

**Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
Școala Doctorală**



**TEZĂ DE DOCTORAT
STUDII PRIVIND MODIFICĂRILE ODONTO-
PARODONTALE ÎN BOLILE ENDOCRINE**

REZUMAT

**CONDUCĂTOR DOCTORAT:
PROF. UNIV. ABILIT. DR. ȚUCULINĂ MIHAELA JANA**

**DOCTORAND:
PREDA (BUGĂLĂ) SMARANDA-ADELINA**

**Craiova
2020**

CUPRINS

Cuprins

INTRODUCERE	3
STADIUL CUNOAȘTERII	4
1. Actualități privind interrelația dintre endocrinopatii și modificările odonto-parodontale	4
2. Particularități clinice cu importanță în relația endocrinopatii - boală parodontală.....	5
3. Aspectele paraclinice boală parodontală - endocrinopatii	5
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	5
4. Ipoteza de lucru.....	5
5. Studiul clinico-statistic al incidenței modificărilor odonto-parodontale din endocrinopatii și bolile metabolice.....	6
7. Studiul histologic și imunohistochimic al modificărilor odonto-parodontale din endocrinopatii și bolile metabolice.....	8
8. Discuții generale	9
9. Concluzii generale și contribuții inovative	10

Cuvinte cheie: modificări odonto-parodontale, boli endocrine, teleradiografie, histologie, imunohistochimie

INTRODUCERE

În perspectiva relațiilor dintre endocrinologie și medicina dentară, se impune abordarea complexă a studiului corelativ stomato-endocrin al modificărilor odonto-parodontale în vederea adoptării unei atitudini terapeutice diferențiate patogenice.

Pacienții cu boli endocrine și multiple comorbidități necesită o atenție specială. Patologia endocrină evoluează cu afectarea funcțiilor de deglutiție, masticatorie și fonetică, implicând numeroase modificări asupra țesuturilor odontale și parodontale. Mai mult, putem spune că țesuturile orale servesc ca indicator sensibil pentru multe tulburări de nutriție și metabolice.[1]

Activitatea sistemului endocrin începe în momente diferite ale odontogenezei post-natale, deci rolul său este de a regla în cadrul programului genetic, creșterea și dezvoltarea organismului, deci și a aparatului dento-maxilar ca parte integrantă a acestuia.[2,3,4]

În timpul embriogenezei elementelor buco-dentare, rolul glandelor endocrine este puțin cunoscut, fiind certă doar influența tiroidei. În schimb, în afecțiunile genetice cu implicații endocrine (sindromul Langdon – Down, sindromul Turner, sindromul Klinefelter) malformațiile buco-dentare sunt aproape constante.[5]

În perioada postnatală – de asemenea caracterizată prin fenomene de creștere și diferențiere – efectul glandelor endocrine asupra elementelor buco-dentare este manifest, fiind important mai ales în ceea ce privește troficitatea dar și în etapele următoare (maturitate, climacterium, senescență).[6,7]

STADIUL CUNOAȘTERII

1. Actualități privind interrelația dintre endocrinopatii și modificările odonto-parodontale

Sistemul endocrin manifestă acțiuni asupra elementelor constitutive ale cavității buco-dentare: asupra formațiunilor dure reprezentate de oase și dinți dar și asupra formațiunilor moi reprezentate de buze, gingii și limbă. Inițial, primele mecanisme debutează și acționează în timpul embriogenezei și se succed de-a lungul etapelor de dezvoltare ale organismului. [8,9]

În hipopituitarism dezvoltarea cranio-facială este în armonie cu dezvoltarea scheletală. Astfel craniul și fața prezintă o dezvoltare încetinită, cu mențiunea că fața este caracteristic mai mică în comparație cu craniul. Există numeroase studii privitoare la anomaliile de dezvoltare ale feței și craniului în deficitul de hormon de creștere. [10,11]

