

# Изучение рентгеноморфологических особенностей ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0004

© Аникина А.В.<sup>1</sup>, Щербакова Л.В.<sup>1</sup>, Амелин М.Е.<sup>2</sup>, Рагино Ю.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск,

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Новосибирск

Для цитирования: Аникина Анастасия Викторовна – ORCID 0000-0002-9086-6291, Щербакова Лилия Валерьевна – ORCID 0000-0001-9270-9188, Амелин Михаил Евгеньевич – ORCID 0000-0002-5933-6479, Рагино Юлия Игоревна – ORCID. Изучение рентгеноморфологических особенностей ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;4(49):39–45. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0004

## Абстракт

Результаты литературных данных подчеркивают необходимость наблюдения и объединения данных для оценки прогностической ценности наличия ксантом для развития атеросклеротического процесса. Исследования с использованием КТ-ангиографии позволяют предположить, что ксантомы могут быть значимым маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель работы:** изучить методом мультиспиральной компьютерной томографии рентгеноморфологические особенности ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации.

**Материалы и методы.** Основную группу исследования составили 90 мужчин в возрасте 50–68 лет, имеющих по данным мультиспиральной компьютерной томографии атеросклероз сосудистой стенки хотя бы 1 локализации. В контрольную группу были включены мужчины, сопоставимые по возрасту, у которых, по данным инструментальных методов диагностики, атеросклеротического поражения выявлено не было (n = 40 мужчин).

Основная группа исследования была разделена на 2 подгруппы. Первая – пациенты с мультифокальным атеросклерозом различных локализаций, подтвержденным данными компьютерной томографии (n = 56 мужчин). Вторая – пациенты с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий (n = 34 мужчины).

**Результаты.** Выявлено, что уровни общего холестерина крови (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), триглицеридов были выше у мужчин с мультифокальным атеросклерозом, чем в группе с изолированным поражением брахиоцефальных артерий в 1,1 раз; 1,3 раза; 1,4 раза соответственно. У мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов площадь сечения и плотность ахиллова сухожилия были выше в 1,1 раз, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением.

Выявлено, что уровень в крови ОХС, ХС-ЛНП был выше, а уровень ХС-ЛВП ниже, у лиц изолированным атеросклерозом каротидного бассейна, чем у мужчин без атеросклероза в 1,1 раз.

**Заключение.** Пациенты с более высокими показателями общего холестерина крови, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и распространенным атеросклерозом артериальной стенки имели большую площадь сечения сухожилия и плотность ткани сухожилия в сравнении с остальными пациентами.

**Ключевые слова:** атеросклероз, дислипидемия, ксантоматоз, компьютерная томография.

## Study of the X-ray morphological features of the Achilles tendon in men with atherosclerosis of various localization

A.V. Anikina<sup>1</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>, M.E. Amelin<sup>2</sup>, Yu.I. Ragino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a federal publicly funded scientific institution «The Federal research center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (IIPM – a branch of the IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia.

<sup>2</sup>Novosibirsk Federal Neurosurgical Center

### Abstract

The results of the literature data emphasize the need to observe and combine data to assess the prognostic value of the xanthuspresence for the development of the atherosclerotic process. Studies using CT angiography suggest that xanthomas may be a significant marker of cardiovascular diseasesincreased risk.

**Objective:** to study the X-ray morphological features of the Achilles tendon in men with atherosclerosis of various localization by multispiral computed tomography.

**Materials and methods.** The main group of the study consisted of 90 men aged 50-68 years who, according to multispiral computed tomography, had atherosclerosis of the vascular wall of at least one localization. The control group included men of comparable age, in whom, according to instrumental diagnostic methods, no atherosclerotic lesion was detected (n=40 men).

The main study group was divided into 2 subgroups. The first group consisted of patients with multifocal atherosclerosis of various localizations, confirmed by computed tomography data (n=56 men). The second group consisted of patients with isolated atherosclerotic lesions of the carotid arteries (n=34 men).

**Results.** It was revealed that the levels of total blood cholesterol (TCH), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides were higher in men with extensiveatherosclerosis than in the group with isolated brachiocephalic artery lesion 1.1 times; 1.3 times; 1.4 times respectively. In men with multifocal atherosclerotic vascular lesion, the cross-sectional area and density of the Achilles tendon were 1.1 times higher than in men with isolated atherosclerotic lesion.

