

ÍNELVÁLTOZÁS HATÁSA A KOLLAGÉN MIKROSZERKEZETÉRE

Czétényi András*, Kiss Rita M.

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Gépészmérnöki Kar, Mechatronika, Optika és Gépészeti Informatika Tanszék



DOI: 10.17489/biohun/2024/2/607

Absztrakt

A mozgásszervrendszer legnagyobb részét a csontok mellett az ínak és a szalagok teszik ki. Az ínak kötik össze az izmokat a csontokkal, és töltenek be kritikus szerepet a szervrendszer funkcionalitásában és integritásában. Az ínak fő alkotóeleme az I. típusú kollagén, melynek mechanikai tulajdonságai egészen a mikro-szerkezetig vezethetők vissza. Ennek ellenére kevés kutatás foglalkozik azzal, hogy sérülések és betegségek hogyan és milyen mértékben változtatják meg ezt a struktúrát, és ezek a változások, hogyan befolyásolják a mechanikai jellemzőket. A cikkben összefoglalt irodalomkutatásunk célja, hogy összegyűjtsünk lehetséges kiváltó okokat íneltváltozásra, és karakterizáljuk ezek hatásait az ínak rostszál-elrendeződésére és mechanikai tulajdonságaira. A kutatás során 20 cikket dolgoztunk fel. Ezek alapján megállapítható, hogy az elváltozás mikroszinten leginkább a fibril geometriát és szakítószilárdságot befolyásolja.

Kulcsszavak: ín, íneltváltozás, kollagén, fibril, mechanikai tulajdonságok

THE EFFECTS OF TENDINOPATHY ON THE MICROSTRUCTURE OF COLLAGEN

Abstract

Tendons and ligaments are an integral part of the musculoskeletal system. Tendons are dense tissues connecting muscle to bone that are critical for the integrity, function and locomotion of this system. The mechanical properties of this tissue can be traced back to the micro-structure. However, to the best of our knowledge, there is only limited number of research that focuses on the effect of tendinopathy on this hierarchical level, and connects it to the change in mechanical response. The aim of our review was to summarize the current knowledge of tendinopathy triggers, and how it influences the micro-structure and mechanical properties of tendons. We reviewed 20 articles and found that tendinopathy on micro-level mainly effects fibril geometry and maximum stress of tissues.

Keywords: tendon, tendinopathy, collagen, fibril, mechanical properties

***Levelező szerző elérhetősége:** Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Gépészmérnöki Kar, Mechatronika, Optika és Gépészeti Informatika Tanszék, H-1111 Budapest, Műegyetem rakpart 3. **E-mail:** czetenyi.andras@mogi.bme.hu **Tel.:** +36 1 463-3271

Citáció: Czétényi A, Kiss RM. Ínelváltozás hatása a kollagén mikroszerkezetére. *Biomech Hung.* 2024;17(2):32-9.

Beérkezés ideje: 2024.10.01. **Elfogadás ideje:** 2024.12.22.

BEVEZETÉS

Az ín -, és szalag problémák a leggyakoribb mozgásszervi rendellenességek. Előfordulásuk száma a várható élettartam, a túlsúly és az intenzív edzést igénybe vevő sportok miatt az elmúlt években tovább emelkedett.¹ Az ín-elváltozás (tendinopathy) egy átfogó kifejezés, ami magában foglal minden olyan struktúrális-, mechanikai-, és sejt szintű elváltozást, ami a leépülés irányába változtatja a szövetet és hosszútávon fájdalmat, duzzadást stb. okoz. Kiváltó okai lehetnek mechanikai túlterhelés (intenzív ismétlődő terhelés, nem megfelelő módon végzett mozgásformák, stb.), egyéb hatások (öregedés, testsúly, genetikai rendellenességek stb.) és külső hatások (dohányzás, alkohol fogyasztás stb.). Az elváltozás hatására a szövetben csökken a rendezett kollagén struktúrák aránya, nő a glikozaminoglikát tartalom, több vérér fedezhető fel és megkezdődik a lipidek lerakódása.²

A kutatásunk célja irodalomkutatás alapján a különböző ín-elváltozást (tendinopathy) kiváltó okok és hatások összegzése. Korábbi irodalomkutatások elsősorban a patológiás állapotra, sejtekre, az ín mechanikai tulajdonságaira fókuszáltak. Ismereteink szerint nincs olyan összegző cikk, mely az ín-elváltozás fibrilre gyakorolt hatását gyűjti össze. A pontos összefüggések segíthetik mind a megfelelő kezelés kidolgozását, mind mechanika modellek megalkotását.