În nanismul hipofizar idiopatic, dinții sunt mici (microdențiție) în armonie cu microsomia generalizată. Tulburările trofice și de creștere din mixedem, sindrom Turner, sindrom Klinefelter sau alte disgenezii gonadale produc inegalități ale dimensiunilor dinților, făcând să coexiste micro-, macro- și normodonțiție. [12]

Hiperpituitarismul - excesul de hormon de creștere apărut în copilărie are ca efecte creșterea simetrică a mandibulei și maxilei, a limbii și a dinților, iar erupția dentară este accelerată. Dinții au dimensiuni crescute cu rădăcini lungi, cu tendință la spațiere. Poate apărea hipercimentoză care produce creșterea în dimensiuni a rădăcinilor. [13,14,15,16]

La adult, excesul de hormon de creștere produce aspectul oro-facial de acromegalie cu creșterea disproporțională a oaselor feței. [17,18]

În hipertiroidismul sever există o demineralizare osoasă rapidă ce poate fi evaluată radiologic printr-un proces de osteoporoză la nivelul maxilarelor. [19,20]

2. Particularități clinice cu importanță în relația endocrinopatii - boală parodontală

Atât anomaliile de număr, poziție, cât și cele de structură sunt considerate factori favorizanți în apariția inflamației parodontale.[21]

Anomaliile dento-alveolare cu înghesuire favorizează retenția resturilor alimentare, prin deficitul de autocurățire și dificultățile de curățire artificială. Anomaliile dento-alveolare cu spațiere se însoțesc de fenomene de applatizare a papilelor interdentare și fenomene distrofice.[22]

Compresia de maxilar se însoțește de hipertrofie gingivală, de suprasolicitări în zonele laterale cu demineralizări ale septurilor interdentare, iar ocluzia adâncă acoperită se poate însoți de leziuni ale parodontiului marginal de pe fața palatinală a frontalilor superiori determinate de contactul direct cu marginea incizală a incisivilor inferiori.[23]

3. Aspectele paraclinice boală parodontală - endocrinopatii

Țesuturile gingivale și lichidul gingival s-au dovedit a conține o serie complexă de componente imunitare care nu numai că irigă sulcusul gingival dar sunt și eliberate în cavitatea bucală [23]. Lichidul gingival s-a dovedit a fi derivat din paturi capilare gingivale (componente serice) și din ambele celule inflamatorii rezidente care migrează. Acest fluid conține o serie de molecule imune, inflamatorii și adaptive imunitare, dar și celule al căror rol este de a contribui la interacțiunea gazdă - bacterii în acesta nișă ecologică.[23]

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

4. Ipoteza de lucru

Ipoteza de lucru pentru această cercetare a plecat de la constatarea clinică conform căreia pacienții cu boli endocrine prezintă o serie de modificări odonto-parodontale specifice, dar și cu o serie de particularități în funcție de comorbiditățile asociate. Pornind de la această constatare, am stabilit obiectivul general al tezei de doctorat, și anume recunoașterea și diagnosticul precoce al

anomaliilor cranio-faciale, odontale și parodontale la pacienții cu afecțiuni endocrine, în vederea elaborării măsurilor profilactice sau/ și instituire a terapiei precoce cu scopul evitării apariției complicațiilor.

Pentru demonstrarea ipotezei de lucru și îndeplinirea obiectivului general, am stabilit următoarele obiective specifice: identificarea pacienților cu modificări odonto-parodontale de cauză endocrină în vederea diagnosticării precoce a gradului de afectare a dinților și al parodontiului; elaborarea măsurilor profilactice sau/ și instituire a terapiei precoce cu scopul evitării apariției complicațiilor, utilizarea măsurătorilor cefalometrice în investigarea variabilelor determinate genetic sau influențate de existența unor boli metabolice sau endocrine; elaborarea diagnosticului ce reprezintă o sinteză bazată pe date obiective ale examenului clinic, coroborat cu examenele paraclinice; stabilirea unui diagnostic histologic al modificărilor dentare determinate de prezența bolii endocrine, stabilirea unui diagnostic histologic și morfopatologic al modificărilor parodontale determinate de prezența bolii endocrine, realizarea unei evaluări imunohistochemice a populației celulare implicate în reacțiile inflamatorii parodontale, modificărilor vasculare locale, dar și a procesului de fibroză.

