



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze
Materno - Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

Anno Accademico: 2017 - 2018

Campus Universitario di Savona

I fattori di rischio nello sviluppo della tendinopatia Achillea

Candidato: **Dott. Luca Fusario**

Relatore: **Dott. Thomas Bowman**

INDICE

Abstract

I. Introduzione

- 1.1 Il tendine d'Achille
- 1.2 La tendinopatia Achillea
- 1.3 Fattori di rischio
- 1.4 Scopo della tesi

II. Materiali e Metodi

- 2.1 Strategie di Ricerca
- 2.2 Selezione degli articoli

III. Risultati

- 3.1 Flowchart della selezione degli articoli
- 3.2 Tabelle Sinottiche
- 3.3 Valutazione qualitativa degli studi

IV. Discussione

- 4.1 Definizione di tendinopatia Achillea nella selezione del campione
- 4.2 Fattori di rischio intrinseci ed estrinseci
- 4.3 Implicazioni cliniche
- 4.4 Limiti dello studio

V. Conclusioni

Bibliografia

Abstract

Background: La tendinopatia Achillea (AT) è la più frequente tendinopatia degli arti inferiori nelle persone che praticano attività sportive e nella popolazione generale causando spesso situazioni di disabilità e di limitata partecipazione. Sebbene siano stati fatti notevoli passi avanti riguardo l'epidemiologia, la valutazione e le strategie di trattamento della tendinopatia Achillea, dal punto di vista eziologico è evidente la necessità di ulteriori indagini.

Obiettivo: il presente elaborato ha come scopo la revisione della letteratura, per individuare i principali fattori di rischio nello sviluppo della tendinopatia Achillea.

Materiali e Metodi: è stata condotta una ricerca sulle banche dati di Medline, PEDro e Web of Science, da Giugno a Dicembre 2018. Criteri d'inclusione: disegno di studio osservazionale o sperimentale, lingua inglese, popolazione sportiva e non sportiva con tendinopatia Achillea esposta a fattori di rischio intrinseci ed/o estrinseci. Criteri di esclusione: rotture complete o parziali del tendine d'Achille, chirurgia ortopedica, cardiovascolare o tumorale oppure patologie genetiche, reumatiche o muscolo-scheletriche rare. La qualità degli studi inclusi è stata giudicata per mezzo della "The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale" per gli studi di coorte, caso-controllo, cross-sectional e una versione adatta della scala per i case report.

Risultati: la ricerca ha individuato 1709 articoli potenzialmente eleggibili. Al termine del processo di selezione sono stati selezionati 29 articoli: 8 studi di coorte, 7 cross-sectional, 13 studi caso-controllo ed 1 case report. Le evidenze mostrano una prevalenza dei fattori di rischio intrinseci come la precedente tendinopatia, l'utilizzo di farmaci antibiotici (chinolonici), il deficit muscolare degli arti inferiori o la presenza di sperone calcaneare. I fattori di rischio estrinseci, come la condizione del terreno, il consumo di alcolici, l'intensità e la frequenza dell'allenamento, vengono riportati in maniera meno rilevante

Conclusioni: le evidenze risultano limitate sia per quanto riguarda i fattori intrinseci sia per quelli estrinseci, sebbene i primi risultino preponderanti. La scarsa qualità degli studi inclusi, evidenzia la

manca di studi prospettici di alta qualità che studino in maniera accurata e dettagliata i fattori di rischio per la patologia del tendine d'Achille. Inoltre, la ricerca dovrebbe dare priorità all'esame di quei fattori di rischio che risultano determinanti ma modificabili, incrementando così la possibilità di agire preventivamente per il trattamento della tendinopatia Achillea. In conclusione sono necessarie ulteriori prove d'efficacia per studiare in modo più dettagliato l'eziologia della tendinopatia d'Achille e i fattori di rischio più importanti.

I

Introduzione

1.1 Il tendine d'Achille

Il tendine d'Achille è il più grande e largo tendine del corpo umano, raggiungendo circa i 15 cm di lunghezza. È formato dall'unione tendinea dei muscoli gastrocnemio (52 %) e soleo (48 %) e può avere un piccolo contributo dal tendine del muscolo plantare ^{1,2}. La componente del gastrocnemio si trova principalmente sulla parte laterale e posteriore del tendine, mentre la componente del soleo sulla parte anteriore e mediale del tendine ³. I muscoli e il tendine stesso si trovano nel compartimento posteriore e superficiale del polpaccio, inserendosi al livello distale del calcagno. Il tendine, alla sua giunzione con il gastrocnemio, si appiattisce, per diventare rotondo fino a circa 4 cm dalla sua inserzione. A questo livello, si espande e diventa cartilagineo in una zona ruvida al centro della parte inferiore della superficie posteriore del calcagno. Sulla sua superficie anteriore, invece, riceve le fibre muscolari dal soleo quasi alla sua inserzione ^{4,5}.

Le fibre del tendine si sviluppano a spirale; quelle che provengono dal lato tibiale passano obliquamente dall'aspetto profondo all'aspetto superficiale del tendine, fino alla parte laterale. Le fibre dal lato del perone passano dalla zona profonda del tendine, al lato tibiale dell'inserzione del tendine ³. Alcuni individui hanno una doppia spirale: la testa laterale corre dal lato dorsale, arrivando ventrale, e infine si rivolge all'aspetto dorsale. La rotazione inizia sopra la regione in cui il soleo tende ad unirsi alla componente del gastrocnemio e il grado di rotazione è maggiore se c'è una fusione minima.

La torsione produce un'area di tensione all'interno del tendine, che è più marcata da i 2 cm ai 5 cm sopra l'inserzione calcaneare ^{6,7}; è un'area di scarsa vascolarizzazione ed è un sito comune di tendinopatia e rottura.

Il tendine ha la funzione di trasmettere le forze di questi muscoli sul tallone, determinando il movimento di flessione plantare della caviglia. Riesce inoltre, grazie alla sua conformazione, a trattenere uno stress fino a circa quattro volte il peso corporeo di una persona e restituirlo durante la fase del passo.

È composto da fascicoli di fibre con una struttura generalmente arrotondata, bianca, quindi avascolare ed elastica. Due tipi di cellule, i tenociti e i tenoblasti, rappresentano il 90 - 95 % della struttura cellulare. In un tendine normale, questi due tipi di cellule sono ben organizzati. Il restante 5 - 10 % sono i condrociti nelle entesi e alcune cellule sinoviali, nella guaina sinoviale del tendine⁸⁻¹⁰. Tra le fibre collagene e i tenociti è presente la matrice extracellulare, composta da glicosaminoglicani, glicoproteine e proteoglicani, la cui elevata idrofilia contribuisce all'elasticità del tendine⁹⁻¹⁰. Il tendine è composto principalmente da fibre di collagene, che costituiscono il 90% della proteina del tendine. Il collagene di tipo I è il più comune; le fibre si dispongono in maniera longitudinale¹². Altri tipi di collagene importanti nel tendine sono di tipo III, V e XII; per esempio il collagene di tipo III ha un ruolo importante nel processo di guarigione e sviluppo del tendine, mentre il tipo V forma un modello della fibrillogenosi e modula la crescita della fibrilla. Il collagene forma le microfibrille, le fibre e le fibrille; un gruppo di fibre costituisce un fascicolo. I fascicoli si uniscono per formare i fasci circondati dall'endotenonio, che trasporta i vasi sanguigni, linfatici e nervi¹⁰.

Il normale apporto di sangue al tendine è variabile tra diverse età e aree. Il tendine d'Achille riceve afflusso di sangue da tre fonti: la giunzione muscolo-tendine, la giunzione osso-tendine e da un tratto del tendine. L'apporto di sangue alla porzione centrale del tendine è per mezzo del paratenonio circostante (il più importante rifornimento di sangue al tendine)^{12,13}. L'afflusso di sangue più abbondante è all'inserzione del tendine, mentre, nelle persone che hanno più di 30 anni, la più intensa zona vascolarizzata è all'origine del tendine. L'area del tendine da circa 2 a 6 cm sopra l'inserzione nel calcagno è la zona meno vascolarizzata di tutte¹³⁻¹⁶, con conseguente limitata capacità riparativa nei momenti di stress o lesioni.

L'apporto nervoso al tendine, proviene dai sovrastanti nervi superficiali o dai vicini nervi profondi, il nervo tibiale e i suoi rami e il nervo surale¹⁷.

1.2 La tendinopatia Achillea

La tendinopatia d'Achille è una delle più frequenti lesioni da sovraccarico di caviglia e piede, una sindrome clinica caratterizzata dalla combinazione di dolore, gonfiore e prestazioni alterate.

Tradizionalmente, molti termini sono stati usati per descrivere i disturbi, tra cui tendinite, tendinosi e paratenonite. Tuttavia, recenti studi istopatologici hanno trovato questi disturbi come risultato di

una risposta fallimentare di guarigione, che può causare cambiamenti degenerativi del tendine. Il fallimento della guarigione include tre fasi diverse e continue (tendinopatia reattiva, deterioramento tendineo e tendinopatia degenerativa)^{18,19}. Tuttavia, la risposta infiammatoria non è stata trovata nelle tre fasi. Nel 1998, Maffulli et al. suggerisce di usare la terminologia di “tendinopatia” per descrivere questi disturbi intratendinei²⁰. Da un punto di vista di classificazione, la tendinopatia Achillea è classificata secondo la posizione anatomica: si distingue quella “inserzionale” (alla giunzione del calcagno) e la “tendinopatia non inserzionale” (da 2 a 6 cm prossimale l’inserzione tendinea).

La tendinopatia Achillea (AT) è la più frequente tendinopatia degli arti inferiori nella popolazione con un’incidenza del 5,9 % nelle persone sedentarie⁶. A confronto, gli atleti d’elite che praticano sport di resistenza, hanno un’incidenza del 50 % della AT⁶. Quasi un quarto dei pazienti con questa patologia, presentano problemi all’inserzione, mentre più di due terzi hanno una peritendinite (con o senza tendinosi)⁷. La maggior parte di queste persone con AT, svolgono la corsa o sport di salto, attestando il sovraccarico come maggior fattore di rischio. Può influenzare infatti il 9 % di corridori amatoriali ed essere causa del 5% delle interruzioni dalle attività sportive.²¹.

In un’indagine epidemiologica di 1394 persone non atletiche, la tendinopatia Achillea fu trovata nel 5,6 % dei soggetti (4 % inserzionale, 3,6 % non inserzionale, e 1,9 % entrambe le forme)²². In un’altra ricerca, Kvist ha trovato che dal 20 % al 25% dei pazienti aveva un disturbo inserzionale, il 66 % aveva un disturbo non inserzionale e il 23 % aveva o borsite retrocalcaneare o una tendinopatia inserzionale²³. La tendinopatia inserzionale tende a verificarsi nelle persone più attive, mentre le lesioni dei tendini non inserzionali interessano maggiormente le persone più anziane, meno attive e in sovrappeso²⁴. Gli uomini hanno un’incidenza più alta rispetto alle donne anche se dopo la menopausa il rischio di rottura del tendine, sale ad equilibrare i livelli²⁵.

Nei pazienti con tendinopatia d’Achille, il tendine si mostra ispessito, irregolare e brunastro. L’esame istologico del tessuto interessato non evidenzia macrofagi, neutrofili, o altre cellule infiammatorie. Pertanto, il termine tradizionale di “tendinite” non è appropriato per la designazione di questo disturbo tendineo²⁶. È pertanto più indicato il termine “tendinopatia”, come dimostrano gli studi istologici, con un aumento del numero dei tenociti e dei glicosamminoglicani, disorganizzazione e frammentazione del collagene e neovascolarizzazione. Si indica la comparsa di nuovi vasi sanguigni anormali, ipotizzati essere la fonte del dolore nelle tendinopatie mid-portion croniche^{19, 28-31}.

Come tutte le tendinopatie, anche la tendinopatia Achillea presenta un decorso naturale della guarigione. La riparazione del tendine si articola in tre fasi. La prima fase è quella infiammatoria

che dura dalle 24 alle 48 ore, dove eritrociti e cellule infiammatorie migrano verso la sede della lesione. I fattori vasoattivi e chemioattivi vengono rilasciati con maggiore permeabilità vascolare; avviene dunque l'inizio dell'angiogenesi, la proliferazione dei tenociti e la produzione di fibre di collagene³². Dopo alcuni giorni, inizia la fase proliferativa. La sintesi del collagene di tipo III raggiunge un picco durante questo stadio, che dura per alcune settimane³². Durante questa fase il contenuto di acqua e di glicosamminoglicani rimane alto. La riparazione del tendine coincide con la proliferazione dei tenociti nell'epitenonio e nell'endotenonio, come nella guaina tendinea³³. Dopo circa 6 settimane inizia la fase di modellazione. Il tessuto curativo è ridimensionato e rimodellato³². La sintesi di cellule collagene, e il glicosamminoglicano diminuiscono. Questa fase di rimodellamento inizia con un processo di consolidamento fibroso. In questo periodo, la riparazione dei tessuti cambia da cellulare a fibrosa e le fibre collagene si allineano lungo la direzione dei carichi applicati al tendine. Dopo la decima settimana dall'infortunio, si verifica la fase di maturazione, con graduale cambiamento del tessuto fibroso in tessuto tendineo nel corso di un anno³⁴.