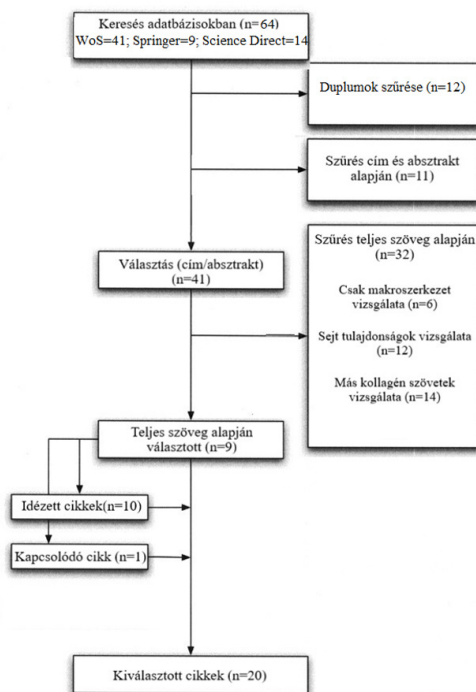
MÓDSZER

Az irodalom keresés három adatbázisban történt: a Web of Science, Springer és ScienceDirect oldalakon. A kulcsszavak a „Tendon AND Fibril AND Pathology” voltak. A kutatásba csak olyan cikkeket választottunk be, amely mind a tendinopátia kiváltó okát, mind az ín mikroszerkezetére vagy biomechanikai tulajdonságaira való hatását

vizsgálták akár állati akár emberi szövetek esetén. A publikációk közül kizárásra kerültek amelyek nem foglalkoztak a szövetek mikroszerkezetével, bőrben található kollagéneket vizsgáltak, vagy a sejtek megváltozására helyezték a hangsúlyt.

EREDMÉNYEK

A eredmények feldolgozása alapján 20 cikk felelt meg a feltételeknek (1. ábra).¹⁻²⁰



1. ábra. A kutatás folyamatábrája

Kiválasztás során a fő szempont a szövet típusa volt, egyes típusú kollagénből felépülő ínakkal foglalkozó cikkeket kerestünk. Fontos volt továbbá, hogy ne a sejtek, vagy a makroszerkezet változását vizsgálják, hanem a fibril szintű elváltozásokat és/vagy a mechanikai tulajdonságokat. A cikkek legfontosabb információit, mint a vizsgált szövet, patológia és eredmény az 1. táblázatban gyűjtöttük össze.