5. Studiul clinico-statistic al incidenței modificărilor odonto-parodontale din endocrinopatii și bolile metabolice

Prima direcție de cercetare a constat în realizarea unui studiu clinico-statistic pentru a analiza modificările metabolice și hormonale la pacienții selectați în studiu cu scopul stabilirii unor corelații între investigațiile biochimice, hormonale, statusul endocrinopat precum și consecințele asupra aparatului dento-maxilar. Mai mult, au fost stabilite unele corelații ce derivă între modificările odonto-parodontale și variabilele socio-demografice.

În aprecierea statusului social, acesta a fost coroborat cu modificările oro-dentare și alterarea aspectului facial, al fonației sau al masticației.

Lotul de pacienți pentru studiul clinico-statistic a cuprins 210 pacienți care s-au prezentat în Clinica de Odontoterapie a Facultății de Medicină Dentară Craiova,

pentru diverse tratamente. Pacienții au fost examinați clinic și radiologic, și li s-a întocmit o foaie de observație. Au fost colectate date generale, date referitoare la statusul socio-economic, motivul prezentării și statusul oral al pacienților. Factorii comportamentali luați în studiu au fost fumatul, igiena orală deficitară, consumul de dulciuri și băuturi carbogazoase și adresabilitatea redusă către serviciile stomatologice.

Afecțiunile colaterale prezente la lotul luat în studiu ne arată prezența de dislipidemii și afectare cardio-vasculară (hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, fibrilație atrială).

6. Studiul imagistic

A doua direcție de cercetare a constat în realizarea unor măsurători cefalometrice în investigarea variabilelor determinate genetic sau influențate de existența unor boli metabolice sau endocrine. În acest sens, s-au stabilit o serie de relații asupra dezvoltării armonioase sau dizarmoniilor dento-maxilare în plan vertical și transversal, dar și a unor relații asupra dezvoltării ramurilor orizontale mandibulare și a masivului facial, cu analiza structurilor osoase în sens sagital și transversal. Au fost analizate modificările morfologice cranio-faciale induse de deficitul de hormon de creștere, dar și în cazul administrării unor suplimente hormonale la pacienții cu deficit de hormon de creștere.

Din analiza coeficienților de corelație dintre variabilele cefalometrice și vârstă putem afirma că valoarea de predicție ridicată o au: lungimea maxilei, lungimea mandibulei și baza posterioară de craniu. Valorile medii ale unghiului de prognatie al mandibulei și cel al maxilei prezintă valori scăzute față de cele normale, standardizate.

Caracteristicile morfologice cranio-faciale la pacienții cu sindrom Turner observate de noi, sunt: reducerea bazei posterioare a craniului, retrognazia mandibulei și maxilei, rotația posterioară a mandibulei și maxilei și reducerea lungimii mandibulei și maxilei.

7. Studiul histologic și imunohistochimic al modificărilor odonto-parodontale din endocrinopatii și bolile metabolice

Cercetarea a avut drept scop evidențierea unor modificări odontale sau parodontale la pacienții cu afecțiuni endocrine, evaluate prin examen histologic sau imunohistochimic.

Studiul histologic a presupus examinarea microscopică a țesuturilor dentare dure sau a fragmentelor de mucoasă gingivală, în urma pregătirii riguroase a acestora prin procese de decalcifiere a dinților, fixare, deshidratare, clarificare, înglobare, tăiere și colorare a preparatelor. Pentru evidențierea elementelor constitutive, s-a realizat colorarea cu HE sau cu tricromic GS. Studiul imunohistochimic a urmărit identificarea celulelor specifice inflamației parodontale, utilizând markeri imunohistochimici specifici.