Le fonti di dolore nella tendinopatia d'Achille sono molto complicate. Il dolore può originarsi da molteplici fattori. Sono stati ipotizzati essere la fonte del dolore, l'aumento della produzione di prostaglandine (PG) nella matrice extracellulare, la neovascolarizzazione nel tessuto tendineo, il cambiamento nella struttura e nella funzione del tenocita, e i cambiamenti dei metaboliti nella tendinopatia³⁵. Inoltre, nella tendinopatia, sono stati trovati elevati e promossi come causa del dolore, gli irritanti chimici, tra cui citochine (fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF α) e interleuchina- (IL-) 1b), molecole di segnalazione (Ca²⁺, adenosina trifosfato (ATP)), neuropeptidi (sostanza P (SP), neuropeptide Y) e neurotrasmettitori come il glutammato^{35,36}. Infine, ricerche recenti hanno indicato che il sistema colinergico non neuronale viene implicato come fattore di dolore nella tendinopatia cronica³².

1.3 Fattori di rischio

I fattori di rischio giocano un ruolo fondamentale nella prevenzione e nella previsione. Un problema critico in ogni discussione sui fattori di rischio è quello di garantire che il termine fattore di rischio e i termini associati come "correlazione" e "marcatore" siano definiti in modo preciso e coerente³⁷. Il punto di partenza è capire che un correlato è una variabile che è associata, positivamente o

negativamente, ad un risultato. La presenza o assenza di un fattore di rischio può essere misurata in ciascun soggetto. Il termine soggetto non deve essere per forza un individuo, ma potrebbe essere, una famiglia, una classe o un'intera comunità. I risultati attesi molto spesso sono dimensionali, cioè hanno più risposte attese; tuttavia per capire al meglio questo concetto, i risultati si limitano a quelli binari. I risultati binari sono i più rilevanti nella pratica medica. Il medico e il paziente sono preoccupati se il paziente ha o non ha la malattia o disturbo. Il correlato può essere misurato allo stesso tempo del risultato e quindi essere un concomitante di esso, oppure può essere misurato dopo l'esito ed essere una conseguenza o risultato di esso. Un fattore di rischio può essere considerato un tipo di correlazione. È associato a un'aumentata probabilità di un esito, di solito spiacevole. Ha, tuttavia, una delle principali caratteristiche distintive degli altri correlati, che si verifica prima del risultato.

La seconda caratteristica che definisce un fattore di rischio è che può essere utilizzato per dividere una popolazione in sottogruppi ad alto o basso rischio. La probabilità dell'esito deve essere maggiore nel gruppo con rischio elevato rispetto al gruppo a basso rischio. In questo modo, il correlato, aumenta la probabilità dell'esito atteso, cioè il fatto di avere la malattia quando c'è un rischio elevato e di non escluderla con il fattore di rischio basso.

Altro punto fondamentale quando si parla dei fattori di rischio è capire la loro potenza e quindi la loro importanza nei vari contesti teorici ma soprattutto pratici. Per confutare che una variabile è un fattore di rischio per un risultato, non è solo necessario dimostrare che precede il risultato, ma anche che esista una relazione statisticamente significativa tra il fattore di rischio e il risultato. Tuttavia, la significatività statistica non è sufficiente per dare prova che un fattore di rischio è di importanza clinica. La significatività statistica dipende dalla dimensione del campione e, con un grande campione, essa è più facile da dimostrare; perciò, la forza della relazione tra un fattore di rischio e un risultato in questo caso può non essere di utilità pratica.

Un problema correlato nel determinare la rilevanza clinica della potenza di un fattore di rischio è una considerazione dell'importanza relativa dei falsi positivi e dei falsi negativi. Per fare un esempio, qual'è il potenziale danno nell' identificare erroneamente una persona ad alto rischio per un risultato? Nella malattia di Huntington, per esempio, si potrebbe immaginare che un'identificazione falsamente positiva per questo risultato possa influire negativamente sulla qualità della vita di quell'individuo. Viceversa, un errore falso negativo potrebbe anche essere dannoso per le persone a rischio per la malattia di Huntington in quanto verrebbero derubati dell'opportunità di pianificare razionalmente il loro futuro e quello della loro famiglia. Pertanto, per determinare la potenza di un fattore di rischio, è sempre necessario decidere sull'importanza relativa dei falsi

positivi e dei falsi negativi. La soglia raggiunta per la presenza del fattore di rischio si riferirà direttamente ai risultati della misura della sua potenza.

Infine, è anche importante sapere come la potenza del fattore di rischio causale si svilupperà nelle conseguenze della vita reale. Un esempio di una misura rilevante a questo riguardo è il rischio attribuibile. Fornisce una stima di morbilità attribuibile a un fattore di rischio³⁸. Stimerà la massima riduzione del fattore di rischio se esso stesso fosse eliminato. Negli studi di prevenzione, è importante selezionare i fattori di rischio causali con un alto rischio attribuibile in modo che il successo nel ridurre o eliminare gli effetti del fattore di rischio causale si traduca in una riduzione clinicamente significativa del risultato di interesse.

Il fattore di rischio è quindi una caratteristica individuale e collettiva che, se misurata prima della comparsa di un evento, si associa a probabilità più o meno elevate che l'evento si verifichi. Il problema tuttavia è complicato dalla "causalità multifattoriale". Ovviamente, l'orientamento probabilistico della causalità in medicina ha sollevato molte critiche; in generale, c'è la continua "lamentela" per il fatto che chi ha fattori di rischio (o elevati fattori) non va sempre incontro alla malattia e che, di controverso, esistono soggetti che vanno incontro alla malattia senza essere portatori di fattori di rischio (o di elevati livelli degli stessi). D'altra parte, non è possibile disconoscere che la presenza di elevati livelli di molti fattori di rischio nello stesso individuo si associa a probabilità molto alte e quasi sicuramente alla comparsa della malattia.

Per il momento l'approccio probabilistico della causalità in medicina va accettato se consideriamo che anche i fisici teorici impiegano stime probabilistiche da quando Werner Heisenberg (premio Nobel per la Fisica nel 1932)³⁹ enunciò il principio della indeterminatezza, basato sul fatto che è impossibile misurare allo stesso tempo la posizione e la velocità di una particella sub-atomica, poiché era impossibile predire con precisione la posizione della particella. Ne seguì la necessità di usare predizioni di natura statistica, una tecnica che permette non di stabilire la comparsa di un fenomeno ma solo le sue probabilità di comparsa.

Perciò, come in medicina anche nella riabilitazione, l'essere a conoscenza di uno o più fattori di rischio è molto importante per la predizione di un probabile o possibile risultato al fine di prevenire o di limitare al meglio la malattia, ma che in fin dei conti c'è sempre da considerare un piccolo scontro con il caso, la casualità che ne modifica il verdetto finale.

1.4 Scopo della tesi

Come diceva Democrito “*tutto ciò che esiste nell'universo è frutto del caso e della necessità*”, anche i fattori di rischio riguardanti una patologia quindi sono frutto della casualità e della necessità, di cui non si può avere certezza assoluta che una malattia si manifesti per la loro presenza. Conoscerli renderebbe il caso meno protagonista, in modo che anche l'uomo acquisisse valore nel contenere e/o prevenire il manifestarsi di una malattia e delle sue potenziali conseguenze nonché di potere attuare una relativa terapia.

In letteratura sono state viste diverse percentuali di casi di tendinopatia Achillea e di pazienti nei quali permangono sintomi cronici causando spesso situazioni di disabilità e di partecipazione. Risulta perciò evidente l'importanza di una prevenzione primaria e secondaria per ridurre il rischio di nuovi eventi. La conoscenza dei fattori di rischio comporta già il primo passo per attuare questo cambiamento e per apprendere lo sviluppo di altri potenziali pericoli. Recentemente è stato pubblicato uno studio Delphi (Seth O'Neill, Paul J. Watson, Simon Barry, 2016)⁴³ nel quale si chiedeva ai maggior esperti di tendinopatia Achillea, quali fossero i fattori di rischio riguardanti questo tipo di patologia. Tuttavia, seppur fosse stato chiesto ai maggior rappresentanti, l'opinione di esperti non delucida la chiarezza o la verità su questo tipo di argomento. Ecco perché il presente elaborato ha come scopo la revisione della letteratura, sulle base delle più attuali evidenze, per individuare i fattori di rischio principali nello sviluppo della tendinopatia achillea.

II

Materiali e Metodi

La metodologia della revisione della letteratura comprende un'approfondita ricerca di articoli scientifici dei principali database accessibili. Sono stati selezionati lavori provenienti da database quali Medline, PEDro e Web of Science. Le parole chiave sono state scelte seguendo il protocollo PEOM (Population, Exposition, Outcomes, Methods), dopo aver formulato il quesito preliminare, nel quale ci si chiede quali siano i fattori di rischio che predispongono alla tendinopatia Achillea nei soggetti con disturbi muscoloscheletrici. La popolazione a riguardo comprende le persone di entrambi i sessi, maggiorenni, con disturbi muscoloscheletrici, sportivi e non sportivi. L'esposizione interessa i principali fattori di rischio nella tendinopatia Achillea, suddivisi in fattori intrinseci e fattori estrinseci. L'outcome in questo tipo di ricerca riguarda lo sviluppo della patologia stessa (rates of disease), per cui non è stato preso in considerazione per la costruzione della stringa finale. Il metodo utilizzato è una revisione narrativa della letteratura.

2.1 Strategie di Ricerca

La ricerca nei vari database ha visto la suddivisione delle categorie dell'acronimo "P" ed "E", per le quali sono stati svolti lavori individuali. Per ogni dominio, vengono individuate parole chiave pertinenti al quesito preliminare. Alcune di queste riguardano la "tendinopatia Achillea negli sportivi e non sportivi", la "tendinopatia Achillea acuta / cronica", la "tendinopatia degenerativa". Altre invece sono collegate ai vari fattori di rischio come: "età", "sesso", "debolezza e squilibrio muscolare", "infortuni precedenti" e molte altre.

Successivamente le parole chiave sono state unite attraverso gli operatori Booleani ("OR" e "NOT") e in seguito la stessa cosa è stata fatta per i vari domini (Popolazione ed Esposizione) utilizzando l'operatore "AND".

La tabella 1 mostra le strategie di ricerca.

Tabella 1

DOMINI P ed E	TERMINI	TERMINI BOOLEANI
POPOLAZIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Sport Achilles Tendinopathy (AT) • No sport AT • Acute AT • Chronic AT • Degenerative AT • Traumatic AT • Rupture AT 	OR e NOT
ESPOSIZIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Gender • Age • Obesity • Muscle weakness and imbalance • Previous injuries • Joint laxity • Decreased Flexibility • Blood supply • Artrocineumatic • Malalignments • Farmacy • Genetic factors • Overuse • Diabetes mellitus 	OR

	<ul style="list-style-type: none"> • Training errors • Activity levels • Environment conditions • Poor equipment 	
--	--	--

La ricerca nei vari database è stata condotta fino al 31 Dicembre 2018 utilizzando le seguenti stringhe di ricerca:

- **MEDLINE:** (((((((((sport achilles tendon) OR acute achilles tendon) OR chronic achilles tendon) OR degenerative achilles tendon OR Achilles tendinopathy NOT rupture)))) AND (((((((((((((((((((risk factors) AND ((obesity) OR genetic factors))) OR gender) OR Age) OR muscle imbalance) OR previous injuries) OR joint laxity) OR decreased flexibility) OR muscle weakness) OR blood supply) OR arthrokinematics) OR malalignments) OR farmaco) OR overuse) OR training errors) OR activity levels) OR environment conditions) OR poor equipment) OR diabetes mellitus)
- **PEDro:** “Achilles Tendinopathy”
- **WEB OF SCIENCE:** (((((((((sportmen achilles tendinopathy) OR no sportmen achilles tendinopathy) OR acute achilles tendinopathy) OR chronic achilles tendinopathy) OR degenerative achilles tendinopathy OR sport achilles tendinopathy OR no sport achilles tendinopathy OR rupture achilles tendinopathy OR traumatic achilles tendinopathy)))) AND ((obesity) OR genetic factors))) OR gender) OR Age) OR muscle imbalance) OR previous injuries) OR joint laxity) OR decreased flexibility) OR muscle weakness) OR blood supply) OR arthrokinematics) OR malalignments) OR ankle malalignments) OR pharmacy) OR overuse) OR training errors) OR activity levels) OR environment conditions) OR poor equipment) OR diabetes mellitus)

Una volta create le varie stringhe di ricerca per le banche dati, sono stati individuati i vari domini della popolazione, dell’esposizione e degli studi, e per ciascuno di essi vengono definiti i criteri d’inclusione e di esclusione. La tabella 2 ne mostra i contenuti.

Tabella 2

DOMINI	CRITERI INCLUSIONE	CRITERI ESCLUSIONE
<p>POPOLAZIONE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pz con tendinopatia Achillea • Pz uomini & donne > 18 aa • Chiara diagnosi della AT 	<ul style="list-style-type: none"> • Pz operati al Tendine d'Achille (TDA) • Pz con rottura parziale o completa TDA • Pz con neoplasie TDA • No AT animali
<p>ESPOSIZIONE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chiare definizioni dei Fattori di Rischio (FR) • FR legati al Comportamento di salute • FR legati all'occupazione • FR legati alla condizione di salute generale, dolore primario e comorbilità • FR legati ai fattori psicologici individuali 	<ul style="list-style-type: none"> • Patologie cardio-polmonari e interventi chirurgici ad esse associate • Patologie Reumatiche • Patologie Genetiche • Patologie Tumorali • Sindromi muscolo-scheletriche rare
<p>STUDI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Studi osservazionali • Studi sperimentali 	<ul style="list-style-type: none"> • Studi non in lingua inglese • Studi senza il full text

	<ul style="list-style-type: none">• Studi con full text reperibile• Studi in lingua inglese	
--	--	--

Dopo aver effettuato la ricerca nelle varie banche dati MEDLINE, PEDro, Web of Science, attraverso la stringa di ricerca e le parole chiavi sopracitate, è stato revisionato il totale degli articoli. Questi sono stati inizialmente selezionati in base al titolo e abstract inerente al quesito di ricerca. Successivamente sono stati letti i full text per un esame più accurato, in modo da giungere alla selezione definitiva degli studi inclusi.

