yapmalarını önermesi tavsiye edilmelidir. Bazı gruplar, rutin diş radyograflerinin kırık riskini taramak ve tahmin etmek için düşük maliyetli bir araç olarak hizmet edebilmesi amacıyla, AKK için intraoral ve panoramik radyografleri analiz etmek için dijital değerlendirme araçları geliştirmiştir [28,29]. Buna karşılık, kırık riski olan hastaların şiddetli periodontitis geliştirme ve diş kaybına uğrama riskinin daha yüksek olduğu da bilinmelidir [174]. Osteoporoz tedavisi gören ve periodontitis için ortak risk faktörlerine sahip olan hastalara rutin diş bakımı önerilmelidir.

Osteoporoz ve periodontitis bağımsız olarak yönetilirken, hormon replasman tedavisinin etkisi üzerine yapılan bir longitudinal çalışmada, osteoporoz tedavisinin AKK'yı ve periodontal ataçman kaybını iyileştirdiği gösterilmiştir [175,176]. Beslenme yetersizliği ve sigara kullanımı gibi değiştirilebilir, ortak risk faktörleri, sırasıyla D vitamini takviyesi ve sigara bırakma programları yoluyla proaktif olarak yönetilebilir. Optimal dozaj hala belirsiz olmakla birlikte, oral D vitamini ve/veya kalsiyum takviyesinin periodontal koşullar üzerindeki yararlı etkisi iyi bir şekilde desteklenmektedir [177- 180]. Sigarayı bırakmanın hem vertebral kırığın önlenmesi [161,181] hem de periodontal koşulların iyileştirilmesi üzerinde önemli etkisi vardır [182].

Osteoporoz için Food and Drug Administration (FDA) onaylı diğer tedavi yöntemleri, çeşitli derecelerde periodontitis tedavisi üzerinde olumlu etki göstermiştir. Periodontitisin cerrahi olmayan tedavisine yardımcı bir tedavi olarak oral bifosfonatlar gibi antirezorptif tedaviler umut verici etkiler göstermiştir [183,184]. Bununla birlikte, ortaya çıkan kanıtlar, invaziv diş tedavileri veya bazen cerrahi olmayan debridman uygulanan bifosfonat veya RANKL antikoru Denosumab kullanan hastalarda ortaya çıkan ilaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) komplikasyonları için önemli riskler olduğunu göstermektedir [185,186]. Bu nedenle, bu komplikasyonlara ilişkin riskler, periodontal tedavide antirezorptiflerin terapötik uygulaması için caydırıcıdır. PTH (teriparatid) gibi kemik anabolik ajanları osteoporoz tedavisi için onaylanmıştır. Kemirgen modelleri üzerindeki sınırlı kanıtlar, PTH uygulamasının periodontal inflamasyonu ve kemik kaybını da azaltabileceğini ve umut verici bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir [187-189]. Bir başka kemik anabolik ajanı olan Romosozumab, bir SOST antikoru olarak, yakın zamanda osteoporoz tedavisi için onaylanmıştır. Kemirgen modellerinde, Romosozumab deneysel periodontitis sonrası periodontal kemik rejenerasyonunu uyarılmış ve peri-implant osseointegrasyonunu desteklemiştir [190-193]. Bu anabolik ajanlar, kemik yeniden şekillenmesinin inflamasyon kaynaklı bozulması üzerine önemli etkiler göstermekle birlikte, periodontal tedavide yardımcı bir tedavi olarak potansiyellerini değerlendirmek için ileri çalışmalar gerekmektedir.

2. Sonuç

Osteoporoz ve periodontitisin her ikisi de inflamasyon kaynaklı, yaşa bağlı kemik hastalıklarıdır. Giderek artan kanıtlar, sistemik ve AKK arasındaki ilişkiyi güçlü bir şekilde desteklerken, sistemik KMY ile periodontal ataçman kaybı arasında orta derecede bir ilişki olduğunu göstermektedir. Her iki hastalıkta için yaşa bağlı oksidatif stres ve yaşlanma, proinflamatuvar doku mikroçevresini yönlendiren ve kemik yeniden şekillenme sürecinin bozulmasına neden olan altta yatan mekanizmalardır. D vitamini eksikliği ve sigara kullanımı gibi ortak risk faktörleri bu mekanistik ilişkide önemli rol oynamaktadır. Bu faktörlerin ve aralarındaki etkileşimin anlaşılması, disiplinler arası yönetimi ve her iki hastalığa yönelik potansiyel terapötikleri incelemek için iyi kontrollü uzun dönem çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Kaynakça

- [1] Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000;53:28–44. [PubMed: 20403103]
- [2] American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *J Periodontol* 1999;2015(86):835–838.
