

Matricola 0000891941

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

**Quale efficacia dell'esercizio terapeutico nella tendinopatia
achillea?**

Una Revisione della Letteratura esistente

**Presentata da:
Stefano Bignami**

**Relatore:
Prof. Enrico Venturini**

Anno Accademico 2020/2021

II Sessione

ABSTRACT

Background: la tendinopatia Achillea è uno dei più frequenti infortuni da uso eccessivo del distretto caviglia-piede. Le fonti del dolore in questa patologia sono complesse e ancora non completamente comprese.

Obiettivo: lo scopo di questa revisione è di valutare l'efficacia dell'esercizio terapeutico nella gestione del dolore nei pazienti con tendinopatia Achillea quando comparato al decorso naturale della patologia, ad altre modalità di intervento di competenza fisioterapica o ad altre tipologie/modalità di esercizio terapeutico/stretching e, possibilmente, identificare quali di queste proposte, e secondo quali parametri, abbiano mostrato una validità superiore

Disegno dello studio: revisione sistematica della letteratura.

Metodi: è stata condotta una ricerca nelle banche dati PubMed e PEDro. Sono stati inclusi solo i Trial Clinici Randomizzati (RCT) mentre sono stati esclusi protocolli di studio e studi non randomizzati. Gli articoli utilizzati sono stati ricercati in *full-text* e in lingua inglese, senza limiti temporali.

Risultati: sono stati inclusi 19 studi, tutti RCT, con una qualità metodologica variabile. La maggior parte degli studi ha considerato pazienti con tendinopatia Achillea non inserzionale (79%). Sono state comparate diverse tipologie di trattamento, volte alla gestione e risoluzione della sintomatologia dolorosa legata alla tendinopatia Achillea. Diversi studi hanno sottolineato la superiorità dell'esercizio eccentrico rispetto al *wait-and-see* e ad altri approcci convenzionali. In altri studi, affiancare l'esercizio eccentrico con altre modalità terapeutiche ha prodotto risultati migliori rispetto al solo esercizio eccentrico.

Conclusioni: l'esercizio eccentrico sembra essere l'esercizio terapeutico più efficace nel trattamento della tendinopatia Achillea. Data la sua semplicità di esecuzione, i bassi costi e la relativa sicurezza, dovrebbe essere considerato alla base di un programma di riabilitazione della tendinopatia Achillea.

INDICE

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	4
1.1 Razionale	4
1.2 Obiettivi	7
CAPITOLO 2: METODI	9
2.1 Criteri di eleggibilità	9
2.2 Fonti di ricerca	9
2.3 Strategie di Ricerca	10
2.4 Selezione degli studi	10
2.5 Processo di raccolta dati e tipo di dati estratti	10
2.6 Rischio bias negli studi	11
CAPITOLO 3: RISULTATI	12
3.1 Risultati della selezione degli studi	12
3.2 Caratteristiche degli studi	13
3.3 Rischio di bias negli studi	14
3.4 Risultati dei singoli studi	15
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	36
4.1 Interpretazione generale dei risultati	36
4.2 Impatto per la pratica clinica e per studi futuri	37
4.3 Limiti della revisione	38
CAPITOLO 5: CONCLUSIONE	39
BIBLIOGRAFIA	40

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 Razionale

La tendinopatia Achillea è uno dei più frequenti infortuni da uso eccessivo a carico del distretto caviglia-piede. È una sindrome clinica caratterizzata dalla combinazione di dolore, gonfiore e alterazione funzionale³⁰.

Comunemente, sono stati usati diversi termini per riferirsi a questa sindrome, come tendinite, tendinosi e paratenonite. Tuttavia, recenti studi istopatologici hanno identificato questo disturbo come il risultato del fallimento di un processo di guarigione, che può causare cambiamenti degenerativi nel tendine. Il fallimento della risposta di guarigione include tre stadi differenti e consecutivi (tendinopatia reattiva, degradazione tendinea e tendinopatia degenerativa)^{1, 10, 31}. Tuttavia, non viene individuata una risposta infiammatoria in queste tre fasi. Nel 1998, *Mafulli et al.* ha suggerito di usare il termine tendinopatia per riferirsi a questi disordini intratendinei³³. La tendinopatia Achillea viene classificata in due categorie principali in base alla posizione anatomica: tendinopatia inserzionale (all'inserzione del tendine d'Achille sul calcagno) e non-inserzionale (tra 2 e 6 cm prossimalmente all'inserzione del tendine d'Achille sul calcagno)⁶.

I fattori di rischio per la tendinopatia Achillea possono essere distinti in intrinseci ed estrinseci. I primi includono anomalie biomeccaniche dell'arto inferiore (differenza nella lunghezza degli arti inferiori, iper-pronazione, deformità in varismo del retro-piede, piede cavo, ridotta mobilità dell'articolazione astragalo-calcaneare)¹⁹ e condizioni sistemiche (invecchiamento^{61, 62}, artropatia infiammatoria, uso di corticosteroidi, diabete, ipertensione, obesità, condizioni di iperostosi^{14, 17, 40, 44}, lipidemia, inibitori dell'aromatasi e antibiotici al quinolone²³). I fattori estrinseci comprendono un sovraccarico meccanico eccessivo ed errori durante l'allenamento (aumento dell'allenamento intervallare, cambiamenti bruschi nel programma di allenamento, eccessivo allenamento in pendenza, allenamento su superfici dure o inclinate, chilometraggio aumentato, ecc.)^{19, 23, 44}.

Il tendine d'Achille origina dalla fusione del muscolo soleo con i due ventri del gastrocnemio e si inserisce distalmente sul calcagno. Fisiologicamente il tendine appare come una struttura fibrillare, generalmente tondeggiante, bianca ed elastica, dal momento che è per la maggior parte a-vascolare. È formato da due tipologie di cellule, tenoblasti e tenociti, che costituiscono il 90-95% delle componenti cellulari. Le cellule in un tendine d'Achille normale sono ben organizzate. Il restante 5-10% di cellule sono condrociti a livello dell'entesi e alcune cellule sinoviali a livello della guaina sinoviale^{18, 21, 49}. La matrice extracellulare tra le fibre collagene e tenociti è formata da glicosamminoglicani, glicoproteine e proteoglicani, la cui elevata

idrofilia contribuisce all'elasticità del tendine^{21, 47, 49}. Il tendine è composto principalmente da fibre collagene, che costituiscono il 90% delle proteine del tendine o il 70-80% del peso del tendine a secco. Il collagene di tipo I è il più comune; forma il 95% del collagene tendineo, e la maggior parte delle fibre collagene sono allineate longitudinalmente³⁴. Altri tipi di collagene, come tipo III, tipo V e tipo XII sono importanti nel tendine⁴⁷. Il collagene di tipo III ha un ruolo importante nel processo di guarigione e sviluppo. Dal momento che questo tipo di collagene tende a produrre fibrille più piccole e meno organizzate, ha implicazioni per la forza meccanica del tendine. Il collagene di tipo V è intercalato nel nucleo delle fibrille di collagene di tipo I, dove forma una trama per la fibrillogenosi e modula la crescita delle fibrille³. Si presume che il collagene di tipo XII integri componenti adiacenti della matrice grazie alla sua abilità di legare proteoglicani, fibromodulina e decorina, mentre interagisce con le fibrille formate da collagene di tipo I. L'elastina costituisce solo il 2% della massa secca del tendine e può allungarsi fino al 200% prima di rompersi¹⁸.

Il collagene forma microfibrille, fibrille e fibre. Un gruppo di fibre forma un fascicolo. I fascicoli si uniscono a formare i fasci e sono ricoperti da endotenonio, che contiene vasi sanguigni, linfatici e nervi⁴⁹.

L'apporto di sangue al tendine è variabile in base all'area e all'età. Il tendine d'Achille riceve sangue da tre fonti: giunzione muscolo-tendinea, giunzione osteo-tendinea e nella sua lunghezza. L'apporto di sangue nella porzione mediale del tendine è a carico del paratenonio circostante^{3, 38}. La parte del tendine più irrorata è l'inserzione, mentre nelle persone oltre i 30 anni la zona più vascolarizzata è l'origine del tendine. L'area del tendine tra i 2 e i 6 cm prossimalmente all'inserzione calcaneare è la meno vascolarizzata a qualsiasi età^{29, 38, 41, 42}, risultando in una limitata capacità riparativa in caso di stress o infortuni.

La componente nervosa del tendine proviene da nervi superficiali sovrastanti o da nervi profondi adiacenti, il nervo tibiale e i suoi rami⁴⁵. I nervi decorrono insieme ai vasi sanguigni. Si trovano quattro tipi di recettori in superficie o nel tendine: corpuscoli di Ruffini, recettori della pressione; corpuscoli di Pacini, recettori di movimento; organi tendinei del Golgi, meccanocettori; terminazioni nervose libere, che agiscono come recettori del dolore³⁸. Gli organi tendinei del Golgi sono i recettori maggiormente presenti alle inserzioni del tendine, che rilevano pressione e allungamento nel tendine d'Achille¹¹.

Nei soggetti con tendinopatia Achillea, il tendine si rivela essere ispessito, non uniforme e marroncino. Esami istologici del tessuto interessato mostrano assenza di macrofagi, neutrofili o altre cellule infiammatorie. Per cui, i termini tradizionali tendinite e tendinosi sono inappropriati per descrivere questo disturbo tendineo⁶⁸. Dal momento che gli studi istologici

dimostrano un aumento del numero di tenociti e della concentrazione di glicosamminoglicani nella sostanza fondamentale, disorganizzazione e frammentazione del collagene e neo-vascularizzazione, il termine “tendinopatia” è preferibile.

I tenociti presenti nel sito di degenerazione hanno forma irregolare e un maggiore tasso di apoptosi^{4, 19, 25, 68}. Questi cambiamenti tissutali progrediscono in degenerazione mucoide o lipoida del tendine con una quantità variabile di metaplasia fibrocartilaginea e depositi di idrossiapatite di calcio^{23, 25}.

Nella tendinopatia Achillea cronica, i cambiamenti molecolari maggiori comprendono aumentata espressione del collagene di tipo III, fibronectina, tenascina C, aggregani e biglicani. Questi cambiamenti sono coerenti con la riparazione, ma potrebbero essere anche una risposta adattiva ai cambiamenti nel sovraccarico meccanico, perché si pensa che il fattore precipitante maggiore della tendinopatia sia lo sforzo ripetuto²⁰.

I tendini sani sono relativamente a-vascolari. La neo-vascularizzazione, termine descrittivo per la comparsa di vasi anomali, è una delle caratteristiche della tendinopatia Achillea^{53, 54}. La neo-vascularizzazione e le concomitanti neoformazioni nervose sono stati ipotizzati essere la causa del dolore nella tendinopatia Achillea cronica non inserzionale^{5, 7, 27, 33, 69}. Inoltre, le pressioni di riempimento venoso post-capillare sono aumentate sia nei tessuti tendinei della porzione mediale, sia nei tessuti paratendinei. Tuttavia, la saturazione di ossigeno nel tendine non mostra differenze tra la tendinopatia Achillea e un tessuto tendineo normale⁵⁷. Inoltre, meccano-recettori e componenti collegate ai nervi come recettori per glutammato N-metil-D-aspartato (NMDA) sono presenti collegati ai vasi sanguigni nei tendini tendinopatici^{8, 48, 52}.

