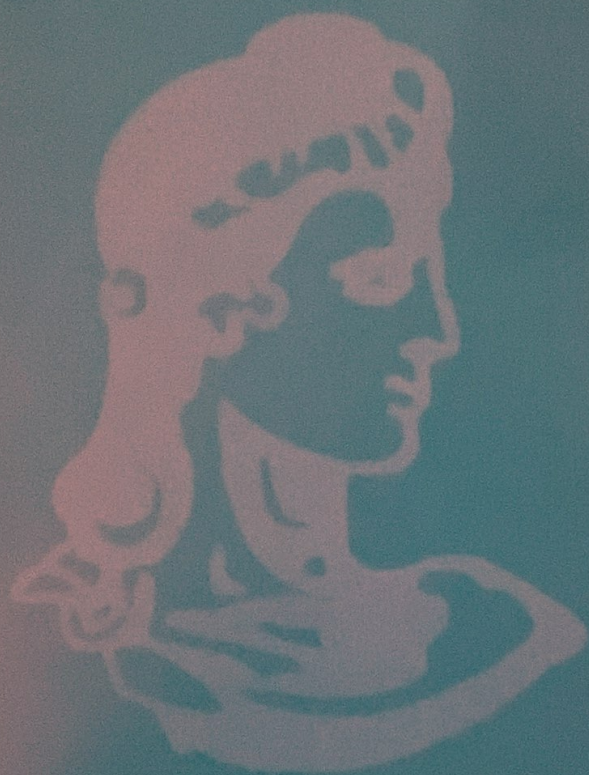


ISSN 1108-1279

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
HELLENIC ORTHODONTIC REVIEW



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ
ΤΗΣ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

www.grortho.gr

SCIENTIFIC JOURNAL
OF THE GREEK
ORTHODONTIC SOCIETY

ΤΟΜΟΣ / VOLUME **22/2019**

ΤΕΥΧΗ / ISSUES **1 & 2**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

ΤΟΜΟΣ 22 • ΤΕΥΧΗ 1 & 2

www.grortho.gr

ISSN 1108-1279

Περιεχόμενα

Συνέντευξη του Καθηγητού Lars Bondemark	1
Ο αναπαραγωγικός κύκλος των γυναικών και η ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών. Μια εμπειριστατωμένη ανασκόπηση: Μέρος 1: Εμμηνορρυσιακός/οιστρικός κύκλος <i>Μιητιάδης Α. Μακρυγιαννάκης, Noura Saeed Almidfa, Αθανάσιος Ε. Αθανασίου, Ελευθέριος Γ. Κακλαμάνος</i>	10
Ο αναπαραγωγικός κύκλος των γυναικών και η ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών. Μια εμπειριστατωμένη ανασκόπηση. Μέρος 2: Κύηση και γαλουχία <i>Μιητιάδης Α. Μακρυγιαννάκης, Moaza Omar Hussein Abdullah Mohammed, Εμμανουήλ Ιγγλέζος, Ελευθέριος Γ. Κακλαμάνος</i>	23

Η Ελληνική Ορθοδοντική Επιθεώρηση συμπεριλαμβάνεται:
στη βάση δεδομένων "IATROTEK" [www.iatrotek.org],
στο "Δίκτυο Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών "HEAL-Link" [www.heal-link.gr]
και στο "International Center for Scientific Research" [www.cirs-tm.org].

Επισκεφθείτε την ιστοσελίδα του περιοδικού στη διεύθυνση:
www.grortho.gr

Όλα τα άρθρα της Ελληνικής Επιθεώρησης
είναι διαθέσιμα ελεύθερα σε πλήρες κείμενο.



HELLENIC ORTHODONTIC REVIEW

VOLUME 21 • ISSUES 1 & 2

www.grortho.gr

ISSN 1108-1275

Contents

Interview with Prof. Lars Bondemark	1
Female reproductive cycle and orthodontic tooth movement. A comprehensive review. Part 1: Menstrual/estrus cycle	
<i>Miltiadis A. Makrygiannakis, Noura Saeed Almidfa, Athanasios E. Athanasiou, Eleftherios G. Kaklamanos</i>	10
Female reproductive cycle and orthodontic tooth movement. A comprehensive review. Part 2: Pregnancy and lactation	
<i>Miltiadis A. Makrygiannakis, Moaza Omar Hussain Abdulla Mohammed, Emmanouil Inglezos, Eleftherios G. Kaklamanos</i>	23

Hellenic Orthodontic Review is indexed in:

"IATROTEK" [www.iatrotek.org],

is listed in: the "Hellenic Academic Libraries Link, "HEAL-Link" [www.heal-link.gr],

and is referenced by: the "International Center for Scientific Research" [www.cirs-tm.org].

Visit the website of the journal at:

www.grortho.gr

All articles of the Hellenic Orthodontic Review

are available in Free Full-Text.

Ο αναπαραγωγικός κύκλος των γυναικών και η ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών. Μια εμπειριστατωμένη ανασκόπηση: Μέρος 2: Κύηση και γαλουχία

Μιλτιάδης Α. Μακρυγιαννάκης,¹ Moaza Omar Hussein Abdullah Mohammed,¹ Εμμανουήλ Ιγγλέζος,¹ Ελευθέριος Γ. Κακλαμάνος²

¹Ορθοδοντικός

²Αναπληρωτής Καθηγητής, Hamdan Bin Mohammed College of Dental Medicine,

Mohammed Bin Rashid University of Medicine and Health Sciences, Ντουμπάι, Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα

Female reproductive cycle and orthodontic tooth movement. A comprehensive review. Part 2: Pregnancy and lactation

Miltiadis A. Makrygiannakis,¹ Moaza Omar Hussain Abdulla Mohammed,¹ Emmanouil Inglezos,¹ Eleftherios G. Kaklamanos²

¹Orthodontist

²Associate Professor, Hamdan Bin Mohammed College of Dental Medicine,

Mohammed Bin Rashid University of Medicine and Health Sciences, Dubai, United Arab Emirates

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι μεταβολές στην ομοιόσταση των οστών κατά τη διάρκεια του θηλικού αναπαραγωγικού κύκλου μπορούν να επηρεάσουν τη μετακίνηση των δοντιών κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας. Ωστόσο, οι σχετικές έρευνες σε ανθρώπους συναντούν ηθικά και πρακτικά εμπόδια. Ο στόχος του δεύτερου μέρους της παρούσας ανασκόπησης ήταν να διερευνήσει τις σχετικές πληροφορίες από μελέτες σε πειραματόζωα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη γαλουχίας.

Υλικά και μέθοδοι: Έγινε αναζήτηση πρωτότυπων δημοσιεύσεων και ανασκοπήσεων που σχετίζονται με το θέμα στις ακόλουθες βάσεις δεδομένων: PubMed, Cochrane Database for Systematic Review και το Cochrane Central Register of Controlled Trials μέσω της Cochrane Library, Scopus και Web of Science.

Αποτελέσματα: Ο ρυθμός της ορθοδοντικής μετακίνησης των δοντιών αυξάνεται κατά τη γαλουχία. Ωστόσο, οι σχετικές πληροφορίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αντιφατικές.

Συμπέρασμα: Οι μεταβολικές αλλαγές που συμ-

ABSTRACT

Introduction: Alterations in bone homeostasis during the female reproductive cycle may influence tooth movement during orthodontic treatment. Nevertheless, relevant research in humans may need to overcome ethical and practical obstacles. The objective of the second part of the present review is to investigate the relevant information from animal studies regarding pregnancy and lactation.

Materials and methods: Original papers and reviews relevant to the subject were searched in the following databases: PubMed, Cochrane Database for Systematic Reviews and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through the Cochrane Library, Scopus and Web of Science.

Results: The rate of orthodontic tooth movement increases during lactation. However, relevant information during pregnancy was inconsistent.

Conclusion: The metabolic changes occurring during pregnancy and lactation may have an impact on the rate of tooth movement. Although the overall evidence assessment provides the clinician with a cautious perspective on the strength of the

βαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας μπορεί να έχουν επίδραση στο ρυθμό οδοντικής μετακίνησης. Παρόλο που η συνοδική αξιολόγηση του διαθέσιμου επιπέδου τεκμηρίωσης δεν επιτρέπει τη διατύπωση ισχυρών κλινικών συστάσεων, θα ήταν καλή πρακτική να λαμβάνεται υπόψη ο αντίκτυπος αυτών των φυσιολογικών αλλαγών στην κλινική πράξη, καθώς και οι πιθανές επιπτώσεις τους.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Φάρμακα, εγκυμοσύνη, γαλουχία, ορθοδοντική κίνηση των δοντιών, πειραματόζωα.

