



UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

ESCUELA DE POSTGRADO

**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIENCIAS DE LA
SALUD**

Crecimiento del cartílago condilar mandibular: Revisión de la literatura

TRABAJO ACADÉMICO

Para optar el título de Especialista en Ortodoncia y Ortopedia maxilar

AUTOR(ES)

Berrios Mamula, Karla (0000-0002-8325-5396)

ASESORES)

Salinas Caldas, Pedro (0000-0002-2734-9048)

Munive Méndez, Arnaldo (0000-0002-4676-7798)

Lima, 20 de Agosto de 2022

DEDICATORIA

Dedicado a Dios por protegerme y darme salud en tiempos difíciles. A mi abuela María por ser un gran ejemplo en mi vida. A mis padres y esposo por su constante apoyo. A mi querida tía Patricia por ser partícipe de esta etapa profesional.

RESUMEN

El cartílago condilar mandibular es una estructura especializada presente en la superficie de los cóndilos mandibulares. Esta revisión de la literatura permitirá conocer información actual acerca de la estructura del cartílago condilar mandibular, los factores que influyen en el crecimiento de este y revisar los estudios actuales sobre los cambios morfológicos que pueden ocurrir en el cartílago con el envejecimiento. Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos recientes. Los resultados obtenidos en la revisión indican que la estructura del cartílago condilar mandibular presenta cuatro capas, asimismo, el cartílago hialino que lo conforma presenta condroblastos maduros e hipertróficos incluso en edades avanzadas. Lo cual brinda la posibilidad de que pueda ser manipulado sin considerar la edad como un factor límite. Los estudios realizados en animales indican que el cartílago condilar mandibular puede ser influenciado por factores como: dieta, edad, sexo, estrés psicológico, factores intrínsecos, aplicación de toxina botulínica y láser. Estos resultados establecen la base para futuros estudios con la finalidad de implementar tratamientos potenciales que puedan ayudar a pacientes con procesos degenerativos en la ATM, como la osteoartritis. Asimismo, es importante fomentar la realización de nuevos estudios enfocados a la aplicación de toxina botulínica y láser, para terapias ortopédicas funcionales a edades tempranas, reducir los tratamientos quirúrgicos, mejorar la calidad y eficacia de los tratamientos actualmente conocidos.

Palabras clave: Cartílago condilar; desarrollo craneofacial; factores de crecimiento; toxina botulínica; láser

"Mandibular Condylar Cartilage Growth: Recent Findings"

ABSTRACT

The mandibular condylar cartilage is a specialized structure present on the surface of the mandibular condyles. This review of the literature will allow you to get current information about the structure of the mandibular condylar cartilage, the factors that influence the growth of this and review the current studies on the morphological changes that may occur in the cartilage with aging. A systematic review of recent scientific articles was carried out. The results obtained in the Indian review show that the structure of the mandibular condylar cartilage presents four layers, also, the hyaline cartilage that conforms to it, presents mature and hypertrophic chondroblasts even in advanced ages. It offers the possibility that it can be manipulated without considering the age as a limit factor. Studies carried out in Indian animals that the mandibular condylar cartilage can be influenced by factors such as: diet, age, sex, psychological stress, intrinsic factors, application of botulinum toxin and laser. These results establish the basis for future studies for the purpose of implementing potential treatments that can help patients with degenerative processes in the ATM, such as osteoarthritis. In the same way, it is important to promote the realization of new studies focused on the application of botulinum toxin and laser, for functional orthopedic therapies to early ages, to reduce the surgical treatments, to improve the quality and effectiveness of the currently known treatments.