In un modello animale di tendinopatia, è stata trovata un'aumentata espressione di fattori angiogenetici (VEGF) e il pattern di vascularizzazione ha mostrato un aumento di vasi sanguigni del tendine⁵¹.

La guarigione del tendine comprende una sequenza di tre fasi. La prima fase infiammatoria dura pochi giorni. Eritrociti e cellule infiammatorie migrano nel sito dell'infortunio entro le prime 24h. Fattori vasoattivi e chemotattici sono rilasciati e causano aumento della permeabilità vascolare, inizio dell'angiogenesi, proliferazione di tenociti e produzione di fibre collagene¹⁵. Dopo pochi giorni, comincia la fase proliferativa. Durante questa fase (che dura per alcune settimane) la sintesi di collagene di tipo III raggiunge il picco¹⁵. In questa fase il contenuto di acqua e la concentrazione di glicosamminoglicani rimangono elevati. La riparazione del tendine coincide con la proliferazione di tenociti nell'epitenonio ed endotenonio, così come nella guaina tendinea²³. Infine, dopo circa sei settimane, comincia la fase di rimodellamento. Il tessuto di guarigione è ridimensionato e rimodellato¹⁵. La sintesi di cellule, collagene e

glicosamminoglicani diminuisce. Questa fase di rimodellamento comincia con un processo di consolidamento fibroso. In questo periodo, il tessuto riparativo cambia da cellulare a fibroso e le fibre collagene si allineano nella direzione dei carichi applicati al tendine. Poi, al termine della decima settimana post-infortunio, ha luogo la fase di maturazione, con un cambiamento graduale del tessuto fibroso a tessuto simil-cicatriziale nel corso di un anno⁵².

Le metalloproteasi di matrice (MMP) sono una famiglia di enzimi proteolitici che sono classificati in base al loro substrato e struttura primaria. Studi precedenti indicano che le MMP sono importanti nella regolazione del rimodellamento della matrice extracellulare, e la loro concentrazione cambia durante il processo di guarigione del tendine d'Achille⁵².

La qualità del tessuto è indebolita a causa del processo di guarigione anomalo, con proliferazione disordinata di tenociti, cambiamenti degenerativi delle cellule tendinee, distruzione di fibre collagene e infine aumento di matrice non collagenica.

Se la causa dell'infortunio tendineo persiste, l'area di degenerazione o la lesione può persistere o peggiorare nel tempo⁴⁹.

Le fonti del dolore nelle tendinopatie Achillee sono molto complesse. Il dolore potrebbe originare da molteplici fattori. Aumento della produzione di prostaglandine (PGs) nella matrice, neo-vascularizzazione nel corpo del tendine, cambiamenti nella struttura e funzione dei tenociti, e cambiamenti dei metaboliti nelle tendinopatie sono ritenuti essere fonti di dolore⁴⁸. Irritanti chimici, comprese le citochine (*tumour necrosis factor-alpha* (TNF α) e interleuchine – (IL-1b), molecole segnale (ioni calcio, adenosin-trifosfato (ATP)), neuropeptidi (sostanza P (SP), neuropeptide Y), e neurotrasmettitori come glutammato, si sono rilevati essere elevati nelle tendinopatie e sono stati proposti come causanti dolore^{48, 51}.

Ricerche recenti indicano che il sistema colinergico non-neuronale è implicato come fattore di dolore nella tendinopatia cronica¹⁵.

1.2 Obiettivi

In letteratura sono state descritte varie modalità di trattamento fisioterapico e non, per migliorare il dolore nei pazienti con tendinopatia Achillea.

Lo scopo di questa revisione è quello di valutare, analizzando gli studi clinici randomizzati presenti in letteratura, l'efficacia dell'esercizio terapeutico/stretching nella gestione del dolore nei pazienti con tendinopatia Achillea quando comparato al decorso naturale della patologia, ad altre modalità di intervento di competenza fisioterapica o ad altre patologie/modalità di somministrazione di esercizio terapeutico/stretching. Sulla base dell'analisi critica degli studi inclusi si cercherà pertanto di definire se questo tipo di intervento, ed eventualmente con quali

modalità/parametri, rappresenti l'approccio più indicato per migliorare il sintomo dolore dei pazienti affetti dalla suddetta condizione muscoloscheletrica.

CAPITOLO 2: METODI

2.1 Criteri di eleggibilità

È stata esplicitata la domanda di ricerca attraverso il modello di ricerca PICO, trattandosi di un quesito di efficacia.

PICO in forma narrativa: “quale efficacia dell’esercizio terapeutico nella tendinopatia achillea?”.

PICO in forma esplicita:

PATIENT: soggetti con età maggiore-uguale a 18 anni con diagnosi di Tendinopatia Achillea eseguita tramite esame clinico in associazione o meno a diagnostica per immagini;

INTERVENTION: tutte le diverse modalità di somministrazione di esercizio terapeutico

COMPARISON: interventi di competenza fisioterapica quali Esercizio Terapeutico, Stretching, Ortesi, Taping, Terapie Fisiche (Laser, ESWT, Ultrasuoni), Terapia Manuale (Mobilizzazioni/Manipolazioni).

OUTCOMES: Scale di valutazione del sintomo dolore (VAS e NRS) e questionari PROMS patologia specifici comprendenti il dominio “dolore” (VISA-A per tendinopatia Achillea), ritorno all’attività sportiva

P: achilles tendon, tendinopathy

I: exercise, exercise therapy

C: stretch, athletic tape, short wave therapy, low level laser therapy, foot orthoses, manual therapy, mobilization

O: pain, return to sport, functional level

Sono state incluse tutte le persone di età superiore a 18 anni, di entrambi i sessi. Sono stati inclusi gli studi nei quali l’intervento (Esercizio Terapeutico/Stretching) venisse confrontato con: Wait-and-See o trattamento placebo, diversa tipologia di somministrazione dell’Esercizio Terapeutico/Stretching, diverso intervento (Ortesi, Taping, Laser, ESWT, Terapia Manuale). In questa revisione sono stati inclusi solo studi clinici randomizzati (RCT), escludendo protocolli di studio e studi non randomizzati.

2.2 Fonti di ricerca

Le ricerche sono state condotte fino al 15 marzo 2022. Le banche dati elettroniche utilizzate sono state PubMed e PEDro.

2.3 Strategie di Ricerca

Le strategie di ricerca adottate differiscono a seconda della modalità di ricerca consentita da ogni banca dati elettronica.

Su PubMed è stata utilizzata la ricerca avanzata con termini MeSH e termini liberi. Le parole chiave individuate nel PICO sono state associate tra loro tramite operatori booleani per formare la seguente stringa di ricerca: *(((*achilles tend**) OR (*achilles tendon*[MeSH Terms])) AND ((*tendinopathy*[MeSH Terms]) OR (*tendin**)) AND ((*exerc**) OR (*exercise*[MeSH Terms]) OR (*stretch**))) AND (AND ((*pain*) OR (*pain*[MeSH Terms]) OR (*Return to Sport*[MeSH Terms]) OR ("*functional level*")))) AND (((((((((((*taping*) OR *athletic tape*[MeSH Terms])) OR ((ESWT) OR *short wave therapy*[MeSH Terms]) OR ("*short wave therapy*")) OR (((LLLT) OR *laser therapy, low level*[MeSH Terms]) OR ("*Low Level Laser Therapy*")) OR ((*foot orthos**) OR *foot orthoses*[MeSH Terms])) OR ((("*manual therapy*") OR *manual therapy*[MeSH Terms]) OR *mobilization**)))))))* . Sono stati applicati i seguenti filtri: **Randomized Controlled Trial** La ricerca ha prodotto 13 RCT.

Su PEDro è stata utilizzata la ricerca avanzata strutturata come segue: *Abstract e title: *achilles tend* exerc**, ** Problem: *pain* Body part: *foot or ankle* Subdiscipline: *musculoskeletal** La ricerca ha prodotto 74 risultati di cui 51 RCT.

2.4 Selezione degli studi

La selezione degli studi è avvenuta individualmente da un solo revisore, seguendo il processo di *Identificazione degli studi, Screening, Eleggibilità ed Inclusione*. I risultati della ricerca di ogni banca dati sono stati analizzati e sono stati rimossi i doppi. Degli studi rimanenti è stato eseguito lo *Screening* dei titoli/abstract escludendo quelli non pertinenti. Il processo di eleggibilità è stato effettuato leggendo il testo completo: gli studi che non hanno rispettato i criteri di inclusione ed esclusione sono stati rimossi. Infine, gli studi rimanenti sono stati utilizzati in questa revisione sistematica.

L'intero processo di selezione è stato schematizzato con il *PRISMA 2020 Flow Diagram* (vedi capitolo 3, "3.1 Risultati della selezione degli studi").

2.5 Processo di raccolta dati e tipo di dati estratti

La ricerca e selezione degli studi è stata condotta da un solo revisore indipendente e potrebbe pertanto essere soggetta a bias. I dati sono stati raccolti con la lettura del testo completo di ogni

singolo articolo e l'inserimento manuale degli item nella tabella sinottica (V. Tabella II) riportata nel capitolo "Risultati – 3.5 Sintesi dei risultati".

Le informazioni seguenti sono state estratte dagli studi: nome del primo autore e data di pubblicazione; caratteristiche dei partecipanti; intervento; confronto; misure di outcome; risultati.

2.6 Rischio bias negli studi

La valutazione del rischio bias dei singoli studi è stata effettuata da un singolo revisore utilizzando la scala di PEDro. Questa scala, composta da undici item, è basata sulla lista Delphi sviluppata da Verhagen e colleghi al *Department of Epidemiology, University of Maastricht*. L'obiettivo della scala di PEDro è di aiutare a identificare rapidamente quali studi clinici randomizzati, noti o sospetti hanno una validità interna (criteri 2-9) e hanno informazioni statistiche sufficienti per renderne i risultati interpretabili (criteri 10-11). Un ulteriore criterio (criterio 1) correlato con la validità esterna (o "generabilità" o "applicabilità") è stato mantenuto cosicché la Delphi list è completa. Quest'ultimo criterio non viene però usato per calcolare i punteggi.

Per ogni item si assegna un punteggio di 1 nel caso in cui lo studio soddisfi chiaramente il criterio descritto. Il punteggio finale attribuito allo studio risulta dalla somma dei punteggi degli item da 1 a 10.

2.7 Sintesi dei risultati

I risultati sono stati sintetizzati in modo schematico nella tabella sinottica presente nella sezione "3.5 Sintesi dei risultati" e in modo narrativo negli altri paragrafi.