- [3] Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996;67:1041–1049.
- [4] Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38:S4–9. [PubMed: 16455317]
- [5] Kawai M, Modder UI, Khosla S, Rosen CJ. Emerging therapeutic opportunities for skeletal restoration. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:141–156. [PubMed: 21283108]
- [6] Groen JJ, Duyvensz F, Halsted JA. Diffuse alveolar atrophy of the jaw (non-inflammatory form of paradental disease) and pre-senile osteoporosis. *Gerontol Clin* 1960;2:68–86.
- [7] Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent* 2000;79:31–35. [PubMed: 11413609]
- [8] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018;89(Suppl 1):S159–s172. [PubMed: 29926952]
- [9] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol* 2018;89(Suppl 1):s1–s8. [PubMed: 29926946]
- [10] Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol* 2018;89(Suppl 1):s183–s203. [PubMed: 29926941]
- [11] Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol* 2018;45:S162–S170. [PubMed: 29926490]
- [12] Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet (London, England)* 2002;359:1929–1936.
- [13] Yu B, Wang CY. Osteoporosis and periodontal diseases - An update on their association and mechanistic links. *Periodontol* 2000. 2022 Jun;89(1):99-113. doi: 10.1111/prd.12422. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35244945; PMCID: PMC9067601.
- [14] Okabe S, Morimoto Y, Ansai T, et al. Assessment of the relationship between the mandibular cortex on panoramic radiographs and the risk of bone fracture and vascular disease in 80-year-olds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:433–442. [PubMed: 18299222]
- [15] Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol* 2007;78:2104–2111. [PubMed: 17970676]

- [16] Ishii K, Taguchi A, Nakamoto T, et al. Diagnostic efficacy of alveolar bone loss of the mandible for identifying postmenopausal women with femoral osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol* 2007;36:28–33. [PubMed: 17329585]
- [17] Taguchi A, Ohtsuka M, Tsuda M, et al. Risk of vertebral osteoporosis in post-menopausal women with alterations of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 2007;36:143–148. [PubMed: 17463098]
- [18] Takaishi Y, Okamoto Y, Ikeo T, et al. Correlations between periodontitis and loss of mandibular bone in relation to systemic bone changes in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2005;16:1875–1882. [PubMed: 16027956]
- [19] 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* 2002;73:1279–1284.
- [20] 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 Endodontol* 2001;92:346–352.
- [21] Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000;71:1492–1498. [PubMed: 11022780]
- [22] Taguchi A, Sueti Y, Ohtsuka M, Otani K, Tanimoto K, Hollender LG. Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women. *Dentomaxillofac Radiol* 1999;28:219–223. [PubMed: 10455385]
- [23] Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 1999;10:34–40. [PubMed: 10501777]
- [24] Hausmann E, Allen K, Carpio L, Christersson LA, Clerehugh V. Computerized methodology for detection of alveolar crestal bone loss from serial intraoral radiographs. *J Periodontol* 1992;63:657–662. [PubMed: 1507045]
- [25] von Wowern N. Bone mass of mandibles. In vitro and in vivo analyses. *Dan Med Bull* 1986;33:23–44. [PubMed: 3948537]
- [26] Horner K, Devlin H, Harvey L. Detecting patients with low skeletal bone mass. *J Dent* 2002;30:171–175. [PubMed: 12450724]
- [27] Devlin H, Allen PD, Graham J, et al. Automated osteoporosis risk assessment by dentists: a new pathway to diagnosis. *Bone* 2007;40:835–842. [PubMed: 17188590]
- [28] Jonasson G, Sundh V, Hakeberg M, Hassani-Nejad A, Lissner L, Ahlqwist M. Mandibular bone changes in 24 years and skeletal fracture prediction. *Clin Oral Invest* 2013;17:565–572.