Ελληνική Ορθοδοντική Επιθεώρηση 2019;22:23-36.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυξημένη ευαισθητοποίηση σχετικά με τα λειτουργικά και αισθητικά οφέλη της ορθοδοντικής θεραπείας έχει οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του αριθμού των ενηλίκων που αναζητούν θεραπεία (Melsen et al., 2012). Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία από την Αμερικανική Εταιρεία Ορθοδοντικών, οι ενήλικες αποτελούν περίπου το 30% των ατόμων που υποβάλλονται σε ορθοδοντική θεραπεία. Από αυτούς, η πλειοψηφία είναι γυναίκες (American Association of Orthodontists, 2019).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οι γυναίκες εμφανίζουν δραματικές αλλαγές στη φυσιολογία του ανθρώπινου σώματος. Αυτές οι αλλαγές, που χαρακτηρίζονται κυρίως από μια σημαντική αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, είναι κρίσιμες για την προστασία του εμβρύου και την εξασφάλιση μιας επιτυχούς εγκυμοσύνης (Cornwall, 2018). Έχει δείξει ότι τόσο τα οιστρογόνα όσο και η προγεστερόνη επηρεάζουν το μεταβολισμό των οστών (Bartzela et al, 2009). Επιπλέον, κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου επισυμβαίνουν αλλαγές στον μεταβολισμό των ιστών, καθώς και αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού (Aguado et al., 1998). Αρχικά, η περιεκτικότητα του σκελετού σε ασβέστιο αυξάνεται (Verhaeghe et al., 1989), αλλά σε μεταγενέστερα στάδια της εγκυμοσύνης παρατηρούνται μικρές μειώσεις της οστικής πυκνότητας (Tojo et al., 1998; Yamaga et al., 1996). Μετά την εγκυμοσύνη, η γαλουχία χαρακτηρίζεται από μια φάση ανεπάρκειας οιστρογόνων λόγω της απουσίας κανονικών εμμήνων ρύσεων, η οποία έχει συσχετιστεί με την απώλεια οστικής μάζας (Prior et al., 1997). Επιπλέον, η προλακτίνη, η οποία είναι η κύρια ορμόνη υπεύθυνη για τη γαλουχία, εμπλέκεται και αυτή στη διαδικασία ρύθμισης της αναδιαμόρφωσης των οστών (Van Houten and Wysolmerski, 2003).

relevant recommendations, safe practice would suggest that it is important to consider the impact of these physiological changes during clinical practice and their possible implications.

KEY WORDS: Medication; pregnancy; lactation; orthodontic tooth movement; animals.

Hellenic Orthodontic Review 2019;22:23-36.

INTRODUCTION

The increased awareness of the benefits of orthodontic treatment in terms of function and esthetics have led to a considerable increase in the numbers of adults seeking treatment (Melsen et al., 2012). As per recent evidence from the American Association of Orthodontists, adults constitute approximately 30 percent of individuals under orthodontic treatment. Of those, the majority are females (American Association of Orthodontists, 2019).

During pregnancy, females tend to experience dramatic physiological changes. These changes, mainly involving a significant rise in estrogen and progesterone levels, are critical to safeguard and ensure a healthy pregnancy (Cornwall, 2018). Both estrogen and progesterone have been shown to affect bone turnover (Bartzela et al, 2009). Moreover, changes in tissue metabolism and an increase in the basal metabolic rate occur during this period (Aguado et al., 1998). Initially, the calcium content of the skeleton is increased (Verhaeghe et al., 1989), but, at a later stage in pregnancy, small reductions in bone mineral density can be observed (Tojo et al., 1998; Yamaga et al., 1996). Following pregnancy, lactation is characterized by a phase of estrogen deficiency due to the absence of regular menses that is associated with loss of bone mass (Prior et al., 1997). In addition, prolactin, the principal hormone responsible for lactation, participates in the regulation process of bone remodeling (Van Houten and Wysolmerski, 2003).

As orthodontic tooth movement is achieved by alterations in the balance between resorption and formation of the alveolar bone, it could potentially be modulated by any development affecting the pertinent cellular and

Καθώς η ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών επιτυγχάνεται με μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ απορρόφησης και σχηματισμού του φαντιακού οστού, θα μπορούσε, ενδεχομένως, να τροποποιηθεί από οποιαδήποτε εξέλιξη που επηρεάζει τα σχετικά κυτταρικά και βιομοριακά δίκτυα (Jiang et al., 2016; Xiao et al., 2016). Η εγκυμοσύνη και η γαλουχία αντιπροσωπεύουν φυσιολογικές αλλαγές στην ομοιόσταση των οστών και σε μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ της οστεοκλαστικής απορρόφησης των οστών και της οστεοβλαστικής οστικής εναπόθεσης, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλλαγές στην ταχύτητα της οδοντικής μετακίνησης κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας (Hellsing and Hammarstrom, 1991).

Έτσι, η κατανόηση της επίδρασης της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας στην ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών και η εξέταση των πιθανών επιπτώσεων θα μπορούσαν να έχουν ενδιαφέρον για τον ορθοδοντικό. Η σχετική έρευνα σε ανθρώπους παρουσιάζει σημαντικούς πρακτικούς περιορισμούς, καθώς και ηθικά ζητήματα. Κατά συνέπεια, η χρήση πειραματόζων θα μπορούσε να αποδειχθεί ωφέλιμη (Lelovas et al., 2008; Komori, 2015). Ο στόχος του δεύτερου μέρους αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τις αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στο γυναικείο σκελετό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, καθώς και τις διαθέσιμες πληροφορίες από μελέτες σε πειραματόζωα σχετικά με τις επιπτώσεις στο ρυθμό της ορθοδοντικής μετακίνησης των δοντιών.

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΚΥΚΛΟ

Κατά τη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου εμφανίζονται δραματικές αλλαγές στη δομή και το μεταβολισμό του γυναικείου σκελετού. Αυτές οι μοναδικές λειτουργικές μεταβολές επισυμβαίνουν, προκειμένου να διασφαλίσουν τη διαθεσιμότητα του ασβεστίου και των άλλων μεταλλικών αλάτων, καθώς και τη διατήρηση της φυσιολογικής ικανότητας του οργανισμού προς αναπαραγωγή. Τα μεταλλικά στοιχεία που χρειάζονται για τον αναπαραγωγικό κύκλο προέρχονται τόσο από διατροφικές πηγές όσο και από τον μητρικό σκελετό. Ειδικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι ανάγκες της μητέρας για μεταλλικά στοιχεία αυξάνονται σημαντικά, καθώς το έμβρυο τα λαμβάνει από τις μητρικές αποθήκες, προκειμένου να ολοκληρώσει τη διαμόρφωση του αναπτυσσόμενου σκελετού του. Μετά την εγκυμοσύνη και κατά τη γαλουχία, οι απαιτήσεις της μητέρας αυξάνονται ξανά, καθώς το νεογέννητο απορροφά μεταλλικά άλατα. Εάν οι διατροφικές πηγές είναι ανεπαρκείς, τότε θα απορροφηθεί μεγαλύτερη ποσότητα από το σκελετό της μητέρας, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά τη δομή του (Skouteris et al., 2018).

biomolecular networks (Jiang et al., 2016; Xiao et al., 2016). Pregnancy and lactation represent physiological conditions that result in adaptive changes in bone homeostasis, and an alteration in the balance between osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone deposition could potentially result in changes during treatment in terms of the rapidity of tooth movement (Hellsing and Hammarstrom, 1991).

Thus, an understanding of the impact of pregnancy and lactation on orthodontic tooth movement and some consideration of the possible effects could be of benefit to the orthodontist. Relevant research in human subjects presents significant practical limitations as well as ethical considerations. Consequently, the use of animal models could prove to be beneficial (Lelovas et al., 2008; Komori, 2015). The aim of the second part of this literature review is to present the changes that take place in the female skeleton during pregnancy and lactation, as well as the information available from animal studies regarding the effects on the rate of orthodontic tooth movement.

CHANGES IN THE SKELETAL SYSTEM DURING THE REPRODUCTIVE CYCLE

Dramatic changes in the skeletal structure and mineral metabolism in the life of the female skeleton occur during the reproductive cycle. These unique functional alterations in the skeletal system occur to ensure the availability of calcium and the maintenance of physiological competency. The essential minerals needed for the reproductive cycle come from both dietary sources and the maternal skeleton. During pregnancy, the needs of the mother for minerals greatly increase, as the fetus demands them from the maternal stores in order to fulfill the mineralization of the developing fetal skeleton. After pregnancy, the requirements from the maternal system increase further as the newborn gains minerals from the mother during lactation. If the dietary sources are insufficient, then a greater amount will be drawn from maternal skeletal sources, an event that could negatively affect the maternal skeletal structure (Skouteris et al., 2018).

Changes associated with puberty

The period before and during puberty is very important for determining bone mass. Around 25% of calcium is deposited in the skeleton during the years of the growth spurt in adolescents (Bailey et al., 2000). Increased bone retention of calcium is also associated with high calcium intake, increased dietary absorption via the intestine and decreased bone resorption (Wastney et al., 2000). The latter phenomenon has been attributed to the increase in estrogen levels (Lyritis et al., 2000; Schiessl et al., 1998). It seems that during the

Αλλαγές που σχετίζονται με την εφηβεία

Η περίοδος πριν και κατά την εφηβεία είναι πολύ σημαντική για την ολοκλήρωση του σκελετού και την επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου της οστικής μάζας. Περίπου το 25% του ασβεστίου εναποτίθεται στον σκελετό κατά τη διάρκεια των ετών κατά τα οποία κορυφώνεται η αύξηση στους εφήβους (Bailey et al., 2000). Η αυξημένη κατακράτηση ασβεστίου στα οστά συνδέεται, επίσης, με υψηλή πρόσληψη ασβεστίου, αυξημένη διατροφική απορρόφηση μέσω του εντέρου και μειωμένη απορρόφηση του οστίτη ιστού (Wastney et al., 2000). Το τελευταίο φαινόμενο έχει αποδοθεί στην αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων (Lyritis et al., 2000; Schiessl et al., 1998). Φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια της εφηβικής περιόδου, τα κορίτσια θα αποκτήσουν περισσότερη σκελετική μάζα από αυτήν που απαιτείται για το επίπεδο σωματικής εργασίας που απαιτείται. Η παρατηρούμενη μείωση του ορίου οστικής αναδιαμόρφωσης έχει αποδοθεί στη αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων και έχει ως αποτέλεσμα την απορρόφηση των οστών σε μικρότερο βαθμό, ενώ η δημιουργία νέου οστίτη ιστού καθώς και η αύξηση των οστών σε μήκος συνεχίζεται (Lyritis et al., 2000; Schiessl et al., 1998).