1. táblázat. A feldolgozott cikkek összefoglalása

| Cikk | Vizsgált szövet | Patológia | Eredmény |
|-----------------------------------|---------------------------------|--|---|
| Ansorge (2012) ⁶ | Egér Achilles-ín | 0,3 mm átmérőjű, teljes ín-vastagságot érintő sérülés | Átlagos fibril-átmérő kisebb, maximális feszültség és rugalmassági modulus nagyobb |
| Docking (2015) ⁵ | Emberi Achilles-, és patellaín | Sérülés, ultrahangos kép alapján karakterizálva | Teljes ín átmérője szignifikánsan nőtt, rendezett struktúrák aránya csökkent. |
| Docking (2019) ⁸ | Emberi patellaín | Életkor és rendszeres terhelés | 25 év alatti résztvevőknél a rendszeres terhelés megnövekedett ín keresztmetszethez köthető. |
| Eliasson (2007) ¹⁰ | Patkány Achilles-ín | Teljes terheletlenség | Hiszterézis és kúszás szignifikánsan csökkent. |
| Eyden (2001) ¹⁶ | Emberi májak csillagsejtjei | Daganatos megbetegedések | Megnövekedett rost/rostszál átmérő és amorf keresztmetszet |
| Gaida (2009) ¹⁴ | Irodalomkutatás | Túlsúly | Túlsúly növeli az inélváltozás kialakulásának esélyét |
| Hall (1955) ⁷ | Emberi bőr | Öregedés | Kollagén degenerálódik elasztinként festődő anyaggá |
| Jo (2016) ³ | Emberi supraspinatus ín | Sérülés, részleges vagy teljes szakadás | Rostok rendezettsége csökken |
| Kirchgesner (2014) ¹³ | Systematic review | Gyógyszerek (Kinolon, statin, glükokortikoidok, aromatáz inhibitorok és anabolikus szteroidok) hatása | Kinolon, statin, glükokortikoidok, aromatáz inhibitorok és anabolikus szteroidok növelik az inbántalom kialakulásának kockázatát |
| Klatte-Schulz (2018) ² | Systematic review | Krónikus inélváltozás, részleges-, és teljes szakadás | Az elváltozás hatására a szövetben csökken a rendezett kollagén struktúrák aránya, nő a glikozaminoglikát tartalom, több vérér fedezhető fel és megkezdődik a lipidek lerakódása |
| Kongsgaard (2005) ⁹ | Emberi Achilles-ín | Rendszeres terhelés | Ín átmérő jelentősen nagyobb professzionális futóknál és röplabdázóknál, mint kajakozóknál vagy kontrolloknál |
| Kongsgaard (2010) ²⁰ | Emberi patellaín | Rendszeres terhelés gyógyulás közben | A rostszál sűrűség tendinopátiás ínokban jelentősen kisebb mint az egészségeseknél, míg az átlag keresztmetszet jellemzően nagyobb.. |
| Leblanc (2017) ¹¹ | Emberi patellaín | Ösztrogén hatása | Kontrollhoz képest nagyobb arányban voltak megfigyelhetőek közepes méretű rostszálak |
| Lehner (2022) ¹⁷ | Egér flexor ínak | Timótfű allergia | Az allergiás csoportban ínak merevsége, Young-modulusa és szakítófeszültsége szignifikánsan alacsonyabb |
| Ranger (2016) ¹² | Irodalomkutatás | Cukorbetegség | A cukorbetegség növeli az inélváltozás kialakulásának esélyét |
| Robinson (2017) ¹⁹ | Egér flexor digitorum longus ín | Decorin és Biglikán hiány | A rostszálak keresztmetszete a kontrollokhoz hasonlóan körkörös volt, ám az átmérőjük jelentősen megnövekedett, sűrűségük csökkent. Ezen felül a teljes ín stressz-relaxációja nőtt, míg a merevsége és maximum terhelhetősége csökkent |

1. táblázat (folytatás). A feldolgozott cikkek összefoglalása

| Cikk | Vizsgált szövet | Patológia | Eredmény |
|-----------------------------|---|---|---|
| Tilley (2014) ⁴ | Emberi supraspinatus ín | Életkor és különböző nagyságú, teljes vastagságot érintő szakadás | Sérült és idős betegek szöveteiben a rostszálak közötti átlagos szög jelentősen nagyobb, a hullámosság kisebb mint a kontrolloknál. |
| Yang (2019) ¹⁵ | Egér, majom és patkány supraspinatus ín | Túlsúly | Megnövekedett átmérő, merevség és rugalmassági modulus |
| Zitnay (2018) ¹⁸ | Irodalomkutatás | Genetikai betegségek (Marfan-, és Ehler-Damos szindróma) | Genetikai betegségek (Marfan-, és Ehler-Damos szindrómák) rontják az ín mechanikai tulajdonságait. |

