

Атерогенный индекс плазмы как дополнительный маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов

Гринштейн Ю. И.¹, Шабалин В. В.¹, Руф Р. Р.¹, Шальнова С. А.², Драпкина О. М.²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Красноярск; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. На репрезентативной выборке населения Красноярского края оценить распределение атерогенного индекса плазмы (АИП), вычисляемого как десятичный логарифм отношения уровня триглицеридов к уровню холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности, и выявить возможные ассоциации между показателями АИП, различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими параметрами.

Материал и методы. Проанализированы данные обследования случайной репрезентативной выборки из 1603 жителей города Красноярск и Березовского сельского района в возрасте 25-64 лет в рамках общероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Статистическая обработка полученных данных выполнена в программах IBM SPSS v22 и Microsoft Excel 2021. Вычислена распространенность (в % от всех членов выборки или группы с 95% доверительными интервалами) артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и нарушения функции почек в целом по выборке и в группах с различным риском по значению АИП. Различия между группами проверялись по критерию χ^2 с поправкой Йетса и считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. В зависимости от значения АИП 73,5% членов выборки оказались в группе низкого риска (АИП $< 0,10$), 10,4% отнесены к среднему риску (АИП в диапазоне 0,10-0,24) и 16,1% — к высокому (АИП $> 0,24$). Распространенность перенесенного ИМ или инсульта в группе среднего и высокого риска по АИП оказалась значимо выше, чем в группе низкого риска ($p = 0,024$). Зарегистрировано закономерное увеличение распространенности АГ от 42,6% в группе низкого риска до 71,4% в группе высокого риска по АИП ($p < 0,001$ во всех случаях). Выявлено значимое увеличение доли пациен-

тов с комбинацией АГ + повышенный уровень ХС липопротеинов низкой плотности по мере увеличения степени риска по АИП — с 28,4% при низком риске до 45,2% при высоком. Не обнаружено значимых различий между группами риска по АИП в распространенности ишемической болезни сердца и нарушений функции почек.

Заключение. АИП является простым дополнительным расчетным лабораторным показателем, характеризующим атерогенные свойства плазмы. На материале когорты обследуемых в Красноярском крае повышенный уровень АИП ассоциируется с повышенной распространенностью ИМ и инсультов. Определение АИП может быть особенно полезным в случае нормальных исходных показателей ХС липопротеинов низкой плотности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атерогенный индекс плазмы, дислипидемия, сердечно-сосудистые факторы риска, эпидемиология.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/01-2022

Рецензия получена 03/03-2022

Принята к публикации 14/03-2022



Для цитирования: Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Атерогенный индекс плазмы как дополнительный маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3176. doi:10.15829/1728-8800-2022-3176. EDN EQAHWS

Atherogenic index of plasma as an additional marker of adverse cardiovascular outcomes

Grinshtein Yu. I.¹, Shabalin V. V.¹, Ruf R. R.¹, Shalnova S. A.², Drapkina O. M.²

¹V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. Using a representative sample of the Krasnoyarsk Krai population, to evaluate the distribution of the atherogenic index of plasma (AIP), logarithmically transformed ratio of molar concentrations of triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol, and to identify

possible associations between AIP, various cardiovascular diseases, and metabolic parameters.

Material and methods. The study included a random representative sample of 1603 residents of the Krasnoyarsk and Berезovsky rural

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vlshabalin@yandex.ru

Тел.: +7 (913) 567-91-58

[Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Шабалин В. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0001-8002-2362, Руф Р. Р. — к.м.н., ассистент кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0003-1753-6816, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

district aged 25-64 years as part of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Statistical processing was performed using IBM SPSS v22 and Microsoft Excel 2021 programs. We assessed the prevalence of hypertension (HTN), coronary artery disease, myocardial infarction (MI), stroke and renal dysfunction in the whole sample and in groups with different risk depending on AIP. Differences between groups were tested by Yates's chi-squared test and were considered significant at $p \leq 0,05$.