Keywords: Condylar cartilage; craneofacial development; growth factors; botulinum toxin; laser

TABLA DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN.....	5
2.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
3.	DISCUSIÓN.....	7
4.	CONCLUSIONES.....	14
5.	REFERENCIAS	15

1. INTRODUCCIÓN

El cartílago condilar mandibular (CCM) es un cartílago secundario, lo cual hace posible que su tasa y cantidad de crecimiento puedan modificarse mediante el uso de aparatos ortopédicos funcionales ^(1,2). El ritmo y la dirección del crecimiento condilar están presumiblemente sujetos a la influencia de agentes extracondilares, incluyendo fuerzas biomecánicas intrínsecas y extrínsecas. Se cree que cantidades crecientes de presión sobre el cartílago condilar sirven para inhibir el ritmo de división y el crecimiento celular, mientras que cantidades disminuidas estimulan y aceleran el crecimiento ⁽¹⁾. Específicamente, la matriz condilar permite una mayor susceptibilidad a las fuerzas ambientales ⁽³⁾. Una peculiaridad del CCM es su capacidad de adaptación debido a la osificación endocondral. ^(4,5)

El CCM tiene una historia de desarrollo y filogenética claramente diferente de los cartílagos de las extremidades y la base craneal. Debido a que las células que se dividen para efectuar su crecimiento y adaptación son de origen pericondrial/perióstico en lugar de condrogénico ⁽⁶⁾. El CCM aparece entre la novena a décima semana de vida intrauterina como un cartílago secundario rodeado de tejido mesenquimal compuesto por una capa delgada de células no diferenciadas, que por mitosis formarán toda la estructura del cóndilo. ⁽⁷⁾

A lo largo de la historia, los estudios clínicos y experimentales han mostrado que hay mejor respuesta al crecimiento mandibular con aparatos funcionales cuando el tratamiento se inicia durante el periodo circumpuberal ⁽⁸⁾; no obstante, en un estudio histológico realizado en cóndilos mandibulares de cadáveres humanos con edades entre 40 a 103 años, las observaciones confirmaron que tanto el fibrocartílago como el cartílago hialino todavía estaban presentes en el cartílago condilar mandibular. Por lo tanto, los resultados infieren que el cartílago condilar mandibular podría responder al estímulo en adultos. ⁽⁹⁾ Este artículo tiene como propósito revisar en la literatura el conocimiento actual sobre la composición del cartílago condilar mandibular, los factores que influyen en el crecimiento de este y revisar los estudios actuales sobre los cambios morfológicos que pueden ocurrir en el cartílago con el envejecimiento.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

En la presente investigación, se realizó una búsqueda de la información en los siguientes buscadores: Pubmed y Scielo. Los artículos revisados fueron en idioma inglés y español. La metodología de búsqueda consistió en las siguientes palabras clave para la búsqueda en inglés condylar cartilage, craneofacial development, growth factors, botulinum toxin, laser; y para la búsqueda en español se utilizaron: cartílago condilar; desarrollo craneofacial; factores de crecimiento; toxina botulínica; láser.

3. DISCUSIÓN

Estructura del cartílago condilar

Según Luder et al. ⁽¹⁰⁾ la capa de cartílago en el cóndilo mandibular se delimita desde la superficie articular hasta el hueso subyacente y está conformada por varias zonas: las zonas fibrosa, proliferativa, madura e hipertrófica. Esencialmente, la zona proliferativa sirve como una barrera de separación entre la zona fibrocartilaginosa fibrosa y las zonas maduras e hipertróficas de tipo hialino. La zona fibrosa está compuesta de células similares a fibroblastos, que tienen una forma plana. Su retículo endoplásmico está rodeado por una densa matriz intercelular de fibrillas de colágeno y sustancia fundamental. Los condrocitos diferenciados se encuentran en las zonas maduras e hipertróficas. Además, se observó un aumento de condrocitos degenerados cerca del hueso subcondral. ⁽¹¹⁾

En la investigación de Ramirez-Yanez et al. ⁽⁹⁾, fueron sometidos a un estudio histológico las zonas posteriores de 33 cóndilos mandibulares de 20 cadáveres humanos de individuos entre 40 y 103 años, se observó bajo microscopía óptica, cuatro capas que conforman el cartílago condilar mandibular:

-Capa superior: Densa, tejido conectivo regular con fibras paralelas que corren en la superficie articular, que contienen fibrocartílago y fibroblastos. Fue la capa más gruesa del cartílago condilar mandibular.

-Capa proliferativa: delgada, con un número más alto de células pequeñas redondeadas o pequeñas alargadas.

-Capas maduras e hipertróficas: Compuestas mayormente por células redondeadas, y la capa más profunda contenía células más grandes, que parecían células hipertróficas.