Έχει παρατηρηθεί, επίσης, ότι οι άρρενες κατά τη διάρκεια της εφηβείας παρουσιάζουν εναπόθεση οστού στις περιοστικές επιφάνειες, ενώ τα θήλυα στο εσωτερικό του φλοιώδους οστίτη ιστού (Schoenau et al., 2001). Το οστό που προστίθεται στις επιφάνειες αυτές έχει μικρότερο αντίκτυπο στην αντοχή των οστών σε σύγκριση με αυτό που προστίθεται στις περιοστικές επιφάνειες. Έτσι, φαίνεται ότι ο ανθρώπινος θηλυκός σκελετός αποκτά ασβέστιο που υπερβαίνει τις άμεσες ανάγκες του, περισσότερο για λόγους προσαρμογής στις ανάγκες των επόμενων αναπαραγωγικών κύκλων, παρά για λόγους δομικής ενίσχυσης. Αυτό το φαινόμενο φαίνεται να είναι χαρακτηριστικό όλων των σπονδυλιτών, καθώς δεν παρατηρείται μόνο στα θηλαστικά. Πειραματικές μελέτες σε ζώα, σε επίμυες, (Bowman and Miller, 1999) και πουλιά (Miller, 1992) κατέδειξαν, επίσης, τη συσσώρευση περίσσειας σκελετικής μάζας πριν από την έναρξη της αναπαραγωγής.

Αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφανίζονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές σημαντικές προσαρμοστικές αλλαγές, οι οποίες ελέγχονται από τις θηλυκές ορμόνες. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη αποτελούν τις κύριες ορμόνες της εγκυμοσύνης, εμφανίζοντας δραματική αύξηση στις έγκυες γυναίκες. Αυτές οι ορμονικές μεταβολές είναι ζωτικής σημασίας για την προστασία του εμβρύου και την εξασφάλιση μιας υγιούς και επιτυχούς εγκυμοσύνης (Skouteris, 2018).

Η αύξηση των οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επιτρέπει στην αγγείωση της μήτρας και

pubertal period, girls will acquire more skeletal mass than that required for their level of physical work. The noted increase in estrogen levels during puberty has been stipulated to lower the remodeling threshold, resulting in less bone resorption, while acquirement of bone from modeling and longitudinal growth continues (Lyritis et al., 2000; Schiessl et al., 1998).

It has been also noted that males during the pubertal phase gain bone mostly on periosteal surfaces, while females accumulate bone on endocortical surfaces (Schoenau et al., 2001). The bone added on the endocortical surfaces has less of an impact on bone strength compared to bone added to periosteal surfaces. Thus, it might be the case that during puberty, the human female skeleton acquires calcium in excess of its immediate needs as an adaptation mechanism for the needs of subsequent reproductive cycles rather than for structural reinforcement. This phenomenon appears to be a characteristic of all vertebrates, and not unique to mammals. Animal experimental studies on rats, (Bowman and Miller, 1999) but also on birds (Miller, 1992) demonstrated the accumulation of excess skeletal mass prior to the initiation of reproduction.

Changes during pregnancy

A number of significant adaptive changes occur at different times during pregnancy that are controlled by the sex steroids. Estrogen and progesterone are the principal pregnancy hormones, and pregnant females tend to experience a dramatic rise in their levels. These elevations are critical to safeguard and ensure a healthy pregnancy (Skouteris, 2018).

The rise in estrogen during pregnancy allows the uterus and placenta to enhance vascularization, deliver nutrients, and support the growing fetus (Skouteris, 2018). The high estrogen levels during the first trimester are responsible for the symptoms of nausea and sickness. During the second trimester, estrogen plays a role in the development of milk ducts and enlargement of the breasts. Its levels reach a peak in the third trimester. Estrogen plays a preservative role for the skeleton in females, which may be related to the need of calcium storage for later embryonic skeletal development. As an example, estrogen in birds causes extensive bone formation preceding egg laying (Riggs et al., 2002). In mammalian adult males and females, including humans, estrogen inhibits bone remodeling by preventing osteoclastogenesis from marrow precursors.

Estrogens boost osteoblast activity and enhance bone growth by inhibiting bone resorption through effects on the receptor activator of nuclear factor-Kappa B (RANK)/RANK ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) system and the production of some pro-resorptive

του πλακούντα να ενισχυθεί, αυξάνοντας την παροχή θρεπτικών συστατικών προς το αναπτυσσόμενο έμβρυο (Skouteris, 2018). Τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων κατά το πρώτο τρίμηνο είναι υπεύθυνα για το αίσθημα ναυτίας που παρατηρείται συχνά. Κατά το δεύτερο τρίμηνο, τα οιστρογόνα διαδραματίζουν ρόλο στην ανάπτυξη των γαλακτοφόρων πόρων και στη μεγέθυνση του στήθους. Τα επίπεδά του φτάνουν στην κορυφή τους στο τρίτο τρίμηνο. Επιπλέον, τα οιστρογόνα βοηθούν στη διατήρηση της μυϊκής μάζας στις εγκυμονούσες γυναίκες, η οποία σχετίζεται με την ανάγκη αποθήκευσης ασβεστίου για τη μετέπειτα εμβρυϊκή σκελετική ανάπτυξη. Για παράδειγμα, τα οιστρογόνα στα πουλιά προκαλούν εκτεταμένη οστική ανάπτυξη πριν από την ωοτοκία (Riggs et al., 2002). Στα ενήλικα θηλαστικά και των δύο φύλων, συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων, τα οιστρογόνα αναστέλλουν την αναδιαμόρφωση των οστών, εμποδίζοντας την οστεοκλαστογένεση από τα πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών.

Τα οιστρογόνα ενισχύουν τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και ενισχύουν την ανάπτυξη των οστών, αναστέλλοντας την οστική απορρόφηση, επιδρώντας σε receptor activator of nuclear factor-Kappa B (RANK) / RANK ligand (RANKL) / οστεοπροτεγερίνη (OPG) και την παραγωγή ορισμένων κυτοκινών που ευνοούν την απορρόφηση των οστών (π.χ. IL-1, IL-6, IL-7, TNF) (Xu et al., 2017; Weitzman and Pacifici, 2006; Drake et al., 2015; Syed and Khosla, 2005; Kearns et al., 2008; Turner et al., 1990, Pacifici, 2008). Η αναστολή της αναδιαμόρφωσης των οστών από τα οιστρογόνα είναι αποτέλεσμα της ανάλογης δράσης επί της οστεοκλαστογένεσης από τα πρόδρομα κύτταρα του μυελού, καθώς της επαγωγής του συστήματος Fas / FasL, το οποίο οδηγεί στην απόπτωση των οστεοκλαστών (Nakamura et al., 2007; Srivastava et al., 2001). Υποδοχείς οιστρογόνων παρατηρούνται επιπλέον στις οστεοβλάστες και τις οστεοκλήστες (Oursler et al., 1994). Κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας, η παρουσία οιστρογόνων έχει συσχετιστεί με μείωση της ταχύτητας μετακίνησης των δοντιών (Sirisoontorn et al., 2011).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυξάνονται δραματικά και τα επίπεδα της προγεστερόνης, με αποτέλεσμα να χαλαρώνουν οι σύνδεσμοι και οι αρθρώσεις σε όλο το σώμα (Skouteris, 2018). Επιπλέον, η προγεστερόνη παίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλαγή του μεγέθους της μήτρας, ώστε να μπορεί να φιλοξενήσει ένα πλήρως ανεπτυγμένο έμβρυο. Η προγεστερόνη έχει συσχετιστεί με τη μείωση ρυθμού μετακίνησης των δοντιών (Poosti et al., 2009). Ωστόσο, η προγεστίνη, η οποία είναι μια συνθετική μορφή προγεστερόνης, δε φαίνεται να μεταβάλλει το μεγαλύτερο μέρος της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων στα οστά (Thijssen, 2003), ενώ έχει και η ίδια προστατευτικό ρόλο όσον αφορά στη διατήρηση της οστικής μάζας (Graham and Clarke, 1997). Η δράση

cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-7, TNF) (Xu et al., 2017; Weitzman and Pacifici, 2006; Drake et al., 2015; Syed and Khosla, 2005; Kearns et al., 2008; Turner et al., 1990; Pacifici, 2008). The prevention of bone remodeling by estrogen is a consequence deriving from osteoclastogenesis inhibition from marrow precursors and induction by the Fas/FasL system which results in osteoclast apoptosis (Nakamura et al., 2007; Srivastava et al., 2001). It has been proven that estrogen receptors are observed on osteoblasts and osteoclasts as well (Oursler et al., 1994). In the context of orthodontic treatment, the presence of estrogen has been shown to be associated with a reduction in the rapidity of tooth movement (Sirisoontorn et al., 2011).