Gli articoli evidenziati, infine, sono stati sottoposti ad una valutazione qualitativa attraverso la “The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale” (NOS) ⁴⁰ per gli studi di coorte e caso-controllo. Gli studi cross-sectional sono stati giudicati sempre per mezzo della “The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale” adattata per gli studi cross-sectional ⁴⁰. Infine, la qualità del case report è stata giudicata tramite una serie di domande riprese e adattate sulla scala “Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale” (NOS) per studi di coorte e caso-controllo, rimuovendo elementi relativi alla comparabilità e all'adeguamento (non rilevanti per gli studi non comparativi). Sono stati quindi conservate domande inerenti la selezione, la rappresentatività dei casi e l'accertamento di esiti ed esposizione ⁴¹.

III

Risultati

3.1 Flowchart della selezione degli articoli

La ricerca effettuata secondo i criteri esposti nel capitolo precedente ha prodotto 1004 risultati su Pubmed, 634 su Web of Science e 71 records su PEDro, per un totale di 1709 articoli.

Dopo la lettura dei titoli, si sono scartati 1643 articoli perché non pertinenti allo scopo del presente elaborato o perché doppi.

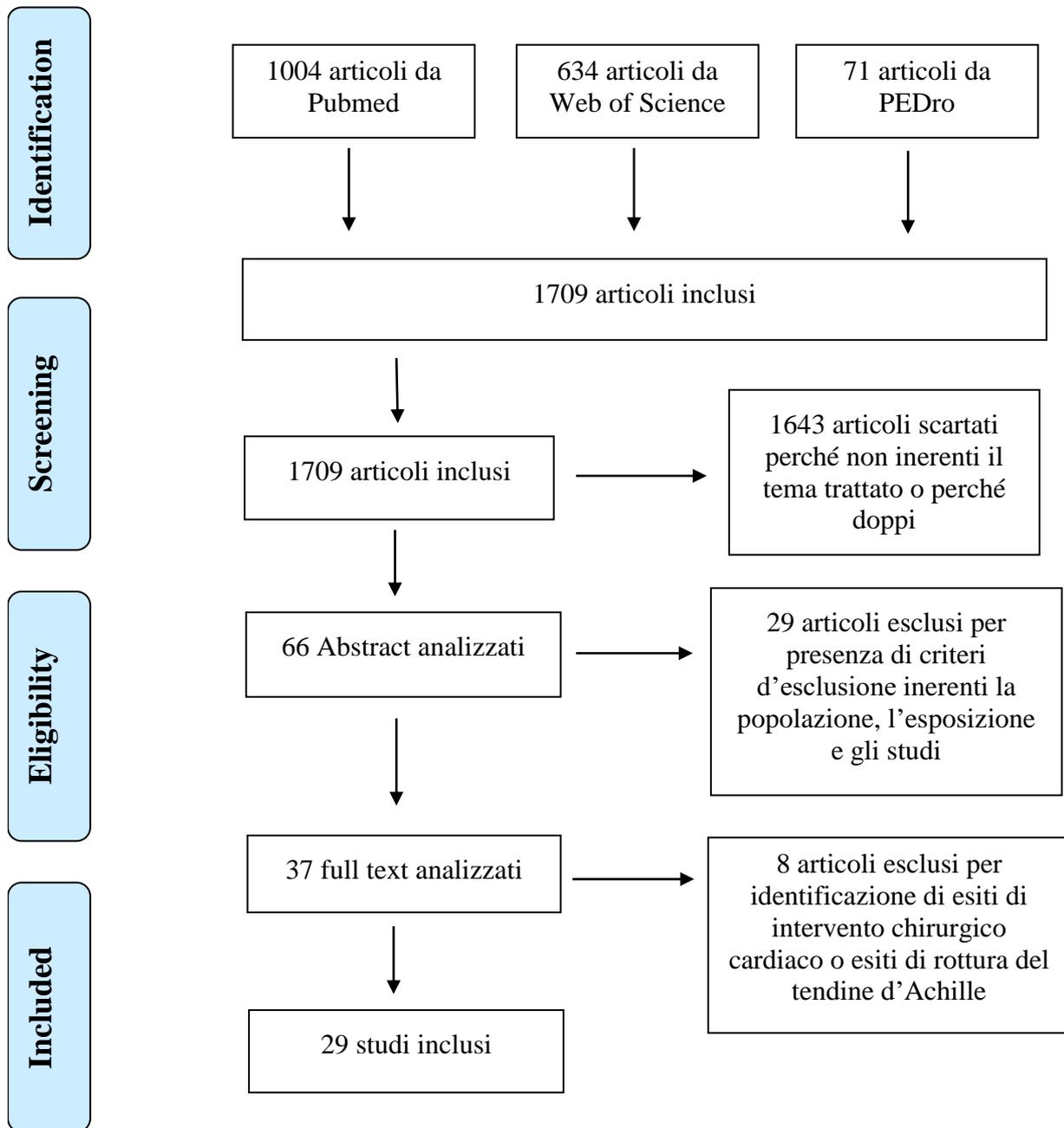
Successivamente all'osservazione dei relativi abstract, sono stati eliminati altri 29 risultati, perché principalmente trattavano di soggetti operati al tendine d'Achille o perché riguardavano studi su animali; altri sono stati esclusi per il disegno dello studio o perché i pazienti avevano comorbilità non inerenti i disturbi muscolo-scheletrici.

In conclusione, la lettura completa dei records, ha portato ad un'ulteriore eliminazione di 8 articoli in quanto alcuni soggetti inclusi negli studi presentavano rotture parziali o complete del tendine d'Achille o esiti di interventi chirurgici cardiaci.

Il processo di selezione ha condotto a 29 articoli inclusi nel presente elaborato.

Di seguito viene presentata la flowchart di selezione degli articoli.

Immagine 1: Flowchart articoli selezionati



3.2 Tabelle sinottiche

Di seguito vengono presentate le tabelle sinottiche degli studi inclusi.

3.3 Valutazione qualitativa degli studi

La valutazione qualitativa degli studi è stata condotta con la “Newcastle Ottawa Quality Assessment scale”⁴⁰ adattata per gli studi di coorte, caso-controllo e cross-sectional. Il solo case report è stato giudicato con una serie di domande riprese e adattate alla precedente scala, rimuovendo elementi relativi alla comparabilità e all'adeguamento.

Negli studi di coorte, la media dei punteggi ottenuta è 4,6 / 7, con un risultato massimo di 5 / 7 ed un valore minimo di 4 / 7. Più del 60 % ha un punteggio pari a 5, evidenziando in generale una buona qualità dei lavori.

Gli studi caso-controllo presentano una buona qualità degli studi. Questi valori sono stati raggiunti grazie ad uno score medio delle valutazioni dei records di 5,3 / 8 con un punteggio massimo di 7 / 8 e un punteggio minimo di 3 / 8.

Negli studi cross-sectional, la media dei valori degli articoli risulta 3,5 / 9 con punteggio massimo di 5 / 9 e punteggio minimo di 2 / 9.

Di seguito si riportano i dettagli dei punteggi suddivisi per ogni tipologia di studio scientifico.

Tabella 3: valutazione studi di coorte

Autore / Anno pubblicazione	Selezione	Comparabilità	Outcome
P. D. van der Linden / 1999 [81]	☆☆☆☆	-	☆
Ettore Vulcano / 2014 [83]	☆☆☆☆	-	☆
Nele N. Mahieu / 2006 [77]	☆☆☆	☆	☆
Alon Rabin / 2014 [78]	☆☆	☆	☆
Brett D. Owens / 2013 [70]	☆☆☆	-	☆
Claudia A Reule / 2011 [76]	☆☆☆	-	☆
Daniel C. Jupiter / 2018 [97]	☆☆☆☆	-	☆
Kenton R. Kaufman / 1999 [75]	☆☆☆	☆	☆

Punteggio Massimo 7 ☆ Selezione: max 4 ☆ Comparabilità: max 1 ☆ Outcome: max 2 ☆

Tabella 4: valutazione studi caso-controllo

Autore / anno pubblicazione	Selezione	Comparabilità	Esposizione
Alison V September / 2011 [63]	☆	-	☆☆
Melanie Hay / 2014 [98]	☆☆☆	☆	☆
José Inácio Sallesa / 2014 [64]	☆☆☆☆	☆	☆
Kornelia Kulig / 2011 [80]	☆☆☆☆	-	☆
James Edmund G. / 2009 [74]	☆☆☆	☆	☆
Colleen J. Saundersa / 2015 [65]	☆☆☆	-	☆☆

José Inácio Salles / 2018 [66]	☆☆	-	☆☆
Masouda Rahim / 2016 [67]	☆☆	-	☆☆
Chimenti RL / 2016 [99]	☆☆☆	☆	☆☆☆
Sean I. Docking / 2014 [71]	☆☆☆☆	☆	☆☆
Erica-Mari Nell / 2012 [68]	☆☆☆	☆	☆
Ryan T. Scott / 2014 [73]	☆☆☆	☆	☆
A V September / 2009 [69]	☆☆☆	☆	☆☆
Punteggio Massimo 8 ☆ Selezione: max 4 ☆ Comparabilità: max 1 ☆ Esposizione: max 3 ☆			

Tabella 5: valutazione studi cross-sectional

Autore / anno pubblicazione	Selezione	Comparabilità	Outcome
U.G. Longo / 2018 [60]	☆	-	☆☆ ☆
Karsten Knobloch / 2008 [61]	☆	-	☆☆ ☆
Robert Kraemer / 2012 [100]	☆	-	☆☆
B. Habets / 2016 [79]	☆☆	☆	☆☆
U.G. Longo / 2009 [101]	☆☆	-	☆☆ ☆
Khan MJ / 2015 [72]	☆	-	☆
Ivan Krolo / 2007 [62]	☆	-	☆
Punteggio Massimo 9 ☆ Selezione: max 5 ☆ Comparabilità: max 1 ☆ Outcome: max 3 ☆			

Tabella 6: valutazione studio case report

PK Tam, Carmen TK Ho / 2014 [82]

Domanda	Può la ciprofloxacina indurre la tendinopatia Achillea?
Selezione	1. Metodo di selezione non chiaro
Accertamento	2. Riferito solo dopo 3 gg di assunzione del farmaco 3. Ecografia + EcoDoppler
Casualità	4. No per assenza di trauma, assenza di problemi tendinei assenza di assunzione di altri farmaci steroidei 5. Si 6. Si, dopo 3 gg di assunzione del farmaco 7. Non descritto alcun follow up
Segnalazione	8. Il caso non è descritto con dettagli sufficienti

Note: le domande 4, 5 e 6 riguardano principalmente casi di eventi avversi da farmaco

IV

Discussione

4.1 Definizione di tendinopatia Achillea nella selezione del campione

Lo scopo del presente elaborato è quello di definire, con il supporto della letteratura attuale, i fattori di rischio nella tendinopatia Achillea.

L'individuazione di questi fattori associati ai disturbi del tendine d'Achille ha un'elevata rilevanza clinica per quanto riguarda lo sviluppo e l'attuazione di strategie e programmi di prevenzione.

Dal processo di selezione degli studi si è evidenziata una grande quantità di lavori che trattano questo disturbo muscolo-scheletrico, visti i dati epidemiologici che mostrano come sia molto diffuso nella popolazione sportiva e in quella generale ^{6, 21}. Si è osservato una distinta misura anche per i relativi fattori di rischio che ricoprono un ruolo molto importante nell'eziologia della problematica. Sono stati utilizzati studi di ricerca primaria cioè studi osservazionali come gli studi di coorte, gli studi caso-controllo e gli studi cross-sectional e studi sperimentali per studiare l'incidenza dei fattori di rischio nella popolazione e gli effetti dell'esposizione nei riguardi della patologia. Questo ha permesso di rendere la ricerca del quesito clinico piuttosto specifica, escludendo studi di ricerca secondaria (revisioni narrative, revisioni sistematiche, linee guida) e le opinioni di esperti.

Da una prima analisi degli articoli, emerge una criticità riguardante uno dei criteri d'inclusione della popolazione: la chiara diagnosi di tendinopatia Achillea. Questo criterio è stato posto per selezionare una porzione più ristretta dell'intera popolazione dei soggetti con disturbo al tendine d'Achille, escludendo circa una buona percentuale che presentano esclusivamente una borsite retrocalcaneare o una rottura parziale o totale del tendine ²³.

La criticità sopra citata riguarda il fatto che non c'è uniformità in letteratura sulla scelta del test clinico per la diagnosi di tendinopatia Achillea ⁴⁴. L'anamnesi ricopre un ruolo molto importante, nella quale, il dolore riferito nell'area Achillea insieme al sintomo doloroso alla palpazione del tendine, permettono di chiarire la diagnosi clinica ⁴⁴. L'imaging non rappresenta il gold standard

diagnostico; l'ecografia (US) e la risonanza magnetica (RMN) possono essere utilizzate come misure di outcome secondarie soprattutto nelle tempistiche più lunghe in quanto l'accuratezza e la sensibilità degli US e RMN sono rispettivamente dello 0.63-0.83 e 0.68-0.87 e 0.68-0.70 e 0.50-0.57 nel rilevare tendinopatie in diversi tendini (Scott 2013) ¹⁰².