It was revealed that the blood level of TCH, LDL-C was higher, and the level of HDL-C was lower in individuals with isolated atherosclerosis of the carotid arteries than in men without atherosclerosis by 1.1 times.

**Conclusion.** Patients with higher levels of total blood cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, lower levels of high-density lipoprotein cholesterol and extensivearterial wall atherosclerosis had a larger tendon cross-sectional area and tendon tissue density compared to other patients.

**Keywords:** atherosclerosis, dyslipidemia, xanthomatosis, computed tomography.

## Введение

Заболевания опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся болевым синдромом, широко распространены. Выяснение причины болевого синдрома часто затруднено из-за большого количества возможных нарушений и схожей клинической картины. В некоторых случаях причиной болевого синдрома в области сухожилия могут быть травма, воспаление, или инородное тело. Однако при изучении самопроизвольной микротравматизации ахиллова сухожилия часто встречались признаки инфаркта, причем как при кальцифицирующей тендинопатии, так и при тенолипоматозе. Тенолипоматоз встречался в одной трети случаев самопроизвольного разрыва сухожилия. Несмотря на то, что было проведено много клинических исследований, в литературе мало внимания уделяют наличию включений липидов в ткани сухожилия[1].

Нормальное сухожилие состоит из трехмерной сети плотных коллагеновых волокон. В ранней фазе тенолипоматоза пучки сухожилий остаются интактными, а липидные клетки располагаются глубоко и отдельными группами в межпучковом пространстве. Предполагается, что при развитии тенолипоматоза нормальная сеть волокон исчезает, и пучки волокон становятся тоньше. Наличие липидных клеток выявлялось как в пораженных участках, так и в нормальных участках сухожилия. Таким образом, липоциты нарушают непрерывность сухожильных пучков и уменьшают прочность сухожилия[2].

Предыдущие данные показали, что накопление холестерина приводит к менее однородному размеру и выравниванию коллагеновых волокон, что сопровождается воспалением и травмой при более низких нагрузках на сухожилие[2].

Клинические проявления накопления липидов в сухожилиях человека – сухожильная ксантома

и представляет собой наиболее часто наблюдаемую патологию сухожилия у пациентов с семейными дислипидемиями. Ксантомы представляют собой скопления макрофагов вокруг сухожилия. По сухому весу, ксантомы на 33% состоят из липидов и 24% коллагена. Липидный компонент состоит из 55% свободного холестерина, 28% сложных эфиров холестерина и 13% фосфолипидов [3]. Неэтерифицированный холестерин накапливается преимущественно во внеклеточном пространстве, тогда как этерифицированный холестерин накапливается как во вне, так и внутриклеточных пространствах в виде внутрицитоплазматических липидных вакуолей, лизосом и миелиновых фигур [4]. Липиды, обнаруженные в ксантомах, являются производным и из циркулирующей плазмы, а не синтезируются локально [5]. Было предположено, что попадая в кровотоки, изначально немодифицированный ХС-ЛНП захватывается коллагеном и гликозаминогликанами сухожильного матрикса, после чего ХС-ЛНП окисляется местными факторами, продуцируемыми макрофагами. Затем макрофаги захватывают окисленные ХС-ЛНП, что приводит к накоплению нагруженных липидами макрофагов [6].

Лучевое исследование — неотъемлемая часть комплексного обследования лиц с семейной гиперхолестеринемией, а первичным и основным лучевым методом исследования ксантом сухожилий по праву считается стандартная рентгенография, в том числе за счет своей доступности, возможности применения в любых условиях и на всех этапах обследования. Критерием для постановки диагноза является толщина ахиллова сухожилия по данным рентгенографии голеностопного сустава в боковой проекции более 9 мм [7].

Однако более информативным методом диагностики является рентгеновская компьютерная томография (КТ). КТ отличается высокой разрешающей способностью, точностью диагностики. Отдельным преимуществом КТ является возможность определения плотности и структуры ахиллова сухожилия. Еще более высокую скорость сканирования и разрешающую способность имеет мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), использование которой позволяет существенно сократить время исследований с последующим построением мультипланарных и трехмерных реконструкций для формирования пространственного представления формы и площади ахиллова сухожилия [8].