In addition, progesterone levels increase dramatically during pregnancy. The observed changes result in a laxity of ligaments and joints around the body (Skouteris, 2018). In addition, progesterone plays an important role in altering the size of the uterus so that it can harbor a full-term baby. Progesterone has been linked with a reduction in the rapidity of tooth movement (Poosti et al., 2009). However, progestin, which is a synthetic form of progesterone, might not add to or indeed neutralize much of the protective action of estrogens on bones (Thijssen, 2003). It has been substantiated that progesterone has a protective role for bone (Graham and Clarke, 1997). This effect seems to be mediated directly by progesterone receptors in osteoblasts (Wei et al., 1993), and indirectly by progesterone itself being a ligand to the glucocorticoid receptor (Graham and Clarke, 1997; Prior, 1990).

It has been reported that the first reproductive cycle in mammals that have been studied is not as successful as the later reproductive cycles, as primiparous mothers are young, may still be growing and have yet to achieve their full adult size (Kunkele and Kenagy, 1997). Regarding bone homeostasis, bone loss associated with normal reproduction in teenage females may not recover as fast, if at all, compared to reproduction in older females. The effect associated with reproduction cycles early in a female's life may not appear until much later during the menopausal period (Lloyd et al., 2000). Despite these concerns, there is little data to conclude that pregnancy in younger women or adolescents may compromise the function of the skeleton during or after reproduction (Skouteris, 2018).

Early to mid-pregnancy

Pregnancy or "pseudopregnancy" commenced by cervical stimulation in rats is initially regulated by the pituitary gland and lasts about 11-12 days. The remainder of the pregnancy (e.g. from about 11 days to parturition at 21 days in rats) is under the control of the placenta. This initial phase of pregnancy is characterized

αυτή είναι αποτέλεσμα της άμεσης ενεργοποίησης των υποδοχέων προγεστερόνης των οστεοβλαστών (Wei et al., 1993) αλλά και της ενεργοποίησης των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών από την ίδια ορμόνη (Graham and Clarke, 1997; Prior, 1990).

Έχει αναφερθεί ότι ο πρώτος αναπαραγωγικός κύκλος στα θηλαστικά δεν είναι τόσο επιτυχής όσο οι μεταγενέστεροι, καθώς οι πρωτοτόκοι μύτερες είναι νεαρές, κι έτσι μπορεί να εξακολουθούν να αναπτύσσονται και να υπολείπονται ακόμη του πλήρους ενήλικου μεγέθους τους (Kunkele and Kenagy, 1997). Όσον αφορά την ομοιοστάση των οστών, η οστική απώλεια που σχετίζεται με φυσιολογική αναπαραγωγή σε έφηβες μπορεί να μην ανακάμπτει τόσο γρήγορα, ίσως και καθόλου, σε σύγκριση με την αναπαραγωγή σε μεγαλύτερες γυναίκες. Ακόμα, οι επιδράσεις μιας εγκυμοσύνης νωρίς στη ζωή μιας γυναίκας, μπορεί να εμφανιστούν πολύ αργότερα κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης (Lloyd et al., 2000). Παρά τις ανησυχίες αυτές, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να μας οδηγήσουν στο συμπέρασμα ότι η εγκυμοσύνη σε νεότερες γυναίκες ή εφήβους μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη λειτουργία του σκελετού κατά τη διάρκεια ή μετά την αναπαραγωγική ηλικία (Skouteris, 2018).

Από την πρώιμη ως τη μέση περίοδο της εγκυμοσύνης

Η εγκυμοσύνη ή η «ψευδοεγκυμοσύνη» ακολουθεί τη διέγερση του τραχήλου της μήτρας στους επίμυες, ρυθμίζεται αρχικά από την υπόφυση και διαρκεί περίπου 11-12 ημέρες. Το υπόλοιπο της εγκυμοσύνης (π.χ. περίπου από την ενδέκατη ημέρα έως τον τοκετό στις 21 ημέρες στους επίμυες) βρίσκεται υπό τον έλεγχο του πλακούντα. Αυτή η αρχική φάση της εγκυμοσύνης χαρακτηρίζεται από τον τερματισμό των οιστρικών κύκλων, με αποτέλεσμα μεταβολές οι οποίες είναι ευνοϊκές για τις αυξημένες απαιτήσεις ασβεστίου που θα ακολουθήσουν. Αυτές περιλαμβάνουν στους επίμυες την αύξηση του ρυθμού της ενδοχόνδριας αύξησης (Redd et al., 1984), της εναπόθεσης οδοντίνης (Miller et al., 1985), του σχηματισμό οστίτη ιστού, της εναπόθεσης μεταλλικών στοιχείων και της συνοδικής της οστικής μάζας (Brommage and Baxter, 1988; Miller et al., 1986).

Η συσσώρευση ασβεστίου κατά την πρώιμη φάση της εγκυμοσύνης παρατηρείται και σε θηλαστικά με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, όπως τα πρόβατα (Benzie et al., 1955) και οι άνθρωποι (Heaney and Skillman, 1971). Γενικά, η πρώιμη και η μέση περίοδος της εγκυμοσύνης χαρακτηρίζονται από την αύξηση του ρυθμού σχηματισμού του οστίτη ιστού, η οποία είναι ιδιαίτερα αισθητή στις περισοτικές επιφάνειες (Miller et al., 1986) αλλά και στις επιφάνειες εσωτερικά του οστικού φλοιού (Bowman and Miller, 1997; Redd et al., 1984). Έχει προταθεί ότι αυτές οι πρώιμες σκελετικές προσαρμογές

by a termination of estrous cycles, resulting in changes advantageous for the increased calcium demands that will follow. These changes in rats include increases in the rate of endochondral growth (Redd et al., 1984), dentine apposition (Miller et al., 1985), bone formation, mineral apposition and bone mass (Brommage and Baxter, 1988; Miller et al., 1986).

The aggregation of calcium during the early phase of pregnancy is observed in longer-living mammals as well, including sheep (Benzie et al., 1955) and humans (Heaney and Skillman, 1971). In general, the early to mid-pregnancy phase is characterized by an increase in bone formation, which is especially noticeable on periosteal surfaces (Miller et al., 1986) but also present on endocortical surfaces (Bowman and Miller, 1997; Redd et al., 1984). It has been suggested that these early skeletal adaptations do not depend on the placenta, but on the relative ratios of estrogen and progesterone present (Bowman and Miller, 1997).

Mid to late pregnancy

As pregnancy progresses, calcium needs increase in all mammals, corresponding to the mineralization of the developing fetal skeleton. It has been shown in rats that calcium demands increase from <0.5 mg/day during early pregnancy to around 12 mg/fetus on day 17 of pregnancy onwards (Comar, 1956). In humans, the average calcium transfer to fetus calcium is 50mg/day during the second trimester and 250mg/day during the third trimester (Oliveri et al., 2004). Most of this calcium will be acquired by the fetus during the third trimester, through an increase in dietary absorption by the mother, which doubles from the third trimester, due to the culmination of calcium demands. Thus, early increase in calcium absorption may allow the maternal skeleton to store calcium in advance (Soma-Pillay et al., 2016).

During later phases of pregnancy in humans, there is an involvement of the parathyroid hormones, leading to an increase in bone turnover and resorption (Naylor et al., 2000; Yoon et al., 2000), which is associated with a small reduction in bone mineral density (Bjorklund et al., 1999; Kolthoff et al., 1998). The amount of loss in bone mineral density has been found to be greater in adolescent females than adult pregnant women (Sowers et al., 2000).

Changes during lactation

Prolactin, the principal hormone responsible for lactation, participates in the regulation process of bone remodeling (Van Houten and Wysolmerski, 2003). It has been shown that prolactin mediates lactation-induced maternal bone loss by acting on the prolactin receptors that are expressed in osteoblasts but not osteoclasts

δεν εξαρτώνται από τον πηλακούντα, αλλά από τις συνυπάρχουσες σχετικές αναλογίες των οιστρογόνων και της προγεστερόνης (Bowman and Miller, 1997).

Από τη μέση ως την ύστερη περίοδο της εγκυμοσύνης

Καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται, οι ανάγκες σε ασβέστιο αυξάνονται, καθώς αυξάνονται οι απαιτήσεις του αναπτυσσόμενου εμβρυϊκού σκελετού. Έχει δείξει σε επίμυες ότι οι απαιτήσεις σε ασβέστιο αυξάνονται από <0,5 mg / ημέρα κατά την πρώιμη περίοδο της εγκυμοσύνης σε περίπου 12 mg / έμβρυο από την 17η ημέρα της εγκυμοσύνης και μετά (Comar, 1956). Στους ανθρώπους, η μέση μεταφορά ασβεστίου στο έμβρυο είναι 50mg / ημέρα κατά το δεύτερο τρίμηνο και 250mg / ημέρα κατά το τρίτο τρίμηνο (Oliveri et al., 2004). Το μεγαλύτερο μέρος αυτού του ασβεστίου θα ληφθεί από το έμβρυο κατά το τρίτο τρίμηνο, μέσω της αύξησης της διατροφικής απορρόφησης από τη μητέρα, η οποία διπλασιάζεται κατά την περίοδο αυτή. Έτσι, η πρώιμη αύξηση της απορρόφησης ασβεστίου μπορεί να επιτρέψει στον μητρικό σκελετό να αποθηκεύει το ασβέστιο εκ των προτέρων (Soma-Pillay et al., 2016).