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1 Risultati della selezione degli studi

Il processo di ricerca iniziale ha prodotto 64 risultati, dei quali 9 sono stati rimossi in quanto duplicati. Successivamente alla lettura dei titoli e degli abstract sono stati esclusi undici studi. Dei 44 studi rimanenti si è ricercato il *full-text*, il quale non è stato reperito in 10 studi. Dopo la lettura completa del testo dei 34 risultati rimanenti, 20 sono risultati eleggibili, rispettando così i criteri di inclusione prestabiliti.

L'intero percorso di ricerca è riportato con il *PRISMA Flow Diagram* (Figura 1), il quale descrive nel dettaglio il numero degli studi analizzati e le ragioni di esclusione di essi.

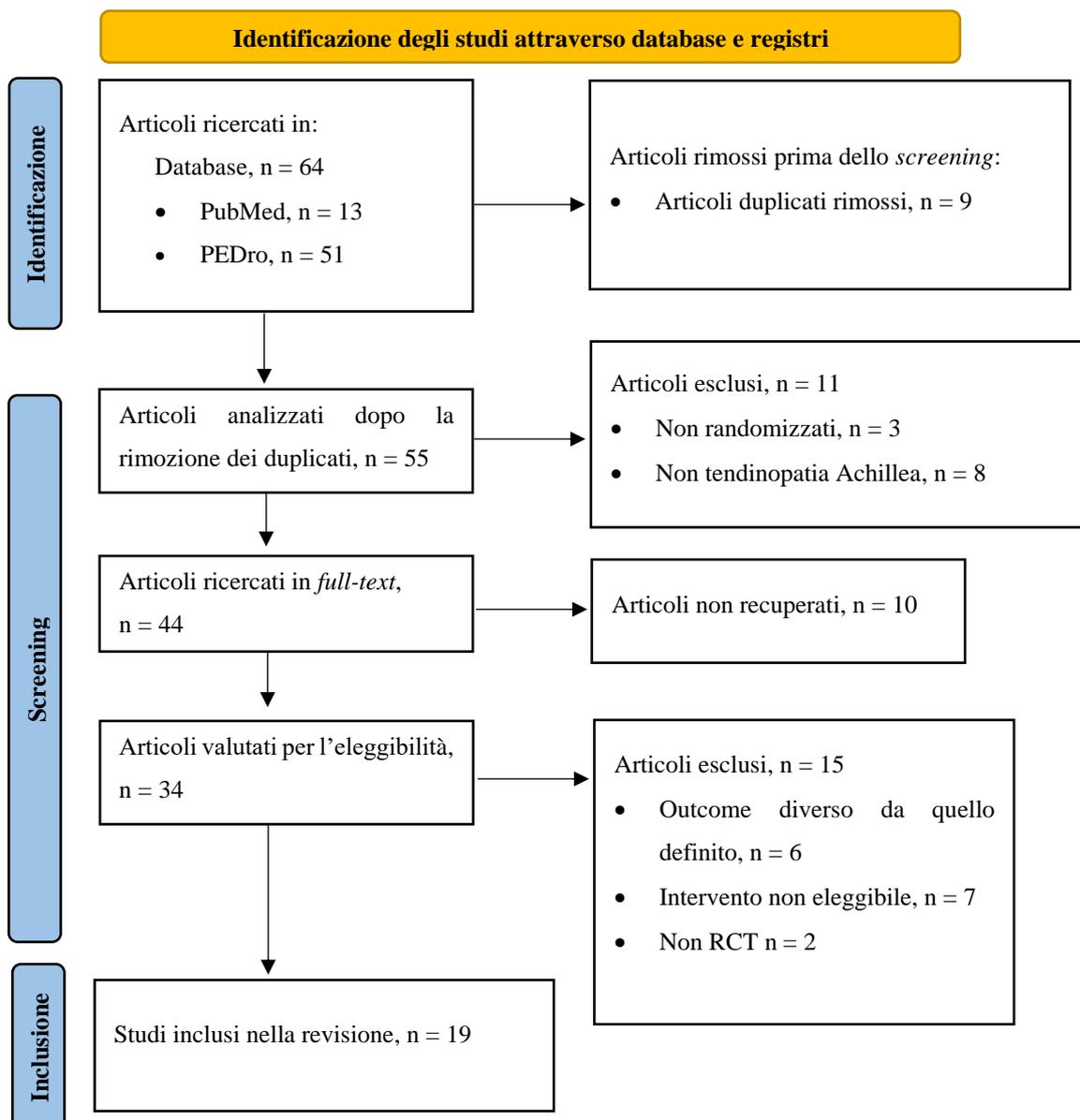


Figura 1. *PRISMA flow diagram*

3.2 Caratteristiche degli studi

19 studi randomizzati controllati sono stati analizzati in questa revisione.

I campioni di popolazione sono omogenei per quanto riguarda l'età, dal momento che in tutti gli studi partecipano esclusivamente soggetti adulti in una fascia d'età complessivamente compresa tra i 18 e i 70 anni.

Per quanto riguarda la tipologia di tendinopatia Achillea, in 15 studi su 19 (79%) vengono presi in esame pazienti con tendinopatia Achillea non inserzionale; solamente in 3 studi su 19 (16%) vengono presi in esame pazienti con tendinopatia Achillea inserzionale, e in un solo caso non è specificata la tipologia di tendinopatia.

La numerosità campionaria è eterogenea tra gli studi, con un intervallo di soggetti compreso tra 16 e 140.

In totale sono stati studiati 868 pazienti di cui 408 di sesso femminile e 462 di sesso maschile (in uno studio non viene specificato il sesso dei partecipanti). In un solo studio vengono esaminati solamente soggetti di sesso maschile.

Le tipologie di intervento studiate sono state: esercizio eccentrico, stretching, laser-terapia a basso livello, onde d'urto (ESWT), ultrasuoni, tutori notturni, plantari/solette personalizzati, diverse tipologie di terapia manuale.

In 18 studi su 19 (95%) viene utilizzato l'esercizio eccentrico: in 7 di questi l'EE da solo viene confrontato con altre tipologie di trattamento, mentre nei rimanenti 11 studi viene usato in associazione ad altre tipologie di trattamento per verificare l'efficacia di questi ultimi. In 3 studi su 19 (16%) viene utilizzata la laser-terapia e viene sempre confrontata con l'esercizio eccentrico. In uno studio su 19 (5%) vengono utilizzate le onde d'urto (ESWT), confrontate con l'esercizio eccentrico. In uno studio su 19 (5%) l'esercizio eccentrico viene confrontato con gli ultrasuoni. In 3 studi su 19 (16%) vengono utilizzati dei tutori notturni, confrontati con l'esercizio eccentrico. In 3 studi su 19 (16%) vengono utilizzate delle ortesi per il piede confrontate con ortesi placebo o con esercizio eccentrico. In 2 studi su 19 (11%) vengono utilizzate diverse tecniche di terapia manuale confrontate con l'esercizio eccentrico. In 3 studi viene indagata la posologia dell'esercizio. Infine, in 4 studi su 19 (21%) l'esercizio eccentrico viene confrontato con diverse tipologie di esercizio (concentrico, isometrico, pliometrico).

I principali outcome indagati dagli studi sono stati: livello funzionale e dolore.

La funzionalità è stata indagata in 12 studi su 19 (63%) usando il questionario VISA-A: sviluppato dal Victorian Institute of Sport e disegnato specificamente per patologie del tendine d'Achille, il questionario fornisce un punteggio tra 0 e 100 (100, tendine funzionalmente normale; 0, tendine dolente che influisce gravemente sulla funzionalità). In uno studio è stato

utilizzato il *Functional Index of the Leg and Lower Limb* (FILLA): permette al paziente di valutare la propria abilità nell'eseguire undici attività funzionali utilizzando una VAS; i punteggi ottenuti sono poi sommati e convertiti in percentuale; più alta è la percentuale, più compromessa è la funzionalità.

Il dolore è stato indagato utilizzando in 8 studi su 19 (42%) una Visual Analogue Scale, una Numeric Pain Rating Scale in 3 studi su 19 (16%) e un Pain Disability Index in uno studio su 19 (5%).

La qualità della vita è stata indagata in diversi studi. In uno attraverso la Short Form Health Survey 36 (SF-36), questionario auto-somministrato che ha l'obiettivo di quantificare lo stato di salute e misurare la qualità della vita correlata alla salute.

In uno studio è stato utilizzato il *Foot and Ankle Outcome Score* (FAOS), che valuta diversi outcome rilevanti per il paziente: dolore, altri sintomi, ADL, sport e attività ricreative, e *Foot and Ankle-related Quality of Life*.

Infine, in uno studio è stato utilizzato il *Foot and Ankle Outcomes Questionnaire* (FAOQ) che, attraverso 25 domande, determina dolore e stabilità di piede e caviglia durante varie attività, il grado con cui caviglia e piede interferiscono durante il lavoro e la vita quotidiana, e rigidità e gonfiore.

3.3 Rischio di bias negli studi

In 2 studi su 19 (11%) non sono stati esplicitati i criteri di eleggibilità della popolazione. Tutti gli studi hanno assegnato randomicamente i partecipanti ai vari gruppi di intervento e in 6 casi su 19 (32%) l'assegnazione non era nascosta. Per quanto riguarda la cecità di pazienti, terapisti e valutatori, questa è presente rispettivamente nel 26% (5/19), 5% (1/19) e 63% (12/19) degli studi analizzati. In 4 studi su 19 (21%) non è presente un'omogeneità tra i gruppi alla *baseline*. L'adeguatezza dei partecipanti al follow-up è stata rispettata in 12 studi su 19 (63%), mentre l'analisi per "intenzione al trattamento" è stata effettuata in 12 studi su 19 (63%). La rilevanza clinica può essere considerata buona in tutti gli studi presi in esame. Complessivamente il rischio bias secondo la scala PEDro è elevato in uno studio (*Mayer et al.*), medio in 14 studi e basso nei rimanenti 4 studi.

Di seguito sono riportati i punteggi che i singoli studi hanno ottenuto alla PEDro Scale in forma riassuntiva (V. Tabella II). I risultati delle singole valutazioni qualitative sono riportati nell'"Allegato I".

Tabella I – Riassunto punteggi PEDro Scale

Studio	Score PEDro Scale
<i>Tumilty et al. (2012)</i>	10/10
<i>Abdelkader et al. (2021)</i>	9/10
<i>Tumilty et al. (2015)</i>	8/10
<i>Silbernagel et al. (2007)</i>	8/10
<i>McCormack et al. (2016)</i>	7/10
<i>Munteanu et al. (2014)</i>	7/10
<i>Kedia et al. (2014)</i>	7/10
<i>Stevens et al. (2014)</i>	7/10
<i>Stergioulas et al. (2008)</i>	7/10
<i>De Vos et al. (2006)</i>	7/10
<i>Stefansson et al. (2019)</i>	6/10
<i>De Jonge et al. (2008)</i>	6/10
<i>Knobloch et al. (2007)</i>	6/10
<i>Roos et al. (2004)</i>	6/10
<i>Rabusin et al. (2021)</i>	5/10
<i>Gatz et al. (2020)</i>	5/10
<i>Chester et al. (2005)</i>	5/10
<i>Mafi et al. (2000)</i>	5/10
<i>Mayer et al. (2007)</i>	4/10

3.4 Risultati dei singoli studi

Negli studi di *Tumilty et al.*^{63, 64} e di *Stergioulas et al.*⁵⁹ viene indagata l'efficacia del laser per il trattamento della tendinopatia Achillea; in tutti e 3 la terapia con laser è associata a un protocollo di esercizio eccentrico e confrontata con un laser placebo. In uno studio di *Tumilty et al.*⁶⁴ le misure di outcome non indicano una superiorità del trattamento con laser-terapia, mentre negli altri due studi sono stati ottenuti risultati significativi per quanto riguarda la funzionalità (VISA-A) e il dolore (VAS) in favore dei gruppi sottoposti a laser-terapia.