Ciò porta ad una eterogeneità del campione tale da rendere difficoltosa la comparazione tra gli studi in quanto la diagnosi è puramente clinica e solo con il confronto delle immagini è stato possibile distinguere la rottura del tendine o la semplice presenza di una borsite retrocalcaneare. Ad esempio

Kulig et al ⁸⁰ include come casi, soggetti che rispettavano criteri come la storia di dolore situato completamente all'interno del tendine d'Achille e la conferma di dolorabilità alla palpazione. Criteri ripresi anche da Gaonyadiwe G. Mokone et al 2005 ⁴⁵ ma includendo anche pazienti con rottura del tendine. Difatti la diagnosi per questi fu fatta clinicamente secondo i criteri standard ^{46,47} nei quali ci viene presentato un dolore lieve o quasi assente anche nei casi di lesione tendinea ⁴⁶, confermata successivamente dalle immagini ecografiche o dalla risonanza magnetica. Ciò a dimostrare la difficoltà diagnostica nel selezionare i pazienti con tendinopatia o con lesione del tendine d'Achille.

Nel dettaglio, prendendo in considerazione gli studi di coorte, l'accuratezza nella diagnosi è presente in 5 studi ^{70, 75, 78, 83, 97} nei quali si faceva riferimento alla International Classification of Disease 9th Revisione (ICD - 9) e alla combinazione dei criteri diagnostici ("dolore sul tendine durante le attività", "dolore alla palpazione del tendine e/o calcagno", "rigidità mattutina al primo passo", "ispessimento tendineo") con l'utilizzo delle imaging (ecografia o risonanza magnetica). In 2 studi ^{77, 81} non è stata specificata la modalità di esposizione alla patologia, dichiarando solo la presenza di tendinopatia con i termini "tendinitis", "tendon disorder" o "bilateral tendinopathy". Solamente 1 studio di coorte ⁷⁶ ha previsto l'utilizzo di un questionario self reported per dichiarare la presenza della malattia.

Osservando gli studi caso-controllo, 10 studi ^{64, 65, 66, 67, 69, 71, 74, 80, 98, 99} confermano l'utilizzo dei criteri diagnostici con più della metà supportati anche dall'utilizzo delle imaging (ecografia o risonanza magnetica). Due studi ^{63, 68} rimandano a un record link nel quale tuttavia si fa riferimento sempre alla diagnosi di un medico in associazione ai criteri. 1 studio ⁷³ invece non riporta la modalità di selezione dei casi ma propone un questionario nel quale si ricollega ai dettagli personali, ai dettagli sull'infortunio e alla storia medica e sportiva.

In modo diverso, viene presentata la diagnosi di tendinopatia Achillea nei diversi studi cross-sectional. Solamente 2 studi ^{100, 101} fanno riferimento ai criteri diagnostici precedentemente citati, supportati inoltre dalle visite mediche o da questionari “self composed”. Un solo studio ⁶⁰ ha come capo diagnostico la VISA-A (Victorian Institute of Sport Assessment - Achilles, punteggio 0 - 100) ⁴⁹ con la conferma dell’esame clinico e i criteri precedentemente citati. L’esame clinico, insieme all’utilizzo dell’ecografia, è la modalità con cui i partecipanti di 1 studio ⁶² vengono diagnosticati. Ancora, 1 studio ⁶¹ richiama la parola “danno” (“injuries”), definito secondo un documento di consenso sulle definizioni degli infortuni ⁴⁸, senza quindi la certezza della tendinopatia. Un altro lavoro ⁷⁹ prende di riferimento come diagnosi, l’esame clinico associato al dolore riportato dal paziente alla palpazione di 2-6 cm dall’inserzione con il calcagno. La diagnosi di un ultimo articolo ⁷², è stata ottenuta, dai medici, dalla storia del paziente tramite intervista faccia a faccia.

Vi sono infine 3 studi ^{65, 74, 77} che hanno posto come criterio d’esclusione l’aver una storia di tendinopatia Achillea inserzionale. In particolare lo studio di B. Habets et al. 2016 ⁷⁹, inserisce come criteri d’esclusione anche una tendinopatia Achillea bilaterale a mezza porzione (“mid-portion”).

Considerando che il presente elaborato intende studiare i fattori di rischio nella tendinopatia d’Achille, classificata, sia come “tendinopatia inserzionale” sia come “tendinopatia non inserzionale” (da 2 a 6 cm prossimale l’inserzione tendinea), gli studi in oggetto hanno selezionato un campione potenzialmente minore rispetto ad un campione che avrebbe potuto prevedere la presenza di entrambi i tipi di patologia andando quindi a inficiare un’affidabile comparazione tra i risultati.

Queste differenze nella classificazione, a mio avviso, è una criticità per poter comparare gli studi in maniera più affidabile senza correre il rischio di trarre conclusioni che sono riconducibili, unicamente o in parte, all’eterogeneità del campione e più precisamente alle due tipologie in cui si può manifestare la patologia.

Da un punto di vista clinico, la tendinopatia inserzionale e quella a “mid-portion”, dovrebbero essere distinte poiché si tratta di due entità separate con approcci terapeutici diversi ⁵⁰. Studi futuri dovrebbero prendere in considerazione questo aspetto. È stato suggerito che le forze di compressione dovute alla prominenza ossea del calcagno giocano un ruolo nello sviluppo della patologia inserzionale, mentre questo non si verifica in quella “mid-portion” ⁵⁰. Ciascuna modalità d’insorgenza della malattia dovrebbe essere studiata separatamente, con i corrispettivi fattori di rischio.

4.2 Fattori di rischio intrinseci ed estrinseci

Negli ultimi decenni, vari fattori determinanti sono stati proposti come fattori di rischio nello sviluppo della tendinopatia d'Achille (AT). Diverse revisioni sistematiche mettono in luce questi aspetti ^{54, 55, 56, 57, 58}. Abbiamo visto inoltre che è più frequente negli atleti di corsa d'élite, con un rischio del 52% ⁵⁰ anche se tuttavia, è stato osservato che un terzo di tutti i pazienti con AT hanno uno stile di vita sedentario. Ciò sottolinea che probabilmente esiste un ampio spettro di potenziali fattori di rischio per la patologia tendinea, determinando un'incertezza nell'eziologia esatta ⁵³.

L'insorgenza delle tendinopatie è strettamente legata a fattori di ordine esogeno, od estrinseco, e di ordine endogeno, definibile con il termine di intrinseco. I primi, sono fattori strettamente dipendenti da caratteristiche esterne ed ambientali, come le superfici sulle quali si compie l'attività sportiva, le diverse tipologie di calzature, o ancora le caratteristiche del mezzo utilizzato durante l'attività. I secondi, al contrario, dipendono dalle caratteristiche individuali ben precise, come ad esempio mal allineamenti del piede o della caviglia, comorbidità, predisposizioni genetiche. Molto spesso uno o più fattori esogeni ed endogeni possono coesistere, determinando in tal modo un quadro d'insorgenza della tendinopatia di tipo multifattoriale. In linea generale possiamo affermare che nei traumi acuti vi sia una predominanza dei fattori estrinseci, mentre nelle problematiche da sovraccarico (overuse injuries) si ritrovi preferenzialmente un'eziologia di tipo multifattoriale ^{26, 59}.

L'analisi della letteratura effettuata in questo elaborato rileva una probabile associazione tra i potenziali fattori di rischio e la tendinopatia Achillea. I risultati degli studi inclusi parlano prevalentemente dei fattori di tipo intrinseco rispetto a quelli estrinseci. A loro volta i fattori di rischio di entrambe le tipologie possono essere considerati modificabili o non modificabili in base alle loro caratteristiche.

Fattori di rischio intrinseci correlati a caratteristiche del paziente non modificabili

Età

Sono emersi 3 studi cross-sectional ^{60, 61, 62} che mostrano che un'età sopra i 40 anni, è correlata ad un maggior rischio di sviluppare la patologia del tendine d'Achille. In particolar modo la probabilità aumenta quando l'età media supera i 50 anni indistintamente in entrambi i sessi ⁶¹. C'è comunque inoltre da precisare che i soggetti di questi studi erano atleti corridori, in cui il rischio cresce di 2,5 volte rispetto a soggetti non atleti senior. Più comunemente, i pazienti senior presentano tessuto cicatriziale e calcificazioni. Tale cambiamento degenerativo può portare alla debolezza del tendine e quindi aumentare il rischio di infortuni.

Fattori Genetici

Ci sono diverse evidenze che i fattori genetici giochino un ruolo importante nella genesi della patologia. La ricerca ha mostrato 7 studi caso-controllo che spiegano come alcuni geni possono contribuire allo sviluppo della tendinopatia ^{63, 64, 65, 66, 67, 68, 69}. Alcuni di essi sono implicati nel processo infiammatorio e rilevanti da un punto di vista biologico per il coinvolgimento tendineo (IL-1 β , IL-6, IL-1RN). Altri inducono, nelle cellule, l'aggregan, un precursore della cartilagine (BMP4) o lo sviluppo tendineo (FGF3, FGF10, FGR1). Altri ancora codificano componenti della fibrilla di collagene e componenti della segnalazione cellulare, modificando il rischio di tendinopatia Achillea (COL27A1, COL5A1, CASP8) ⁶⁵.

Precedente Tendinopatia

Poche evidenze dimostrano che l'aver avuto precedenti episodi di tendinopatia può condurre a nuovi casi. Owens et al ⁷⁰ riportano che i soggetti con precedente tendinopatia, avevano una probabilità 3 volte superiore di sviluppare la patologia rispetto a quelli senza precedenti lesioni. Tuttavia non viene specificato se nel piede interessato dal precedente episodio di tendinopatia o nell'altro. A dimostrare che la tendinopatia Achillea unilaterale aumenta il rischio nell'altro piede, lo studio caso-controllo ⁷¹, osserva che il tendine non patologico risulta strutturalmente più compresso di quello patologico probabilmente a causa di un maggior sovraccarico.

Fattori di rischio intrinseci correlati a caratteristiche del paziente modificabili

BMI (Body Mass Index, indice di massa corporea)

Ci sono evidenze contraddittorie riguardo alla correlazione con l'indice di massa corporea. Mentre, rispettivamente, uno studio di coorte ⁷⁰, un cross-sectional ⁷² e uno studio caso controllo ⁷³, ribadiscono tale rapporto tra patologia e BMI osservando che l'aumento di peso aumenta l'impatto dello stress posto sugli arti inferiori, incluso il tendine d'Achille, durante il cammino, uno studio caso controllo ⁷⁴ afferma che anche se l'aumento del peso corporeo colpisce direttamente il tendine, è improbabile che un aumento del carico sul tendine spieghi adeguatamente questa relazione. Meccanismi alternativi che collegano l'obesità e la tendinopatia possono essere trovati esaminando fattori sistemici che diventano sempre più comuni in presenza di obesità. Questi includono dislipidemia, ipertensione, intolleranza al glucosio e resistenza all'insulina.

Fattori Biomeccanici

Proprietà statiche e dinamiche del piede

Poche prove di efficacia, dimostrano che le caratteristiche biomeccaniche del piede possono contribuire all'insorgenza della tendinopatia. Un solo studio di coorte ⁷⁵ dimostra l'associazione statisticamente significativa tra la patologia e la presenza di una maggiore inversione del retro piede. Al contrario, lo stesso studio riporta che l'eversione del retro piede, l'indice di arco statico e dinamico del piede non sono associati con AT.

Reule et al. ⁷⁶ dimostrano, come il grado d'inclinazione dell'asse dell'articolazione sottoastragale possa portare ad un maggior rischio di incorrere nella tendinopatia Achillea. In particolare gli uomini con disturbi al tendine avevano un angolo di deviazione 6° più obliquo rispetto agli uomini sani, mentre le donne avevano un angolo 10° più obliquo rispetto alle donne sane. Un angolo di deviazione maggiore potrebbe causare un carico asimmetrico nel tendine d'Achille. È ipotizzabile che a causa di un asse più obliquo, durante la fase di contatto con il terreno, il tendine diventi più contorto durante la pronazione e la supinazione del piede.

Proprietà statiche e dinamiche della caviglia

Vi sono prove contrastanti del fatto che una diminuzione della dorsiflessione della caviglia sia associata ad AT. Uno studio di coorte ⁷⁷ ha rilevato che una dorsiflessione della caviglia limitata ($< 11,5^\circ$) con il ginocchio esteso è associata alla tendinopatia rispetto ad una normale dorsiflessione

della caviglia (11-15 °). Rabin et al. ⁷⁸ ha rilevato invece che un'articolari  ridotta della dorsiflessione della caviglia misurata a ginocchio flesso   associata ad un rischio per la patologia tendinea.

Sono state trovate prove limitate del fatto che una maggiore forza muscolare resistiva durante la flessione plantare sia collegata ad un rischio ridotto di AT. Non esiste nessuna connessione tra forza muscolare esplosiva del gastrocnemio-soleo (misurata con il test di salto in lungo) e AT ⁷⁷. Solo la rigidit  del muscolo gastrocnemio pu  essere un fattore di rischio se pur in maniera ridotta per la manifestazione della patologia ⁷⁵.