MEGBESZÉLÉS

A kutatásunk célja irodalomkutatás alapján a különböző ín-elváltozást (tendinopathy) kiváltó okok és hatások összegzése a fibrilek szempontjából. A legtöbb feldolgozott kutatás célja korábbi sérülések/szakadások hatásának a vizsgálata az ínak belső szerkezetére. A kutatók elsősorban patológiás (tendinopátiás-ín-elváltozás, részlegesen-, és teljesen szakadt) ín (rotátorköpeny supraspinatus ín) jellemzőit haematoxylin and eosin festés és fénymikroszkóp segítségével hasonlították össze kontrollcsoport jellemzőivel.³ Mindhárom patológiás állapot jelentősen csökkentette a rostok szabályos felépítését kontorollhoz képest, de a három patológiás csoport között nem volt szignifikáns különbség. Tilley és mtsai. fiatal (átlagos életkor 23,3 év) és idősebb (átlagos életkor 74,6 év) betegek teljes és részleges szakadáson átesett, vállköpenyhez tartozó ín-jainak (supraspinatus ín) jellemzőit hasonlították össze azonoskorú kontrollcsoport ín-jaiival.⁴ A sérült szövetekben a rostszálak közötti átlagos szög szignifikánsan nagyobb, míg a hullámosság hossza szignifikánsan kisebb volt a fiatalabb kontrollszövetekhez képest. Az idősebb kontrollmintákhoz hasonlítva a szálak közötti szögek és a hullámosság hossza hasonló tendenciát mutatott, de a sérült ínak rostszálai szignifikánsan vékonyabbak is voltak. Docking és mtsai. patológiás Achilles-, és

patellaínak esetén megállapították, hogy a sérült szövetekben a kontrollszövetekhez képest (between-participants) jelentősen megnövekedett a teljes ín keresztmetszete, ami a rendezett fibrilláris felépítés arányának csökkenését ellensúlyozza, mivel az átmérőnövekedés következtében a rendezett struktúrák átlagos átmérője nagyobb, mint a kontrollszöveteké. A betegcsoportokon belül végzett vizsgálat (within-participants) azt mutatja, hogy az Achilles-ín esetében hasonló irányvonal figyelhető meg, míg a patellaín egyik vizsgált paramétere se mutatott szignifikáns eltérést.⁵

A korábbi kutatások^{17,18} másik célja az életkor hatásának elemzése a szövetek tulajdonságaira. Ansorge és mtsai. fiatal (7 napos) és idősebb (21 napos) egerek Achilles-ínjének gyógyulása közben a mikroszerkezet változását elemezték. A fiatalabb egyedek esetében az ín normalizált keresztmetszete 10 nappal a sérülést követően szignifikánsan kisebb, mint 3 nap után, míg az idősebb korosztálynál nem volt szignifikáns különbség. Az átlagos fibril átmérő mindkét korosztálynál kisebb volt 10 nappal, mint 3 nappal szakadás után. 3 nappal szakadás után a 7 napos egerek Achilles-ínjának keresztmetszete szignifikánsan nagyobb, mint a 21 napos egerek Achilles-ínjának keresztmetszete. Az idősebb egerek Achilles-ínjának húzószilárdasága és a rugalmassági modulusa szignifikánsan nagyobb ($p=0,05$

és $p=0,02$) az idősebb példányok szöveteiben, mint a fiatal egyedeké 3 nappal sérülés után. A 21 napos egerek ínainak jellemzői a hosszabb gyógyulási idő hatására csökkentek, sőt szignifikánsan kisebbek, mint fiatal egyedek Achilles-ínjának jellemzői.⁶ Tilley és munkatársai bizonyították, hogy a különböző életkorú donorok szövetei között szignifikáns különbségek vannak: a fiatalabbak esetén a rostszál átmérő és a fibrilek közötti szög is kisebb. Hall eredményei alapján öregedés hatására a kollagén elasztinként festhető anyaggá amortizálódik, azaz az bőrben kimutatható kollagén leépül.⁷