Nello studio di *Abdelkader et al.*² viene indagata l'efficacia delle onde d'urto (ESWT) associate a un protocollo di esercizio eccentrico e stretching, confrontate con onde d'urto placebo; le misure di outcome indicano un miglioramento significativamente maggiore nel gruppo di

intervento per quanto riguarda funzionalità (VISA-A) e dolore (VAS), immediatamente dopo l'intervento e al follow-up (16 mesi).

In due studi (*McCormack et al.*³⁷; *Stefansson et al.*⁵⁸) viene indagata l'efficacia di trattamenti manuali associati ad esercizio eccentrico, confrontati con il solo esercizio eccentrico; in entrambi gli studi le misure di outcome della funzionalità (VISA-A e VISA-A-IS) suggeriscono una superiorità significativa nel gruppo di intervento; in particolare la tecnica *Astym*³⁷ mostra un mantenimento degli effetti a lungo termine (26 e 52 settimane).

Nello studio di *Munteanu et al.*³⁹ viene indagata l'efficacia dell'utilizzo di ortesi per il piede personalizzate per 3 mesi, rispetto ad ortesi placebo. La misura di outcome della funzionalità (VISA-A) non indica una differenza significativa tra il gruppo di intervento e quello placebo dopo tre mesi di trattamento.

In 3 studi (*de Vos et al.*¹³; *de Jong et al.*¹²; *Roos et al.*⁵⁰) viene indagata l'efficacia dell'utilizzo di un tutore notturno per 12 settimane; in questi studi il confronto è stato effettuato con protocolli di esercizio eccentrico (protocollo Alfredson in 2 casi): in nessuno dei 3 studi le misure di outcome della funzionalità (VISA-A e FAOS) suggeriscono una superiorità nel trattamento con tutore notturno associato ad esercizio eccentrico rispetto al solo esercizio eccentrico; nello studio di *Roos et al.*⁵⁰ il gruppo sottoposto solamente ad esercizio eccentrico ha ottenuto miglioramenti, per quanto riguarda il dolore, significativamente maggiori rispetto ai gruppi in cui è stato utilizzato un tutore notturno, sia a breve che a lungo termine.

In 7 studi (*Kedia et al.*²²; *Knoblock et al.*²⁶; *Rabusin et al.*⁴⁶; *Chester et al.*⁹; *Gatz et al.*¹⁶; *Mafi et al.*³⁵; *Mayer et al.*³⁶) l'esercizio eccentrico viene confrontato con altre tipologie di interventi. Nello studio di *Kedia et al.*²², l'esercizio eccentrico è confrontato con un programma di 12 settimane di fisioterapia convenzionale (comprende stretching, massaggi con ghiaccio, utilizzo di rialzi sotto i talloni e tutori notturni). Le misure di outcome di funzionalità (SF-36, FAOQ) e dolore (VAS) non suggeriscono una superiorità significativa dell'esercizio eccentrico associato a fisioterapia convenzionale rispetto alla sola fisioterapia convenzionale. Questo risultato è in contrasto con quello ottenuto da *Knoblock et al.*²⁶, studio in cui un programma di esercizio eccentrico di 12 settimane viene confrontato con l'applicazione di crioterapia al bisogno; il dolore (misurato con una VAS) nel gruppo sottoposto ad esercizio eccentrico si è ridotto di quasi il 50% nel corso di 12 settimane; la riduzione del dolore nel gruppo di controllo è stata minore e non significativa. Nello studio di *Rabusin et al.*⁴⁶, il protocollo di esercizio eccentrico secondo Alfredson viene confrontato con l'utilizzo di un alza-tacco di 12mm; la misura di outcome della funzionalità (VISA-A) suggerisce una differenza tra gruppi in favore del gruppo che utilizza l'alza-tacco, senza aver raggiunto però la differenza minimamente

significativa stabilita a priori dagli autori. Nello studio di *Chester et al.*⁹, un protocollo di esercizio eccentrico di 6 settimane viene confrontato con una terapia ad ultrasuoni; le misure di outcome di dolore (VAS) e funzionalità (FILLA) non evidenziano differenze statisticamente significative tra i gruppi a 2, 4, 6 e 12 settimane. In due studi (*Gatz et al.*¹⁶; *Mafi et al.*³⁵) l'esercizio eccentrico è confrontato con, rispettivamente, esercizio isometrico ed esercizio concentrico. In nessuno dei casi l'esercizio eccentrico è risultato inferiore rispetto agli altri e, anzi, si è dimostrato superiore all'esercizio concentrico per quanto riguarda la riduzione del dolore (VAS).

Nello studio di *Mayer et al.*³⁶, vengono confrontati diversi trattamenti: esercizio eccentrico associato a fisioterapia convenzionale (ultrasuoni, frizione profonda del tendine, crioterapia con ghiaccio, esercizi di equilibrio e propiocezione) vs applicazione di solette semi-rigide personalizzate vs nessun intervento. Al termine delle quattro settimane di studio è stata evidenziata una riduzione del dolore (PDI) statisticamente significativa nei due gruppi di intervento, in misura maggiore nel gruppo di pazienti che hanno utilizzato le solette.

La posologia dell'esercizio è stata indagata da *Stevens et al.*⁶⁰, *Silbernagel et al.*⁵⁵ e *Tumilty et al.*⁶⁴. Nel primo studio non è stata rilevata alcuna differenza significativa nelle misure di outcome di funzionalità (VISA-A) e dolore (VAS) tra il gruppo che eseguiva il protocollo di esercizio eccentrico Alfredson a tolleranza rispetto a quello che lo eseguiva per intero. Nel secondo studio, il gruppo di intervento che eseguiva un protocollo di esercizio eccentrico associato a un protocollo di esercizio pliometrico continuando a praticare qualsiasi attività fisica nelle prime 6 settimane di riabilitazione, non ha ottenuto differenze significative negli outcome funzionale (VISA-A-S) e del dolore (VAS) rispetto al gruppo di controllo che nelle prime 6 settimane non ha potuto eseguire attività fisiche al di fuori del protocollo di riabilitazione. Infine, nel terzo studio, il gruppo in cui la posologia dell'esercizio eccentrico era minore (1 volta al giorno anziché 2) ha ottenuto un miglioramento significativamente maggiore nella misura di outcome della funzionalità (VISA-A) rispetto ai gruppi in cui la posologia era maggiore (2 volte al giorno).

3.5 Sintesi dei risultati

Dall'analisi dei 19 studi inclusi in questa revisione emerge quanto segue.

La terapia con onde d'urto (ESWT) associata a un protocollo di esercizio eccentrico è efficace nel ridurre il dolore e aumentare la funzionalità.

In due studi su tre la terapia con laser ha mostrato risultati statisticamente significativi per quanto riguarda dolore e funzione.

L'intervento manuale indagato da due studi, associato ad esercizio eccentrico, si è rivelato essere efficace nel ripristino della funzionalità, rispetto al solo esercizio eccentrico.

L'utilizzo di ortesi o tutori notturni per il distretto caviglia-piede non sembra portare alcun beneficio in termini di ripristino della funzionalità, mentre l'utilizzo di solette porta ad una riduzione significativa del dolore.

L'esercizio eccentrico secondo vari protocolli è stato indagato in diversi studi, dai quali emerge una maggiore efficacia nella riduzione del dolore dell'esercizio eccentrico rispetto a: crioterapia (applicazione di ghiaccio), esercizio isometrico, esercizio concentrico, *wait-and-see*. A questi risultati se ne contrappongono altri in cui non emerge una superiorità dell'esercizio eccentrico nel miglioramento della funzione rispetto a: programma di fisioterapia convenzionale, utilizzo di un alza-tacco, terapia con ultrasuoni.

Infine, la riduzione della posologia dell'esercizio eccentrico, indagata da due studi, appare in un caso favorente il ripristino della funzionalità, mentre in un altro non significativamente influente su dolore e funzionalità. Anche continuare a praticare le attività fisiche quotidiane durante la riabilitazione non sembra influire sugli outcome di dolore e funzionalità.

Di seguito (V. Tabella II) sono riportati in sintesi i dati dei 19 RCT inclusi in questa revisione sistematica.

Tabella II – Tabella sinottica degli studi inclusi nella revisione

Primo autore, anno	Popolazione	Intervento	Confronto	Misure di outcome	Risultati
<i>Tumilty et al. (2012)</i>	Soggetti adulti tra i 18 e 65 anni con diagnosi di tendinopatia Achillea	Esercizio eccentrico 2 volte al giorno, 7 giorni su 7 per 3 mesi: 3x15 discesa eccentrica monopodalic a dal gradino a ginocchio esteso e flessio, a carico progressivo+ <i>LLLT</i> 3 volte a settimana per le prime 4 settimane (20 soggetti)	Esercizio eccentrico (come nel gruppo di intervento) + <i>LLLT</i> placebo (posologia come nel gruppo di intervento) (20 soggetti)	VISA-A a 12 settimane NPRS per il dolore (<i>Baseline</i> , 4, 12, 52 settimane)	La differenza di punteggio nel VISA-A a 4 settimane è in favore del gruppo placebo (P = .016); tutti gli altri risultati non mostrano differenze significative tra i gruppi a qualsiasi momento

<p><i>Abdelkader et al. (2021)</i></p>	<p>Soggetti adulti con diagnosi di tendinopatia Achillea non inserzionale</p>	<p>Esercizio eccentrico (3x15 discesa eccentrica monopodalic a dal gradino a ginocchio esteso e flessio) 1 volta al giorno, 7 giorni su 7 per 4 settimane + stretching gastrocnemio, soleo e ischio-crurali (3x30" ciascuno) 7 giorni a settimana per 4 settimane + <i>ESWT</i> 2000 colpi a seduta, pressione 3 bar, 8 colpi al secondo, 4 sessioni distanziate una settimana l'una dall'altra (25 soggetti)</p>	<p><i>ESWT</i> placebo + esercizio eccentrico e stretching come nel gruppo di intervento (25 soggetti)</p>	<p>VISA-A VAS per il dolore (<i>baseline</i>, dopo l'intervento, follow-up 13-18 mesi)</p>	<p>I punteggi di funzionalità e dolore non erano significativamente differenti alla <i>baseline</i> (VISA-A: 22.2 ± 6.5 vs 21.0 ± 5.2 and VAS: 8 ± 1 vs 8 ± 1, rispettivamente) Entrambi i gruppi sono migliorati significativamente dopo il trattamento (VISA-A: 85 ± 6.2 vs 53.4 ± 7.7 and VAS: 1 ± 2 vs 7 ± 2, rispettivamente) . A 16 mesi le misure di outcome si sono lievemente ridotte nel gruppo di intervento (VISA-A: 80 ± 5.3; VAS: 3 ± 2) e sono migliorate nel gruppo di controllo (VISA-A: 67 ± 5.6; VAS: 5 ± 1). A entrambi i momenti di misurazione, il gruppo di intervento aveva punteggi significativamente superiori rispetto al gruppo di controllo (p = .0001)</p>
--	---	---	--	--	---