- [29] Hassani-Nejad A, Ahlqwist M, Hakeberg M, Jonasson G. Mandibular trabecular bone as fracture indicator in 80-year-old men and women. *Eur J Oral Sci* 2013;121:525–531. [PubMed: 24102691]
- [30] Lindh C, Horner K, Jonasson G, et al. The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:285–293. [PubMed: 18299223]
- [31] Jonasson G, Jonasson L, Kiliaridis S. Skeletal bone mineral density in relation to thickness, bone mass, and structure of the mandibular alveolar process in dentate men and women. *Eur J Oral Sci* 2007;115:117–123. [PubMed: 17451501]
- [32] Lindh C, Obrant K, Petersson A. Maxillary bone mineral density and its relationship to the bone mineral density of the lumbar spine and hip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:102–109. [PubMed: 15243479]
- [33] Elders PJ, Habets LL, Netelenbos JC, van der Linden LW, van der Stelt PF. The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46 and 55 years of age. *J Clin Periodontol* 1992;19:492–496. [PubMed: 1430285]
- [34] Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, van Steenberghe D. Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur J Oral Sci* 1996;104:10–16. [PubMed: 8653490]

- [35] Buyukkapan US, Tonguc MO, Guldag MU, Yildiz M, Gumus BA. Comparison of mandibular bone mineral densities in dentate and edentulous patients. *J Prosthodont*. 2013 Jan;22(1):23-7. doi: 10.1111/j.1532-849X.2012.00908.x. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22946895
- [36] Mashalkar VN, Suragimath G, Zope SA, Varma SA. A cross-sectional study to assess and correlate osteoporosis and periodontitis among postmenopausal women: a dual energy X-ray absorptiometry study. *J Mid-Life Health* 2018;9:2–7.
- [37] Passos-Soares JS, Vianna MIP, Gomes-Filho IS, et al. Association between osteoporosis treatment and severe periodontitis in post-menopausal women. *Menopause (New York, NY)* 2017;24:789–795.
- [38] Penoni DC, Torres SR, Farias ML, Fernandes TM, Luiz RR, Leão AT. Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women. *Osteoporos Int* 2016;27:1887–1896. [PubMed: 26626187]
- [39] Juluri R, Prashanth E, Gopalakrishnan D, et al. Association of post-menopausal osteoporosis and periodontal disease: a double-blind case-control study. *J Int Oral Health* 2015;7:119–123.
- [40] Singh A, Sharma RK, Siwach RC, Tewari S, Narula SC. Association of bone mineral density with periodontal status in postmeno-pausal women. *J Invest Clin Dent* 2014;5:275–282.
- [41] Tak I-H, Shin M-H, Kweon S-S, et al. The association between periodontal disease, tooth loss and bone mineral density in a Korean population. *J Clin Periodontol* 2014;41:1139–1144. [PubMed: 25207848]
- [42] Gondim V, Aun J, Fukuda CT, et al. Severe loss of clinical attachment level: an independent association with low hip bone mineral density in postmenopausal females. *J Periodontol* 2013;84:352–359. [PubMed: 22548585]
- [43] Passos JS, Vianna MI, Gomes-Filho IS, et al. Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: a case-control study. *Osteoporos Int* 2013;24:1275–1283. [PubMed: 23001114]
- [44] Iwasaki M, Taylor GW, Nakamura K, Yoshihara A, Miyazaki H. Association between low bone mineral density and clinical attachment loss in Japanese postmenopausal females. *J Periodontol* 2013;84:1708–1716. [PubMed: 23451986]
- [45] Marjanovic EJ, Southern HN, Coates P, et al. Do patients with osteoporosis have an increased prevalence of periodontal disease? A cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2013;24:1973–1979. [PubMed: 23340948]
- [46] Moeintaghavi A, Pourjavad M, Dadgar S, Tabbakh NS. Evaluation of the association between periodontal parameters, osteoporosis and osteopenia in post menopausal women. *J Dent (Tehran, Iran)* 2013;10:443–448.
- [47] Grocholewicz K, Bohatyrewicz A. Oral health and bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Oral Biol* 2012;57:245–251. [PubMed: 22153129]
- [48] Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza'a AM, Odat Z, Johnson GK. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J Periodontol* 2010;81:1613– 1621. [PubMed: 20681809]
- [49] Gomes-Filho IS, Passos JDS, Cruz SS, et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol* 2007;78:1731–1740. [PubMed: 17760543]
- [50] Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporos Int* 2004;15:842–846. [PubMed: 14991229]
- [51] Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG, Mariotti A, Preshaw PM. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post-menopausal Asian-American women. *Int Dent J* 2003;53:121–125. [PubMed: 12873107]
- [52] Pilgram TK, Hildebolt CF, Dotson M, et al. Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: data from healthy postmenopausal women. *J Periodontol* 2002;73:298–301. [PubMed: 11922259]
- [53] Lundström A, Jendle J, Stenström B, Toss G, Ravald N. Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swed Dent J* 2001;25:89–96. [PubMed: 11813450]

- [54] Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JA. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol* 1999;70:982–991. [PubMed: 10505800]
- [55] Mohammad AR, Bauer RL, Yeh CK. Spinal bone density and tooth loss in a cohort of postmenopausal women. *Int J Prosthodont* 1997;10:381–385. [PubMed: 9484049]
- [56] Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, et al. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *J Periodont Res* 1997;32:619–625.