Κατά τις μεταγενέστερες φάσεις της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο, παρατηρείται συμμετοχή των παραθυροειδών ορμονών στα σχετικά φαινόμενα, η οποία οδηγεί σε αύξηση του μεταβολισμού και της απορρόφησης των οστών (Naylor et al., 2000; Yoon et al., 2000), και η οποία σχετίζεται με μια μικρή μείωση της οστικής πυκνότητας (Bjorklund et al., 1999, Kolthoff et al., 1998). Το ποσοστό απώλειας οστικής πυκνότητας έχει βρεθεί ότι είναι μεγαλύτερο σε εφήβες γυναίκες από ότι σε ενήλικες έγκυες γυναίκες (Sowers et al., 2000).

Μεταβολές κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Η προλακτίνη, η κύρια ορμόνη που είναι υπεύθυνη για τη γαλουχία, συμμετέχει στη διαδικασία ρύθμισης της αναδιαμόρφωσης των οστών (Van Houten and Wysolmerski, 2003). Έχει αποδειχθεί ότι η προλακτίνη συνδέεται με τις απώλειες του μητρικού οστίτη ιστού που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ενεργώντας στους υποδοχείς προλακτίνης που εκφράζονται στις οστεοβλάστες αλλά όχι στις οστεοκλάστες (Clement-Lacroix et al., 1999). Η προλακτίνη προκαλεί υπερέκφραση των RANK και RANKL (Seriwatanachai et al., 2008) με αποτέλεσμα την αύξηση στο ρυθμό διαφοροποίησης και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών (Boyle et al., 2003).

Επιπλέον, άλλα βιομόρια μπορεί να εμπλέκονται στη ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η γαλουχία χαρακτηρίζεται από μια φάση ανεπάρκειας των οιστρογόνων εξαιτίας της απουσίας κανονικών έμμηνων ρύσεων, η οποία συσχετίζεται με απώλεια οστικής μάζας (Prior et al., 1997). Η παρα-

(Clement-Lacroix et al., 1999). Prolactin mediates an overexpression of RANK and RANKL (Seriwatanachai et al., 2008) resulting in increase of osteoclast differentiation and activation (Boyle et al., 2003).

Moreover, other biomolecules have also been suggested to modulate bone metabolism during lactation. Lactation is characterized by a phase of estrogen deficiency, due to the absence of regular menses, that has been associated with loss of bone mass (Prior et al., 1997). Parathyroid hormone, which promotes the increase in serum calcium concentrations, has been found to be unchanged or slightly less during lactation (Prentice et al., 1998; Kalkwarf et al., 1997). However, parathyroid hormone related peptide, another molecule promoting serum calcium increase, has been found to augment (Sowers et al., 1996) and to present in high concentrations in mammary glands (Thiede and Rodan, 1988) and in breast milk (Budayr et al., 1989).

Lactating female rats produce about 70 ml of milk per day with an approximate calcium content of about 300 mg/ml (Brommage and Deluca, 1985). It has been observed that the loss of skeletal mass depends on the number of rat pups (Peng et al., 1998) and that each diminishes maternal bone mineral density in the lumbar vertebrae by about 6.7 mg/cm³ (Tojo et al., 1998), with bone loss occurring not only in cancellous bone but also in cortical bone (Miller et al., 1986). In the alveolar bone, osseous tissue loss has also been observed and associated with the higher expression of inflammatory molecules during this period (Ardeshirpour et al., 2007).

As lactation continues, marked bone loss and cessation of endochondral growth can be observed. The loss in cancellous bone mass is more evident during the first lactation, but still occurs in the following lactation cycles (Bowman and Miller, 1999) and cannot be prevented by an increase in dietary calcium (Kalkwarf, 1999; Prentice et al., 1998; Kalkwarf et al., 1997; Cross et al., 1995).

In humans, calcium loss in females during 9 months of lactation is four times more than the calcium loss that might be encountered during pregnancy. The loss of calcium in breast milk on a daily basis is 280-400 mg but it can reach as high as 1000 mg (Skouteris, 2018). Bone resorption markers in serum and urine during lactation are elevated to values higher than those observed in late pregnancy (Affinito et al., 1996; Cross et al., 1995; Kent et al., 1990). Most of the studies on human bone mineral density during lactation showed loss of mineral, specifically at cancellous bone sites (Kent et al., 1990).

Changes after lactation

Weaning seems to induce an intense anabolic response in the skeletal system with increased rates of

θυρεοειδής ορμόνη, η οποία προάγει την αύξηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου στον ορό, έχει παρατηρηθεί ότι δε μεταβάλλεται ή ανευρίσκεται σε ελαφρώς μικρότερες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (Prentice et al., 1998; Kalkwarf et al., 1997). Ωστόσο, το σχετιζόμενο με παραθυρεοειδή ορμόνη πεπτιδίο, ένα άλλο βιο-μόριο το οποίο προάγει την αύξηση του ασβεστίου στον ορό, έχει βρεθεί ότι αυξάνει (Sowers et al., 1996) και να ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους μαστικούς αδένες (Thiede and Rodan, 1988) και στο μητρικό γάλα (Budayr et al., 1989).

Οι θηλυκοί επίμυες που βρίσκονται στην περίοδο της γαλουχίας, παράγουν περίπου 70 ml γάλακτος την ημέρα, το οποίο περιέχει περίπου 300 mg / ml ασβεστίου (Brommage and Deluca, 1985). Η απώλεια σκελετικής μάζας που παρατηρείται στις μητέρες εξαρτάται από τον αριθμό των νεογνών (Peng et al., 1998). Κάθε νεογνό μειώνει την πυκνότητα μεταλλικών στοιχείων του μητρικού οστού στους οσφυϊκούς σπονδύλους κατά περίπου 6,7 mg / cm³ (Tojo et al., 1998), με την οστική απώλεια να συμβαίνει όχι μόνο στο σπογγώδη αλλήλα και στο φλοιώδη οστίτη ιστό (Miller et al., 1986). Στο φαντακό οστό, παρατηρήθηκε, επίσης, απώλεια οστικού ιστού, η οποία συσχετίστηκε με την υψηλότερη έκφραση φλεγμονωδών μορίων κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (Ardeshirpour et al., 2007).

Καθώς η γαλουχία συνεχίζεται, παρατηρείται σημαντική απώλεια οστού και διακοπή της ενδοχονδριακής αύξησης. Η απώλεια της σπογγώδους οστικής μάζας είναι πιο εμφανής κατά τη διάρκεια της πρώτης γαλουχίας, αλλά εξακολουθεί να εμφανίζεται στους ακόλουθους κύκλους γαλουχίας (Bowman and Miller, 1999) και δεν μπορεί να προληφθεί από την αύξηση του διατροφικού ασβεστίου (Kalkwarf, 1999; Prentice et al., 1998; Kalkwarf et al., 1997; Cross et al., 1995).

Στους ανθρώπους, η απώλεια ασβεστίου κατά τη διάρκεια 9 μηνών γαλουχίας είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερη από την απώλεια ασβεστίου που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η απώλεια ασβεστίου στο μητρικό γάλα σε καθημερινή βάση είναι 280-400 mg, αλλά μπορεί να φτάσει τα 1000 mg (Skouteris, 2018). Οι δείκτες απορρόφησης των οστών στον ορό και στα ούρα κατά τη διάρκεια της γαλουχίας αυξάνονται σε τιμές υψηλότερες από αυτές που παρατηρούνται στα τέλη της εγκυμοσύνης (Affinito et al., 1996; Cross et al., 1995; Kent et al., 1990). Οι περισσότερες από τις μελέτες που σχετίζονται με την πυκνότητα των μεταλλικών στοιχείων των ανθρώπινων οστών κατά τη διάρκεια της γαλουχίας έδειξαν απώλεια μεταλλικών στοιχείων, ειδικά στις περιοχές σπογγώδους οστού (Kent et al., 1990).

Μεταβολές μετά τη γαλουχία

Ο απογαλακτισμός φαίνεται ότι προκαλεί έντονη ανα-

bone formation and buildup of bone minerals. This recovery period allows the skeleton to regain bone mass (Bowman and Miller, 1999). Longitudinal studies in humans have shown recovery of bone mineral density in the spine to baseline values of 6-12 months after cessation of lactation (Sowers et al., 1993) and 4-6 months afterwards in the forearm (Kent et al., 1990). Studies based on women who were either pregnant or lactating during most of their lives showed that repeated pregnancy and lactation with an absence of a recovery period was not associated with reduced bone mineral density (Henderson et al., 2000). These findings suggest that subsequent pregnancies may initiate responses in the skeleton that serve as a healing period by means of an increase in bone modeling.

However, the extent of bone mineral density recovery may be modulated by certain factors, such as the site of measurement, differences between cancellous and cortical bone, nutrition, mechanical loading, beginning of menses and the age of the mother. It has been observed that adolescent mothers may not fully recover their skeletal mass after lactation (Lloyd et al., 2000). Thus, the re-establishment of bone mass after the first lactation does not necessarily lead to the recovery of bone mass to that of a nulliparous organism, and the skeletal structure may be substantially changed. However, in subsequent reproductive cycles, the loss of bone mass can be somehow mitigated during the post-lactational phase (Bowman and Miller, 1999; Miller and Bowman, 1998).

ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT DURING PREGNANCY AND LACTATION

Original papers and reviews relevant to the subject were searched in the following databases: PubMed, Cochrane Database for Systematic Reviews and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through the Cochrane Library, Scopus and Web of Science. Four relevant full text reports studied pregnancy and lactation (three for pregnancy; one for lactation) (Ghajar et al., 2013; Macari et al., 2018; Helsing and Hammarstrom, 1991; Kim and Lee, 2000) were detected. They were published between 1991 and 2018 and investigated the influence of pregnancy (Ghajar et al., 2013; Helsing and Hammarström, 1991; Kim and Lee, 2000) and lactation (Macari et al., 2018) on the rate of tooth movement. Orthodontic tooth movement was induced by placing coil springs between maxillary incisors and molars or between incisors, as well as by using expansion arches on the molars, for a maximum of 3 weeks. The rate of orthodontic tooth movement was assessed either clinically or radiographically.