Debajo del cartílago condilar mandibular, había hueso trabecular que contenía células óseas y sistemas Haversianos.

Aunque fue posible clasificar cuatro capas diferentes en el cartílago condilar mandibular, no estaban organizados de tal manera para identificar claramente los límites entre una capa y las vecinas. Otra observación en las muestras estudiadas fue la presencia de un delgado tejido mineralizado en el borde entre el cartílago condilar mandibular y el hueso mineralizado que se observó en ambas tinciones. Este reporte mostró celularidad en las zonas de tejido

fibrótico y hialina, por lo cual, inferimos que el cartílago condilar mandibular podría responder a estímulos en adultos.

Se sugieren más estudios para entender lo que realmente sucede con el cartílago condilar mandibular después de la edad adulta.

Papel del cartílago condilar en el desarrollo de la mandíbula

El cartílago condilar es un tipo de cartílago secundario que aparece una vez iniciada la osificación intramembranosa y no por diferenciación desde el cartílago primario como está establecido en el cráneo y en los huesos largos. Por ser secundario, posee la capacidad de responder específicamente ante estímulos locales (como la presión) mediante una adaptación a la compresión regional, la razón de esta respuesta es porque no contiene programación genética que determine y gobierne directamente el curso de crecimiento. Su rol es proporcionar el crecimiento regional adaptativo al mantener la relación anatómica adecuada entre el hueso temporal y el cóndilo mientras la mandíbula está siendo llevada simultáneamente hacia abajo y adelante. El cóndilo no establece el rango o la cantidad de crecimiento mandibular, pero tiene la capacidad especial de crecimiento y remodelación multidireccional en respuesta a los movimientos y las rotaciones variadas generadas por el desplazamiento mandibular. ⁽¹⁾

El cartílago condilar puede jugar un papel importante en la regulación de los diferentes porcentajes de formación de hueso en la osificación intramembranosa y endocondral, lo que permite direcciones de crecimiento y morfología condilar y maxilofacial muy diversas. ⁽¹²⁾

Dieta y cartílago condilar

El cartílago condilar mandibular deriva de las células de la cresta neural, las cuales podrían ser responsables de la alta capacidad de adaptación de este, ante diferentes cargas masticatorias a causa de la dureza de la dieta. Un estudio experimental utilizó una fuerza mecánica severa en el cóndilo mandibular. Como resultado, el cartílago condilar se deformaba rápidamente, pero se recuperaba en dos semanas. ⁽¹³⁾

En el estudio de Gong et al. ⁽¹⁴⁾ se evaluó los efectos de la tensión compresiva intermitente y continua en los cóndilos mandibulares en ratas y se demostró que bajo estrés mecánico moderado, el cartílago condilar se remodeló activamente. Asimismo, la tensión compresiva intermitente protege el cartílago condilar de un daño excesivo, que es diferente de la tensión

compresiva continua. Con intervalos más largos, el cartílago tiene la capacidad potencial de recuperación como estado inicial.

Un estudio experimental en ratas expuestas a diferentes durezas dietéticas, de blandas a duras, tuvo como resultado que el grosor del cartílago y el área de tinción positiva de colágeno tipo II se vieron afectados significativamente por la dureza de la dieta. Los resultados indicaron que una dieta blanda durante el crecimiento aumenta la actividad colagenolítica y puede aumentar la vulnerabilidad del cartílago condilar⁽¹⁵⁾. La dieta blanda produce efectos nocivos sobre la calidad y cantidad de colágenos y condrocitos en el cartílago de la articulación temporomandibular (ATM) en ratas en crecimiento⁽¹⁶⁾. En el estudio de Chen et al.⁽¹⁷⁾ se obtuvo como resultados que la disminución de la carga oclusal provoca una disminución del volumen óseo en ambos sexos y una disminución de la maduración temprana de los condrocitos exclusivamente en ratones hembra.

La consistencia de los alimentos influye en las características morfológicas e histológicas del cartílago condilar mandibular.⁽¹⁸⁾

Existe un efecto significativo de la dieta blanda en las dimensiones condilares reducidas en roedores.⁽¹⁹⁾

Hormonas y cartílago condilar

Las enfermedades de la articulación temporomandibular (ATM) afectan predominantemente a las mujeres, lo que sugiere un papel de las hormonas femeninas en el proceso de la enfermedad.