- [57] Mohammad AR, Brunsvold M, Bauer R. The strength of association between systemic postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *Int J Prosthodont* 1996;9:479–483. [PubMed: 9108750]
- [58] 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;96:261–269. [PubMed: 28048966]
- [59] Martínez-Maestre M, González-Cejudo C, Machuca G, Torrejón R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric* 2010;13:523–529. [PubMed: 20690866]
- [60] Oztürk Tonguç M, Büyükkaplan US, Fentoglu O, Gümüş BA, Çerçi SS, Kirzioglu FY. Comparison of bone mineral density in the jaws of patients with and without chronic periodontitis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2012 Sep;41(6):509-14. doi: 10.1259/dmfr/21900076. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22241867; PMCID: PMC3520387.
- [61] Nicopoulou-Karayianni K, Tzoutzoukos P, Mitsea A, et al. Tooth loss and osteoporosis: the OSTEODENT study. *J Clin Periodontol* 2009;36:190–197. [PubMed: 19236531]
- [62] Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int* 1996;59:433–437. [PubMed: 8939767]
- [63] Drozdowska B, Pluskiewicz W, Michno M. Tooth count in elderly women in relation to their skeletal status. *Maturitas* 2006;55:126–131. [PubMed: 16822625]
- [64] Krall EA, Dawson-Hughes B, Papas A, Garcia RI. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1994;4:104–109. [PubMed: 8003839]
- [65] May H, Reader R, Murphy S, Khaw KT. Self-reported tooth loss and bone mineral density in older men and women. *Age Ageing* 1995;24:217–221. [PubMed: 7645442]
- [66] Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 2014;35:3–11. [PubMed: 24269668]
- [67] Yu B, Wang C-Y. Osteoporosis: the result of an ‘aged’ bone micro-environment. *Trends Mol Med* 2016;22:641–644. [PubMed: 27354328]
- [68] Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2008;79:1585–1591. [PubMed: 18673014]
- [69] Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000 2020;84:45–68. [PubMed: 32844417]
- [70] Mahanonda R, Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000 2007;43(1):41–55. [PubMed: 17214834]
- [71] Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol* 2006;169:987–998. [PubMed: 16936272]
- [72] Pacios S, Xiao W, Mattos M, et al. Osteoblast lineage cells play an essential role in periodontal bone loss through activation of nuclear factor-kappa B. *Sci Rep* 2015;5:16694. [PubMed: 26666569]
- [73] Chang J, Wang Z, Tang E, et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kappaB. *Nat Med* 2009;15:682–689. [PubMed: 19448637]
- [74] Jimi E, Aoki K, Saito H, et al. Selective inhibition of NF- κ B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo. *Nat Med* 2004;10:617–624. [PubMed: 15156202]
- [75] Redlich K, Görtz B, Hayer S, et al. Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol* 2004;164:543–555. [PubMed: 14742260]

- [76] Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1898–1901. [PubMed: 19386610]
- [77] Ghosh S, Karin M. Missing Pieces in the NF- κ B Puzzle. *Cell* 2002;109(2):S81–S96. [PubMed: 11983155]
- [78] Wang CY, Guttridge DC, Mayo MW, Baldwin AS Jr. NF- κ B induces expression of the Bcl-2 homologue A1/Bfl-1 to preferentially suppress chemotherapy-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1999;19:5923–5929. [PubMed: 10454539]
- [79] Wang CY, Mayo MW, Baldwin AS Jr. TNF- and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF- κ B. *Science* 1996;274:784–787. [PubMed: 8864119]
- [80] Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995;22:885–890. [PubMed: 8550866]
- [81] Delima AJ, Karatzas S, Amar S, Graves DT. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. *J Infect Dis* 2002;186:511–516. [PubMed: 12195378]
- [82] Chiang CY, Kyritsis G, Graves DT, Amar S. Interleukin-1 and tumor necrosis factor activities partially account for calvarial bone resorption induced by local injection of lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1999;67:4231–4236. [PubMed: 10417196]
- [83] Dayan S, Stashenko P, Niederman R, Kupper TS. Oral epithelial overexpression of IL-1 α causes periodontal disease. *J Dent Res* 2004;83:786–790. [PubMed: 15381720]
- [84] Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000;106:1481–1488. [PubMed: 11120755]
- [85] Pacifici R, Rifas L, McCracken R, Avioli LV. The role of interleukin-1 in postmenopausal bone loss. *Exp Gerontol* 1990;25:309–316. [PubMed: 2226666]
- [86] Barbour KE, Lui LY, Ensrud KE, et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Mineral Res* 2014;29:2057–2064.