Imunohistochimia este o metodă specifică, întrucât utilizează reacția antigen-anticorp, identificând țintit anumite proteine, enzime sau alte structuri tisulare. Prin acest studiu am vrut să dovedim că există o corelație între modificările principalelor elemente constitutive ale țesuturilor gingivale și gradul de afectare al parodonțiului marginal.

Majoritatea cazurilor studiate au reliefat zone de dentină demineralizată, cu tubuli dentinari lărgiți, cu aspecte de cavități microchistice.

Mucoasa gingivală a prezentat modificări la toate cazurile studiate la nivelul epitelului,acompaniate de modificări ale corionului subiacent, gradul modificărilor observate fiind variabil ca intensitate în funcție de diagnosticul clinic dar și în raport cu prezența procesului inflamator și a persistenței acestuia. Epiteliul gingival la cazurile cu hipotiroidism diagnosticate cu gingivită sau PMCP, a prezentat în general un aspect normal din punct de vedere histologic, acesta fiind un epiteliu stratificat pavimentos, având în stratul spinos un număr mai mic sau mai mare de rânduri celulare, stratul superficial fiind lipsit de keratinizare sau prezentând orto sau parakeratinizare. Ocazional, printre keratinocitele straturilor

bazal și spinos, am remarcat prezența celulelor proinflamatorii, în special limfocite, migrate din corion.

Limfocitele T CD3 pozitive au fost prezente în corionul mucoasei gingivale în număr variabil în toate cazurile studiate, numărul lor fiind însă crescut în cazurile cu gingivită comparativ cu cazurile de PMCP. Macrofagele CD68 pozitive au fost prezente în corionul mucoasei gingivale inflamate, localizate cel mai frecvent în infiltratele inflamatorii cronice alături de limfocite și plasmocite, sau cu dispunere difuză în țesutul conjunctiv. Reacțiile imunohistochemice pentru MMP2 au fost diferite ca intensitate în raport cu diagnosticul bolii parodontale.

8. Discuții generale

Studiul clinico-statistic a arătat o prevalență crescută a pacienților diagnosticați cu o patologie tiroidiană,[24,25,26,27] fapt susținut și de datele experimentale prezente în literatura de specialitate ce semnalează prevalența crescută a modificărilor oro-dentare în patologia tiroidiană.[7,28,29,30]

Este cunoscut faptul că incidența afecțiunilor tiroidiene este în creștere predominant la femei, dar în studiul nostru distribuția pe sexe a pacienților cu afectări tiroidiene este relativ egală.

Factorii comportamentali luați în studiu au fost fumatul, igiena orală deficitară, consumul de dulciuri și băuturi carbogazoase, și adresabilitatea redusă către serviciile stomatologice. S-a remarcat o predominanță a acestor factori la sexul feminin. Studiul nostru este în acord cu faptul că igiena orală deficitară rămâne încă un factor comportamental cu o frecvență crescută în rândul populației generale din țara noastră.[31]

Anomaliile funcționale ale glandelor endocrine produc efecte diverse[32] cele mai frecvente fiind afectările cardio-vasculare. Această constatare este în acord și cu studiul nostru, unde s-a remarcat o preponderență a bolnavilor cu afecțiuni endocrine asociate cu cardiopatie ischemică și, cu hipertensiune arterială.

Din analiza coeficienților de corelație dintre variabilele cefalometrice studiate de noi și vârstă, putem afirma că valoarea de predicție ridicată o au:

lungimea maxilei, lungimea mandibulei și baza posterioară de craniu. Unghiurile de proгнаție a maxilei (S-N-Ss) și mandibulei (S-N-Sm) prezintă valori reduse la lotul nostru, comparativ cu grupul de control, dar valoarea redusă este specifică deficienței de hormon de creștere.[33]

La lotul pacienților cu sindrom Turner scăderea unghiului de proгнаție maxilară și mandibulară este de aproximativ 10^0 față de valorile normale (135.4^0) și chiar mai scăzute decât valorile din studiul Cazzola care menționează o valoare medie de 125^0 .[34,35,36,37]

Având în vedere că unghiul IMPA se referă la echilibrul și armonia feței anterioare în segmentul inferior, putem afirma faptul că lotul cu sindrom Turner prezintă o față echilibrată și armonioasă. Valoarea scăzută a acestui unghi la copii cu deficit de hormon de creștere ne indică faptul că acest lot poate fi încadrat în tipologia dolicocefală.