Un estudio realizado en ratas ovariectomizadas demostró que algunas estructuras de la ATM, incluido el disco articular y la capa cartilaginosa condilar, se degradan después de la deficiencia de estrógenos. Asimismo, se observó una ligera mejora en el grosor de la capa cartilaginosa y la proliferación de células condroides después de la terapia de reemplazo de estrógenos⁽²⁰⁾. Otro estudio que relacionó el nivel de estrógeno y la progresión de la osteoartritis de la ATM reveló que un nivel alto de estrógeno puede agravar los cambios degenerativos del cartílago condilar, mientras que la falta de estrógeno podría aliviarlo a través de la vía estrógeno-ER β -HIF2 α .⁽²¹⁾

Edad y cartílago condilar

Un estudio histológico sugiere que el cartílago hialino que compone el cartílago condilar puede reducirse en grosor y estar menos organizado en personas de edad avanzada, asimismo, puede seguir siendo viable durante toda la vida en humanos y mantener condroblastos maduros e hipertróficos, responsables del mantenimiento del tejido de por vida y la remodelación adaptativa. ⁽²²⁾

Se cree que hay un número finito de células progenitoras de cartílago condilar mandibular; una vez que las células se agotan, la reparación de la remodelación y el crecimiento disminuyen en capacidad. Al igual que otras articulaciones, la ATM se degenera con los años. ⁽²³⁾

Un estudio histológico sugiere que el envejecimiento disminuye el grosor de la capa articular del cartílago condilar mandibular. Asimismo, los resultados muestran una disminución de condrocitos seguida de un aumento de la matriz para mantener la homeostasis mandibular. Se demostró el colágeno como los proteoglicanos aumentaron con el envejecimiento. ⁽²⁴⁾

Sexo y cartílago condilar

En el estudio realizado por Kai Jiao et al. ⁽²⁵⁾ se identificaron diferencias de sexo en cuanto a que la osificación endocondral del fibrocartílago condilar y la formación de hueso subcondral fueron más rápidas en ratas hembras que en machos, lo que condujo a un aumento más temprano del cóndilo en hembras que en machos.

Estrés psicológico y cartílago condilar

En el estudio realizado por Qiang Li et al. ⁽²⁶⁾ se estudió el efecto en el cóndilo del ATM en ratas sometidas a un modelo de estrés leve impredecible crónico (CUMS) por una duración de 12 semanas para inducir estrés psicológico a largo plazo. Los resultados mostraron que el estrés leve impredecible crónico (CUMS) a largo plazo puede causar lesiones similares a la osteoartritis en los cóndilos mandibulares, lo que sugiere que el desequilibrio en los factores reguladores secretados por condrocitos dentro del cartílago de la ATM puede jugar un papel importante en la lesión del cartílago inducida por estrés psicológico.

El estrés psicológico provocó un aumento de los niveles de hormonas plasmáticas y la RT-PCR indicó un aumento de la expresión de IL-1 β y TNF- α en la ATM de una manera dependiente del tiempo. Lo que sugiere que la regulación al alza de las citocinas estuvo

acompañada por una degeneración del cartílago inducida por estrés en el cóndilo mandibular. Las citocinas proinflamatorias juegan un papel potencial en el inicio de la destrucción del cartílago que eventualmente conduce a los TMD. ⁽²⁷⁾

Factores intrínsecos y cartílago condilar

En el estudio realizado por Shibata et al. ⁽²⁸⁾ los componentes de la matriz del cartílago de la placa de crecimiento y el cartílago condilar mandibular, los cuales se analizaron inmunohistoquímicamente en ratas con calcificación insuficiente de cartílago (CCI). Se obtuvo como resultados una longitud mandibular reducida, la cual, fue relativamente menor que la reducción en la longitud de la tibia. El esquema del proceso condilar mostró solo una ligera anomalía. Estos resultados sugieren que el cartílago mandibular en ratas con CCI compensó su crecimiento al suministrar la región característica no cartilaginosa de manera efectiva y pudo adaptarse a los cambios estructurales severos observados en ratas CCI.