- [87] Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 1996;11:1043–1051.
- [88] Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol* 2017;18:1288–1298. [PubMed: 29144501]
- [89] Zhang X, Kimura Y, Fang C, et al. Regulation of Toll-like receptor-mediated inflammatory response by complement in vivo. *Blood* 2007;110:228–236. [PubMed: 17363730]
- [90] Hajishengallis G, Kajikawa T, Hajishengallis E, et al. Complement-dependent mechanisms and interventions in periodontal disease. *Front Immunol* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.00406 [PubMed: 30723470]
- [91] Courts FJ, Boackle RJ, Fudenberg HH, Silverman M. Detection of functional complement components in gingival crevicular fluid from humans with periodontal disease. *J Dent Res* 1977;56:327–331. [PubMed: 323317]
- [92] Patters M, Niekrash C, Lang NP. Assessment of complement cleavage in gingival fluid during experimental gingivitis in man. *J Clin Periodontol* 1989;16:33–37. [PubMed: 2644312]
- [93] Niekrash CE, Patters MR. Simultaneous assessment of complement components C3, C4, and B and their cleavage products in human gingival fluid: II. Longitudinal changes during periodontal therapy. *J Periodontol* 1985;20:268–275. [PubMed: 3160842]
- [94] Maekawa T, Abe T, Hajishengallis E, et al. Genetic and intervention studies implicating complement C3 as a major target for the treatment of periodontitis. *J Immunol* 2014;192:6020. [PubMed: 24808362]
- [95] MacKay DL, Kean TJ, Bernardi KG, et al. Reduced bone loss in a murine model of postmenopausal osteoporosis lacking complement component 3. *J Orthopaedic Res* 2018;3(36):118–128.
- [96] Matsuo K, Owens JM, Tonko M, Elliott C, Chambers TJ, Wagner EF. Fos1 is a transcriptional target of c-Fos during osteoclast differentiation. *Nat Genet* 2000;24:184–187. [PubMed: 10655067]

- [97] Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:234–250. [PubMed: 22378270]
- [98] Takayanagi H, Kim S, Koga T, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2002;3:889–901. [PubMed: 12479813]
- [99] Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2007;170:427–435. [PubMed: 17255310]
- [100] Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999;140:3552–3561. [PubMed: 10433211]
- [101] Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT. Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells. *Endocrinology* 1998;139:4743–4746. [PubMed: 9794488]
- [102] Han JH, Choi SJ, Kurihara N, Koide M, Oba Y, Roodman GD. Macrophage inflammatory protein-1alpha is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Blood* 2001;97:3349–3353. [PubMed: 11369623]
- [103] Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2αA) is inhibited by tumor necrosis factor-α. *J Biol Chem* 2002;277:2695–2701. [PubMed: 11723115]
- [104] Kaneki H, Guo R, Chen D, et al. Tumor necrosis factor promotes Runx2 degradation through up-regulation of Smurf1 and Smurf2 in osteoblasts. *J Biol Chem* 2006;281:4326–4333. [PubMed: 16373342]
- [105] Chang J, Liu F, Lee M, et al. NF-kappaB inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by promoting beta-catenin degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:9469–9474. [PubMed: 23690607]
- [106] Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156–163. [PubMed: 17237793]
- [107] Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005;280:19883–19887. [PubMed: 15778503]
- [108] Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev* 2007;65:S147–S151. [PubMed: 18240539]
- [109] Ginaldi L, Di Benedetto M, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing* 2005;2:14. [PubMed: 16271143]
- [110] Lin CL, Moniz C, Chambers TJ, Chow JW. Colitis causes bone loss in rats through suppression of bone formation. *Gastroenterology* 1996;111:1263–1271. [PubMed: 8898640]
- [111] Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Mineral Res* 2011;26:441–451.