Цель исследования: изучить методом мультиспиральной компьютерной томографии рентгеноморфологические особенности ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации и без атеросклероза.

## Материалы и методы

Основную группу исследования составили 90 мужчин в возрасте 50–68 лет, имеющих по данным мультиспиральной компьютерной томографии

атеросклероз сосудистой стенки хотя бы 1 локализации. В контрольную группу были включены мужчины, сопоставимые по возрасту, у которых, по данным инструментальных методов диагностики, атеросклеротического поражения выявлено не было (n=40 мужчин).

Основная группа исследования была разделена на 2 подгруппы. Первая — пациенты с мультифокальным атеросклерозом различных локализаций, подтвержденным данными компьютерной томографии (n=56 мужчин). Вторая — пациенты с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий (n=34 мужчины).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на выполнение процедур, связанных с проводимым исследованием (в том числе с применением контрастного препарата и лучевой нагрузкой). Исследование одобрено комитетом по этике НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол 126от 29 ноября 2016 г.).

Наличие и распространенность атеросклероза оценивалась по данным томографии-ангиографии грудного отдела и/или брюшного отдела аорты и их ветвей с введением контрастного препарата Омнипак (концентрация йода 350 мг/мл) на компьютерном томографе Siemens Healthcare Somatom Definition AS (Германия) в соответствии со стандартным протоколом. Исследования коронарных артерий и артерий нижних конечностей не проводилось в связи с отсутствием клинических жалоб и высокой дозовой нагрузкой.

Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения рабочей станции томографа: для визуализации сосудов выполнялось построение мультипланарных и трехмерных реконструкций. Для подтверждения отсутствия изменений в других бассейнах выполнялось УЗИ-исследование сосудов в В-режиме с цветовым доплеровским картированием. Степень атеросклероза оценивали по (1) тяжести стеноза по шкале CADRADS 0-4 (минимальный <25%, легкий 25–50%, умеренный 50-70%, тяжелый >70%), (2) наличии смешанной бляшки (3) наличии точечных кальцификации в бляшке.

Оценка ахилловых сухожилий, их структуры, плотности, размеров проводилась по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Площадь сечения сухожилия определяли по формуле  $S(\text{мм}^2) = \text{сагиттальный размер} \times \text{поперечный размер} \times \pi$ . Оценивалась средняя площадь обоих сухожилий. Плотность ткани сухожилия в единицах Хаунсфилда измеряли в нескольких участках, оценивали среднее значение.

Статистическая обработка. Непрерывные переменные представлены в виде Me (медианы) и интерквартильного размаха (25%; 75%), сравнение в группах производилось с помощью критерия Манна-Уитни (в силу ненормального распределения показателей и небольшого количества наблюдений в подгруппах). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных

частот ( $n$  (%)); соотношение долей оценивалась с использованием теста  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки корреляционной связи

использовался критерий Спирмана. Для оценки изменения структуры ахиллова сухожилия, как зависимого показателя, была применена модель множественной линейной регрессии, где в качестве независимых переменных были взяты возраст, липидный спектр, кальций.

Уровень статистической значимости различий определялся при  $p < 0,05$ . Все анализы были выполнены с использованием SPSS 13.0

## Результаты

Из всей группы исследования, 34 человека были госпитализированы в сосудистое отделение для установки стента в 1 или обе внутренние сонные артерии, 53 человека жаловались на периодическую головную боль, головокружение. У 75 человек были эпизодические подъемы артериального давления, из них 17 человек имели 1/2 степень артериальной гипертензии и 58 человек – 3 степень. Все пациенты принимали антигипертензивные препараты. На момент исследования у 97 человек уровень холестерина был больше 5,0 ммоль/л, 16 человек принимали статины, в дозе 10–20 мг в сутки. Продолжительность приема варьировалась в пределах от года до 7 лет. Признаки наличия нарушения гликемии натощак

(повышение уровня глюкозы венозной крови натощак более 6,2 ммоль/л) выявлены у 15 человек. Лица с ишемическим инсультом давностью, менее полугода; ишемической болезнью сердца; острой и хронической почечной недостаточностью; онкологическими заболеваниями; эндокринными заболеваниями (включая сахарный диабет) были исключены из исследования.