The aforementioned studies were conducted in Iran (Ghajar et al., 2013), Sweden (Helsing and Hammar-

βολική απόκριση στο σκελετικό σύστημα και αυξημένο ρυθμό σχηματισμού οστού και συσσώρευσης οστικών μεταλλικών στοιχείων. Αυτή η περίοδος αποκατάστασης επιτρέπει στον σκελετό να ανακτήσει την οστική του μάζα (Bowman and Miller, 1999). Διαχρονικές μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ανάκαμψη της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη στις αρχικές τιμές, 6-12 μήνες μετά τη διακοπή της γαλουχίας, (Sowers et al., 1993) και 4-6 μήνες μετά στο αντιβράχιο (Kent et al., 1990). Μελέτες που βασίστηκαν σε γυναίκες που ήταν έγκυες ή θηλάζαν κατά το μεγαλύτερο μέρος της ζωής τους έδειξαν ότι η επαναλαμβανόμενη εγκυμοσύνη και η γαλουχία χωρίς ενδιάμεση περίοδο ανάρρωσης δε συσχετίζονται με μειωμένη οστική πυκνότητα (Henderson et al., 2000). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι κατά τις επόμενες εγκυμοσύνες είναι δυνατό να ξεκινήσουν αποκρίσεις στον σκελετό, οι οποίες χρησιμεύουν ως περίοδος επουλήωσης και σχετίζονται με την αύξηση της οστικής αναδιαμόρφωσης.

Ωστόσο, η έκταση της αποκατάστασης της οστικής πυκνότητας μπορεί να επηρεάζεται από ορισμένους παράγοντες, όπως η θέση των μετρήσεων, οι διαφορές μεταξύ του σπογγώδους και του φλοιώδους οστού, η διατροφή, η μηχανική φόρτωση, η έναρξη της εμμηνου ρύσεως και η ηλικίας της μητέρας. Έχει παρατηρηθεί ότι οι έφηβες μητέρες μπορεί να μην ανακτήσουν πλήρως τη σκελετική τους μάζα μετά τη γαλουχία (Lloyd et al., 2000). Έτσι, η αποκατάσταση της οστικής μάζας μετά την πρώτη γαλουχία δεν οδηγεί απαραίτητα στην ανάκτηση όμοιας οστικής μάζας με εκείνη ενός άτοκου οργανισμού και η σκελετική δομή μπορεί να αλλάξει σημαντικά. Ωστόσο, σε μεταγενέστερους κύκλους αναπαραγωγής, η απώλεια οστικής μάζας μπορεί κατά κάποιο τρόπο να μετριαστεί κατά τη φάση μετά τη γαλουχία (Bowman and Miller, 1999; Miller and Bowman, 1998).

ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ ΤΩΝ ΔΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Πρωτότυπες εργασίες και ανασκοπήσεις που σχετίζονται με το θέμα αναζητήθηκαν στις ακόλουθες βάσεις δεδομένων: PubMed, Cochrane Database for Systematic Review και Cochrane Database for Systematic Review και το Cochrane Central Register of Controlled Trials μέσω των Cochrane Library, Scopus και Web of Science. Τελικά, βρέθηκαν τέσσερις σχετικές δημοσιεύσεις (τρεις για εγκυμοσύνη, μία για γαλουχία) (Ghajar et al., 2013; Macari et al., 2018; Hellsing and Hammarstrom, 1991; Kim and Lee, 2000). Οι μελέτες είχαν δημοσιευθεί μεταξύ του 1991 και του 2018 και διερεύνησαν την επίδραση της εγκυμοσύνης (Ghajar et al., 2013; Hellsing and Hammarström, 1991; Kim and Lee, 2000) και της γαλουχίας (Macari et al., 2018) σε σχέση με τον ρυθμό μετακίνησης των δοντιών. Η ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών επιτεύχθηκε με την τοποθέτηση ελατηρίων

ström, 1991), South Korea (Kim and Lee, 2000) and New Zealand- Brazil (Macari et al., 2018). Respectively, the experimental subjects they used were one-week pregnant Wistar rats (Ghajar et al., 2013), pregnant Sprague-Dawley rats (Hellsing and Hammarström, 1991; Kim and Lee, 2000) and C57BL/6 day-9 postpartum lactating mice (Macari et al., 2018).

All four studies employed different methods of tooth movement measurements. To be specific, Ghajar et al. (2013) clinically measured the distance between the mesial incisal corners of maxillary central incisors, while Hellsing and Hammarström (1991) made their measurements on occlusal radiographs and considered the transverse distance between the ends of the outer arms of the wire. Moreover, Kim and Lee (2000) estimated the mesial movement of maxillary first molars on lateral cephalometric radiographs. Finally, Macari et al. (2018) made their measurements on micro-CT and used the difference of the cemento-enamel junction distance of first and second molars between the control and experimental side.

The results of the studies measuring the impact of pregnancy on the rate of tooth movement were inconsistent. Two studies showed an increase in the pregnant group (Hellsing and Hammarström, 1991; Kim and Lee, 2000), while Ghajar and co-workers (2013) detected no difference. Hellsing and Hammarstrom (1991) used fixed lingual appliances constructed for buccal movement of the upper first molars for 21 days. Despite the noted differences in movement, histological examination of the periodontal ligament showed that the number of osteoclasts did not vary significantly between the pregnant and the control animals, and suggested that tipping movements may also account for the observed changes in tooth position. Periodontal ligaments cells have high affinity receptors for estrogen and the hormonal changes taking place in pregnancy might lead to water retention (Lewko and Anderson, 1986). Thus, the periodontal ligament might become easily compressible in pregnant individuals when mechanical force is applied. It is also expected that slight extrusion of the teeth will happen simultaneously with increased water content which will facilitate initial compression of the periodontal ligament as well the tipping movement of teeth under treatment.

Similarly, Kim and Lee (2000) observed greater tooth movement in the pregnant group after the application of a closed coil NiTi spring for the mesialization of the maxillary first molar for 2 weeks. The investigators also measured alkaline phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase activities as a way to assess the processes of bone formation and resorption during tooth movement. Their results showed high alkaline phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase activities

μεταξύ των τομέων της άνω γνάθου και των γομφίων ή μεταξύ των τομέων μόνο, καθώς και με χρήση τόξων διεύρυνσης στους γομφίους, για 3 εβδομάδες το πολύ. Ο ρυθμός της ορθοδοντικής μετακίνησης των δοντιών εκτιμήθηκε είτε κλινικά είτε ακτινογραφικά.

Οι προαναφερθείσες μελέτες διεξήχθησαν στο Ιράν (Ghajar et al., 2013), στη Σουηδία (Hellsing and Hammarström, 1991), στη Νότια Κορέα (Kim and Lee, 2000) και στις Νέα Ζηλανδία-Βραζιλία (Macari et al., 2018). Αντίστοιχα, τα πειραματικά υποκείμενα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν έγκυοι επίμυες Wistar (Ghajar et al., 2013), έγκυοι επίμυες Sprague-Dawley (Hellsing and Hammarström, 1991; Kim and Lee, 2000) και ποντίκια C57BL / 6 9 μέρες μετά τον τοκετό (Macari et al., 2018).

Και οι τέσσερις μελέτες χρησιμοποιούσαν διαφορετικές μεθόδους για να μετρήσουν το ρυθμό της μετακίνησης των δοντιών. Συγκεκριμένα, οι Ghajar et al. (2013) μέτρησαν κλινικά την απόσταση μεταξύ των εγγύς κοπικών γωνιών των τομέων της άνω γνάθου, ενώ οι Hellsing και Hammarström (1991) πραγματοποίησαν τις μετρήσεις τους σε ακτινογραφίες δήξεως και εξέτασαν την εγκάρσια απόσταση μεταξύ των άκρων των εξωτερικών βραχιόνων του σύρματος. Επιπλέον, οι Kim και Lee (2000) υπολόγισαν την εγγύς κίνηση των πρώτων γομφίων της άνω γνάθου σε πλάγιες κεφαλομετρικές ακτινογραφίες. Τέλος, οι Macari et al. (2018) πραγματοποίησαν τις μετρήσεις τους σε micro-CT και χρησιμοποιούσαν τη διαφορά της απόστασης της αδαμαντινο-οστεϊνικής ένωσης των πρώτων και δεύτερων γομφίων μεταξύ της πλευράς ελέγχου και της πειραματικής πλευράς.