- [112] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194–1217. [PubMed: 23746838]
- [113] Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:369–374. [PubMed: 20223679]
- [114] Tilstra JS, Robinson AR, Wang J, et al. NF-κB inhibition delays DNA damage–induced senescence and aging in mice. *J Clin Invest* 2012;122:2601–2612. [PubMed: 22706308]
- [115] Yu B, Huo L, Liu Y, et al. PGC-1α controls skeletal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing TAZ. *Cell Stem Cell* 2018;23:193–209.e195. [PubMed: 30017591]
- [116] Persson GR. Periodontal complications with age. *Periodontol* 2000 2018;78(1):185–194. [PubMed: 30198125]
- [117] Papananou PN, Lindhe J. Preservation of probing attachment and alveolar bone levels in 2 random population samples. *J Clin Periodontol* 1992;19:583–588. [PubMed: 1447383]
- [118] Hajishengallis G. Aging and its impact on innate immunity and inflammation: implications for periodontitis. *J Oral Biosci* 2014;56:30–37. [PubMed: 24707191]

- [119] Wu Y, Dong G, Xiao W, et al. Effect of aging on periodontal inflammation, microbial colonization, and disease susceptibility. *J Dent Res* 2016;95:460–466. [PubMed: 26762510]
- [120] Bodineau A, Folliguet M, Séguier S. Tissue senescence and modifications of oral ecosystem in the elderly: risk factors for mucosal pathologies. *Curr Aging Sci* 2009;2:109–120. [PubMed: 20021405]
- [121] Fransson C, Mooney J, Kinane DF, Berglund T. Differences in the inflammatory response in young and old human subjects during the course of experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1999;26:453–460. [PubMed: 10412850]
- [122] Ebersole JL, Steffen MJ, Gonzalez-Martinez J, Novak MJ. Effects of age and oral disease on systemic inflammatory and immune parameters in nonhuman primates. *Clin Vaccine Immunol CVI* 2008;15:1067–1075. [PubMed: 18448617]
- [123] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Rev* 2010;31:266–300.
- [124] Newmeyer DD, Ferguson-Miller S. Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 2003;112:481–490. [PubMed: 12600312]
- [125] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 2007;282:27285–27297. [PubMed: 17623659]
- [126] Goettsch C, Babelova A, Trummer O, et al. NADPH oxidase 4 limits bone mass by promoting osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2013;123:4731–4738. [PubMed: 24216508]
- [127] Lean JM, Davies JT, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest* 2003;112:915–923. [PubMed: 12975476]
- [128] Bartell SM, Kim H-N, Ambrogini E, et al. FoxO proteins restrain osteoclastogenesis and bone resorption by attenuating H₂O₂ accumulation. *Nat Commun* 2014;5:3773. [PubMed: 24781012]
- [129] Ambrogini E, Almeida M, Martin-Millan M, et al. FoxO-mediated defense against oxidative stress in osteoblasts is indispensable for skeletal homeostasis in mice. *Cell Metab* 2010;11:136–146. [PubMed: 20142101]
- [130] Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis. *Biomed Res Int* 2014;2014:569563. [PubMed: 24524081]
- [131] Chapple IL, Matthews J. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 2007;43:160–232. [PubMed: 17214840]
- [132] Løe H Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329–334. [PubMed: 8422804]
- [133] Aquino-Martinez R, Rowsey JL, Fraser DG, et al. LPS-induced premature osteocyte senescence: Implications in inflammatory alveolar bone loss and periodontal disease pathogenesis. *Bone* 2020;132:115220. [PubMed: 31904537]
- [134] Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011;479:232–236. [PubMed: 22048312]
- [135] Farr JN, Xu M, Weivoda MM, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med* 2017;23:1072–1079. [PubMed: 28825716]
- [136] Palmer AK, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Chini EN, Xu M, Kirkland JL. Cellular senescence in type 2 diabetes: a therapeutic opportunity. *Diabetes* 2015;64:2289–2298. [PubMed: 26106186]
- [137] Zhou Bo O, Yue R, Murphy Malea M, Peyer JG, Morrison SJ. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow. *Cell Stem Cell* 2014;15:154–168. [PubMed: 24953181]
- [138] Bianco P, Cao X, Frenette PS, et al. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nat Med* 2013;19:35–42. [PubMed: 23296015]
- [139] Bianco P, Robey PG. Skeletal stem cells. *Development* 2015;142:1023–1027. [PubMed: 25758217]
- [140] Oh J, Lee YD, Wagers AJ. Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nat Med* 2014;20:870. [PubMed: 25100532]

- [141] Li H, Liu P, Xu S, et al. FOXP1 controls mesenchymal stem cell commitment and senescence during skeletal aging. *J Clin Invest* 2017;127:1241–1253. [PubMed: 28240601]
- [142] Liu W, Zhang L, Xuan K, et al. Alpl prevents bone ageing sensitivity by specifically regulating senescence and differentiation in mesenchymal stem cells. *Bone Res* 2018;6:27. [PubMed: 30210899]
- [143] Farr JN, Fraser DG, Wang H, et al. Identification of senescent cells in the bone microenvironment. *J Bone Miner Res* 2016;31:1920–1929. [PubMed: 27341653]
- [144] Kim HN, Chang J, Iyer S, et al. Elimination of senescent osteoclast progenitors has no effect on the age-associated loss of bone mass in mice. *Aging Cell* 2019;18:e12923. [PubMed: 30773784]
- [145] Pignolo RJ, Samsonraj RM, Law SF, Wang H, Chandra A. Targeting cell senescence for the treatment of age-related bone loss. *Curr Osteoporos Rep* 2019;17:70–85. [PubMed: 30806947]
- [146] Zhang P, Wang Q, Nie L, et al. Hyperglycemia-induced inflammaging accelerates gingival senescence via NLRP4 phosphorylation. *J Biol Chem* 2019;294:18807–18819. [PubMed: 31676687]
- [147] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 2005;293:2257–2264.