Alterările nivelurilor hormonilor tiroidieni din hipotiroidism sau hipertiroidism au un impact important asupra țesuturilor parodontale, determinând edemul țesuturilor moi, demineralizarea și creșterea patologică a osului alveolar sau modificând răspunsul țesuturilor parodontale la germenii patogeni, [38] modificări susținute și de rezultatele studiului nostru.

Date din literatura de specialitate afirmă că în boala parodontală, MMP-2 se exprimă în fibroblastele din corionul mucoasei gingivale, în keratinocitele epiteliale, precum și în macrofage și în celulele endoteliale [39]. La toate cazurile cu boli endocrine diagnosticate clinic și radiologic cu boală parodontală luate de noi în studiu, mucoasa gingivală a prezentat modificări epiteliale și la nivelul corionului, cu prezența infiltratelor inflamatorii cronice limfoplasmocitare care indică cronicizarea și evoluția proceselor patologice.

9. Concluzii generale și contribuții inovative

Tema de cercetare aleasă este de actualitate, întrucât inter-relația dintre stomatologie și endocrine reprezintă o preocupare științifică constantă. Manifestările clinice oro-dentare asociate patologiei endocrine de diferite etiologii

trebuie cunoscute și identificate de fiecare medic stomatolog.

Această lucrare de doctorat și-a propus să participe la încercarea de stabilire a celei mai bune atitudini terapeutice cu privire la tratamentul leziunilor odonto-parodontale la pacienții cu afecțiuni endocrine, cu atât mai mult cu cât acestea se asociază și cu o serie de comorbidități.

Având ca bază de pornire cunoștințele actuale în aceste domenii, din prezenta teză de doctorat se pot formula câteva concluzii importante și elemente de originalitate:

1. Studiul cefalometric ne demonstrează prezența aspectelor aberante cranio-faciale la ambele loturi, respectiv subiecți cu deficit de hormon de creștere și subiecți cu sindrom Turner, cu reducerea bazei posterioare de craniu, scurtarea mandibulei și maxilei, retrognația mandibulei și maxilei.

2. Retrognația mandibulei și maxilei este cel mai bine evidențiată de către valorile unghiurilor SNA și SNB, ușor de calculat pe teleradiografia laterală.

3. Prin compararea valorilor bazei de craniu la cele două loturi, constatăm că valori mai mari ale bazei anterioare de craniu și bazei posterioare de craniu se regăsesc la subiecții cu sindrom Turner.

4. Constatăm și faptul că la pacienții cu deficit de hormon de creștere, atât baza anterioară de craniu cât și baza posterioară de craniu prezintă valori mai reduse decât la subiecții cu sindrom Turner.

5. Unghiul ANB^o care reprezintă relația dintre maxilă și mandibulă are valori mai reduse la lotul cu deficit de hormon de creștere față de lotul cu sindrom Turner, iar ambele loturi au valori mai reduse decât valorile normale.

6. Relațiile mandibulei evaluate prin unghiul S-N-Sm^o indică valori mai reduse ale unghiului la subiecții cu deficit de hormon de creștere.

7. Unghiul interincisiv prezintă valori scăzute la ambele loturi comparativ cu valorile normale, ceea ce confirmă prezența malocluziilor de clasa I sau clasa II, diviziunea 1.

8. Recunoașterea acestor variabile cefalometrice și calcularea lor reprezintă punctul de pornire în terapia ortodontică la pacienții cu deficit de hormon de

creștere și sindrom Turner, dar și o posibilitate de monitorizare și urmărire în timp a evoluției tratamentului.