Τα αποτελέσματα των μελετών που αξιολόγησαν την επίδραση της εγκυμοσύνης στον ρυθμό κίνησης των δοντιών ήταν αντιφατικά. Δύο μελέτες έδειξαν αύξηση στην ομάδα των εγκύων (Hellsing and Hammarström, 1991 · Kim and Lee, 2000), ενώ ο Ghajar και οι συνεργάτες του (2013) δεν παρατήρησαν καμία διαφορά. Οι Hellsing και Hammarstorm (1991) χρησιμοποιούσαν ακίνητα υπερώια ελατήρια, τα οποία μετακινούσαν παρειακά τους άνω πρώτους γομφίους για 21 ημέρες. Παρά τις παρατηρούμενες διαφορές στη μετακίνηση, η ιστολογική εξέταση του περιοδοντικού συνδέσμου έδειξε ότι ο αριθμός των οστεοκλαστών δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των εγκύων και των πειραματόζων της ομάδας ελέγχου, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι οι παρατηρούμενες αλλαγές στη θέση των δοντιών θα μπορούσαν να είναι αποτέλεσμα της απόκλισης των δοντιών. Τα κύτταρα του περιοδοντικού συνδέσμου έχουν υποδοχείς που παρουσιάζουν υψηλή συνάφεια για τα οιστρογόνα και οι ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν στην εγκυμοσύνη μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη κατακράτηση νερού (Lewko and Anderson, 1986). Έτσι, ο περιοδοντικός σύνδεσμος μπορεί να συμπιέζεται ευκολότερα στις εγκύους, όταν εφαρμόζεται μηχανική δύναμη. Αναμένεται, επίσης, ότι η αύξηση της

at an earlier stage of the experiment in the pregnant group compared to the control, suggesting that it is more likely that tooth movement will be promoted during pregnancy because the action of resorption is faster than deposition.

In contrast to the above-mentioned results, a non-significant decrease in the rate of tooth movement was noted in the experimental rats after force application for 2 weeks in the third study (Ghajar et al., 2013). However, the number of osteoclasts was found to be significantly reduced in the pregnant rats 7 and 14 days after spring insertion. The authors suggested that the metabolic changes occurring during pregnancy were not enough to make the clinical reduction in tooth movement significant. Nevertheless, they proposed that female patients should be informed that pregnancy may decrease the movement of teeth during the course of orthodontic treatment and, therefore, they might be subjected to longer treatment duration, but that this should not be a source of concern as the duration of treatment often exceeds that of the pregnancy period.

The study by Macari and colleagues (2018) reported a significantly greater amount of tooth movement in lactating animals compared to the control group. Lactating animals exhibit elevated rates of bone turnover resulting in bone loss in the maxilla, femur and vertebra. The osteopenic phenotype was associated with an increased expression of the RANK/RANKL/OPG signaling pathway. In addition, bone remodeling is induced by the increased osteoclast differentiation mediated by prolactin. Therefore, lactation may cause disruptions in the quality of alveolar bone via a reduced bone mineral density and diminished trabecular bone architecture.

In relation to the information presented, it has to be acknowledged that the data related to animal studies and cannot be directly extrapolated to humans. In addition, there are number of significant adaptive changes that occur at different times during pregnancy. The included studies did not consider the different phases during the pregnancy period that might influence the outcome. In addition to the scarcity of relevant research, most included studies did not include power sample calculations, posing another limitation relating to the precision of the retrieved results. Thus, we cannot conclude with certainty as to the impact of the physiological changes observed during pregnancy and lactation on the rate of orthodontic tooth movement.

CONCLUDING REMARKS

The metabolic changes occurring during pregnancy and lactation may have an impact on the rate of tooth movement. Although one should have a cautious perspective on the strength of the relevant recommendations, safe practice would suggest that it is important

περιεκτικότητας του περιοδοντικού συνδέσμου σε νερό θα οδηγήσει στην ελαφρά υπερέκφυση των δοντιών, η οποία θα διευκολύνει την αρχική συμπίεση του περιοδοντικού συνδέσμου, καθώς και την κίνηση απόκλισης των δοντιών που μετακινούνται.

Παρομοίως, οι Kim και Lee (2000) παρατήρησαν μεγαλύτερη μετακίνηση των δοντιών στην ομάδα των εγκύων μετά την εφαρμογή κλειστού ελατηρίου NiTi για την εγγύς μετακίνηση του πρώτου γομφίου γνάθου για 2 εβδομάδες. Οι ερευνητές μέτρησαν, επίσης, τη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης και της όξινης φωσφατάσης, η οποία είναι ανθεκτική στο τρυγικό οξύ, ως τρόπο αξιολόγησης των διαδικασιών σχηματισμού και απορρόφησης του οστίτη ιστού κατά τη μετακίνηση των δοντιών. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν υψηλή δραστηριότητα των ενζύμων αυτών στις εγκύους σε ηρωιότερο στάδιο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, υποδηλώνοντας ότι είναι πιο πιθανό να επιταχύνεται η μετακίνηση των δοντιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επειδή η δράση της απορρόφησης είναι ταχύτερη από την εναπόθεση.

Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, οι Ghajar και συνεργάτες (2013) παρατήρησαν μείωση του ρυθμού μετακίνησης των δοντιών στα πειραματόζωα σε εγκυμοσύνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Ghajar et al., 2013). Ωστόσο, ο αριθμός των οστεοκλαστών βρέθηκε να μειώνεται σημαντικά στους εγκύους επίμους 7 και 14 ημέρες μετά την ενεργοποίηση του ελατηρίου. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι μεταβολικές αλλαγές που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν ήταν αρκετές, για να καταστήσουν τη μείωση της μετακίνησης των δοντιών κλινικά σημαντική. Εντούτοις, πρότειναν ότι οι γυναίκες ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η εγκυμοσύνη μπορεί να μειώσει τη μετακίνηση των δοντιών κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να υποβληθούν σε μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας, αλλά αυτό δεν πρέπει να προκαλεί ανησυχία, καθώς η διάρκεια της θεραπείας συχνά υπερβαίνει την περίοδο της εγκυμοσύνης.

Η μελέτη του Macari και συνεργατών (2018) κατέδειξε σημαντικά μεγαλύτερη μετακίνηση των δοντιών στα θηλάζοντα ζώα σε σύγκριση με τα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου. Τα θηλάζοντα ζώα εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά μεταβολισμού των οστών με αποτέλεσμα την οστική απώλεια στην άνω γνάθο, το μηριαίο οστό και τους σπονδύλους. Ο οστεοπενικός φαινότυπος συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση της οδού RANK / RANKL / OPG. Επιπλέον, η αναδιαμόρφωση των οστών προκαλείται από την αυξημένη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών που ελέγχεται από την προλακτίνη. Επομένως, η γαλουχία μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην ποιότητα του φατνιακού οστού μέσω της μειωμένης οστικής πυκνότητας.

to consider the impact of these physiological changes during clinical practice and their possible implications.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ REFERENCES

- Affinito P, Tommaselli GA, Di Carlo C, Guida F, Nappi C. Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: A one year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2314-8.
- Aguado F, Revilla M, Hernandez ER, Menendez M, Cortes-Prieto J, Villa LF, Rico H: Ultrasonographic bone velocity in pregnancy: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1016-21.
- American Association of Orthodontists. (2019) Economics of Orthodontics Survey Results Highlight Specialty Trends. Available from <https://www1.aaoinfo.org/economics-of-orthodontics-survey-results-highlight-recent-specialty-trends/> accessed at October 31st, 2019.
- Ardehshirpour L, Dann P, Adams DJ, Nelson T, VanHouten J, Horowitz MC, Wysolmerski JJ. Weaning triggers a decrease in receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression, widespread osteoclast apoptosis, and rapid recovery of bone mass after lactation in mice. *Endocrinol* 2007;148:3875-86.
- Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res*. 2000;15:2245-50.
- Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;135:16-26.
- Benzie D, Boyne AD, Dalgarno AC, Duckworth J, Hill R, Walter DM. Studies of the skeleton of the sheep. The effect of different levels of dietary calcium during pregnancy and lactation on individual bones. *J Agric Sci* 1955;46:425-44.
- Bjorklund K, Naessen T, Nordstrom ML, Bergstrom S. Pregnancy-related back and pelvic pain and changes in bone density. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:681-5.
- Bowman BM, Miller SC. Skeletal mass, chemistry, density and growth during and after multiple reproductive cycles in the rat. *Bone* 1999;25:553-9.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
- Brommage R, Baxter D. Elevated calcium, phosphorus, and magnesium retention in pregnant rats prior to the onset of fetal mineralization. *J Bone Miner Res* 1988;3:667-72.
- Budayr AA, Halloran BP, King JC, Diep D, Nissenson RA, Strewler GJ. High levels of a parathyroid hormone-like protein in milk. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:7183-5.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα δεδομένα που μόλις παρουσιάστηκαν προέρχονται από μελέτες σε ζώα και δεν μπορούν να επεκταθούν άμεσα στον άνθρωπο. Επιπλέον, υπάρχουν αρκετές σημαντικές προσαρμοστικές αλλαγές που συμβαίνουν σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι περιλαμβανόμενες μελέτες δεν έλαβαν υπόψη τις διαφορετικές φάσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που ενδέχεται να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Επίσης, οι περισσότερες μελέτες δεν περιλάμβαναν υπολογισμούς δείγματος ισχύος, θέτοντας έναν άλλο περιορισμό σχετικά με την ακρίβεια των αποτελεσμάτων τους. Έτσι, δεν μπορούμε να συμπεράνουμε με βεβαιότητα τον αντίκτυπο των φυσιολογικών αλλαγών που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας στον ρυθμό της ορθοδοντικής μετακίνησης των δοντιών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Οι μεταβολικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας μπορεί να έχουν αντίκτυπο στο ρυθμό της ορθοδοντικής μετακίνησης. Παρόλο που η συνολική αξιολόγηση του διαθέσιμου επιπέδου τεκμηρίωσης δεν επιτρέπει τη διατύπωση ισχυρών κλινικών συστάσεων, θα ήταν καλή πρακτική να λαμβάνεται υπόψη ο αντίκτυπος αυτών των φυσιολογικών αλλαγών στην κλινική πράξη, καθώς και οι πιθανές επιπτώσεις τους.