При сравнении групп лиц с изолированным атеросклерозом каротидного бассейна и с распространенным атеросклерозом выявлено, что уровень общего холестерина крови был в 1,1 раз выше у мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов. У мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был выше в 1,3 раза, чем в группе изолированного атеросклероза сонных артерий. В группе с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов уровень триглицеридов был выше в 1,4 раза, чем во второй подгруппе.

У мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов площадь сечения сухожилия была в 1,1 раз больше, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением каротидного бассейна. Плотность ахиллова сухожилия у мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов была выше в 1,1 раза, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением (табл. 1).

**Таблица 1.** Основные показатели холестерина обмена, площади сечения сухожилия и плотности ахиллова сухожилия у лиц с атеросклеротическим поражением сосудов

Параметры	Подгруппа 1 (Распространенный атеросклероз) N = 56	Подгруппа 2 (Изолированный атеросклероз сонных артерий) N = 34	Группа контроля (3) N = 40	P 1-2	P 2-3
Возраст (лет)	64,5 (60,0; 73,75)	60,0 (59,0; 64,0)	63,5 (57,0; 68,75)	0,06	0,211
ОХС	6,3 (6,0; 6,8)	5,9 (5,5; 6,0)	5,2 (4,4; 5,6)	0,0001	0,0001
ХС-ЛПВП	1,0 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,4)	1,2 (1,1; 1,6)	0,9	0,016
ХС-ЛНП	4,3 (3,5; 4,8)	3,3 (3,0; 3,8)	2,9 (2,33; 3,58)	0,001	0,007
Триглицериды	2,0 (1,6; 2,8)	1,4 (1,0; 1,9)	1,6 (1,43; 2,08)	0,01	0,074
Кальций	2,2 (2,1; 2,3)	2,3 (2,0; 2,3)	2,21 (2,13; 2,3)	0,9	0,378
Фосфор	1,2 (1,1; 1,2)	1,2 (1,1; 1,3)	1,18 (1,09; 1,3)	0,3	0,765
Средняя площадь сечения сухожилия	400,4 (339,9; 547,5)	350,7 (254,8; 396,1)	251,0 (231,8; 278,6)	0,004	0,488
Средняя плотность сухожилия	64,5 (56,25; 74,0)	58,0 (53,0; 63,5)	51,25 (46,0; 54,0)	0,005	0,467

Примечания: ОХС-общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Са-кальций, Р-фосфор. Единицы измерения: ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛПВП, СА, Р-ммоль/л; средняя площадь сечения сухожилия-мм<sup>2</sup>; плотность-единиц Хаунсвилда; p-степень статистической значимости.

При сравнении групп лиц с изолированным атеросклерозом каротидного бассейна и без атеросклероза выявлено, что уровень общего холестерина крови был в 1,1 раз выше в группе с наличием атеросклероза. У мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был выше в 1,1 раза, чем в группе контроля. В группе с атеросклеротическим поражением сосудов уровень холестерина липопротеинов высокой плотности был в 1,1 раз ниже, чем в группе контроля.

Достоверной разницы в данных площади сечения сухожилия и плотности сухожилия пациентов

группы с изолированным атеросклерозом каротидного бассейна и группы контроля выявлено не было, однако можно говорить о тенденции в отношении более выраженных изменений ахиллова сухожилия у мужчин с изолированным атеросклерозом каротидных артерий (табл. 1).

Проведенный далее корреляционный анализ, показал наличие связи между увеличением площади сечения сухожилия и изменением уровня кальция крови. Для оценки этого факта была создана модель линейного регрессионного анализа (табл. 2).

**Таблица 2.** Факторы, влияющие на увеличение площади сечения ахиллова сухожилия

Показатели	B	Std.Error	95% Confidence interval for B		P
Возраст	2,1	1,8	-4,2	3,3	0,795
Общий холестерин	65,8	29,3	6,3	125,4	0,031
ХС-ЛПВП	54,0	44,9	-37,2	145,2	0,237
ИМТ	4,1	2,9	-1,8	10,1	0,167
Ca	-174,7	99,6	-377,0	27,7	0,08

Примечания: ОХС-общий холестерин, ИМТ-индекс массы тела, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, Са-кальций, Единицы измерения: ОХС, ХС-ЛПВП, Са – ммоль/л; р-степень статистической значимости, В-коэффициент регрессии, Std. Error-стандартная ошибка, 95% Confidence interval for B-доверительный интервал.