Se evidenció en la literatura revisada que el cóndilo actúa como principal centro de crecimiento adaptativo regional y que la regulación del desarrollo está determinada por factores genéticos y epigenéticos que modifican la expresión de factores de transcripción y crecimiento. ⁽²⁹⁾

Efecto de la terapia con toxina botulínica sobre el cartílago condilar

En el estudio de Dutra et al. ⁽³⁰⁾ se **evaluaron** los efectos celulares y matriciales de la toxina botulínica tipo A (Botox) sobre el cartílago condilar mandibular (MCC) y el hueso subcondral en ratones transgénicos de 5 semanas de edad. **Los resultados mostraron que la** inyección de Botox en el músculo masetero conduce a una disminución de la mineralización y la deposición de la matriz, una menor proliferación y diferenciación de condrocitos y un aumento de la apoptosis celular en el cartílago condilar mandibular y el hueso subcondral.

El estudio realizado por Wang et al. ⁽³¹⁾ evaluaron en ratas el efecto de la inyección de toxina botulínica (BTX) en el masetero bilateral a diferentes frecuencias sobre el contorno mandibular y el cartílago condilar. Los resultados indicaron que el volumen óseo y/o el volumen total, el número y el grosor trabecular del cartílago mineralizado y el hueso subcondral disminuyeron significativamente en el grupo de inyección triple en comparación con el grupo de inyección única. El contorno mandibular también disminuyó después del aumento de las frecuencias de inyección de BTX. La capacidad de proliferación de

condrocitos y los niveles de expresión del factor de crecimiento transformante $\beta 1$, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, SRY-box 9 y colágeno tipo II disminuyeron significativamente en todos los grupos de inyección de BTX y más en el grupo de inyección triple.

Se sugiere realizar más estudios sobre la terapia con toxina botulínica y permitir a futuro la implementación de nuevos tratamientos no-quirúrgicos que puedan prevenir o reducir la extensión del exceso mandibular desde etapas tempranas.

Efecto de la terapia láser sobre el cartílago condilar

Existen distintos protocolos que utilizan diferentes dosis de láser en estudios que involucran el cóndilo mandibular y es bien sabido que el comportamiento de las células depende de las condiciones de irradiación. Un estudio donde se aplicó 0,4 J / punto y una dosis total de 3,2 J en el tratamiento tuvo como resultado una reducción del grosor del cartílago ⁽³²⁾. Asimismo, estudios cefalométricos muestran que 5,0 J / punto dan como resultado un mayor crecimiento condilar. ⁽³³⁾

En el estudio de Ferreira et al. ⁽³⁴⁾. Se evaluaron los efectos de la fotobiomodulación (PBM), el avance mandibular (MA) y la combinación de ambos tratamientos (PBM + MA) sobre el crecimiento condilar, mediante el análisis de la formación de cartílago y hueso, deposición fibrilar de colágeno, contenido de proteoglicanos, células proliferación e índice de células clásticas (CCI). Los resultados obtenidos indicaron que los tratamientos no afectaron ni el área del cóndilo ni el área del cartílago o el hueso, sin embargo, el efecto de PBM varió en las diferentes capas del cartílago condilar. El PBM no afectó la capa fibrosa, redujo la capa indiferenciada y aumentó la zona de maduración, lo que sugiere que los efectos del PBM dependen de las características o la sensibilidad del tejido a los estímulos fotobiológicos. PBM redujo el grosor de la capa indiferenciada. Este efecto es contrario al crecimiento óseo una vez que cuantas más células indiferenciadas, más formación ósea en el cóndilo mandibular.

En otras palabras, PBM no parece ser capaz de promover el crecimiento del cartílago condilar, pero que se prepara el tejido para la formación ósea, al menos en el periodo evaluado⁽³⁵⁾. Fekrazad et al. ⁽³⁶⁾ describieron efectos similares sobre los defectos del cartílago articular en conejos, mostrando que PBM no aumenta el cartílago pero promueve la formación de hueso

Según Massoud et al. ⁽³⁷⁾ en su estudio concluye que la irradiación láser con los parámetros elegidos puede estimular el crecimiento condilar y, posteriormente, causar un avance mandibular. Estos hallazgos pueden ser clínicamente relevantes, lo que indica que la irradiación láser de bajo nivel se puede utilizar para mejorar aún más el retrognatismo mandibular.