- [148] Shimazaki Y, Shiota T, Uchida K, et al. Intake of dairy products and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Periodontol* 2008;79:131–137. [PubMed: 18166102]
- [149] Al-Zahrani MS. Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence. *J Periodontol* 2006;77:289–294. [PubMed: 16460256]
- [150] Yoshida T, Stern PH. How vitamin D works on bone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:557–569. [PubMed: 22877429]
- [151] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634–639. [PubMed: 15093761]
- [152] Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients* 2010;2:693–724. [PubMed: 22254049]
- [153] Kliewer SA, Umesono K, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Retinoid X receptor interacts with nuclear receptors in retinoic acid, thyroid hormone and vitamin D3 signalling. *Nature* 1992;355:446–449. [PubMed: 1310351]
- [154] Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep* 2014;3:495. [PubMed: 24605212]
- [155] Zarei A, Morovat A, Javaid K, Brown CP. Vitamin D receptor expression in human bone tissue and dose-dependent activation in resorbing osteoclasts. *Bone Res* 2016;4:16030. [PubMed: 27785371]
- [156] Baldock PA, Thomas GP, Hodge JM, et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. *J Bone Miner Res* 2006;21:1618–1626. [PubMed: 16995817]
- [157] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999;104:439–446. [PubMed: 10449436]
- [158] Müller K, Haahr PM, Diamant M, Rieneck K, Kharazmi A, Bendtzen K. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine* 1992;4:506–512. [PubMed: 1337987]
- [159] Inanir A, Ozoran K, Tutkak H, Mermerci B. The effects of calcitriol therapy on serum interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis. *J Int Med Res* 2004;32:570–582. [PubMed: 15587751]
- [160] Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995;66:23–29. [PubMed: 7891246]
- [161] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155–162. [PubMed: 15175845]

- [162] Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003;30:145–153. [PubMed: 12622857]
- [163] Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, et al. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011;38:219–228. [PubMed: 21198766]
- [164] Buduneli N, Buduneli E, Kütükçüler N. Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *J Periodontol* 2009;80:1274–1280. [PubMed: 19656027]
- [165] César-Neto JB, Duarte PM, de Oliveira MC, Tambeli CH, Sallum EA, Nociti FH Jr. Smoking modulates interleukin-6:interleukin-10 and RANKL:osteoprotegerin ratios in the periodontal tissues. *J Periodontol Res* 2007;42:184–191. [PubMed: 17305878]
- [166] Lappin DF, Sherrabeh S, Jenkins WM, Macpherson LM. Effect of smoking on serum RANKL and OPG in sex, age and clinically matched supportive-therapy periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2007;34:271–277. [PubMed: 17378883]
- [167] Tang TH, Fitzsimmons TR, Bartold PM. Effect of smoking on concentrations of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin in human gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2009;36:713–718. [PubMed: 19570104]
- [168] Aziz AS, Kalekar MG, Suryakar AN, et al. Assessment of some bio-chemical oxidative stress markers in male smokers with chronic periodontitis. *Indian J Clin Biochem IJCB* 2013;28:374–380. [PubMed: 24426240]
- [169] Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergström KG, Asman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol* 1999;70:1355–1360. [PubMed: 10588499]
- [170] Chang CH, Han ML, Teng NC, et al. Cigarette smoking aggravates the activity of periodontal disease by disrupting redox homeostasis: an observational study. *Sci Rep* 2018;8:11055. [PubMed: 30038248]
- [171] Agnihotri R, Pandurang P, Kamath SU, et al. Association of cigarette smoking with superoxide dismutase enzyme levels in subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:657–662. [PubMed: 19335086]