Az Achilles-ín keresztmetszet növekedésének feltételezett oka lehet a rendszeres terhelés (rehabilitációs mozgás vagy edzés). Docking és mtsai megállapították, hogy a szignifikáns keresztmetszet növekedés csak a 25 év alatti átlagéletkorú személyek esetén tudták bizonyítani, a 60 év feletti személyeknél ez a különbség nem volt szignifikáns.⁸ Nagy alsóvégtagi aktivitású (hosszútávfutók és röplabda játékosok) sportolók Achilles-ínjának keresztmetszete jelentősen nagyobb, mint a professzionális kajakozóké vagy sérültké.⁹ Kongrsgard és mtsai. 12 hét rehabilitációs edzés (Heavy Slow Resistance Training) hatását elemezték egészséges és sérült patellaínaknál. A vizsgálat kezdetén nem volt szignifikáns különbség a sérült és egészséges szövetek között mechanikai és strukturális tulajdonságokban (rostszál átmérő, maximális nyúlás, merevség, rugalmassági modulus). A patológiás szövetek átmérője szignifikánsan nőtt, míg merevsége szignifikánsan ($p=0,04$), rugalmassági modulusa jellemzően ($p=0,15$) csökkent. Kontrollszemélyek (egészséges ín, ugyanolyan edzés protokoll) szöveteiben semmilyen változás nem volt megfigyelhető. A rostszál sűrűség ínelváltozás (tendinopátia) esetében szignifikánsan kisebb mint az egészségeseknél, míg az átlag keresztmetszet jellemzően nagyobb. A terápia hatására a tendinopátiával rendelkező

csoport szöveteiben jelentősen nőtt a fibril sűrűség, míg a szálak átlag átmérője jelentősen csökkent. A kontrollcsoport ínainak jellemzői nem változtak szignifikánsan, így 12 hét után a két csoport szöveti tulajdonságai között nem volt szignifikáns eltérés.

Eliasson és mtsai a teljes terheletlenség hatását vizsgálták patkányok Achilles-ínjai esetén: a vizsgált paraméterek (tömeg, víztartalom, hossz, merevség, szakítóerő, kúszás mértéke és hiszterézis) közül csupán az utóbbi kettőnél volt szignifikáns változás megfigyelhető 1 vagy 6 héttel a mozgásképtelenné tétel után.¹⁰ Mindkét paraméter értéke csökkent a kontrollcsoport Achilles-ínjának jellemzőihez képest. Leblanc és mtsai¹¹ az ín metabolizmus ösztrogénnel való viszonyát vizsgálták. Menopauzával rendelkező nők egyik csoportja esetén orális készítmény szedésével pótolták az ösztrogén hormont, míg a kontrollcsoport placebo készítményt kapott. A hormonnal kezelt személyek patellaín esetén a kontrollhoz képest nagyobb arányban voltak megfigyelhető közepes méretű rostszálak. Mesterséges ín-modellben a lysyl-oxidát mértéke arányos volta rendszerhez adott ösztrogénnel, így befolyásolta a szövet merevségét.

A következőkben azon kutatásokat foglaljuk össze, amelyek valamilyen típusú betegség, vagy gyógyszer hatását vizsgálták az ín különböző tulajdonságaira. Az ínelváltozás kialakulásának esélyét a cukorbetegség¹² valamint egyes gyógyszerek, mint kinolon, statin, glükokortikoidok és aromatáz inhibitorok¹³ szignifikánsan növelik. Túlsúly és a vele gyakran együttjáró hiperkoleszterolemia szintén növeli az ínelváltozás kialakulásának kockázatát.¹⁴ Ennek oka, hogy az ínokon xantómák (zsíros csomók) alakulhatnak ki, amik az átmérőt lokálisan növelik, valamint egér, patkány és majom supraspinatus ínak esetén a merevség és rugalmassági modulus növekedése is megfigyelhető volt.¹⁵