En el estudio de Oksayan et al. ⁽³³⁾ se evaluaron los efectos de la terapia con láser de bajo nivel sobre el crecimiento condilar con un aparato de avance mandibular en ratas. Los resultados mostraron que un aparato intraoral con terapia láser de bajo nivel puede estimular el crecimiento condilar y aumentar el avance mandibular.

En otro estudio se obtiene como resultado que los efectos bioestimuladores de diferentes dosis de terapia láser de bajo nivel sobre el cartílago condilar y el crecimiento, cambian durante el avance mandibular. Las capas de cartílago condilar posterior y anterior de las ratas reaccionan de manera diferente a dosis variables de terapia láser de bajo nivel y aplicación de avance mandibular. Se encontraron cambios en la capa de cartílago condilar posterior histomorfométricamente más que en la región anterior. Se encontraron cambios máximos en las capas de cartílago condilar en la irradiación láser de $8\text{J}/\text{cm}^2$ con el grupo de dispositivos mandibulares. ⁽³⁸⁾

Se requiere realizar más estudios que puedan confirmar si la aplicación de láser puede ser útil en terapias ortopédicas funcionales. Asimismo, se necesita más investigación para evaluar los diferentes parámetros de aplicación de terapia láser de bajo nivel y los diferentes métodos de análisis radiológico y celular.

4. CONCLUSIONES

En la literatura revisada se describió la presencia de cuatro capas que conforman el cartílago condilar mandibular, asimismo, aunque el cartílago hialino que compone el cartílago condilar mandibular sufre cambios morfológicos relacionados con la edad, su mantenimiento y remodelación adaptativa estarían presentes de por vida, debido a la presencia de condroblastos maduros e hipertróficos incluso en edades avanzadas.

Acerca del rol importante que tiene el cartílago condilar en el crecimiento y desarrollo mandibular, su función es adaptativa al mantener la relación anatómica adecuada entre el hueso temporal y el cóndilo mientras la mandíbula está siendo llevada simultáneamente hacia abajo y adelante.

Al examinar la literatura y analizar los resultados de estudios realizados en animales, observamos que el cartílago condilar mandibular es afectado por factores como: dieta, edad, sexo, estrés psicológico, factores intrínsecos, aplicación de toxina botulínica y láser. Consideramos importante estos estudios sean replicados en humanos, con ayuda de los avances logrados en el proyecto del genoma humano y los aumentos exponenciales de la producción de investigación en campos como la mecanobiología, la ingeniería biomédica y la genómica funcional.

En este contexto, los resultados actuales establecen la base para futuros estudios con la finalidad de implementar tratamientos potenciales que puedan ayudar a pacientes con procesos degenerativos en la ATM, como la osteoartritis. Asimismo, es importante fomentar la realización de nuevos estudios enfocados a la aplicación de toxina botulínica y láser, para terapias ortopédicas funcionales a edades tempranas, reducir los tratamientos quirúrgicos, mejorar la calidad y eficacia de los tratamientos actualmente conocidos.