<p><i>Tumilty et al. (2015)</i></p>	<p>Soggetti adulti tra i 18 e 65 anni con diagnosi di tendinopatia Achillea</p>	<p>I1: Laser Lightforce EX (2 volte a settimana per 4 settimane con 48 ore di distanza tra le sedute) + protocollo di esercizio 1 (discesa eccentrica monopodalic a a carico progressivo, 2 volte al giorno, 7 giorni su 7) (20 soggetti) I2: Laser Lightforce EX (come nel gruppo I1) + protocollo di esercizio 2 (cambia la posologia a 1 volta al giorno, 2 giorni su 7) (20 soggetti)</p>	<p>C1: Laser placebo (2 volte a settimana per 4 settimane) + protocollo di esercizio 1 (20 soggetti) C2: Laser placebo + protocollo di esercizio 2 (20 soggetti)</p>	<p>VISA-A NPRS per il dolore (<i>baseline</i>, 4, 12 settimane)</p>	<p>Per il VISA-A a 12 settimane il gruppo I2 ha ottenuto miglioramenti significativi rispetto agli altri 3 gruppi: C1(18.5 [9.1, 27.9]), C2 (10.4 [1.5, 19.2]), I1(11.3 [3.0, 19.6])</p>
-------------------------------------	---	--	---	---	--

<p><i>Silbernagel et al. (2007)</i></p>	<p>Soggetti adulti tra i 20 e i 60 anni con diagnosi di tendinopatia Achillea</p>	<p>Protocollo di riabilitazione da 12 settimane a 6 mesi (rinforzo del tendine d'Achille, esercizi concentrici ed eccentrici mono e bipodalici, per gastrocnemio e soleo, aumentando settimanalmente il volume di esercizio + esercizio pliometrico da 3-12 settimane fino a 6 mesi). In questo gruppo i soggetti potevano eseguire qualsiasi attività fisica nelle prime 6 settimane della riabilitazione a patto che il dolore non superasse il 5 sulla VAS e che dolore e rigidità del tendine non aumentassero nel corso delle settimane (19 soggetti)</p>	<p>Stesso protocollo di riabilitazione del gruppo di intervento. In questo gruppo i soggetti, per le prime sei settimane, non potevano eseguire le attività fisiche che causavano un peggioramento dei sintomi, o ogni altra attività che andasse a caricare il tendine d'Achille (19 soggetti)</p>	<p>VISA-A-S VAS per il dolore (<i>baseline</i>, 6 settimane, 3, 6, 12 mesi)</p>	<p>Nessuna differenza significativa nel grado di miglioramento tra i due gruppi. Il gruppo di intervento aveva un punteggio medio del VISA-A-S di 57 (15.8) alla <i>baseline</i> e 85 (12.7) a 12 mesi ($p < .01$). Il gruppo di controllo aveva un punteggio medio del VISA-A-S di 57.7 (15.7) alla <i>baseline</i> e 91 (8.2) a 12 mesi ($p < .01$)</p>
---	---	--	---	---	---

<p><i>McCormack et al. (2016)</i></p>	<p>Soggetti adulti con diagnosi di tendinopatia Achillea inserzionale</p>	<p>Esercizio eccentrico (3x15 discesa eccentrica monopodalic a dallo scalino, 2 volte al giorno per 12 settimane) + <i>soft tissue treatment (Astym)</i> 2 volte a settimana per 12 settimane (7 soggetti)</p>	<p>Esercizio eccentrico (3x15 discesa eccentrica monopodalic a, 2 volte al giorno per 12 settimane) (9 soggetti)</p>	<p>VISA-A NPRS per il dolore (<i>Baseline</i>, 4, 8, 12, 26, 52 settimane)</p>	<p>VISA-A: miglioramenti maggiori ($p = 0.02$) nel gruppo di intervento; un numero significativamente ($p = 0.01$) maggiore nel gruppo di intervento (7/7, 100%) ha raggiunto almeno un miglioramento MCID nel VISA-A a 12 settimane, rispetto al gruppo di controllo (3/8, 38%). A lungo termine (26 e 52 settimane) effetto significativamente ($p < 0.01$) maggiore per il gruppo di intervento. NPRS: nessuna differenza significativa tra i due gruppi a breve e a lungo termine.</p>
---------------------------------------	---	--	--	--	--

<p><i>Munteanu et al. (2014)</i></p>	<p>Soggetti adulti tra i 18 e i 55 anni con tendinopatia Achillea e punteggio <80 al VISA-A</p>	<p>Ortesi per il piede personalizzate in base alle caratteristiche del soggetto (67 soggetti)</p>	<p>Ortesi placebo che non forniscono supporto meccanico (73 soggetti)</p>	<p>VISA-A (baseline, 1, 3, 6, 12 mesi)</p>	<p>Entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento del punteggio del VISA-A a tre mesi rispetto alla baseline ma senza differenze significative tra i gruppi. <i>Baseline:</i> I = 61.6 (16.7) vs C = 60.3 (17.2). 3 mesi: I = 82.1 (16.3) vs C = 79.2 (20.0) (p = 0.353)</p>
--------------------------------------	--	---	---	--	--

<p><i>Kedia et al. (2014)</i></p>	<p>Soggetti adulti con diagnosi di tendinopatia Achillea</p>	<p>Programma di 12 settimane di riabilitazione convenzionale (stretching per gastrocnemio, soleo e ischio-crurali 3x30" 2 volte al giorno + massaggi con ghiaccio sul tendine 5-10 min per 2 volte al giorno + utilizzo di rialzi sotto i talloni + tutore notturno) + 2 esercizi di rinforzo eccentrico (2x15 discese eccentriche monopodaliche dallo scalino a ginocchio flesso ed esteso, discesa in 5"; 2 volte al giorno; sovraccarico progressivo) (16 soggetti)</p>	<p>Programma di 12 settimane di riabilitazione convenzionale (stretching per gastrocnemio, soleo e ischio-crurali 3x30" 2 volte al giorno + massaggi con ghiaccio sul tendine 5-10 min per 2 volte al giorno + utilizzo di rialzi sotto i talloni + tutore notturno) (20 soggetti)</p>	<p><i>Short Form Health Survey (SF-36)</i> <i>Foot and Ankle Outcomes Questionnaire</i>. VAS per il dolore (Baseline, 6, 12 settimane)</p>	<p>In entrambi i gruppi, a 12 settimane, i soggetti sono migliorati significativamente nelle misure di outcome considerate. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi per tutti gli outcome VAS: Intervento 2,43 (1,99) vs controllo 1,50 (2,16) (p=0.129). SF-36: Intervento 70,00 (15,95) vs controllo 70,50 (19,97) (p=0.789). FAQQ: intervento 0,78 (0,58) vs controllo 0,74 (0,75) (p=0,464)</p>
-----------------------------------	--	--	--	--	---

<p><i>Stevens et al. (2014)</i></p>	<p>Soggetti adulti con diagnosi di tendinopatia Achillea e sintomi da almeno tre mesi</p>	<p>Protocollo Alfredson <i>do-as-tolerated</i> (180 ripetizioni giornaliere di discese eccentriche dallo scalino, 3x15 a ginocchio flesso ed esteso, 2 volte al giorno per 6 settimane). L'indicazione è di avvicinarsi al volume di esercizio giornaliero in base alla tolleranza (13 soggetti)</p>	<p>Protocollo Alfredson (180 ripetizioni giornaliere di discese eccentriche dallo scalino, 3x15 a ginocchio flesso ed esteso, 2 volte al giorno per 6 settimane) (15 soggetti)</p>	<p>VISA-A VAS per il dolore (<i>baseline</i>, 3, 6 settimane)</p>	<p>Miglioramento statisticamente significativo in entrambi i gruppi per il VISA-A (controllo, $p = .03$; <i>do-as-tolerated</i> $p < .001$) e per la VAS nel gruppo <i>do-as-tolerated</i> ($p = .001$) a 6 settimane. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi a sei settimane</p>
-------------------------------------	---	--	--	---	--

<p><i>Stergioula et al. (2008)</i></p>	<p>Soggetti adulti sportivi con sintomi riconducibili a tendinopatia Achillea</p>	<p>Esercizio eccentrico (discese eccentriche dallo scalino monopodaliche con sovraccarico progressivo e volume progressivo fino a raggiungere 12x12 4 volte a settimana alla quarta settimana di trattamento; interrompere se il dolore supera 5 punti VAS) + stretching statico per gastrocnemio e soleo (5x15" prima dell'EE e 5x15" dopo EE) + <i>LLLT</i> (12 sessioni, irradiando 6 punti del tendine d'Achille, dose totale di 5.4J a seduta)</p>	<p>Esercizio eccentrico (discese eccentriche dallo scalino monopodaliche con sovraccarico progressivo e volume progressivo fino a raggiungere 12x12 4 volte a settimana alla quarta settimana di trattamento; interrompere se il dolore supera 5 punti VAS) + stretching statico per gastrocnemio e soleo (5x15" prima dell'EE e 5x15" dopo EE) + <i>LLLT</i> placebo</p>	<p>VAS per il dolore (<i>Baseline</i>, 4, 8, 12 settimane)</p>	<p>Risultati della VAS per il dolore significativamente minori nel gruppo di intervento rispetto al placebo, con 53,6mm vs 71,5mm (P=0.0003) a 4 settimane, 37,3mm vs 62,8mm (P=0,0002) a 8 settimane, 33,0mm vs 53,0mm (P=0,007) a 12 settimane</p>
--	---	---	---	--	--

<i>De Vos et al. (2006)</i>	Soggetti adulti sportivi tra i 18 e i 70 anni con dolore al tendine d'Achille localizzato tra i 2 e i 7 cm dall'inserzione distale	Programma di 12 settimane di allenamento eccentrico con sovraccarico progressivo (protocollo Alfredson: discese eccentriche da scalino, monopodaliche, 3x15 a ginocchio esteso e 3x15 a ginocchio flesso, 2 volte al giorno, 7 giorni su 7) + tutore notturno con dorsiflessione regolabile (per le prime 4 settimane a 0°, poi 5°) (n = 36)	Programma di 12 settimane di allenamento eccentrico con sovraccarico progressivo (protocollo Alfredson: discese eccentriche da scalino, monopodaliche, 3x15 a ginocchio esteso e 3x15 a ginocchio flesso, 2 volte al giorno, 7 giorni su 7) (n = 34)	VISA-A (Baseline, 12 settimane)	Dopo 12 settimane, il punteggio del VISA-A è aumentato significativamente in entrambi i gruppi; nel gruppo di solo esercizio eccentrico da 50.1 a 68.8 (p = 0.001) e nel gruppo con il tutore notturno da 49.4 a 67.0 (p < 0.001). Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel punteggio del VISA-A (p = 0.815)
-----------------------------	--	--	--	---------------------------------	---