9. Gradul modificărilor la nivelul epitelului cât și modificările de la nivelul corionului subiacent au variat în raport cu diagnosticul clinic de boală parodontală, modificările fiind mai accentuate la pacienții care au prezentat PMCP, spre deosebire de cei la care diagnosticul clinic a fost de gingivită.

10. Epiteliul gingival a apărut ca un epiteliu stratificat pavimentos având în stratul spinos un număr mai mic sau mai mare de rânduri celulare, stratul superficial fiind lipsit de keratinizare sau prezentând orto sau parakeratinizare.

11. Prezența unor creste epiteliale interpapilare subțiri, care se înfundă adânc în corion, creând aspectul de „retepegs”, este un aspect mai rar întâlnit la cazurile cu gingivită și cu frecvență mult crescută la cazurile cu PMCP. Acest aspect poate indica o posibilă distrugere a membranei bazale subepiteliale, deci o cronicizare a inflamației.

11. În corion, am remarcat prezența unui infiltrat inflamator cronic, constituit preponderent din limfocite și plasmocite, cu macrofage prezente în număr variabil și cu prezența unui număr redus de polimorfonucleare.

12. Fibroza a fost prezentă la toate cazurile studiate, gradul fibrozei fiind mai intens în cazurile cu gingivită spre deosebire de cazurile cu PMCP, indicând un stadiu avansat al gingivitei, dar și o hipercreștere gingivală.

13. Am remarcat un număr crescut de capilare la nivelul papilelor conjunctive dar și în corionul profund, vasele de angiogeneză apărând cu lumen mic și cu celule endoteliale hipertrofiate, cu nuclei voluminoși, indicând o inflamație incipientă.

14. Microhemoragiile, constând în prezența extravazatului sanguin în țesutul conjunctiv, au fost observate în mod frecvent la toate cazurile cu hipotiroidism indiferent de diagnosticul clinic al bolii parodontale, acestea indicând discontinuitatea pereților vaselor de calibrul mic din țesutul conjunctiv gingival, deci o inflamație cronică.

15. Examenul histologic al mucoasei gingivale la cazul cu boala Addison a

evidențiat necroza epiteliului gingival în anumite arii, în timp ce în alte zone epiteliul a prezentat acantoză și hiperkeratoză.

16. În cazul cu sindrom Turner, mucoasa gingivală a apărut îngroșată, cu un epiteliu acantozic, gros și parakeratozic și cu prezența unei fibroze masive, cu benzi groase de fibre de colagen în corion.

17. Imunomarcajul cu anticorpii anti-CD3 a evidențiat prezența limfocitelor T în corionul mucoasei gingivale în număr variabil în toate cazurile studiate, numărul lor fiind crescut în cazurile cu gingivită.

18. Limfocitele B CD20 pozitive au fost prezente în număr apreciabil în infiltratele inflamatorii din corion în toate cazurile studiate indiferent de tipul bolii parodontale, dar și în număr crescut răspândite difuz în corion.

19. În toate cazurile studiate, macrofagele CD68 pozitive au fost prezente în număr variabil în corionul mucoasei gingivale inflamate, un număr mai crescut de macrofage fiind remarcat la cazurile cu parodontită PMCP.

20. La pacienții cu diagnostic clinic de gingivită, MMP-2 a prezentat reacție pozitivă în celulele endoteliale ale vaselor de sânge, dar și în unele fibroblaste din corion.

21. Reacția imunohistochimică pentru MMP-2 la cazurile cu PMCP, a constatat pozitivitate intensă în celulele corionului, în fibroblaste și în unele celule proinflamatorii, dar și în celulele endoteliale ale vaselor sanguine, în special la nivelul vaselor congestionate și a capilarelor de neoformație cu endoteliul turgescenț, ceea ce denotă o cronicizare a acestor leziuni inflamatorii.