5. REFERENCIAS

1. Enlow D. Essentials of facial growth. 2a. ed. Ann Arbor, MI: Needham Press; 2008.
2. Graber TR, Petrovic T. A orthodontic and dentofacial orthopedic treatment. 5a. ed. Louis: Mosby; 2009.
3. Enlow DH. Crecimiento facial 3ra ed. São Paulo: Artes Médicas, 1993.
4. Rabie ABM, She TT, Hägg U. Functional appliance therapy accelerates and enhances condylar growth. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2003;123(1):40–8.
5. Sato C, Muramoto T SK. Functional Lateral Deviation of the Mandible and Its Positional Recovery on the Rat Condylar Cartilage During the Growth Period. *Angle Orthod.* 2006;76(4).
6. Hinton RJ, Carlson DS. Regulation of growth in mandibular condylar cartilage. *Semin Orthod [Internet].* 2005 Dec [cited 2020 Jun 19];11(4):209–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1073874605000423>
7. Ferri J, Raoul G, Potier J, Nicot R. Temporomandibular joint (TMJ): Condyle hyperplasia and condylectomy. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale [Internet].* 2016 Sep 1 [cited 2020 Jun 18];117(4):259–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213653316300751>
8. Lewis A B, Roche A F, Wagner B. Growth of the mandible during pubescence. *Angle Orthod.* 1982; 52(4): 325-42.
9. Ramirez-Yanez GO, Scott JE. Architecture of the Mandibular Condylar Cartilage of Elderly Individuals: A Semiquantitative Light Microscopic Histological Study. *J Contemp Dent Pract [Internet].* 2019 Jul [cited 2020 Jun 20];20(7):768–72. Available from: <https://www.thejcdp.com/doi/10.5005/jp-journals-10024-2594>
10. Luder HU, Leblond CP, von der Mark K. Cellular stages in cartilage formation as revealed by morphometry, radioautography and type II collagen immunostaining of the mandibular condyle from weanling rats. *Am J Anat [Internet].* 1988 Jul [cited 2020 Jun 20];182(3):197–214. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/aja.1001820302>
11. Klinge RF. The structure of the mandibular condyle in the monkey (*Macaca mulatta*).

- Micron. 1996 Oct 1;27(5):381–7.
12. Mizoguchi I, Toriya N, Nakao Y. Growth of the mandible and biological characteristics of the mandibular condylar cartilage. Vol. 49, *Jpn Dent Sci Rev*. Elsevier; 2013. p. 139–50.
 13. Teramoto M, Kaneko S, Shibata S, Yanagishita M, Soma K. Effect of compressive forces on extracellular matrix in rat mandibular condylar cartilage. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2003 ;21(5):276-286. DOI: 10.1007/s00774-003-0421-y.
 14. Gong C, Wen J, Wang H, Li H. Study of changes in rat mandibular condyle under intermittent cyclic and continuous compressive stress. *Arch Oral Biol*. 2021 Jan 1;124:105066.
 15. Tiilikainen P, Raustia A, Pirttiniemi P. Effect of diet hardness on mandibular condylar cartilage metabolism. *J Orofac Pain*. 2011;25(1):68-74.
 16. Uekita H, Takahashi S, Domon T, Yamaguchi T. Changes in collagens and chondrocytes in the temporomandibular joint cartilage in growing rats fed a liquid diet. *Ann Anat [Internet]*. 2015 Nov 1 [cited 2020 Nov 29];202:78–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26434755/>
 17. Chen J, Sobue T, Utreja A, Kalajzic Z, Xu M, Kilts T, et al. Sex Differences in Chondrocyte Maturation in the Mandibular Condyle from a Decreased Occlusal Loading Model. *Calcif Tissue Int [Internet]*. 2011 Aug [cited 2020 Nov 29];89(2):123–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21597908/>
 18. Enomoto A, Watahiki J, Nampo T, Irie T, Ichikawa Y, Tachikawa T, et al. Mastication markedly affects mandibular condylar cartilage growth, gene expression, and morphology. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2014;146(3):355–63.
 19. Scheidegger R, Koletsi D, Eliades T. The impact of dietary consistency on structural craniofacial components: Temporomandibular joint/condyle, condylar cartilage, alveolar bone and periodontal ligament. A systematic review and meta-analysis in experimental in vivo research. Vol. 94, *Archives of Oral Biology*. Elsevier Ltd; 2018. p. 33–47.
 20. Abdrabuh A, Baljon K, Alyami Y. Impact of estrogen therapy on temporomandibular