A különböző tumorok a környékükön található kollagén szöveteket is megváltoztatják¹⁶, mivel a tumorról szomszédos szövetekben gyakran megfigyelhetők az ún. amiantoid rostok, melyeknél a megnövekedett átmérő mellett az amorf keresztmetszet is megjelenik. Lehner és mtsai¹⁷ egereknél mesterségesen timótfű allergiát idéztek elő, melynek hatására a feszítő (flexor) ínainak merevsége szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb, mint a nem kezelt egereké, de a maximális húzóerő (szakítóerő) nem volt változott, annak ellenére, hogy az allergia hatására az ínak keresztmetszete is szignifikánsan megnőtt, azaz a Young-modulus és a szakítószilárdság szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb. Polarizált fénymikroszkópos képek alapján a rostokban jelentősen lazább a kollagének elhelyezkedése, és kevésbé párhuzamosak. Zitnay és mtsai¹⁸ genetikai elváltozások hatását vizsgálták a szöveteken. Ezek egyike a Marfan-szindróma, melynek oka az FBN1 gén mutációja, ami a fibrillin-1 kódolásáért felelős. A fibrillin-1 nélkülözhetetlen mikro-fibrilek kialakulásához, amelyek a kollagén szövetek szerkezeti stabilitását biztosítják. Az abnormális mikro-rostsálak jellemzően vékonyabbak és kevésbé rendezettek, így az ínak integritása is csökken. Az Ehler-Dalnos szindróma következtében, a decorin és biglikan szintje csökken a szövetekben. Ez a két leucin gazdag proteoglikan kulcs szerepet játszik a rostsálak és a sejtközi mátrix kialakulásában. Az örökletes betegség következtében a szálak átmérője jelentősen nő, sűrűségük csökken, aminek következtében a relaxáció szignifikánsan nő, a merevség és a szakítóerő szignifikánsan csökken.¹⁹

ÖSSZEFOGLALÁS

Az irodalomkutatás célja annak áttekintése, hogy az ínélváltozás (tendinopathy) hatására hogyan változik meg az érintett ínak mikro-szerkezete és mechanikai tulajdonságai. Az ínélváltozásnak sok kiváltó oka lehet (beteg-

ség, sérülés, gyógyszerek stb.), melyek különböző módokon befolyásolják a kollagén szövetek felépítését és mechanikai jellemzőit, de az életminőséget is ronthatják. A sérülések következtében az ín keresztmetszete jelentősen nő, míg a rostsálak rendezettsége és átmérője csökken.³⁻⁵ Az életkor növekedésével a gyógyulás folyamata is megváltozik, idősek esetén sérülés után gyorsabban nő a szakítószilárdság és rugalmassági modulus, de végértéke kisebb, mint az egészséges személyek esetén mért érték. A fiatalabb személyek esetén a gyógyulás eredményeként az ínak mechanikai jellemzői megegyeznek az egészséges ínak jellemzőivel. A kutatók azt is megfigyelték, hogy az idősebb személyeknél az ínak fibril átmérője nagyobb, de a rendezettség rosszabb.^{4,6}

Rendszeres edzés az egészséges és sérült ínak mechanikai tulajdonságait is megváltoztatja. Terhelés hatására az egészséges ín átmérője növekszik, de a szálak rendezettsége szignifikánsan nem változik.^{8,9} Sérült ínak esetében a terhelés (például rehabilitáció) hatására az ín átmérője szintén szignifikánsan nőtt, míg a merevsége szignifikánsan csökkent. A rostsál sűrűség jelentősen nagyobb lett, míg a rostsálak átlagos keresztmetszete csökkent.²⁰

A különböző gyógyszerek és örökletes betegségek szintén befolyásolják az ínak felépítését és tulajdonságait különböző módokon, jellemzően az ínélváltozás kialakulásának esélyének növelésével, vagy a korábban említett hatásokhoz hasonlóan fibril átmérő változásával.

Jelen cikkben összefoglaltuk azokat a legjellemzőbb hatásokat, amelyek az ínak szerkezetét és ennek következtében mechanikai tulajdonságait befolyásolják. Az összefoglalt tendenciákat a jövőben mechanikai ín modell létrehozásához és paraméterezéséhez tervezem használni, melynek segítségével a biomechanikai változások követhetőek lennének körülményes szövet preparálás és mérés nélkül.

A szerzők részvétele: C.A.: kéziratkészítés, koncepció, szakirodalom feldolgozása K.R.: szakmai vezető, kéziratkészítés, szakirodalom feldolgozás kontrollja.

Köszönetnyilvánítás: -

Támogatás: -

Összeférhetetlenség: Nincs.