22. Noi considerăm modificările mucoasei gingivale constatate în studiul nostru ca fiind nespecifice bolilor endocrine, factorul declanșator important al bolii parodontale rămânând placa bacteriană specifică, evoluția bolii fiind însă influențată de bolile sistemice suprapuse, de anumite stări fiziologice cum ar fi menopauza, precum și de efectele secundare ale unor medicamente.

23. Există o variabilitate a manifestărilor clinice oro-dentare asociate patologiei endocrine de diferite etiologii.

24. Recunoașterea de către medicul stomatolog a semnelor și simptomelor de

la nivel oro-dentar intricate cu patologia endocrină constituie punctul de pornire în aplicarea unui tratament stomatologic adecvat și personalizat fiecărui pacient cu boală endocrină.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Farag, A. M., Head and Neck Manifestations of Endocrine Disorders. Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 2017, 25(2), 197–207
2. Clark M. B., MD, FAAP, Clark D. A., MD, FAAP Oral Development and Pathology Ochsner Journal 18:339–344, 2018,23.
3. American Academy of Pediatric Dentistry. Council on Clinical Affairs. Guideline on Pediatric Oral Surgery. Revised 2014,238-245
4. Cunha RF, Boer FA, Torriani DD, Frossard WT., Natal and neonatal teeth: review of the literature. *Pediatr Dent.* 2001 Mar-Apr;23(2):158-162
5. Wilson DJ, Foster WD, Kronenberg MH, Larsen RP. Williams Textbook of Endocrinology, Chapter 5 - Mechanism of Action of Hormones That Act at the Cell Surface, 14 th.ed, Edit. W. B. Saunders, Philadelphia,2019,45-64
6. Constantin Dumitrache, Endocrinologie, Ediția VI, Editura Național, 2017, Modificări ale cavității buco-dentare induse de endocrinopatii,22-28
7. P.Firu, Stomatologie Infantila, Partea I-A,Ed. Med.,Buc.,1973;278-309
8. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P., Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 14;(12):CD007950.
9. Jones KL. Recognizable patterns of malformation. In: Jones KL, Jones JC, Del Campo M, eds. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:318-319
10. Davidopoulou S., Chatzigianni A., Craniofacial morphology and dental maturity in children with reduced somatic growth of different aetiology and the effect of growth hormone treatment. *Progress in Orthodontics*, 2017; 18(1).
11. Oliveira-Neto L. A., Melo F., Franco A. A., Oliveira A. H., Souza A. H., Valenca E. H., et al. Cephalometric features in isolated growth hormone

deficiency. *Angle Orthodontics*, 2011;81(4), 578–583.

12. Preda S. A., Cojocaru M., Popescu M., Albulescu D. M., Cotoi I. A., Predescu A. M., Tuculina M. J., Somatic and Biological aspects in Turner Syndrome - Case Report., *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 2019; 18, no. 3: pp 72-77

13. Shafer WG, Hine MK, Levy BM, Tomich CE. *A textbook of oral pathology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1983:56,616.

14. Snyder MB. Endocrine disease and dysfunction. In: Lynch MA, ed. *Burket's oral medicine: diagnosis and treatment*, 8th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1984;812.

15. Pindborg JJ. *Pathology of the dental hard tissues*. Copenhagen: Munksgaard, 1970;140,178.

16. Bricker SL, Langlais RP, Miller CS. Endocrine system. In: Bricker SL, Langlais RP, Miller CS, eds. *Oral diagnosis, oral medicine, and treatment planning*, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994;42

17. Cortet-Rudelli C. *La bouche de l'acromégale*. *Presse Med*. 2017;

18. Jaume M.R., Lluís B.L., Lahor-Soler E., David de Dios M., Giménez-Rubio J. A., GH-secreting pituitary macroadenoma (acromegaly) associated with progressive dental malocclusion and refractory CPAP treatment *Head & Face Medicine* 2017;13:7

19. Monea A., Ivacson C., Cosarca A., Beresescu G., Oral Health Status in Patients with Thyroid Disorders. *International Journal of Scientific Research*. 2015;4:1-3.