Διεύθυνση για ανάπτυξη:

Reprint requests to:

Dr. Miltiadis A. Makrygiannakis

47, Alopekis Street

10676 Athens

Greece

Email: makrygiannakis.orthodontics@gmail.com

- Clement-Lacroix P, Ormandy L, Lepescheux C, Ammann D, Damotte P, Goffin V, Bouchard B, Amling M, Gaillard-Kelly M, Binart N, Baron R, Kelly PA. Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinol* 1999;140:96-105.
- Comar CL. Radiocalcium studies in pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 1956;64:281-98.
- Cornwall BC. Treatment of Dental Disease. In: Skouteris, C.A. (ed.), *Dental Management of the Pregnant Patient*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2018: 75-85.
- Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 1997;18:502-19.
- Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF. Changes in bone mineral density and markers of bone remodeling during lactation and post-weaning in women consuming high amounts of calcium. *J Bone Miner Res* 1995;10:1312-20.
- Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clin Ther*. 2015;37:1837-50.
- Ghajar K, Olyae P, Mirzakouchaki B, Ghahremani L, Garjani A, Dadgar E, Marjani S. The effect of pregnancy on orthodontic tooth movement in rats. *Med Oral Pat Oral Cir Buc* 2013;18.2:351-5.
- Heaney RP, Skillman TG. Calcium metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:661-70.
- Helsing E, Hammarström L. The effects of pregnancy and fluoride on orthodontic tooth movements in rats. *Eur J Orthod* 1991;13:223-30.
- Jiang N, Guo W, Chen M, Zheng Y, Zhou J, Kim SG, Embree MC, Song KS, Marao HF, Mao JJ. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. *Front Oral Biol* 2015;18:1-8.
- Henderson PH, Sowers M, Kutzko KE, Jannausch ML. Bone mineral density in grand multiparous women with extended lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1371-7.
- Kalkwarf HJ. Hormonal and dietary regulation of changes in bone density during lactation and after weaning in women. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999;4:319-29.
- Kalkwarf HL, Specker BL, Ho M. Effects of calcium supplementation on calcium homeostasis and bone turnover in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 84:464-70.
- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29:155-92.
- Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Smith M, Allen JR, Bhagat CI, Barnes MP, Hickling CJ, Retallack RW, Wilson SG, Devlin RD, Davies C, St. John A. Human

- lactation: Forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. *J Bone Miner Res* 1990; 5:361-9.
- Kim YS, Lee KS. Effects of pregnancy on alveolar bone turnover during experimental tooth movement in rats. *Korean J Orthod* 2000;30:413-21.
- Kolthoff N, Eiken P, Kristensen MB, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci* 1998;94:405-12.
- Komori T. Animal models for osteoporosis. *Eur J Pharmacol* 2015;759:287-94.
- Kunkele J, Kenagy GJ. Inefficiency of lactation in primiparous rats: The costs of first reproduction. *Physiol Zool* 1997;70:571-7.
- Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, Lyritis GP, Dontas IA. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comp Med*. 2008;58:424-30.
- Lloyd T, Taylor D, Lin H, Matthews A, Egli D, Legro R. Teenage mothers have decreased peak hip BMD: A longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2000;15(Suppl): S418.
- Lewko WM, Anderson A. Estrogen receptors and growth response in cultured human periodontal ligament cells. *Life Sci* 1986;39:1201-6.
- Lyritis GP, Schoenau E, Skarantavos G. Osteopenic syndromes in the adolescent female. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900:403-8.
- Macari S, Sharma LA, Wyatt A, da Silva JM, Dias GJ, Silva TA, Szawka RE, Grattan DR. Lactation induces increases in the RANK/RANKL/OPG system in maxillary bone. *Bone* 2018;110:160-9.
- Melsen B. Potential Adult Orthodontic Patients – Who Are They? In: Melsen B (Ed). *Adult Orthodontics*. Oxford: Blackwell Publishing, 2012: 1-11.
- Miller SC. Calcium homeostasis and mineral turnover in the laying hen. In: Whitehead CC(ed) *Bone Biology and Skeletal Disorders in Poultry*. Oxford: Butterworth and Heinemann, 1992.
- Miller SC, Bowman BM. Comparison of bone loss during normal lactation with estrogen deficiency and immobilization osteopenias in the rat. *Anat Rec* 1998; 251:265-74.
- Miller SC, Omura TH, Smith LJ. Changes in dentin appositional rates during pregnancy and lactation in rats. *J Dent Res* 1985;64:1062-4.
- Miller SC, Shupe JG, Redd EH, Miller MA, Omura TH. Changes in bone mineral and bone formation rates during pregnancy and lactation in rats. *Bone* 1986;7:283-7.
- Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, Harada Y, Azuma Y, Krust A, Yamamoto Y, Nishina H, Takeda S, Takayanagi H, Metzger D, Kanno J, Takaoka K, Martin TJ, Chambon P, Kato S. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* 2007;130:811-23.
- Oursler MJ. Human giant cell tumors of the bone are estrogen target cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5227-31.
- Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000;15:129-37.
- Oliveri B, Parisi MS, Zeni S, Mautalen C. Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation. *Nutrition* 2004;20:235-40.
- Pacifici R. Estrogen deficiency, T cells and bone loss. *Cell Immunol*. 2008;252:68-80.
- Poosti M, Basafa M, Eslami N. Progesterone effects on experimental tooth movement in rabbits. *J Calif Dent Assoc* 2009;37:483-6.
- Prentice A, Jarjou LM, Stirling DM, Buffenstein R, Fairweather-Tait S. Biochemical markers of calcium and bone metabolism during 18 months of lactation in Gambian women accustomed to a low calcium intake and in those consuming a calcium supplement. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1059-66.
- Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990;11:386-98.
- Prior JC, Vigna YM, Wark JD, Eyre DR, Lentle BC, Li DK, Ebeling PR, Atley L. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: A randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J Bone Miner Res* 1997;12:1851-63.
- Redd EH, Miller SC, Jee WSS. Changes in endochondral bone elongation rates during pregnancy and lactation in rats. *Calcif Tissue Int* 1984;36:697-701.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrinol* 2002;23:279-302.
- Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpantakit J, Suthiphongchai T, Krishnamra N. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 2008;42:535-46.
- Schiessl H, Frost HH, Jee WSS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998;22:1-6.
- Schoenau E, Neu CM, Rauch F, Manz F. The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:613-8.
- Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M, Gonzales C, Luppapornlarp S, Darendeliler MA, Yoshida N. Tooth movement and root resorption; the effect of ovariectomy on orthodontic force application in rats. *Angle Orthod* 2011;81:570-7.

- Skouteris, C.A. Physiologic Changes and Their Sequelae in Pregnancy. In: Skouteris, C.A. (ed.), *Dental Management of the Pregnant Patient*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2018: 5-24.
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* 2016;27:89-94.
- Sowers M, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, Randolph JF, Hollis B. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993;269:3130-5.
- Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D, Schork A, Crutchfield M, Stanczyk F, Russell-Aulet M. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *JAMA* 1996;276:549-54.
- Sowers MF, Scholl T, Harris L, Jannausch M. Bone loss in adolescent and adult pregnant women. *Obstet Gynecol* 2000;96:189-93.
- Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Pacifici R. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *J Biol Chem* 2001;276:8836-40.
- Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;328:688-96.
- Thijssen J H. Overview on the effects of progestins on bone. *Maturitas* 2003;46: 77-87.
- Thiede MA, Rodan GD. Expression of a calcium-mobilizing parathyroid hormone-like peptide in lactating mammary tissue. *Science* 1988;242:278-80.
- Tojo Y, Kurabayashi T, Honda A, Yamamoto Y, Yahata T, Takakuwa K, Tanaka K. Bone structural and metabolic changes at the end of pregnancy and lactation in rats. *Am J Obst Gynecol* 1998;178:180-5.
- Turner RT, Colvard DS, Spelsberg TC. Estrogen inhibition of periosteal bone formation in rat long bones: down-regulation of gene expression for bone matrix proteins. *Endocrinology* 1990;127:1346-51.
- Van Houten JN, Wysolmerski JJ. Low Estrogen and High Parathyroid Hormone-Related Peptide Levels Contribute to Accelerated Bone Resorption and Bone Loss in Lactating Mice. *Endocrinol* 2003;144:5521-9.
- Verhaeghe J, Herck EV, Bree RV, Assche FA, Bouillon R. Osteocalcin during the reproductive cycle in normal and diabetic rats. *J Endocrinol* 1989;120:143-51.
- Wastney ME, Martin BR, Peacock M, Smith D, Jiang XY, Jackman LA, Weaver CM. Changes in calcium kinetics in adolescent girls induced by high calcium intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4470-5.
- Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116:1186-94.
- Wei LL, Leach MW, Miner RS, Demers LM. Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195:525-32.
- Xiao W, Wang Y, Pacios S, Li S, Graves DT. Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling. *Front Oral Biol* 2015;18:9-16.
- Xu Y, Chu N, Qiu X, Gober HJ, Li D, Wang L. The interconnected role of chemokines and estrogen in bone metabolism. *Biosci Trends* 2017;10:433-444
- Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, Sato K: Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996;81:752-6.
- Yoon BK, Lee JW, Choi DS, Ror CR, Lee JH. Changes in biochemical bone markers during pregnancy and puerperium. *J Korean Med Sci* 2000;15:189-93.