- [172] Al-Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, Chengguo X, Kelly DL, Yoon S. The effect of tobacco smoking on bone mass: an overview of pathophysiologic mechanisms. *J Osteoporos* 2018;2018:1206235. [PubMed: 30631414]
- [173] Reddy MS, Morgan SL. Decreased bone mineral density and periodontal management. *Periodontol* 2000 2013;61:195–218. [PubMed: 23240950]
- [174] Penoni DC, Vettore MV, Torres SR, Farias MLF, Leão ATT. An investigation of the bidirectional link between osteoporosis and periodontitis. *Arch Osteoporos* 2019;14:94. [PubMed: 31444638]
- [175] Passos-Soares JDS, Vianna MIP, Gomes-Filho IS, et al. Association between osteoporosis treatment and severe periodontitis in post-menopausal women. *Menopause* 2017;24:789–795. [PubMed: 28225430]
- [176] Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Postmenopausal Estrogen Replacement and Tooth Retention. *The Am J Med* 1997;102(6):536–542. [PubMed: 9217668]
- [177] Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011;82:25–32. [PubMed: 20809866]
- [178] Dixon D, Hildebolt CF, Miley DD, et al. Calcium and vitamin D use among adults in periodontal disease maintenance programmes. *Br Dent J* 2009;206:627–631. [PubMed: 19557061]
- [179] Millen AE, Andrews CA, LaMonte MJ, et al. Vitamin D status and 5-year changes in periodontal disease measures among post-menopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study. *J Periodontol* 2014;85:1321–1332. [PubMed: 24794688]
- [180] 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;87:852–863. [PubMed: 27086615]
- [181] Thorin MH, Wihlborg A, Åkesson K, Gerdhem P. Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years. *Osteoporos Int* 2016;27:249–255. [PubMed: 26302684]

- [182] Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2000;71:743–751.
- [183] Rocha M, Nava LE, Vázquez de la Torre C, Sánchez-Márin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2001;72:204–209. [PubMed: 11288794]
- [184] Akram Z, Abduljabbar T, Kellesarian SV, Abu Hassan MI, Javed F, Vohra F. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:444–454. [PubMed: 27718252]
- [185] Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 2011;26:1871–1882. [PubMed: 21351151]
- [186] Diniz-Freitas M, Fernández-Feijoo J, Diz Dios P, Pousa X, Limeres J. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw following non-surgical periodontal therapy: A case report. *J Clin Periodontol* 2018;45:570–577. [PubMed: 29479739]
- [187] Barros SP, Silva MA, Somerman MJ, Nociti FH Jr. Parathyroid hormone protects against periodontitis-associated bone loss. *J Dent Res* 2003;82:791–795. [PubMed: 14514758]
- [188] Kim JH, Kim AR, Choi YH, et al. Intermittent PTH administration improves alveolar bone formation in type 1 diabetic rats with periodontitis. *J Transl Med* 2018;16:70. [PubMed: 29544500]
- [189] Yamashita J The therapeutic potential of parathyroid hormone in dental and oral medicine. *Oral Sci Int* 2020;17:3–14.
- [190] Taut AD, Jin Q, Chung J-H, et al. Sclerostin antibody stimulates bone regeneration after experimental periodontitis. *J Bone Miner Res* 2013;28:2347–2356. [PubMed: 23712325]
- [191] Yao Y, Kauffmann F, Maekawa S, et al. Sclerostin antibody stimulates periodontal regeneration in large alveolar bone defects. *Sci Rep* 2020;10:16217. [PubMed: 33004873]
- [192] Chen H, Xu X, Liu M, et al. Sclerostin antibody treatment causes greater alveolar crest height and bone mass in an ovariectomized rat model of localized periodontitis. *Bone* 2015;76:141–148. [PubMed: 25868799]
- [193] Yu SH, Hao J, Fretwurst T, et al. Sclerostin-Neutralizing Antibody Enhances Bone Regeneration Around Oral Implants. *Tissue Eng Part A* 2018;24:1672–1679. [PubMed: 29921173]