<p><i>Stefansson et al. (2019)</i></p>	<p>Soggetti adulti con diagnosi di tendinopatia Achillea non inserzionale</p>	<p>I1: <i>pressure massage</i>, effettuato da un fisioterapista due volte a settimana per sei settimane e una volta a settimana per altre sei settimane (il fisioterapista applica pressione in 3 punti del soleo con gomito o ginocchio finché il muscolo si rilassa, per non più di 60s) (n = 21) I2: <i>pressure massage</i> come per il gruppo I1+ protocollo di esercizio eccentrico Alfredson (12 settimane, come per il gruppo di controllo) (n = 20)</p>	<p>Protocollo di esercizio eccentrico Alfredson (12 settimane, discese eccentriche monopodalic he con sovraccarico progressivo, 3x15 a ginocchio esteso e 3x15 a ginocchio flesso, 2 volte al giorno, 7 giorni su 7) (n = 19)</p>	<p>VISA-A-IS (versione islandese) (<i>Baseline</i>, 4, 8, 12, 24 settimane)</p>	<p>Tutti i gruppi hanno avuto un miglioramento nel punteggio del VISA-A-IS ($p < .0001$). Il gruppo di <i>pressure massage</i> è migliorato significativamente di più rispetto al gruppo di esercizio eccentrico a quattro settimane, che è stata l'unica differenza tra i gruppi.</p>
--	---	---	---	---	--

<i>De Jonge et al. (2008)</i>	Soggetti adulti sportivi tra i 18 e i 70 anni con sintomi riconducibili a tendinopatia Achillea non inserzionale	Programma di esercizio eccentrico + tutore notturno per 12 settimane (N = 36)	Programma di esercizio eccentrico per 12 settimane (N = 34)	VISA-A (<i>baseline</i> , 1 anno)	In entrambi i gruppi il punteggio del VISA-A è incrementato significativamente (da 50 a 76 ($p < 0.01$) nel gruppo di esercizio eccentrico e da 49 a 78 ($p < 0.01$) nel gruppo con tutore notturno). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata tra i due gruppi nel punteggio del VISA-A a un anno ($p = 0.32$)
<i>Knobloch et al. (2007)</i>	Soggetti adulti sportivi con diagnosi di tendinopatia Achillea	Programma di esercizio eccentrico di 12 settimane (3x15 discese eccentriche da scalino, una volta al giorno) (N = 15)	Controllo (crioterapia con ghiaccio da usare per dieci minuti in caso di dolore) (N = 5)	VAS per il dolore (<i>baseline</i> e 12 settimane)	Il dolore nel gruppo di esercizio eccentrico si è ridotto del 48% (da una media di 4.1 +- 2.9 a 2.1 +- 2.2, $p < .05$). Nel gruppo di controllo il dolore si è ridotto ma non significativamente (da 8.0 +- 0.5 a 5.5 +- 0.5, $p = .123$)

<p><i>Roos et al. (2004)</i></p>	<p>Soggetti adulti tra i 20 e i 60 anni fisicamente attivi, con tendinopatia Achillea</p>	<p>Programma di esercizio eccentrico con sovraccarico secondo Alfredson (12 settimane, 7 giorni su 7, 2 volte al giorno, 3x15 discese eccentriche monopodaliche a ginocchio flesso ed esteso) (N=16)</p>	<p>C1: tutore notturno (posto anteriormente e alla caviglia, la mantiene a 90° di dorsiflessione) (N=13) C2: tutore notturno + esercizio eccentrico (N=15)</p>	<p><i>Foot and Ankle Outcome Score</i> per funzionalità e dolore (<i>baseline</i>, 6, 12, 26 e 52 settimane)</p>	<p>A 6 settimane il gruppo di esercizio eccentrico ha riportato una riduzione significativa del dolore (27% rispetto alla <i>baseline</i>, $p=0.007$) che si è mantenuta a un anno (42%, $p=0.001$). I due gruppi trattati con tutore notturno hanno riportato una riduzione del dolore significativa ma minore. Le differenze tra i tre gruppi non sono significative a qualsiasi <i>time-point</i> ($p = 0.14-0.98$). A 12 settimane il gruppo di EE ha riportato un dolore significativamente minore rispetto al gruppo C1 (82 vs 69; $P =0.04$)</p>
----------------------------------	---	--	--	--	---

<i>Rabusin et al. (2021)</i>	Soggetti adulti con diagnosi di tendinopatia Achillea	Programma di esercizio eccentrico secondo il protocollo Alfredson (N=50)	Alza tacco di 12 mm, da usare bilateralment e (N=50)	VISA-A a 12 settimane	Il punteggio medio del VISA-A è aumentato di 26.0 punti (95% CI 19.6-32.4) nel gruppo con alza-tacco e di 17.4 punti (95% CI 9.5-25.3) nel gruppo di esercizio eccentrico. In media c'è stata una differenza tra gruppi in favore del gruppo con alza-tacco per il VISA-A (9.6, 95% CI 1.8-17.4, p = 0.016), che non ha però raggiunto la differenza minimamente significativa di 10 punti, stabilita a priori.
<i>Gatz et al. (2020)</i>	Soggetti adulti con diagnosi di tendinopatia Achillea	Esercizio eccentrico 2 volte al giorno, 3x15 discese eccentriche da scalino, per 3 mesi (N=20)	Esercizio eccentrico (come nel gruppo di intervento) + esercizio isometrico (5x45" al giorno, progredendo nel tempo da livello 1 a livello 3, in base al carico tollerato) (N=22)	VISA-A (Baseline, 1 e 3 mesi)	Entrambi i gruppi sono migliorati significativamente, ma non c'è stata alcuna differenza interindividuale (VISA-A; p=0.362) tra gruppo 1 (n=15; + 15 VISA-A) e gruppo 2 (n=15; + 15 VISA-A)

<i>Chester et al. (2005)</i>	Soggetti adulti con dolore al tendine d'Achille localizzato tra i 2 e i 6 cm dall'inserzione distale	Esercizio eccentrico una volta al giorno, 7 giorni a settimana (discese eccentriche monopodaliche con pausa di 10" in massima dorsiflessione ; raggiungere 3x15 ripetizioni a ginocchio esteso e flesso progredendo in base al dolore) (N=8)	Ultrasuoni, 2 sedute a settimana per 6 settimane nell'area dolorosa del tendine. (N=8)	VAS per il dolore a riposo, durante il cammino e dopo sport o attività ricreative <i>Functional index of the leg and lower limb (FILLA)</i> (Baseline, 2, 4, 6 e 12 settimane)	Nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi a 2, 4, 6 e 12 settimane
------------------------------	--	--	--	---	--

<p><i>Mafi et al. (2000)</i></p>	<p>Soggetti adulti con forte dolore al tendine d'Achille candidati per il trattamento chirurgico</p>	<p>Programma di esercizio eccentrico di 12 settimane (protocollo Alfredson) (N=22)</p>	<p>Programma di esercizio concentrico (EC) di 12 settimane (2 volte al giorno, 7 giorni a settimana; progressione di esercizi durante le settimane con un volume costante di circa 2/3x15 a gin esteso e flesso) (N=22)</p>	<p>VAS per il dolore (<i>Baseline e 12 settimane</i>)</p>	<p>Nel gruppo trattato con EE 82% (18/22) dei pazienti è stato soddisfatto ed è tornato ai livelli di attività precedenti l'infortunio; nel gruppo tratto con EC 36% (8/22) dei pazienti è stato soddisfatto ed è tornato ai livelli di attività precedenti l'infortunio. I risultati del trattamento con EE erano significativamente migliori ($p<0.002$) rispetto a quelli del gruppo di EC. Il punteggio medio della VAS nei 18 pazienti del gruppo di EE soddisfatti del trattamento è diminuito significativamente da 69 a 12. Nel gruppo trattato con EC il punteggio medio della VAS degli 8 pazienti soddisfatti è passato da 63 a 9.</p>
----------------------------------	--	--	---	---	---

<p><i>Mayer et al. (2007)</i></p>	<p><i>Runner</i> uomini con dolore cronico al tendine d'Achille</p>	<p>I1: fisioterapia convenzionale (10 sedute ciascuna costituita da frizione profonda al tendine d'Achille, ultrasuoni pulsati (1.5 W/cm²), applicazione di ghiaccio e allenamento senso-motorio, costituito da 3x15 di esercizi di equilibrio e stabilizzazione e su una pedana instabile + esercizi eccentrici (discese eccentriche, <i>drop-jumps</i>, <i>counter-movement jumps</i>)). (N=11) I2: solette semi-rigide personalizzate e sulla base di una misurazione della distribuzione della pressione plantare in dinamica (N=9)</p>	<p>Nessun trattamento: questi pazienti hanno continuato la normale attività senza limitazioni (N=8)</p>	<p><i>Pain Disability Index</i> per il dolore (<i>Baseline</i>, 4 settimane)</p>	<p>Dopo l'intervento la riduzione del PDI è stata statisticamente significativa nei gruppi I1 e I2 (p<0.05). Per quanto riguarda le risposte individuali, 21 pazienti su 28 (9/9 (100%) dei pazienti in I2, 8/11 (73%) dei pz in I1 e 4/8 (50%) dei pz nel gruppo di controllo) hanno riportato una riduzione del dolore >25% rispetto alla <i>baseline</i>. In tutto, 14 pazienti su 28 (8/9 (89%) nel gruppo I2, 6/11 (55%) nel gruppo I1, 0/8 (0%) nel gruppo di controllo) hanno riportato una riduzione >50% rispetto alla <i>baseline</i>.</p>
-----------------------------------	---	---	---	--	---

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

4.1 Interpretazione generale dei risultati

I trattamenti proposti negli articoli inclusi nella corrente revisione, volti alla gestione e risoluzione della sintomatologia dolorosa legata alla tendinopatia Achillea, hanno mostrato che l'esercizio terapeutico rappresenta una modalità di intervento di riconosciuta efficacia.