- joints of rats: Histological and hormone analytical study. *Saudi Dent J*. 2020 Aug 6;
21. Ye T, He F, Lu L, Miao H, Sun D, Zhang M, et al. The effect of oestrogen on mandibular condylar cartilage via hypoxia-inducible factor-2 α during osteoarthritis development. *Bone*. 2020 Jan 1;130:115123.
 22. Hattori K. Which cartilage is regenerated, hyaline cartilage or fibrocartilage? Non-invasive ultrasonic evaluation of tissue-engineered cartilage. *Rheumatology* [Internet]. 2004 Jun 8 [cited 2020 Jun 22];43(9):1106–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15199220/>
 23. Schmitter M, Essig M, Seneadza V, Balke Z, Schröder J, Rammelsberg P. Prevalence of clinical and radiographic signs of osteoarthrosis of the temporomandibular joint in an older persons community. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2010 Jan;39:231–4.
 24. Calderon MF, Nucci RAB, de Souza RR. Age-related changes in the articular cartilage of the mandible of rats. *Acta Histochem*. 2020 Feb 1;122(2):151501.
 25. Jiao K, Dai J, Wang MQ, Niu LN, Yu S bin, Liu XD. Age- and sex-related changes of mandibular condylar cartilage and subchondral bone: A histomorphometric and micro-CT study in rats. *Arch Oral Biol*. 2010 Feb 1;55(2):155–63.
 26. Li Q, Huang F, Liu J, Zhao YH, Zhang M, Chen YJ. Psychological Stress Alters Extracellular Matrix Metabolism in Mandibular Condylar Cartilage. *Chin J Dent Res*. 2017 Jan 1;20(3):125–35.
 27. Lv X, Li Q, Wu S, Sun J, Zhang M, Chen YJ. Psychological stress alters the ultrastructure and increases IL-1 β and TNF- α in mandibular condylar cartilage. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Nov 29];45(10):968–76. Available from: [/pmc/articles/PMC3854175/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811111/)
 28. Shibata S, Amano H, Nagayama M, Takahashi M, Watanabe M, Tanaka M. Immunohistochemical and ultrastructural evaluation of matrix components in mandibular condylar cartilage in comparison with growth plate cartilage in cartilage calcification insufficient rats. *Anat Sci Int*. 2020 Jan 1;95(1):54–66.
 29. Romero Peláez CM, Torres Murillo EA, Pinto Parada YA. Crecimiento del cartílago condilar. Una revisión de la literatura. *Odontol Sanmarquina*. 2018 Jun 20;21(2):131.

30. Dutra EH, O' Brien MH, Lima A, Kalajzic Z, Tadinada A, Nanda R, et al. Cellular and Matrix Response of the Mandibular Condylar Cartilage to Botulinum Toxin. Serra R, editor. PLoS One [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2021 Feb 20];11(10):e0164599. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0164599>
31. Wang Z, Sa G, Wei Z, Dai X, Wan Q, Yang X. Obvious morphologic changes in the mandible and condylar cartilage after triple botulinum toxin injections into the bilateral masseter. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2020 Oct 1;158(4):e43–52.
32. Borges RMM, Cardoso DS, Flores BC, da Luz RD, Machado CR, Cerveira GP, et al. Effects of different photobiomodulation dosimetries on temporomandibular dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Feb 20];33(9):1859–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850961/>
33. Okşayan R, Sökücü O, Üçüncü N. The Effects of Low-Level Laser Therapy on Condylar Growth with a Mandibular Advancement Appliance in Rats. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Jul 14];33(5):252–7. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/pho.2014.3870>
34. Franco WF, Galdino MVB, Capeletti LR, Sberowsky BH, Vieira RA, Figueiredo AC, et al. Photobiomodulation and Mandibular Advancement Modulates Cartilage Thickness and Matrix Deposition in the Mandibular Condyle. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Feb 20];38(1):3–10. Available from: www.liebertpub.com
35. Liu Y, Zhang H. Low-Level Laser Irradiation Precondition for Cardiac Regenerative Therapy. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Feb 20];34(11):572–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27627137/>
36. Fekrazad R, Eslaminejad MB, Shayan AM, Kalhori KAM, Abbas FM, Taghiyar L, et al. Effects of Photobiomodulation and Mesenchymal Stem Cells on Articular Cartilage Defects in a Rabbit Model. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Feb 20];34(11):543–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27058019/>

37. Seifi M, Maghzi A, Gutknecht N, Mir M, Asna-Ashari M. The effect of 904 nm low level laser on condylar growth in rats. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2010 Jan 24 [cited 2020 Jun 26];25(1):61–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10103-009-0651-x>
38. Oksayan R, Sökücü O, Üçüncü N. Histomorphometric evaluation of the effects of mandibular advancement appliance and low level laser therapy (LLLT) with different doses on condylar cartilage and subchondral bone in rats. *Int J Morphol*. 2020 Apr 1;38(2):252–8.