Проведенный многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что площадь сечения сухожилия прямо ассоциирована с уровнем общего холестерина крови ( $B=65,8$ ,  $p=0,031$ ) и имеет тенденцию к увеличению со снижением уровня кальция крови ( $B=-174,7$ ,  $p=0,08$ ).

## Обсуждение

Патогенез поражения ахилловых сухожилий у пациентов с дислипидемией малоизучен. Как ранее было сказано, циркулирующие в системном кровотоке ХС-ЛНП, захватываются сухожилиями и подвергаются окислению. Накопление окисленных липопротеинов ведет к отложению липидов в структуре волокон сухожилия и, следовательно, к изменению структуры и плотности сухожилия [6]. В проведенном исследовании пациенты с гиперхолестеринемией и распространенным атеросклерозом артериальной стенки имели большую площадь сечения сухожилия и плотность ткани сухожилия в сравнении с остальными пациентами. При этом увеличение площади сечения сухожилия прямо коррелировало с уровнем общего холестерина. Полученные результаты согласуются с данными опубликованных исследований лиц с семейной гиперхолестеринемией (СГ). В работе Ogura M, et al. у лиц с гетерозиготной формой семейной

гиперхолестеринемии более высокий уровень холестерина ХС-ЛНП и более низкий уровень холестерина ХС-ЛВП были связаны с большей максимальной и средней толщиной интимо-медиального комплекса (КИМ), а также с большей толщиной ахиллова сухожилия [9]. Подобные результаты получили Michikura M et al. Они отмечали, что существует взаимосвязь между плотностью ахиллова сухожилия и выраженностью КИМ сонных артерий. Поскольку индекс атерогенности было трикратно связан с толщиной ахиллова сухожилия при семейной гиперхолестеринемии, авторы предполагают, что в основе развития как ксантом, так и атеросклероза лежат общие механизмы [10].

В работе Squier K et al. снижение эластичности сухожилия наблюдалось чаще у лиц с семейной гиперхолестеринемией, чем у здоровых лиц. Эти изменения могут быть следствием накопления холестерина в ахилловых сухожилиях, которое приводит к изменению структуры коллагеновых волокон, увеличению васкуляризации и усилению окисления ХС-ЛНП в ткани сухожилия, что в свою очередь сопровождается воспалением и отказом при более низких нагрузках на сухожилие [11]. Baragetti A et al. обнаружили, что максимальная толщина ахиллова сухожилия выше у субъектов с клинически обнаруженными ксантомами, по сравнению с теми, у которых ксантомы обнаружены только с помощью

ультразвукового анализа, и положительно коррелирует с увеличением уровня ХС-ЛНП [12].

В исследовании Kitahara H, группа с утолщением ахилловых сухожилий показала более высокий индекс массы тела, более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, более высокую частоту сахарного диабета, предшествующего инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и предшествующего приема статинов. У пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ, толщина ахиллова сухожилия была независимо связана с тяжестью ИБС. Выявление утолщения ахилловых сухожилий может быть полезным не только для диагностики СГ, но и для выявления пациентов с далеко зашедшей ИБС [13].

В анализе Sijbrands EJ у бессимптомных пациентов с семейной гиперхолестеринемией, получавших статины, ксантомы, как правило, ассоциировались со степенью поражения коронарных артерий. Выводы о возможной связи между плотностью ахилловых сухожилий и степенью коронарного атеросклероза важны для будущих исследований по прогнозированию сердечно-сосудистых заболеваний. Эти результаты подчеркивают необходимость последующего наблюдения и объединения данных для оценки прогностической ценности наличия ксантом для ишемической болезни сердца. Хотя статины уменьшают размер ксантом, исследования с использованием КТ-ангиографии позволяют предположить, что ксантомы все еще могут быть достоверным маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обнадеживает тот факт, что хорошее физикальное обследование, вероятно, даст вам представление о сердечно-сосудистом риске у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, получающих лечение статинами. Если это открытие будет неоднократно воспроизведено, это станет первым доказательством того, что изучение ксантом может быть полезной попыткой определить новые механизмы развития атеросклеротических изменений [14].