Considerando le tendinopatie della parte centrale del tendine, diversi studi hanno sottolineato la superiorità dell'esercizio eccentrico rispetto al *wait-and-see* e ad altri approcci convenzionali: lo studio di *Mayer et al.*³⁶ evidenzia la superiorità dell'esercizio eccentrico rispetto al *wait-and-see*; dallo studio di *Knoblock et al.*²⁶ emerge la superiorità dell'esercizio eccentrico rispetto all'utilizzo di crioterapia al bisogno; allo stesso modo negli studi di *Gatz et al.*¹⁶ e *Mafi et al.*³⁵, l'esercizio eccentrico si dimostra non inferiore rispetto ad esercizio isometrico e concentrico. Tuttavia, l'esercizio eccentrico è risultato non superiore ad alcuni approcci terapeutici: lo studio di *Rabusin et al.*⁴⁶ evidenzia una minima superiorità nell'utilizzo di un alza-tacco rispetto a un protocollo di esercizio eccentrico; anche nello studio di *Chester et al.*⁹ l'esercizio eccentrico sembra non essere superiore a una terapia ad ultrasuoni; infine, nello studio di *Kedia et al.*²² l'esercizio eccentrico risulta non essere superiore a un protocollo riabilitativo di fisioterapia convenzionale.

Alcune modalità di trattamento affiancate all'esercizio terapeutico si sono rivelate essere non superiori al solo esercizio terapeutico: in tutti gli studi^{12, 13, 39, 50} che hanno affrontato l'utilizzo di ortesi o tutori notturni per il distretto caviglia-piede, non emergono benefici apportati da queste tecniche, rispetto al solo esercizio eccentrico.

Infine, sono stati ottenuti risultati contrastanti per quanto riguarda la terapia al laser a basso livello (LLLT): lo studio di *Tumilty et al.*⁶⁴ è in contrapposizione a quello di *Stergioulas et al.*⁵⁹ nell'affermare che associare una terapia al laser all'esercizio eccentrico porti benefici maggiori rispetto al solo esercizio eccentrico.

Da questa revisione possono essere estrapolate delle considerazioni interessanti: l'esercizio eccentrico eseguito vicino al limite del dolore determinerebbe risultati migliori rispetto a quello controllato senza dolore; inoltre, il mantenimento di attività fisiche durante la fase riabilitativa monitorata tramite un modello di rispetto della tolleranza al dolore, non comporterebbe outcome peggiori, così come eseguire esercizi eccentrici dosati a tolleranza non sarebbe inferiore dal punto di vista dell'efficacia rispetto all'eseguire un numero standard prefissato di ripetizioni.

Un altro aspetto interessante è quello dei benefici che si ottengono associando all'esercizio eccentrico altre modalità terapeutiche: implementare un protocollo di esercizio eccentrico con

un trattamento a base di onde d'urto (ESWT)² porta a miglioramenti significativamente maggiori, rispetto al solo protocollo di esercizio eccentrico; allo stesso modo, affiancando un trattamento manuale³⁷ del tendine all'esercizio eccentrico, si ottengono risultati migliori e più duraturi.

4.2 Impatto per la pratica clinica e per studi futuri

Quanto detto finora è vero nel breve termine, dal momento che meno della metà degli studi (7/19, 37%) prevede un follow-up di un anno o più.

Essendo la tendinopatia Achillea una patologia che tipicamente cronicizza, andrebbero eseguiti studi che prevedano un follow-up di almeno un anno per analizzare gli effetti delle varie tipologie di intervento nel lungo termine.

Basandosi sui risultati di questa revisione, si sconsiglia di utilizzare un trattamento di tipo *wait-and-see*. Diverse modalità di trattamento si sono mostrate efficaci nella gestione della tendinopatia Achillea, ma non è possibile dire quale sia la migliore. In questo processo di decisione clinica andrebbero valutati i costi, la disponibilità del trattamento e la relativa sicurezza. Prescrivere un protocollo di esercizio eccentrico è facile, dal momento che è immediato da insegnare, è economico, può essere effettuato ovunque e ha un basso rischio di infortunio.

I livelli di attività pre-infortunio potrebbero rivestire un ruolo importante nella risposta ai trattamenti come l'esercizio terapeutico, dal momento che potrebbero influire sul carico a cui può essere sottoposto il tendine. È necessaria una ricerca più approfondita per determinare se pazienti attivi e sedentari andrebbero posti in gruppi di trattamento diversi.

Per la ricerca futura si ritiene opportuna la realizzazione di studi primari, preferibilmente RCTs, nei quali si sia rispettata l'uniformità in riferimento a partecipanti, interventi, misure di outcome e follow-up. Gli interventi dovrebbero essere standardizzati così come le modalità di erogazione delle terapie (soprattutto per riuscire a determinare i parametri ottimali dell'esercizio da somministrare al paziente) e si dovrebbero confrontare singoli interventi per non introdurre troppi elementi confondenti all'interno dello studio. Le misure di outcome dovrebbero essere scelte sempre in base all'obiettivo del trattamento proposto, utilizzando le medesime in maniera consistente nei vari studi. Sarebbe infine auspicabile l'utilizzo di misure di outcome di cui si conosca l'MCID per poter valutare, in maniera efficace, la rilevanza clinica del cambiamento in seguito all'intervento applicato. Infine, occorrerebbe riprodurre dei tempi di follow-up predeterminati per i diversi studi, in modo da avere omogeneità nelle tempistiche delle rivalutazioni effettuate (sia a breve termine, che a lungo termine).

4.3 Limiti della revisione

Limiti specifici della revisione corrente sono in primis di natura metodologica: la ricerca è stata limitata solo ad alcuni database (PubMed e PEDro); il fatto che le sequenze di selezione e valutazione degli articoli, e di raccolta e sintesi dei dati siano stati svolti da un solo autore, riduce l'affidabilità del processo, come anche la mancanza di un protocollo registrato. Altro importante limite è l'esecuzione di una revisione qualitativa e non quantitativa (meta-analisi) della letteratura, non avendo pertanto incluso articoli che avrebbero potuto determinare considerazioni diverse rispetto a quanto emerso nell'attuale lavoro di revisione. Per quello che concerne gli studi inclusi, i limiti maggiori sono legati alla disomogeneità (talvolta importante) riscontrata nei criteri di inclusione (ad esempio, durata dei sintomi differente), nella modalità di intervento utilizzata, negli outcome studiati e nei follow-up considerati.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONE

Questa revisione sistematica ha preso in esame 19 RCT riguardanti diverse modalità di trattamento della tendinopatia Achillea.

L'esercizio terapeutico sembra essere la scelta più efficace nel trattamento della tendinopatia Achillea. In particolare, l'esercizio eccentrico influisce positivamente sul dolore, ed è più efficace nella sua riduzione rispetto a crioterapia, esercizio concentrico ed esercizio isometrico. Associare terapie fisiche come onde d'urto (ESWT) o tecniche manuali (*Astym*) a questa tipologia di esercizio porta ad ulteriori miglioramenti negli outcome valutati.

Non c'è un riscontro positivo nell'utilizzo di ortesi o tutori notturni per trattare la tendinopatia Achillea. L'associazione di laser terapia a protocolli di esercizio eccentrico sembra dare risultati positivi per quanto riguarda il dolore nel breve termine, ma non per gli outcome funzionali.

Non è chiara la correlazione tra posologia dell'esercizio eccentrico e dolore e funzionalità.

Sono raccomandati studi futuri con campioni di dimensioni elevate e con follow-up di almeno 12 mesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Abate, M., Gravare-Silbernagel, K., Siljeholm, C., Di Iorio, A., De Amicis, D., Salini, V., Werner, S. and Paganelli, R., 2009. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration?. *Arthritis Research & Therapy*, 11(3), p.235.
2. Abdelkader, N., Helmy, M., Fayaz, N. and Saweeres, E., 2021. Short- and Intermediate-Term Results of Extracorporeal Shockwave Therapy for Noninsertional Achilles Tendinopathy. *Foot & Ankle International*, 42(6), pp.788-797.
3. Ahmed, I., Lagopoulos, M., McConnell, P., Soames, R. and Sefton, G., 1998. Blood supply of the achilles tendon. *Journal of Orthopaedic Research*, 16(5), pp.591-596.
4. Alfredson, H., Bjur, D., Thorsen, K., Lorentzon, R. and Sandström, P., 2002. High intratendinous lactate levels in painful chronic Achilles tendinosis. An investigation using microdialysis technique. *Journal of Orthopaedic Research*, 20(5), pp.934-938.
5. Alfredson, H., Thorsen, K. and Lorentzon, R., 1999. In situ microdialysis in tendon tissue: high levels of glutamate, but not prostaglandin E 2 in chronic Achilles tendon pain. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 7(6), pp.378-381.
6. ALMEKINDERS, L. and TEMPLE, J., 1998. Etiology, diagnosis, and treatment of tendonitis: an analysis of the literature. *Medicine& Science in Sports & Exercise*, 30(8), pp.1183-1190.
7. Andersson, G., Danielson, P., Alfredson, H. and Forsgren, S., 2007. Nerve-related characteristics of ventral paratendinous tissue in chronic Achilles tendinosis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 15(10), pp.1272-1279.
8. Andersson, G., Forsgren, S., Scott, A., Gaida, J., Stjernfeldt, J., Lorentzon, R., Alfredson, H., Backman, C. and Danielson, P., 2010. Tenocyte hypercellularity and vascular proliferation in a rabbit model of tendinopathy: contralateral effects suggest the involvement of central neuronal mechanisms. *British Journal of Sports Medicine*, 45(5), pp.399-406.
9. Chester, R., Costa, M., Shepstone, L., Cooper, A. and Donell, S., 2008. Eccentric calf muscle training compared with therapeutic ultrasound for chronic Achilles tendon pain—A pilot study. *Manual Therapy*, 13(6), pp.484-491.
10. Cook, J. and Purdam, C., 2008. Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*, 43(6), pp.409-416.

11. Dallaudière, B., Lempicki, M., Pesquer, L., Louedec, L., Preux, P., Meyer, P., Hummel, V., Larbi, A., Deschamps, L., Journe, C., Hess, A., Silvestre, A., Sargos, P., Loriaut, P., Boyer, P., Schouman-Claeys, E., Michel, J. and Serfaty, J., 2013. Efficacy of intra-tendinous injection of platelet-rich plasma in treating tendinosis: comprehensive assessment of a rat model. *European Radiology*, 23(10), pp.2830-2837.
12. de Jonge, S., de Vos, R., Van Schie, H., Verhaar, J., Weir, A. and Tol, J., 2008. One-year follow-up of a randomised controlled trial on added splinting to eccentric exercises in chronic midportion Achilles tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*, 44(9), pp.673-677.
13. de Vos, R., Weir, A., Visser, R., de Winter, T. and Tol, J., 2007. The additional value of a night splint to eccentric exercises in chronic midportion Achilles tendinopathy: a randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*, 41(7), pp.e5-e5.
14. Fahlström, M., Lorentzon, R. and Alfredson, H., 2002. Painful conditions in the Achilles tendon region: a common problem in middle-aged competitive badminton players. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 10(1), pp.57-60.
15. Forsgren, S., Alfredson, H. and Andersson, G., 2015. 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*, 29(1), pp.195-200.
16. Gatz, M., Betsch, M., Dirrichs, T., Schradang, S., Tingart, M., Michalik, R. and Quack, V., 2020. Eccentric and Isometric Exercises in Achilles Tendinopathy Evaluated by the VISA-A Score and Shear Wave Elastography. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*, 12(4), pp.373-381.
17. Holmes, G. and Lin, J., 2006. Etiologic Factors Associated with Symptomatic Achilles Tendinopathy. *Foot & Ankle International*, 27(11), pp.952-959.
18. Ippolito, E., Natali, P., Postacchini, F., Accinni, L. and De Martino, C., 1980. Morphological, immunochemical, and biochemical study of rabbit achilles tendon at various ages. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 62(4), pp.583-598.
19. Irwin, T., 2010. Current Concepts Review: Insertional Achilles Tendinopathy. *Foot & Ankle International*, 31(10), pp.933-939.
20. Kader, D., Saxena, A., Movin, T. and Mafulli, N., 2002. Achilles tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *British Journal of Sports Medicine*, 36(4), pp.239-249.