20. Feitosa DS, Marques MR, Casati MZ, Sallum EA, Nociti Jr FH, de Toledo S. The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: a histological study in rats. *J Periodont Res* 2009; 44: 472–478.

21. Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L., Lahor-Soler E. et al. GH-secreting pituitary macroadenoma (acromegaly) associated with progressive dental malocclusion and refractory CPAP treatment. *Head Face Med* 13, 2017,7

22. Gallacher A. A., Pemberton M. N., Waring D. T., The dental manifestations and orthodontic implications of hypoparathyroidism in childhood, *J. of Orthodontics* 2018, 45(1): 46-50
23. Ebersole J.L., Dawson D.R., Morford L.A., Peyyala R., Miller C.S., González O.A. Periodontal disease immunology: ‘double indemnity’ in protecting the host. *Periodontology* 2000, 2013;62: 163-202.
24. Prabhu H. S., Thiruneervannan R, et al. Oral Manifestations of Endocrine Disorders. *Int J Recent SciRes. J.* 2016;7(10), pp. 13697-13699.
25. Bajaj S, Prasad S, Gupta A, Singh VB. Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications. *Indian J Endocr Metab* 2012;16:777-9.
26. Yerke L. M., Levine M. J., Cohen R. E. (2019). Potential relationship between hypothyroidism and periodontal disease severity. *Journal of the Endocrine Society*, 3(Suppl. 1).
27. Vanderpump M. P. J., The epidemiology of thyroid disease, *British Medical Bulletin* 2011; 99: 39–51
28. Fabue L. C., Soriano Y. J., Perez Gr. S.. Dental management of patients with endocrine disorders. *J Clin Exp Dent* 2010;(4) :e 196-203
29. Aldulaijan HA, Cohen RE, Stellrecht EM, Levine MJ, Yerke LM. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review. *Clin Exp Dent Res.* 2020; 6: 147– 157
30. Yerke L. M., Levine M. J., Cohen R. E. (2019). Potential relationship between hypothyroidism and periodontal disease severity. *Journal of the Endocrine Society*, 3(Suppl. 1).
31. Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Volume 2016, Article ID 973197
32. Dar-Odeh, N.; Borzangy, S.; Babkair, H.; Farghal, L.; Shahin, G.; Fadhlalmawla, S.; Alhazmi, W.; Taher, S.; Abu-Hammad, O. Association of Dental Caries, Retained Roots, and Missing Teeth with Physical Status, Diabetes Mellitus and Hypertension in Women of the Reproductive Age. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 2565

33. Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Description of children with 45,X/46,XY karyotype. *Eur J Pediatr*. 2012;171:521–529
34. Ahiko N, Baba Y, Tsuji M, Horikawa R, Moriyama K. Investigation of maxillofacial morphology and oral characteristics with Turner syndrome and early mixed dentition. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018;59(1):11-17
35. Dumancic J, Kaic Z., Lapter Varga M, Lauc T, Dumic M, Anic Milosevic S, Brkic H. Characteristics of the craniofacial complex in Turner syndrome. *Archives of oral biology*. 2010, 55; 81–88
36. Rongen-Westerlaken C., vd Born E., Prahl-Andersen B., von Teunenbroek A., et al. Effect of growth hormone treatment on craniofacial growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatrica*, 1993;82(4);364–368.
37. Mohamed S, Roche EF, Hoey HM. Mode of initial presentation and chromosomal abnormalities in Irish patients with Turner syndrome: a single-centre experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1215-1218
38. Young ER. The thyroid gland and the dental practitioner. *J Can Dent Assoc* 1989;55:903-907
39. Parmar N. K., Nisha KJ, Guru S., Padmanabhan S. Role of matrix metalloproteinases in periodontal disease – A review. *Biomed J Sci & Tech Res*, 2018;2(1):1-6