Propriet  statiche e dinamiche del ginocchio e dell'anca

Prendendo in considerazione fattori distanti alla caviglia e al piede, poche evidenze scientifiche mostrano come deficit muscolari o deficit articolari a carico del ginocchio e dell'anca possono contribuire in maniera debole al rischio d'insorgenza della patologia. Uno studio cross-sectional ⁷⁹ mette in evidenza solo una diminuzione della forza isometrica nell'abduzione, nell'estensione e nella rotazione esterna dell'anca nel gruppo affetto dalla tendinopatia; al contrario, la performance muscolare, valutata con il single leg squat, non mostra alcuna associazione significativa.

Il studio caso controllo ⁸⁰, invece, presenta come associazione moderata con il rischio di tendinopatia, una diminuzione della forza adduttrice dei muscoli dell'anca e una maggior rotazione interna del ginocchio nella fase push-off durante una performance nel ballo.

Farmaci

Esistono prove limitate del fatto che l'uso di ofloxacina sia associato ad AT. Uno studio di coorte ⁸¹ ha rilevato un aumento del pericolo di sviluppare la patologia quando si utilizza ofloxacina rispetto ad altri farmaci antibiotici (senza fluorochinoloni). Il rischio relativo di sviluppare tendinopatia achillea se si assumono farmaci antibiotici contenenti fluorochinoloni era di 3,7.

Il rischio di incorrere nella malattia viene anche ripreso dall'unico case report ⁸² dove l'assunzione di un ciclo di ciproflaxacina porta alla presentazione clinica della tendinopatia Achillea; la successiva cessazione del farmaco determina in due settimane la guarigione del tendine.

Comorbidità

Un solo studio di coorte ⁸³ mostra l'associazione tra la presenza di sperone calcaneare e tendinopatia Achillea. Attualmente, ci sono prove limitate tra questo collegamento. I risultati dello studio non consentono l'identificazione di un effetto causale tra le patologie studiate. Tuttavia nei pazienti con la patologia del tendine d'Achille si dovrebbe tenere presente anche di questo aspetto, soprattutto nelle donne con età avanzata nelle quali c'era più probabilità d'incombenza.

Fattori di rischio estrinseci modificabili / non modificabili

Utilizzo di Alcohol

Esistono prove limitate del fatto che un consumo moderato di alcohol aumenta il rischio di AT. L'uso moderato di alcohol è stato definito come il consumo di 7-13 drinks a settimana per gli uomini e 4-6 drinks a settimana per le donne. Uno studio di coorte ⁷⁰ ha rimportato che l'uso moderato di alcohol è associato ad AT rispetto al non utilizzo di alcohol. Nessuna associazione è stata trovata per uso di alcohol leggero o uso di alcohol pesante rispetto a nessun consumo di alcohol. È difficile ipotizzare che questi fattori siano determinanti per il rischio di AT. Potrebbero essere un fattore confusionale, con fattori di stile di vita che influenzano il rischio di AT.

Livello di attività fisica e di partecipazione sportiva

Solo i risultati di 1 studio cross-sectional ⁶² evidenziano che le lesioni al tendine d'Achille sono quasi 3 volte più frequenti nei giovani atleti rispetto ai giovani che non praticano sport. Nelle persone senior invece il rischio è 2,5 volte maggiore rispetto a persone della stessa età non sportive. Queste affezioni legate all'età includono tendine ipercogeno, calcificazione e tessuto cicatriziale; si pensa che, in parte, potrebbero essere dovuti alla naturale perdita di elasticità tendinea correlata all'età. Anche la maggiore intensità o frequenza di allenamento (5 volte / sett per 4 h nei giovani atleti, 5 volte / sett per 3 h nelle giovani atlete, 5 volte / sett per 2 h nei soggetti più anziani e 4 volte / sett per le donne più anziane) sembra condurre al rischio di sviluppare la patologia.

Altre condizioni

Altre condizioni che predispongono all'insorgenza della tendinopatia Achillea, fanno riferimento alle condizioni del terreno, la categoria di gioco o l'occupazione. Scarse evidenze mostrano un'associazione tra il lavoro e lo sviluppo di AT; la maggior parte dei soggetti dello studio ⁷² erano studenti (45 %), il 39 % erano atleti professionisti e il 12 % erano lavoratori. Tra i 39 giocatori con AT, 35 erano in piena occupazione, 3 erano studenti, e 1 era disoccupato. Il lavoro riporta inoltre che gli sportivi esperti, che svolgevano un allenamento più fisico, avevano una riduzione infortunistica rispetto a quelli meno esperti, persone con maggiori possibilità di infortunio. La tendinopatia si è verificata difatti maggiormente negli atleti che praticavano football o cricket o badminton in categorie più basse (3^a divisione) rispetto a quelli che giocavano in categorie più alte (2^a divisione e 1^a divisione). Infine il rischio di sviluppare la patologia tendinea era associato alle condizioni del terreno di gioco o di allenamento, dove vi era un numero sproporzionatamente elevato di lesioni registrate quando il terreno era secco e duro.

Questo aspetto, viene ripreso anche in un altro studio cross-sectional ⁶¹, nel quale il terreno sabbioso incrementerebbe il rischio di tendinopatia Achillea mid-portion rispetto al terreno asfaltato in quanto, secondo gli autori, questo rischio potrebbe essere attribuito al più ampio raggio di movimento del piede.

Di seguito viene mostrato un riassunto dei fattori intrinseci ed estrinseci riportati dagli studi.

Tabella 7

Fattori di rischio INTRINSECI	Fattori di rischio ESTRINSECI
Età avanzata	Consumo di alcohol
Fattori Genetici	Intensità e frequenza dell'attività sportiva
BMI elevato	Livelli di attività
Precedenti tendinopatie	Condizioni del terreno
Allineamenti del piede	
Alterazione ROM dorsiflessione caviglia	
Riduzione Forza muscoli anca	

Trattamenti antibiotici (es. fluorochinolonic)	
Sperone calcaneare	

4.3 Implicazioni cliniche

Questa review della letteratura, ha visto il raggruppamento di alcuni tra i maggiori fattori di rischio per la tendinopatia Achillea al fine di attuare programmi di prevenzione e di trattamento volti a migliorare la condizione della struttura tendinea.

Tra i primi fattori che sono stati individuati, l'età ricopre un ruolo determinante in entrambi i sessi e soprattutto tra le persone che praticano sport come la corsa. Infatti si parla di un aumento di 2,5 volte maggiore per gli sportivi senior rispetto alle persone che non praticano sport della solita età ⁶². I cambiamenti degenerativi correlati al passare degli anni (calcificazioni e tessuto cicatriziale) possono portare alla debolezza del tendine e quindi aumentare il rischio di infortuni. La prevenzione di questi avvenimenti patologici dovrebbe concentrarsi sui cambiamenti del comportamento e dello stile di vita. L'educazione alla salute per quanto riguarda le affezioni da corsa ma anche altre tipologie di sport, dovrebbe concentrarsi principalmente sull'importanza della riabilitazione a tutto tondo, sul riconoscimento precoce dei sintomi da sovraccarico e sulla fornitura di linee guida di formazione ⁸⁶. Queste persone dovrebbero essere informate sul normale processo di invecchiamento delle strutture corporee, sulla possibilità di mantenere una buona elasticità e forza del tendine attraverso l'esercizio terapeutico e di non abbandonare la possibilità di svolgere attività fisica anche con l'avanzare degli anni. Nella maggior parte dei casi, il trattamento conservativo allevia i sintomi e permette una normale ripresa delle attività ricreative.

È essenziale determinare e correggere la causa del problema affinché si possa riprendere i normali livelli di attività e ridurre al minimo il rischio di recidiva. Il controllo dei difetti anatomici e/o biomeccaniche dei piedi, degli esercizi di allungamento e di rinforzo per gli arti inferiori, degli esercizi propriocettivi e di controllo motorio, l'attenzione a scarpe di allenamento adeguate e ad una ragionevole routine di allenamento, allevierà i sintomi in una grande percentuale di pazienti. Ad esempio, nei soggetti che hanno già presentato una tendinopatia unilaterale del tendine d'Achille. Il

follow-up a breve termine di questi individui identificherà se i sottili cambiamenti nella struttura tendinea aumentano il rischio di tendinopatia in fase di sviluppo e se protocolli clinici di valutazione e trattamento debbano tenere conto dei cambiamenti strutturali nel tendine controlaterale, nella speranza di ridurre l'elevata percentuale di pazienti che sviluppano sintomi bilaterali.

Tra gli altri fattori che possono condurre a serie implicazioni dell'Achilleo, le alterazioni biomeccaniche del piede, assumono un punto di vista da tenere sempre in considerazione. Il presente elaborato ha raccolto alcuni studi scientifici riguardanti alterazioni sia del rom articolare della caviglia ⁷⁸ sia difetti riguardanti l'orientamento del retropiede ^{75, 76}. In generale, diversi mal allineamenti e difetti biomeccanici sembrano giocare un ruolo causativo, nel 58 % degli atleti, di lesioni da sovraccarico nel tendine d'Achille ²³. Questi aspetti dovrebbero essere sempre tenuti sotto stretta osservazione nella pratica clinica quotidiana, in particolar modo nei giovani atleti dove si è riscontrato un pericolo maggiore. Interventi preventivi come l'educazione e la terapia manuale dovrebbero costituire un primo intervento per migliorare la condizione biomeccanica del piede. Opinioni opposte invece riguardano l'utilizzo dei plantari; in un trial clinico randomizzato, Mayer et al. ¹⁰³, affermano un miglioramento del torque di flessione eccentrica plantare a quattro settimane nei due gruppi dello studio, affetti da pronazione del piede, che avevano rispettivamente o i plantari customizzati semi rigidi o subito terapie fisiche. Altro studio invece (Donoghue et al.) ⁸⁷, in pz con AT cronica e valutazione della componente di pronazione e dorsiflessione della caviglia con o senza plantari durante la corsa, mostra un aumento della pronazione, riduzione della dorsiflessione e maggiore flessione di ginocchio nel gruppo con plantari; l'altro gruppo (soggetti senza plantari) ha manifestato invece una minor pronazione durante la fase di stance della corsa. Questo a significare che l'utilizzo dei plantari può aumentare la pronazione in quanto il soggetto sente che essa è controllata dal plantare e quindi ci pone meno attenzione. Linee guida sulla tendinopatia Achillea precisano una raccomandazione di grado C nell'utilizzo di plantari per riduzione dolore e modificazione delle caratteristiche biomeccaniche del piede ⁸⁹.

In una recente revisione sistematica ⁸⁸, la valutazione critica di queste caratteristiche biomeccaniche, ha evidenziato l'importanza del ruolo potenziale della riabilitazione nel controllo neuromuscolare del gluteo come strategia di gestione della tendinopatia d'Achille. Tuttavia, importanti differenze, nelle caratteristiche tempo-spaziali tra individui sani e malati, richiedono ulteriori indagini per quantificare applicazioni utili di queste strategie, incluso l'utilizzo durante lo screening e la diagnosi o l'indicazione al ritorno allo sport.

La diminuzione della forza dei muscoli dell'anca, come dimostrato nello studio di B. Habets et al.⁷⁹, o un'alterazione del range articolare dell'anca o del ginocchio, può contribuire alla modifica della cinematica degli arti inferiori e, di conseguenza, può essere associata alla tendinopatia. In un lavoro⁸⁰ viene osservato difatti che la diminuzione del rom dell'articolazione dell'anca e l'aumento articolare del ginocchio, durante la fase di push-off nelle ballerine, può condurre all'insorgenza della patologia. Un altro record⁹⁰ condotto su runners, ha dimostrato che i soggetti con storia di AT avevano una rotazione interna del femore relativamente maggiore rispetto ai soggetti senza storia di tendinopatia. È stato suggerito che questa rotazione interna possa alterare la lunghezza del gastrocnemio e quindi aumentare lo stress sul tendine d'Achille. Il rafforzamento dei muscoli dell'anca può essere un valore aggiunto nella gestione dei pazienti con tendinopatia Achillea, guardando comunque con attenzione le strategie motorie del soggetto al fine di promuovere un training adeguato sull'intera catena muscolare inferiore. La terapia manuale per il miglioramento dell'escursione articolare di anca ginocchio e caviglia, può contribuire inoltre a mantenere integre le funzioni visco-elastiche dell'Achilleo senza incentivare troppo lo stress tendineo.

Questi lavori, tuttavia, hanno presentato diversi limiti come ad esempio la possibilità di una maggiore misura di errore relativo a causa della quantità limitata di movimento nei piani trasverso e frontale o che le misurazioni della forza isometrica forniscono solo una visione della funzione dei muscoli dell'anca isolata, che differisce dai movimenti specifici dello sport. Occorrerebbero ulteriori studi per approfondire gli argomenti e le relative implicazioni cliniche.

Tra gli altri fattori di rischio osservati nell'elaborato, l'aumento del BMI (body mass index) ricopre un ruolo importante nello sviluppo della malattia. L'aumento di peso incrementa ulteriormente l'impatto dello stress posto sugli arti inferiori soprattutto durante il cammino, incluso il tendine d'Achille. Da un punto di vista clinico è opportuno da parte del terapeuta informare bene la persona di questa possibilità, consigliando di intraprendere un'attività fisica regolare associata ad un programma nutrizionale sotto supervisione specialistica.