21. Kannus, P. and Józsa, L., 1991. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 73(10), pp.1507-1525.
22. Kedia, M., Williams, M., Jain, L., Barron, M., Bird, N., Blackwell, B., Richardson, D., Ishikawa, S. and Murphy, G., 2022. THE EFFECTS OF CONVENTIONAL PHYSICAL THERAPY AND ECCENTRIC STRENGTHENING FOR INSERTIONAL ACHILLES TENDINOPATHY. *The International Journal of Sports Physical Therapy*, 9(4), pp.488-497.
23. Kirchgessner, T., Larbi, A., Omoumi, P., Malghem, J., Zamali, N., Manelfe, J., Lecouvet, F., Vande Berg, B., Djebbar, S. and Dallaudière, B., 2014. Drug-induced tendinopathy: From physiology to clinical applications. *Joint Bone Spine*, 81(6), pp.485-492.
24. Kirkendall, D. and Garrett, W., 1997. Function and biomechanics of tendons. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 7(2), pp.62-66.
25. Knobloch, K., 2008. The role of tendon microcirculation in Achilles and patellar tendinopathy. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 3(1).
26. Knobloch, K., Kraemer, R., Jagodzinski, M., Zeichen, J., Meller, R. and Vogt, P., 2007. Eccentric Training Decreases Paratendon Capillary Blood Flow and Preserves Paratendon Oxygen Saturation in Chronic Achilles Tendinopathy. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 37(5), pp.269-276.
27. Knobloch, K., Kraemer, R., Lichtenberg, A., Jagodzinski, M., Gossling, T., Richter, M., Zeichen, J., Hufner, T. and Krettek, C., 2006. Achilles Tendon and Paratendon Microcirculation in Midportion and Insertional Tendinopathy in Athletes. *The American Journal of Sports Medicine*, 34(1), pp.92-97.
28. Kvist, M., 1994. Achilles Tendon Injuries in Athletes. *Sports Medicine*, 18(3), pp.173-201.
29. Lephart, S., Pincivero, D., Giraudo, J. and Fu, F., 1997. The Role of Proprioception in the Management and Rehabilitation of Athletic Injuries. *The American Journal of Sports Medicine*, 25(1), pp.130-137.
30. Li, H. and Hua, Y., 2016. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *BioMed Research International*, 2016, pp.1-9.
31. Longo, U., Ronga, M. and Maffulli, N., 2009. Achilles Tendinopathy. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 17(2), pp.112-126.
32. Lysholm, J. and Wiklander, J., 1987. Injuries in runners. *The American Journal of Sports Medicine*, 15(2), pp.168-171.

33. Maffulli, N., 1998. Overuse tendon conditions: Time to change a confusing terminology. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 14(8), pp.840-843.
34. Maffulli, N., Binfield, P., King, J., Teitz, C., Garrett, W., Miniaci, A., Lee, M. and Mann, R., 1998. Correspondence. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 80(1), pp.142-4.
35. Mafi, N., Lorentzon, R. and Alfredson, H., 2000. Superior short-term results with eccentric calf muscle training compared to concentric training in a randomized prospective multicenter study on patients with chronic Achilles tendinosis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 9(1), pp.42-47.
36. Mayer, F., Hirschmuller, A., Muller, S., Schuberth, M. and Baur, H., 2007. Effects of short-term treatment strategies over 4 weeks in Achilles tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*, 41(7), pp.e6-e6.
37. McCormack, J., Underwood, F., Slaven, E. and Cappaert, T., 2016. Eccentric Exercise Versus Eccentric Exercise and Soft Tissue Treatment (Astym) in the Management of Insertional Achilles Tendinopathy. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*, 8(3), pp.230-237.
38. McShane, J., Ostick, B. and McCabe, F., 2007. Noninsertional Achilles Tendinopathy. *Current Sports Medicine Reports*, 6(5), pp.288-292.
39. Munteanu, S., Scott, L., Bonanno, D., Landorf, K., Pizzari, T., Cook, J. and Menz, H., 2014. Effectiveness of customised foot orthoses for Achilles tendinopathy: a randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*, 49(15), pp.989-994.
40. Murtaugh, B. and M. Ihm, J., 2013. Eccentric Training for the Treatment of Tendinopathies. *Current Sports Medicine Reports*, 12(3), pp.175-182.
41. Niculescu, V. and Matusz, P., 1988. The clinical importance of the calcaneal tendon vasculature (tendo calcaneus). *Morphologie et Embryologie*, 34(1), pp.5-8.
42. O'Brien, M., 1992. Functional Anatomy and Physiology of Tendons. *Clinics in Sports Medicine*, 11(3), pp.505-520.
43. O'Brien, M., 2005. The Anatomy of the Achilles Tendon. *Foot and Ankle Clinics*, 10(2), pp.225-238.
44. PAAVOLA, M., KANNUS, P., JÄRVINEN, T., KHAN, K., JÓZSA, L. and JÄRVINEN, M., 2002. ACHILLES TENDINOPATHY. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 84(11), pp.2062-2076.

45. Pearce, C., Ismail, M. and Calder, J., 2009. Is Apoptosis the Cause of Noninsertional Achilles Tendinopathy?. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(12), pp.2440-2444.
46. Rabusin, C., Menz, H., McClelland, J., Evans, A., Landorf, K., Malliaras, P., Docking, S. and Munteanu, S., 2019. Efficacy of heel lifts versus calf muscle eccentric exercise for mid-portion Achilles tendinopathy (the HEALTHY trial): study protocol for a randomised trial. *Journal of Foot and Ankle Research*, 12(1).
47. Ribbons, W. and Collins, M., 2013. Pathology of the tendo Achillis. *The Bone & Joint Journal*, 95-B(3), pp.305-313.
48. Rio, E., Moseley, L., Purdam, C., Samiric, T., Kidgell, D., Pearce, A., Jaberzadeh, S. and Cook, J., 2014. The Pain of Tendinopathy: Physiological or Pathophysiological?. *Sports Medicine*, 44(1), pp.9-23.
49. Roche, A. and Calder, J., 2013. Achilles tendinopathy. *The Bone & Joint Journal*, 95-B(10), pp.1299-1307.
50. Roos, E., Engstrom, M., Lagerquist, A. and Soderberg, B., 2004. Clinical improvement after 6 weeks of eccentric exercise in patients with mid-portion Achilles tendinopathy - a randomized trial with 1-year follow-up. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 14(5), pp.286-295.
51. Sharma, P. and Maffulli, N., 2005. Tendon Injury and Tendinopathy. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 87(1), pp.187-202.
52. Sharma, P. and Maffulli, N., 2006. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 6(2), pp.181-190.
53. Sharma, P. and Maffulli, N., 2006. Understanding and managing Achilles tendinopathy. *British Journal of Hospital Medicine*, 67(2), pp.64-67.
54. Sharma, P. and Maffulli, N., 2008. Tendinopathy and tendon injury: The future. *Disability and Rehabilitation*, 30(20-22), pp.1733-1745.
55. Silbernagel, K., Thomeé, R., Eriksson, B. and Karlsson, J., 2007. Continued Sports Activity, Using a Pain-Monitoring Model, during Rehabilitation in Patients with Achilles Tendinopathy. *The American Journal of Sports Medicine*, 35(6), pp.897-906.
56. Sobhani, S., Dekker, R., Postema, K. and Dijkstra, P., 2012. Epidemiology of ankle and foot overuse injuries in sports: A systematic review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 23(6), pp.669-686.

57. Spang, C., Harandi, V. and Alfredson, H., 2015. Marked innervation but also signs of nerve degeneration in between the Achilles and plantaris tendons and presence of innervation within the plantaris tendon in midportion Achilles tendinopathy. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 15(2), pp.197-206.
58. Stefansson, S., Brandsson, S., Langberg, H. and Arnason, A., 2019. Using Pressure Massage for Achilles Tendinopathy: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial Comparing a Novel Treatment Versus an Eccentric Exercise Protocol. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 7(3), p.232596711983428.
59. Stergioulas, A., Stergioula, M., Aarskog, R., Lopes-Martins, R. and Bjordal, J., 2008. Effects of Low-Level Laser Therapy and Eccentric Exercises in the Treatment of Recreational Athletes with Chronic Achilles Tendinopathy. *The American Journal of Sports Medicine*, 36(5), pp.881-887.
60. Stevens, M. and Tan, C., 2014. Effectiveness of the Alfredson Protocol Compared With a Lower Repetition-Volume Protocol for Midportion Achilles Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 44(2), pp.59-67.
61. Strocchi, R., De Pasquale, V., Guizzardi, S., Govoni, P., Facchini, A., Raspanti, M., Girolami, M. and Giannini, S., 1991. Human Achilles Tendon: Morphological and Morphometric Variations as a Function of Age. *Foot & Ankle*, 12(2), pp.100-104.
62. Tuite, D., Renström, P. and O'Brien, M., 1997. The aging tendon. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 7(2), pp.72-77.
63. Tumilty, S., Mani, R. and Baxter, G., 2015. Photobiomodulation and eccentric exercise for Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Lasers in Medical Science*, 31(1), pp.127-135.
64. Tumilty, S., McDonough, S., Hurley, D. and Baxter, G., 2012. Clinical Effectiveness of Low-Level Laser Therapy as an Adjunct to Eccentric Exercise for the Treatment of Achilles' Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(5), pp.733-739.
65. Vora, A., Myerson, M., Oliva, F. and Maffulli, N., 2005. Tendinopathy of the Main Body of the Achilles Tendon. *Foot and Ankle Clinics*, 10(2), pp.293-308.
66. Waldecker, U., Hofmann, G. and Drewitz, S., 2012. Epidemiologic investigation of 1394 feet: Coincidence of hindfoot malalignment and Achilles tendon disorders. *Foot and Ankle Surgery*, 18(2), pp.119-123.
67. Williams, J., 1993. Achilles Tendon Lesions in Sport. *Sports Medicine*, 16(3), pp.216-220.

68. Yu, J., Popp, J., Kaeding, C. and Lucas, J., 1995. Correlation of MR imaging and pathologic findings in athletes undergoing surgery for chronic patellar tendinitis. *American Journal of Roentgenology*, 165(1), pp.115-118.
69. Zafar, M., Mahmood, A. and Maffulli, N., 2009. Basic Science and Clinical Aspects of Achilles Tendinopathy. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 17(3), pp.190-197.