## Заключение

Пациенты с более высокими показателями общего холестерина крови, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и распространенным атеросклерозом артериальной стенки имели большую площадь сечения сухожилия и плотность ткани сухожилия в сравнении с остальными пациентами.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

## Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» Рег.№ 122031700094-5.

## Financing

The work was carried out within the framework of the budget topic "Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment" Reg. No. 122031700094-5.

## Список литературы / References

1. Abate M. How obesity modifies tendons (implications for athletic activities). *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 Nov 17;4(3):298-302. PMID: 25489546; PMCID: PMC4241419
2. Jyzsa L, Rüffy A, Bólint JB. The pathogenesis of tendolipomatosis; an electron microscopical study. *Int Orthop.* 1984;7(4):251-255. doi: 10.1007/BF00266836. PMID: 6746169
3. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikbailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur J Clin Invest.* 2005 Apr;35(4):236-44. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01484.x. PMID: 15816992
4. Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I (2013) Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. *Rheumatology* 52(4):599-608
5. Abate M, Di Carlo L, Salini V, Schiavone C (2014) Metabolic syndrome associated to non-inflammatory Achilles enthesopathy. *Clin Rheumatol* 33(10):1517-22
6. Soslowsky LJ, Fryhofer GW. Tendon Homeostasis in Hypercholesterolemia. *Adv Exp Med Biol.* 2016;920:151-65. doi: 10.1007/978-3-319-33943-6\_14. PMID: 27535257

7. Tada H, Okada H, Nomura A, Usui S, Sakata K, Nobara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. *Clinical Diagnostic Criteria of Familial Hypercholesterolemia - A Comparison of the Japan Atherosclerosis Society and Dutch Lipid Clinic Network Criteria*. *Circ J*. 2021 May 25;85(6):891-897. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0901. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33268660
8. Zabavskaya O.A., Vaza A.Yu., Sharifullin F.A., Klyukvin I.Yu., Barmina T.G., Malygina M.A. *Computed tomography in the diagnosis of injuries of the proximal tibia* // *N.V. Sklifosovsky Journal Emergency medical care*-2016. - No. 4. - pp.61-66. Russian. (Забавская О.А., Ваза А.Ю., Шарифуллин Ф.А., Клюквин И.Ю., Бармина Т.Г., Малыгина М.А. *Компьютерная томография в диагностике повреждений проксимального отдела голени* // *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*.-2016. - No 4. - С.61-66)
9. Ogura M, Harada-Shiba M, Masuda D, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S, Yamashita S; FAME Study Group. *Factors Associated with Carotid Atherosclerosis and Achilles Tendon Thickness in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Subanalysis of the Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study*. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Jun 10. doi: 10.5551/jat.62925. Epub ahead of print. PMID: 34108342
10. Michikura M, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Makino H, Hosoda K, Harada-Shiba M. *Association between Achilles Tendon Softness and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia*. *J Atheroscler Thromb*. 2022 Jan 9. doi: 10.5551/jat.63151. Epub ahead of print. PMID: 35013021
11. Squier K, Scott A, Hunt MA, et al. *The effects of cholesterol accumulation on Achilles tendon biomechanics: A cross-sectional study*. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257269. Published 2021 Sep 16. doi:10.1371/journal.pone.0257269
12. Baragetti A, Casula M, Scarinzi P, Ristu F, Scicali R, Biolo M, Lugari S, Dall'Agata M, Gazzotti M, Olmastroni E, Alieva AS, Nascimbeni F; ACTUS-FH LIPIGEN Substudy. *Achilles tendon ultrasonography in familial hypercholesterolemia: A sub-study of the LIpid transPort disorders Italian GENetic Network (LIPIGEN)*. *J Intern Med*. 2021 Dec 7. doi: 10.1111/joim.13421. Epub ahead of print. PMID: 34875114
13. Kitabara H, Nakayama T, Fujimoto Y, Kobayashi Y. *Association between Achilles tendon xanthoma and severity of coronary artery disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. *J Cardiol*. 2020 Jun;75(6):654-658. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.01.002. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31992496
14. Sijbrands EJ. *Xanthomas and atheromas*. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:315. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.003. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28606368