IRODALOM

1. Steinmann S, Pfeifer CG, Brochhausen C, Docheva D. Spectrum of Tendon Pathologies: Triggers, Trails and End-State. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(3): 844.
2. Klatté-Schulz F, Minkwitz S, Schmock A, Bormann N, Kurtoglu A, Tsitsilonis S, et al. Different Achilles Tendon Pathologies Show Distinct Histological and Molecular Characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(2): 404.
3. Jo CH, Shin WH, Park JW, Shin JS, Kim E. Degree of tendon degeneration and stage of rotator cuff disease. *European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery, Arthroscopy*. 2016; 25(7): 2100-2108.
4. Tilley JMR, Muprhy RJ, Chaudhury S, Czernuszka JT, Carr AJ. Effect of tear size, corticosteroids and subacromial decompression surgery on the hierarchical structural properties of torn supraspinatus tendons. *Bone & Joint Research*. 2014; 3(8): 252-261.
5. Docking SI, Cook J. How do tendons adapt? Going beyond tissue responses to understand positive adaptation and pathology development: A narrative review. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*. 2019; 19(3): 300-310.
6. Anson HL, Hsu JE, Edelstein L, Adams S, Birk DE, Soslowky LJ. Recapitulation of the Achilles tendon mechanical properties during neonatal development: A Study of differential healing during two stages of development in a mouse model. *Journal of Orthopaedic Research*. 2012; 30(3): 448-456.
7. Hall D, Keech MK, Reed R, Saxl H. Collagen and Elastin in Connective Tissue. *Journal of Gerontology*. 1955; 10(4): 388-400.
8. Docking SI, Cook J. Pathological tendons maintain sufficient aligned fibrillar. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2015; 26(6): 675-683.
9. Kongsgaard M, Aagaard P, Kjaer M, Magnusson SP. Structural Achilles tendon properties in athletes subjected to different exercise modes and in Achilles tendon rupture patients. *Journal of Applied Physiology*. 2005; 99(5): 1965-1971.
10. Eliasson P, Fahlgren A, Pasternak B, Aspenger P. Unloaded rat Achilles tendons continue to grow, but lose viscoelasticity. *Journal of Applied Physiology*. 2007; 103(2): 459-463.
11. Leblanc DR, Schneider M, Angele P, Vollmer G, Docheva D. The effect of estrogen on tendon and ligament metabolism and function. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017; 172: 106-116.
12. Ranger TA, Wong AM, Cook JL, Gaida JE. Is there an association between tendinopathy and diabetes mellitus? A systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 2016; 50(16): 982-989.
13. Kirchgessner T, Larbi A, Omoumi P, Malghem J, Zamali N, Manelfe J, et al. Drug-induced tendinopathy: From physiology to clinical applications. *Joint Bone Spine*. 2014; 81(6): 485-492.
14. Gaida JE, Ashe MC, Bass SL, Cook JL. Is adiposity an under-recognized risk factor for tendinopathy? A systematic review. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 61(6): 840-849.
15. Yang Y, Hongbin L, Jin Q. Tendon pathology in hypercholesterolaemia patients: Epidemiology, pathogenesis and management. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2019; 19(12): 14-22.

16. Eyden B, Tzaphlidou M. Structural variations of collagen in normal and pathological tissues: role of electron microscopy. *Micron*. 2001; 32(3): 287-300.
17. Lehner C, Spitzer G, Langthaler P, Jačubecova D, Klein B, Weissenbacher N, et al. Allergy-induced systemic inflammation impairs tendon quality. *EBioMedicine*. 2022; 75.
18. Zitnay JL, Weiss JA. Load transfer, damage, and failure in ligaments and tendons. *Journal of Orthopaedic Research*. 2018; 36(12): 3093-3104.
19. Robinson KA, Sun M, Barnum CE, Weiss SN, Huegel J, Sheyte SS, et al. Decorin and biglycan are necessary for maintaining collagen fibril structure, fiber realignment, and mechanical properties of mature tendons. *Matrix Biology*. 2017; 64: 81-93.
20. Kongsgaard M, Qvortup K, Larsen J, Aagaard P, Doessing S, Hansen P, et al. Fibril Morphology and Tendon Mechanical properties in patellar tendinopathy: effects of heavy slow resistance training. *American Journal of Sports Medicine*. 2010; 38(4): 749-756.