L'educazione e l'informazione nei confronti del paziente si presenta come unico approccio riabilitativo anche quando la patologia può venir indotta dall'utilizzo di farmaci antibiotici, in particolar modo dalla classe dei fluorochinoloni (chinolone e oflaxacina). Il passo più importante nella gestione del paziente è fermare il farmaco colpevole. Il riposo appropriato e il controllo del dolore sono importanti. Questo può essere ben controllato da agenti antinfiammatori non steroidei; oppure da trattamenti non farmacologici come la crioterapia. La persona dovrebbe usare solo fluorochinoloni quando è veramente necessario. Quando l'antibiotico è strettamente indispensabile, i fluorochinoloni devono essere evitati nei pazienti con storie precedenti di

tendinopatie. Se non è disponibile un'alternativa migliore, i soggetti devono essere avvertiti di questo potenziale effetto avverso e consultare il medico specialistico se vi sono sintomi indicativi di tendinopatia. Anche gli atleti, a cui sono stati prescritti farmaci di questa categoria, devono essere informati di modificare il loro regime di allenamento (riduzione delle attività ad alta intensità, diminuzione del volume totale di allenamento) durante la terapia con antibiotici ⁹¹.

Attualmente, ci sono prove limitate che collegano la tendinopatia d'Achille con gli speroni calcaneari. L'unico lavoro trovato in letteratura mostra un'associazione tra la tendinopatia e lo sperone soprattutto nelle donne anziane ⁸³. Questo collegamento può essere correlato a fattori sistemici (ad esempio obesità, diabete mellito, cambiamenti ormonali) e/o a fattori anatomico-meccanici (eccesso di trazione da parte del gastrocnemio rigido o da parte del tendine d'Achille). Non sorprende difatti che la patologia tendinea e il dolore al tallone correlati agli speroni plantari condividono simili trattamenti conservativi, come lo stiramento eccentrico del muscolo gastrocnemio in catena cinetica chiusa ed aperta o nei casi più estremi, la recessione della deformità ossea attraverso l'intervento chirurgico. I risultati dello studio, tuttavia, non consentono l'identificazione di un effetto causale tra le due patologie studiate. Ulteriori studi sono necessari per approfondire la questione.

Poche prove d'efficacia riguardano anche l'intensità e frequenza di allenamento/gara come possibili fattori scatenanti la patologia tendinea. Solo uno studio cross-sectional ⁶² ha mostrato questo aspetto. Tuttavia, da un punto di vista pratico, sappiamo che lavorando su alcuni parametri allenanti, si può riuscire a prevenire, ad allenare o a trattare queste condizioni tendinee. La riabilitazione sotto questo punto di vista si affida sia all'educazione sia al lavoro pratico, sul campo o in studio, in modo da correggere questi due criteri che possono condurre il tendine d'Achille ad un sovraccarico. L'esercizio terapeutico dovrà tenere presente diversi aspetti come il carico, il carico dinamico/statico, la velocità di esecuzione, il tempo di carico, il recupero e il tipo di contrazione. I carichi alti, per il rimodellamento tendineo sembrano determinare una maggiore sintesi di collagene ⁹². Ovviamente è necessario trovare un equilibrio tra carico e capacità di carico del tessuto. Per quanto riguarda la velocità di esecuzione, sembrerebbe che una contrazione lenta generi una risposta di adattamento tendineo maggiore rispetto alla contrazione veloce ⁹³. Le evidenze suggeriscono che un maggiore tempo sotto carico (6-10 secondi) determini un adattamento altamente positivo (resistenza matrice) rispetto a tempi brevi (1-2 secondi). Inoltre, la risposta anabolica al carico continua nel tendine fino a diversi giorni dopo l'esercizio; ciò indica la necessità di periodi di recupero ⁹⁴. Tuttavia, alcuni studi hanno stimolato i tendini per 24 h senza effetti negativi e i protocolli di esercizio più diffusi non hanno giorni di riposo ⁹⁵. Infine la risposta

adattiva dei fibroblasti al carico dinamico è superiore rispetto a quella di carico statico e per il rimodellamento tendineo, il carico eccentrico è più efficace di qualsiasi altro tipo di contrazione muscolare. Sono stati sviluppati diversi protocolli riabilitativi che prevedono questo tipo di contrazione; ad esempio secondo Alfredson et al.¹⁰⁴, per il recupero della funzionalità tendinea, l'esercizio eccentrico dovrebbe essere sviluppato in 3 serie da 15 ripetizioni, eseguito 2 volte al giorno per 2 settimane, iniziando con il peso del corpo per poi aumentare gradualmente, mantenendo sempre un valore alla scala NPRS (Numeric Pain Rating Scale) pari a 3 - 4. In letteratura vengono proposti anche altri tipi di esercizi, oltre a quello eccentrico, per il rimodellamento tendineo:

- *Esercizio combinato con associazione di fase eccentrica e concentrica*: viene svolto per un periodo che va dai 3 ai 6 mesi. Tuttavia è presente un solo studio che l'ha studiato e fornisce indicazioni molto varie sui parametri dell'esercizio⁹⁶
- *Heavy slow resistance*: si svolgono esercizi da 4 serie utilizzando un approccio graduale, partendo da 15 ripetizioni con carichi bassi per arrivare a 6 ripetizioni con carichi alti, per 3 volte alla settimana in un periodo di 9-12 settimane. Anche in questo caso, come per l'esercizio eccentrico, il paziente si allena all'interno del dolore (scala NPRS 2-3).

Il miglioramento tendineo non è sempre lineare, ma può avere delle fasi di oscillazioni. A volte, ci sono fasi in cui il paziente da un punto di vista funzionale riesce a esprimere meno forza; l'importante è che ci sia un trend positivo di crescita di forza funzionale del tendine.

Molto rilevante, è la modulazione della forza nelle fasi iniziali, lavorando anche con carichi abbastanza elevati se il paziente lo sopporta, ma evitando di aumentare troppo rapidamente il carico in modo da rispettare i tempi di adattamento della capacità di carico della struttura.

Successivamente bisogna poi integrare l'allenamento con esercizi funzionali e pliometrici sport-specifici.

Un ultimo potenziale fattore di rischio emerso dal presente elaborato, è stato la condizione del terreno che secondo alcuni studi può incrementarne il pericolo. Knobloch et al.⁶¹ e Khan et al.⁷² hanno evidenziato come una superficie sabbiosa ed un terreno secco e duro possono contribuire allo sviluppo della tendinopatia Achillea in soggetti che praticano sport. Da un punto di vista clinico, sarebbe interessante approfondire il rischio derivato dal terreno sabbioso in quanto i corridori che soffrono di tendinopatia d'Achille, preferiscono correre su questo tipo di superficie durante la

riabilitazione ed anche perché alcuni scenari di lavoro fisioterapico, optano per questo tipo di condizione del terreno come esercizio propriocettivo e quindi come recupero dalla patologia. Nello studio ⁶¹ non avevano preso in considerazione questo aspetto che potrebbe essere approfondito in studi futuri. Il fisioterapista perciò, attraverso una buona educazione, cercherà di informare correttamente la persona su questi possibili problemi con l'intenzione di svolgere programmi di prevenzione o di trattamento in piena sicurezza.

4.4 Limiti dello studio

Da quanto è emerso con il supporto della letteratura più attuale, si può trarre alcune limitazioni che affiorano da questo elaborato. Un primo limite che si può osservare, come è stato spiegato precedentemente, riguarda l'eterogeneità del campione e la scelta di considerare le due tipologie di classificazione della tendinopatia Achillea come un unico concetto patologico. La tendinopatia Achillea inserzionale e quella mid-portion, sono due entità cliniche distinte che pretendono approcci e strategie di trattamento differenti ⁵⁰. Studi futuri, dovrebbero tener conto di questo aspetto e distinguere le varie classificazioni della patologia in modo da poter individuare e studiare più rigorosamente i relativi fattori di rischio. Analogamente andrebbe inoltre sempre distinto anche lo stato della tendinopatia; in questa review difatti sono stati trovati solo condizioni patologiche acute nonostante i criteri di ricerca abbiano compreso anche la condizione cronica della patologia. Analizzando tutti questi criteri si riuscirebbe a categorizzare in maniera ancora più ottimale i diversi fattori di rischio e mettere in pratica misure di prevenzione anche nei quadri clinici cronici, senza ulteriore peggioramento patologico.

Un secondo limite dello studio interessa la ricerca limitata ad alcune banche dati. Sono state utilizzate le banche dati di Medline, Web of Science e PEDro per un totale di più di 1650 records. Probabilmente, ampliando la ricerca su altri database, si avrebbe avuto un numero maggiore di studi inclusi. L'utilizzo perciò di altre banche dati, come ad esempio Cochrane Library, avrebbe probabilmente portato più quantità e/o qualità tra gli articoli o comunque una diversità tra la tipologia di studi. PEDro (Physiotherapy Evidence Database) analizza difatti studi sperimentali, in particolar modo trial clinici randomizzati, revisioni sistematiche e linee guida cliniche in fisioterapia. La Cochrane è invece una raccolta di sei database che contengono diversi tipi di prove d'efficacia; si tratta della principale risorsa sulle revisioni sistematiche in campo sanitario. Include inoltre i protocolli delle revisioni sistematiche Cochrane e gli editoriali.

Un'altra limitazione del presente elaborato riguarda in parte la qualità degli studi presenti nella letteratura selezionata. Si tratta di un giudizio parziale in quanto alcuni studi scientifici selezionati hanno mostrato una buona qualità. La valutazione qualitativa dei records è stata fatta con la "Newcastle Ottawa Quality Assessment scale" adattata per gli studi di coorte, caso-controllo e cross-sectional. Il solo case report è stato giudicato con una serie di domande riprese e adattate alla precedente scala, rimuovendo elementi relativi alla comparabilità e all'adeguamento.

Gli studi di coorte, ottengono una media nei punteggi di 4,6 / 7, con un valore massimo di 5 / 7 ed un valore minimo di 4 / 7. Più del 60 % ha un punteggio pari a 5, evidenziando in generale una buona qualità.

Gli studi caso-controllo dimostrano una buona qualità. Questi valori sono stati raggiunti grazie ad un punteggio medio delle valutazioni dei records di 5,3 / 8 con uno score massimo di 7 / 8 e uno score minimo di 3 / 8.

Negli studi cross-sectional, la media dei valori degli articoli risulta 3,5 / 9 con punteggio massimo di 5 / 9 e punteggio minimo di 2 / 9. Considerando le singole voci della scala di valutazione, viene sottolineata la scarsa comparabilità tra i campioni scelti nei vari records ad eccezione di un solo studio. Questo può implicare sostanzialmente la presenza di un bias di partenza in quanto i soggetti non sono stati reclutati con caratteristiche simili ma qualche gruppo presentava già delle affezioni che avrebbero potuto avvantaggiare o meno la presenza della patologia tendinea. Altro aspetto che conduce ad uno scarso valore di giudizio, è rappresentato dalla selezione del campione; molti articoli non descrivono la strategia di campionamento o non giustificano in maniera corretta la grandezza dei soggetti reclutati per l'effetto desiderato. Inoltre non è stato riportato, in molte volte, l'accertamento dell'esposizione per mezzo di misurazioni validate o attraverso la semplice descrizione degli strumenti di misura. Solo 3 studi ne fanno riferimento ^{60, 79, 101}.

Il presente elaborato ha visto l'inclusione anche di un case report, sebbene si pone al livello più basso di evidenza scientifica. Non è stato possibile utilizzare una scala di misura o uno strumento validato che possa giudicarne la bontà. È stato opzionato un riadattamento della "Newcastle Ottawa Quality Assessment scale". Un caso clinico è generalmente considerato un tipo di prova aneddotica. Dati i loro intrinseci limiti metodologici, inclusa la mancanza di campionamento statistico, i case report sono posti ai piedi della gerarchia delle evidenze cliniche e rappresentano la più piccola unità pubblicabile in letteratura insieme ai case series, che riportano i singoli casi in un'unica pubblicazione ⁸⁴. Insidie comuni di questi studi descrittivi includono l'assenza di una definizione chiara, specifica e riproducibile del caso e interpretazioni che superano i dati statistici. Inoltre, gli studi senza un gruppo di confronto non consentono conclusioni sulla causa della malattia ⁸⁵.

Tuttavia, le deduzioni da tali rapporti possono essere sfruttate per il processo decisionale. Inoltre, epidemiologi e clinici utilizzano generalmente relazioni descrittive per cercare indizi della causa della malattia, cioè la generazione di ipotesi. In questo ruolo, queste tipologie di studio sono spesso un trampolino di lancio in studi più rigorosi con gruppi di controllo.

Conclusioni

Il presente elaborato ha come scopo la revisione della letteratura, sulle base delle più attuali evidenze, per individuare i fattori di rischio principali nello sviluppo della tendinopatia achillea. In letteratura sono state viste diverse percentuali di casi di tendinopatia Achillea e di pazienti nei quali permangono sintomi cronici causando spesso situazioni di disabilità e di limitata partecipazione. Risulta perciò evidente l'importanza di una prevenzione primaria e secondaria per ridurre il rischio di nuovi eventi. La scarsa qualità degli studi inclusi, evidenzia la mancanza di studi prospettici di alta qualità che studino in maniera accurata e dettagliata i fattori di rischio per la patologia del tendine d'Achille. Le evidenze risultano limitate sia per quanto riguarda i fattori intrinseci sia per quelli estrinseci, sebbene i primi risultino preponderanti. Ulteriori lavori sulla correlazione tra il BMI, precedenti tendinopatie, alterazioni biomeccaniche del piede e della caviglia, deficit muscolari degli arti inferiori, presenza di speroni calcaneari e tra i trattamenti antibiotici con la tendinopatia, sono necessari per migliorare la conoscenza e la presa in carico del paziente affetto da questa condizione. Gli aspetti legati alle condizioni del terreno, il livello di attività fisica, l'intensità, la frequenza di allenamento e il consumo di alcolici dovrebbero essere presi in considerazione per studi futuri. La ricerca dovrebbe dare priorità all'esame di quei fattori di rischio che risultano determinanti ma modificabili, incrementando così la possibilità di agire preventivamente per il trattamento della tendinopatia Achillea. Gli studi di qualità dovrebbero utilizzare esami clinici validi come risultati, misurazioni accurate del fattore di rischio relativo ed assoluto e un'adeguata analisi statistica in popolazioni eterogenee. Dovrebbero inoltre prelevare un campione di soggetti con caratteristiche simili che rappresentino sia la popolazione sportiva sia la popolazione non sportiva e scegliere un'adeguata distinzione inerente la tipologia di classificazione e lo stato della tendinopatia Achillea. In conclusione sono necessarie ulteriori prove d'efficacia per studiare in modo più dettagliato l'eziologia della tendinopatia d'Achille e i fattori di rischio più importanti.

Bibliografia

- 1 - Williams PC, Warwick R, Dyson M, et al, editors. "Gray's anatomy" - 37th edition. London; 1993.
- 2 - Warwick R, Williams PC, editors. "Gray's anatomy" - 35th edition. Edinburgh (Scotland) Longmans; 1973.
- 3 - Wood Jones F. "Structure and function as seen in the foot", Baillere, Tindall and Cox; 1944
- 4 - O'Brien M. "Functional anatomy and physiology of tendons", Clin Sports Med 1992;11(3): 505-20.
- 5 - Curwin S, Standish WD "Tendonitis: its etiology and treatment", Lexington (MA) Collamore Press; 1984
- 6 - Barfred T., "Experimental rupture of Achilles tendon", Acta Orthop Scand 1971; 42:528-43.
- 7 - Benjamin M, Evans EJ, Copp L. "The histology of tendon attachment to bone in man", J Anat 1986; 149:89-100.
- 8 - E. Ippolito, P. G. Natali, F. Postacchini, L. Accinni, and C. De Martino, "Morphological, immunochemical, and biochemical study of rabbit Achilles tendon at various ages," The Journal of Bone&Joint Surgery-American Volume, vol. 62, no. 4, pp. 583-598, 1980.
- 9 - P. Kannus and L. J'ozsa, "Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon: a controlled study of 891 patients," The Journal of Bone and Joint Surgery A, vol. 73, no. 10, pp. 1507–1525, 1991.
- 10 - A.J. Roche and J. D. F. Calder, "Achilles tendinopathy: a review of the current concepts of treatment," The Bone & Joint Journal, vol. 95, no. 10, pp. 1299–1307, 2013.
- 11 - N. Maffulli, P. M. Binfield, and J. B. King, "Tendon problems in athletic individuals," The Journal of Bone & Joint Surgery- American Volume, vol. 80, no. 1, pp. 142–144, 1998.
- 12 - I. M. Ahmed, M. Lagopoulos, P. McConnell, R.W. Soames, and G. K. Sefton, "Blood supply of the achilles tendon," Journal of Orthopaedic Research, vol. 16, no. 5, pp. 591–596, 1998.
- 13 - J. M. McShane, B. Ostick, and F. McCabe, "Noninsertional Achilles tendinopathy: pathology and management," Current Sports Medicine Reports, vol. 6, no. 5, pp. 288–292, 2007.
- 14 - V. Niculescu and P. Matusz, "The clinical importance of the calcaneal tendon vasculature (tendo calcaneus)," Morphologie et Embryologie, vol. 34, no. 1, pp. 5–8, 1988.

- 15 - M. O'Brien, "Functional anatomy and physiology of tendons," *Clinics in Sports Medicine*, vol. 11, no. 3, pp. 505–520, 1992.
- 16 - S. M. Lephart, D. M. Pincivero, J. L. Giraldo, and F. H. Fu, "The role of proprioception in the management and rehabilitation of athletic injuries," *American Journal of Sports Medicine*, vol. 25, no. 1, pp. 130–137, 1997.
- 17 - C. J. Pearce, M. Ismail, and J. D. Calder, "Is apoptosis the cause of noninsertional achilles tendinopathy?" *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 37, no. 12, pp. 2440–2444, 2009.
- 18 - M. Abate, K. G. Silbernagel, C. Siljeholm et al., "Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration?" *Arthritis Research & Therapy*, vol. 11, no. 3, p. 235, 2009.
- 19 - U. G. Longo, M. Ronga, and N. Maffulli, "Achilles tendinopathy," *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, vol. 17, no. 2, pp. 112 – 126, 2009.
- 20 - N. Maffulli, K. M. Khan, and G. Puddu, "Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology," *Arthroscopy*, vol. 14, no. 8, pp. 840-843, 1998.
- 21 - J. Lysholm and J. Wiklander, "Injuries in runners," *American Journal of Sports Medicine*, vol. 15, no. 2, pp. 168–171, 1987.
- 22 - U. Waldecker, G. Hofmann, and S. Drewitz, "Epidemiologic investigation of 1394 feet: coincidence of hindfoot malalignment and Achilles tendon disorders," *Foot and Ankle Surgery*, vol. 18, no. 2, pp. 119-123, 2012.
- 23 - M. Kvist, "Achilles tendon injuries in athletes," *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae*, vol. 80, no. 2, pp. 188-201, 1991.
- 24 - T. A. Irwin, "Current concepts review: insertional Achilles tendinopathy," *Foot and Ankle International*, vol. 31, no. 10, pp. 933-939, 2010.
- 25 - Maffulli N, Waterston SW, Squair J: "Changing incidence of achilles tendon rupture in Scotland: a 15-year study", *Clin J Sport Med* 1999, 9:157-160.
- 26 - J. G. P. Williams, "Achilles tendon lesions in sport," *Sports Medicine*, vol. 16, no. 3, pp. 216-220, 1993.

- 27 - A. M. Vora, M. S. Myerson, F. Oliva, and N. Maffulli, "Tendinopathy of the main body of the achilles tendon," *Foot and Ankle Clinics*, vol. 10, no. 2, pp. 293–308, 2005.
- 28 - M. S. Zafar, A. Mahmood, and N. Maffulli, "Basic science and clinical aspects of Achilles tendinopathy," *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, vol. 17, no. 3, pp. 190-197, 2009.
- 29 - K. Knobloch, R. Kraemer, A. Lichtenberg et al., "Achilles tendon and paratendon microcirculation in midportion and insertional tendinopathy in athletes," *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 34, no. 1, pp. 92-97, 2006.
- 30 - H. Alfredson, K. Thorsen, and R. Lorentzon, "In situ microdialysis in tendon tissue: high levels of glutamate, but not prostaglandin E2 in chronic Achilles tendon pain," *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 7, no. 6, pp. 378-381, 1999.
- 31 - G. Andersson, P. Danielson, H. Alfredson, and S. Forsgren, "Nerve-related characteristics of ventral paratendinous tissue in chronic Achilles tendinosis," *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 15, no. 10, pp. 1272-1279, 2007.
- 32 - S. Forsgren, H. Alfredson, and G. Andersson, "Further proof of the existence of a non-neuronal cholinergic system in the human Achilles tendon: presence of the AChR α 7 receptor in tendon cells and cells in the peritendinous tissue," *International Immunopharmacology*, vol. 29, no. 1, pp. 195–200, 2015
- 33 - T. Kirchgesner, A. Larbi, P. Omoumi et al., "Drug-induced tendinopathy: from physiology to clinical applications," *Joint Bone Spine*, vol. 81, no. 6, pp. 485-492, 2014.
- 34 - P. Sharma and N. Maffulli, "Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling," *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, vol. 6, no. 2, pp. 181-190, 2006.
- 35 - E. Rio, L. Moseley, C. Purdam et al., "The pain of tendinopathy: physiological or pathophysiological?" *Sports Medicine*, vol. 44, no. 1, pp. 9–23, 2014.
- 36 - P. Sharma and N. Maffulli, "Tendon injury and tendinopathy: healing and repair," *The Journal of Bone and Joint Surgery A*, vol. 87, no. 1, pp. 187-202, 2005.
- 37 - Kraemer HC, Kazdin AE, Offord DR, et al., "Coming to terms with the terms of risk", *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:337-43.

- 38 - Lipman EL, Offord DR, Boyle MH, “What if we could eliminate child poverty? The theoretical effect on child psychosocial morbidity”. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1996; 31:303-7.
- 39 - Ludovico A. Effetto Heisenberg, “La rivoluzione scientifica che ha cambiato la storia”, Roma Armando Ed. 2001
- 40 - Stang A. *Eur J Epidemiol*, “Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses” 2010 Sep;25(9):603-5
- 41 - Mohammad Hassan Murad, Shahnaz Sultan, Samir Haffar, Fateh Bazerbachi – “Methodological quality and synthesis of case series and case reports”, *BMJ Evidence-Bas 60 ed Medicine* April 2018, vol. 23, n 2
- 42 - Beverley J. Shea, Candyce Hamel, George A. Wells, Lex M. Bouter, Elizabeth Kristjansson, Jeremy Grimshaw, David A. Henry, Maarten Boers, “AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews”, *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1013-20
- 43 - O’Neill, MSc, BSc, PGCE HE, MSCP, MACP, Paul J. Watson, PhD, PGCE HE, FCSP, Simon Barry, PhD, PGCE HE, MCSP, “A Delphi study of risk factors for Achilles tendinopathy - opinions of world tendon experts”, *Seth, The International Journal of Sports Physical Therapy*, Volume 11, Number 5, October 2016 - page 684
- 44 - Anne-Marie Hutchison, Rhodri Evans, Owen Bodger, Ian Pallister, Claire Topliss, Paul Williams, Nicola Vannet, Victoria Morris, David Beard, “What is the best clinical test for Achilles tendinopathy?” - *Foot and Ankle Surgery* 19 (2013) 112-117
- 45 - Gaonyadiwe G. Mokone, Mamta Gajjar, Alison V. September, Martin P. Schweltnus, Jacquie Greenberg, Timothy D. Noakes, and Malcolm Collins, “The Guanine-Thymine Dinucleotide Repeat Polymorphism Within the Tenascin-C Gene Is Associated With Achilles Tendon Injuries” - *TNC Gene and Achilles Tendon Injuries* Vol. 33, No. 7, 2005
- 46 - Juhana Leppilahti and Sakari Orava, “Total Achilles Tendon Rupture, A Review” - *Sports Med*. 1998 Feb; 25 (2): 79-100
- 47 - Maffulli N, Kenward MG, Testa V, Capasso G, Regine R, King JB, “Clinical diagnosis of Achilles tendinopathy with tendinosis”, *Clin J Sport Med*. 2003; 13:11-15.
- 48 - Colin W Fuller, Michael G Molloy, Christian Bagate, Roald Bahr, John H M Brooks, Hilton Donson,

Simon P T Kemp, Paul McCrory, Andrew S McIntosh, Willem H Meeuwisse, Kenneth L Quarrie, Martin Raftery, Preston Wiley, “Consensus statement on injury definitions and data collection procedures for studies of injuries in rugby union” - Br J Sports Med 2007; 41:328-331

49 - Palazón-Bru A, Tomás-Rodríguez MI, Mares-García E, Gil-Guillén VF, “A Reliability Generalization Meta-Analysis of the Victorian Institute of Sport Assessment Scale for Achilles Tendinopathy (VISA-A)” - Foot Ankle Int. 2019 Apr; 40(4):430-438. Epub 2018 Dec 20

50 - De Vos RJ, D’Hooghe P, de Leeuw P, et al. Chapter 19: “Achilles tendinopathy”, “The ankle in football” 1 edn. Paris: Springer-Verlag Paris, 2014 :213-33.

51 - Kujala UM, Sarna S, Kaprio J., “Cumulative incidence of achilles tendon rupture and tendinopathy in male former elite athletes” - Clin J Sport Med 2005; 15:133-5.

52 - Rolf C, Movin T. Etiology, “Histopathology, and outcome of surgery in achillodynia”, Foot Ankle Int 1997; 18:565-9

53 - Almekinders LC, Weinhold PS, Maffulli N. “Compression etiology in tendinopathy”, Clin Sports Med 2003; 22:703-10

54 - Kozlovskaja M, Vlahovich N, Ashton KJ, et al. “Biomedical risk factors of achilles tendinopathy in physically active people: a systematic review”, Sports Med Open 2017; 3:20.

55 - Arco C Van der Vlist, Stephan J Breda, Edwin H G Oei, Jan A N Verhaar, Robert-Jan de Vos - “Clinical risk factors for Achilles tendinopathy: a systematic review”, Br J Sports Med 2019; 0:1-11

56 - Anna V. Lorimer, Patria A. Hume - “Achilles Tendon Injury Risk Factors Associated with Running”, Sports Med, Sports Med. 2014 Oct;44(10):1459-72

57 - Francesco Franceschi, Rocco Papalia, Michele Paciotti, Edoardo Franceschetti, Alberto DiMartino, Nicola Maffulli, e Vincenzo Denaro - “Obesity as a Risk Factor for Tendinopathy: A Systematic Review”, International Journal of Endocrinology, Volume 2014, Article ID 670262, 10 pages

58 - Anna V. Lorimer, Patria A. Hume - “Stiffness as a Risk Factor for Achilles Tendon Injury in Running Athletes”, Sports Med 2016 Dec;46(12):1921-1938

59 - Khan KM, Maffulli N. "Tendinopathy: An Achilles' heel for athletes and clinicians", Clin J Sport Med. 1998; 8(3):151-154.

60 - Umile Giuseppe Longo, Alessandra Berton, Giovanna Stelitano, Cristina Madaud, Massiliano Perna, Mauro Ciuffreda, Andrea Guarnieri, Rocco Papalia, Nicola Maffulli, Vincenzo Denaro, MD, "2017 Marathon of Rome: Anthropometry and Sport Profile in 350 Runners and Association With Achilles and Patellar Tendinopathy" - Clin J Sport Med 2018;00:1-6

61 - Karsten Knobloch Uzung Yoon; Peter M. Vogt, "Acute and Overuse Injuries Correlated to Hours of Training in Master Running Athletes" - Foot & Ankle International/Vol. 29, No. 7/July 2008

62 - Ivan Krolo, Klaudija Viskovic, Durdica Ikić, Ratimira Klaric-Custovic, Miljenko Marotti, Tatjana Cicvara, "The Risk of Sports Activities - The Injuries of the Achilles Tendon in Sportsmen" - Coll. Antropol. 31 (2007) 1: 275-278

63 - Alison V September, Erica-Mari Nell, Kevin O'Connell, Jill Cook, Christopher J Handley, Lize van der Merwe, Martin Schwellnus, Malcolm Collins, "A pathway-based approach investigating the genes encoding interleukin-1 β , interleukin-6 and the interleukin-1 receptor antagonist provides new insight into the genetic susceptibility of Achilles tendinopathy" - Br J Sports Med 2011;45:1040-1047

64 - José Inácio Salles, Marcus Vinícius Amaral, Diego Pinheiro Aguiara, Daisy Anne Liraa, Valquiria Quinelatoa, Letícia Ladeira Bonatoa, Maria Eugenia Leite Duarte, Alexandre Rezende Vieirad, Priscila Ladeira Casadoa – "BMP4 and FGF3 haplotypes increase the risk of tendinopathy in volleyball athletes" - 2014 Sports Medicine Australia. Published by Elsevier Ltd

65 - Colleen J. Saunders, Lize van der Merwe, Jill Cook, Christopher J. Handley, Malcolm Collins, Alison V. September - "Extracellular matrix proteins interact with cell-signalling pathways in modifying risk of Achilles tendinopathy", Journal of Orthopaedic Research 2015

66 - José Inácio Salles, Lucas Rafael Lopes, Maria Eugenia Leite Duarte, Dylan Morrissey, Marilena Bezerra Martins, Daniel Escorsim Machado, João Antonio Matheus Guimarães, Jamila Alessandra Perini – "Fc receptor-like 3 (-169T>C) polymorphism increases the risk of tendinopathy in volleyball athletes: a case control study" - BMC Medical Genetics 2018 19:119

67 - Masouda Rahim, Louis Y. El Khoury, Stuart M. Raleigh, William J. Ribbans, Michael Posthumus, Malcolm Collins, Alison V. September - "Human Genetic Variation, Sport and Exercise Medicine, and

Achilles Tendinopathy: Role for Angiogenesis-Associated Genes” - OMICS A Journal of Integrative Biology, Volume 20, Number 9, 2016

68 - Erica-Mari Nell, Lize van der Merwe, Jill Cook, Christopher J. Handley, Malcolm Collins, Alison V. September - “The Apoptosis Pathway and the Genetic Predisposition to Achilles Tendinopathy”, Journal of Orthopaedic Research November 2012

69 - A V September, J Cook, C J Handley, L van der Merwe, M P Schwellnus, M Collins - “Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations”, Br J Sports Med 2009;43:357–365.

70 - Brett D. Owens, MD, Jennifer Moriatis Wolf, MD, Amber D. Seelig, MPH, Isabel G. Jacobson, MPH, Edward J. Boyko, MD, MPH, Besa Smith, MPH, PhD, Margaret A.K. Ryan, MD, MPH, Gary D. Gackstetter, DVM, MPH, PhD, e Tyler C. Smith, MS - “Risk Factors for Lower Extremity Tendinopathies in Military Personnel”, The Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 1(1), 2325967113492707

71 - Sean I. Docking, Samuel D. Rosengarten, John Daffy, Jill Cook, “Structural integrity is decreased in both Achilles tendons in people with unilateral Achilles tendinopathy”, 2014 Sports Medicine Australia

72 - Khan MJ, Giasuddin ASM, Khalil M - “Risk Factors of Tendo-Achilles Injury in Football, Cricket and Badminton Players at Dhaka, Bangladesh” - Bangladesh Med Res Counc Bull 2015; 41: 19-23

73 - Ryan T. Scott, DPM, Christopher F. Hyer, DPM, MS, Angela Granata, DPM - “The Correlation of Achilles Tendinopathy and Body Mass Index” - Foot and Ankle Center 2013

74 - James E. Gaida, Lotta Alfredson, Zoltan S. Kiss, Andrew M. Wilson, Hakan Alfredson, Jill L. Cook - “Dyslipidemia in Achilles Tendinopathy is Characteristic of Insulin Resistance”, Medicine and Science in Sport and Exercise 2009

75 - Kenton R. Kaufman, PhD, Stephanie K. Brodine, CAPT, MC, USN, Richard A. Shaffer, CDR, MSC, USN, Chrisanna W. Johnson, MPH, Thomas R. Cullison, CAPT, MC, USN - “The Effect of Foot Structure and Range of Motion on Musculoskeletal Overuse Injuries”, The American Journal of Sports Medicine, Vol. 27, No. 5 1999

76 - Claudia A Reule, Wilfried W Alt, Heinz Lohrer, Harald Hochwald – “Spatial orientation of the subtalar joint axis is different in subjects with and without Achilles tendon disorders”, Br J Sports Med 2011;45:1029-1034

- 77 - Nele N. Mahieu, PT, Erik Witvrouw, PT, PhD, Veerle Stevens, PT, Damien Van Tiggelen, PT, Philippe Roget, MD - "Intrinsic Risk Factors for the Development of Achilles Tendon Overuse Injury A Prospective Study", *The American Journal of Sports Medicine*, Vol. 34, No. 2
- 78 - Alon Rabin, Zvi Kozol e Aharon S Finestone, "Limited ankle dorsiflexion increases the risk for mid-portion Achilles tendinopathy in infantry recruits: a prospective cohort study", *Rabin et al. Journal of Foot and Ankle Research* 2014, 7:48
- 79 - B. Habets, D.W. Smits, F.J.G. Backx, R.E.H. van Cingel, B.M.A. Huisstede - "Hip muscle strength is decreased in middle-aged recreational male athletes with midportion Achilles tendinopathy: A cross-sectional study", *Physical Therapy in Sport* 2016
- 80 - Kornelia Kulig, Janice K. Loudon, John M. Popovich, Christine D. Pollard, Brooke R. Winder - "Dancers with Achilles Tendinopathy Demonstrate Altered Lower Extremity Takeoff Kinematics", August 2011 volume 41, number 8, *journal of orthopaedic and sports physical therapy*
- 81 - P. D. van der Linden, J. van de Lei, H.W. Nab, A. Kno3 & B. H. Ch. Stricker - "Achilles tendinitis associated with fluoroquinolones", 1999 Blackwell Science Ltd *Br J Clin Pharmacol*, 48, 433-437
- 82 - PK Tam, Carmen TK Ho, "Fluoroquinolone-induced Achilles tendinitis", *Hong Kong Med J* 2014; 20:545-7
- 83 - Ettore Vulcano, MD; Srinivasan B. Mani, BS; Huong Do, MS; Walter H. Bohne, MD; Scott J. Ellis - "Association of Achilles Tendinopathy and Plantar Spurs", October 2014 Volume 37, Number 10
- 84 - Grimes DA, Schulz KF. "Descriptive studies: what they can and cannot do" - *Lancet* 2002; 359: 145-9
- 85 - Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F., "New evidence pyramid". *Evid Based Med* 2016; 21:125-7
- 86 - Van Mechelen, W, "Running injuries. A review of the epidemiological literature", *Sports Med.* 14:320 - 35, 1992.
- 87 - Donoghue OA, Harrison AJ, Laxton P, Jones RK, "Lower limb kinematics of subjects with chronic achilles tendon injury during running" - *Res Sports Med.* 2008;16(1):23-38

- 88 - Ogbonmwan I, Kumar BD, Paton B., “New lower-limb gait biomechanical characteristics in individuals with Achilles tendinopathy: a systematic review update” - *Gait Posture* 2018; 62:146-56.
- 89 - Robroy L. Martin, Ruth Chimenti, Tyler Cuddeford, Jeff Houck, J.W. Matheson, Christine M. McDonough, Stephen Paulseth, Dane K. Wukich, Christopher R. Carcia, “Achilles Pain, Stiffness, and Muscle Power Deficits: Midportion Achilles Tendinopathy Revision 2018 Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning”, *Disability and Health From the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association - J Orthop Sports Phys Ther.* 2018;48(5): A1-A38
- 90 - Williams, D. S., Zambardino, J. A., & Banning, V. A. “Transverse-plane mechanics at the knee and tibia in runners with and without a history of achilles tendonopathy”, *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 2008 - 38(12), 761-767
- 91 - Hal MM, Finnoff JT, Smith J. “Musculoskeletal complications of fluoroquinolones: guidelines and precautions for usage in the athletic population”, *PM R* 2011;3: 132-42
- 92 - Couppé C, Svensson RB, Silbernagel KG, Langberg H, Magnusson SP, “Eccentric or Concentric Exercises for the Treatment of Tendinopathies?” - *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015 Nov;45(11):853-63
- 93 - Arampatzis A, De Monte G, Morey-Klapsing G, “Effect of contraction form and contraction velocity on the differences between resultant and measured ankle joint moments”, *J Biomech.* 2007;40(7):1622-8. Epub 2007 Aug 22
- 94 - Singh NB, Arampatzis A, Duda G, Heller MO, Taylor WR, “Effect of fatigue on force fluctuations in knee extensors in young adults”, *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2010 Jun 13;368(1920):2783-98
- 95 - Silbernagel KG, Thomeé R, Thomeé P, Karlsson J, “Eccentric overload training for patients with chronic Achilles tendon pain--a randomised controlled study with reliability testing of the evaluation methods”, *Scand J Med Sci Sports.* 2001 Aug;11(4):197-206.
- 96 - Silbernagel KG, Thomeé R, Eriksson BI, Karlsson J, “Continued sports activity, using a pain-monitoring model, during rehabilitation in patients with Achilles tendinopathy: a randomized controlled study”, *Am J Sports Med.* 2007 Jun;35(6):897-906. Epub 2007 Feb 16.
- 97 - Daniel C. Jupiter, Xiao Fang, Zachary Ashmore, Naohiro Shibuya, Hemalkumar B. Mehta, “The relative risk of Achilles tendon injury in patients takin quinolones” - *Pharmacotherapy.* 2018 Sep;38(9):878-887

- 98 - Hay M, Patricios J, Collins R, Branfield A, Cook J, Handley CJ, September AV, Posthumus M, Collins M., "Association of type XI collagen genes with chronic Achilles tendinopathy in independent populations from South Africa and Australia" - Br J Sports Med. 2013 Jun;47(9):569-74.
- 99 - Chimenti RL, Flemister AS, Tome J, McMahon JM, Houck JR., "Patients With Insertional Achilles Tendinopathy Exhibit Differences in Ankle Biomechanics as Opposed to Strength and Range of Motion" - J Orthop Sports Phys Ther. 2016 Dec;46(12):1051-1060
- 100 - Robert Kraemer, Waldemar Wuerfel, Johan Lorenzen, Marc Busche, Peter M. Vogt, Karsten Knobloch, "Analysis of hereditary and medical risk factors in Achilles tendinopathy and Achilles tendon ruptures: a matched pair analysis" - Arch Orthop Trauma Surg, 2012 132: 847-853
- 101 - Longo U.G., Rittweger J, Garau G, Radonic B, Gutwasser C, Gilliver SF, Kusy K, Zieliński J, Felsenberg D, Maffulli N., "No influence of age, gender, weight, height, and impact profile in achilles tendinopathy in masters track and field athletes" - Am J Sports Med. 2009 Jul;37(7):1400-5
- 102 - Alex Scott, Sean Docking, Bill Vicenzino, Håkan Alfredson, Johannes Zwerver, Kirsten Lundgreen,6 Oliver Finlay, Noel Pollock, Jill L Cook, Angela Fearon, Craig R Purdam, Alison Hoens, Jonathan D Rees, Thomas J Goetz, Patrik Danielson, "Sports and exercise-related tendinopathies: a review of selected topical issues by participants of the second International Scientific Tendinopathy Symposium (ISTS) Vancouver 2012" - Scott A, et al. Br J Sports Med 2013; 00:1-12
- 103 - Mayer F, Hirschmüller A, Müller S, Schuberth M, Baur H., "Effects of short-term treatment strategies over 4 weeks in Achilles tendinopathy" - Br J Sports Med. 2007 Jul;41(7): e6. Epub 2007
- 104 - Alfredson H, Pietilä T, Jonsson P, Lorentzon R., "Heavy-load eccentric calf muscle training for the treatment of chronic Achilles tendinosis" - Am J Sports Med. 1998 May-Jun; 26(3):360-6