Results. Depending on AIP value, 73,5% of participants were in the low-risk group (AIP $< 0,10$), 10,4% — in moderate risk group (AIP, 0,10-0,24) and 16,1% — in high-risk group (AIP $> 0,24$). The prevalence of prior MI or stroke in the moderate and high-risk group for AIP was significantly higher than in the low-risk group ($p = 0,024$). A regular increase in HTN prevalence was registered from 42,6% in the low-risk group to 71,4% in the high-risk group for AIP ($p < 0,001$ for all). There was a significant increase in the proportion of patients with a combination of HTN + elevated low-density lipoprotein cholesterol levels as AIP risk increased — from 28,4% at low risk to 45,2% at high risk. There were no significant differences between AIP risk groups in the prevalence of coronary artery disease and renal dysfunction.

Conclusion. AIP is a simple additional estimated parameter that characterizes the atherogenic properties of plasma. Based on a cohort of Krasnoyarsk Krai subjects, an elevated level of AIP is associated

with an increased prevalence of MI and strokes. Determination of AIP may be especially useful in the case of normal baseline low-density lipoprotein cholesterol levels.

Keywords: hypertension, atherogenic index of plasma, dyslipidemia, cardiovascular risk factors, epidemiology.

Relationships and Activities: none.

Grinshtein Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Shabalin V.V.* ORCID: 0000-0001-8002-2362, Ruf R. R. ORCID: 0000-0003-1753-6816, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: vlshabalin@yandex.ru

Received: 09/01-2022

Revision Received: 03/03-2022

Accepted: 14/03-2022

For citation: Grinshtein Yu. I., Shabalin V.V., Ruf R. R., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Atherogenic index of plasma as an additional marker of adverse cardiovascular outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3176. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3176. EDN EQAHWS

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АИП — атерогенный индекс плазмы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации", sdLDL — small, dense Low-Density Lipoprotein (мелкие плотные частицы липопротеинов низкой плотности).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Важнейшим фактором сердечно-сосудистого риска является дислипидемия, оцениваемая в обычной практике по повышению уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и снижению ХС липопротеинов высокой плотности.
- Менее изучен в российской популяции простой расчетный показатель — атерогенный индекс плазмы, определяемый как десятичный логарифм отношения уровня триглицеридов к уровню ХС липопротеинов высокой плотности.

Что добавляют полученные результаты?

- В эпидемиологическом исследовании на репрезентативной выборке населения крупного сибирского региона впервые в России продемонстрирована ассоциация атерогенного индекса плазмы с распространенностью артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и инсульта.

Key messages

What is already known about the subject?

- The most important cardiovascular risk factor is dyslipidemia, which is usually assessed by an increase in total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and a decrease in high-density lipoprotein cholesterol.
- Atherogenic index of plasma, which is a logarithmically transformed ratio of molar concentrations of triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol, is less studied in the Russian population.

What might this study add?

- In an epidemiological study using a representative sample of the population of a large Siberian region, for the first time in Russia, an association of the atherogenic index of plasma with the prevalence of hypertension, myocardial infarction and stroke was demonstrated.

Введение

“Первичным драйвером атерогенеза” и неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) исходов является повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [1], который по-прежнему остается основной лабораторной мишенью и методом текущего контроля проводимой медикаментозной липид-снижающей терапии с доказанной

и воспроизводимой эффективностью. Вместе с тем, в дополнение к традиционным параметрам — общий ХС, триглицериды (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), активно изучаются и внедряются в клиническую практику иные показатели и индексы липидного обмена — ХС, не входящий в состав ЛВП (ХС неЛВП), липопротеин (а), аполипопротеин В и др., имеющие свои преимущества и недостатки [2],

способные в разной степени оказывать дополнительное влияние на прогноз развития атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Эти дополнительные показатели способствуют совершенствованию стратификации риска обследуемой популяции и коррекции назначенной терапии [3, 4].

Одним из таких индексов является атерогенный индекс плазмы (АИП), определяемый как десятичный логарифм молярного отношения уровня ТГ к уровню ХС ЛВП (АИП= \lg ТГ/ХС ЛВП).

Впервые термин АИП появился в англоязычной литературе в 2001г (Dobiasova M, Frohlich J) [5]. Преимущество этого индекса, как показали авторы, состоит в том, что АИП меняет отрицательные значения на положительные в точке, очень близкой к диаметру частиц ЛПН $\sim 25,5$ нм, т.е. к границе между “паттерном А” и “паттерном В” ЛНП, существенно влияющей на атерогенные свойства плазмы крови. Дальнейшими работами было продемонстрировано, что повышение АИП ассоциируется с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), симптомного атеросклероза сонных артерий, сердечно-сосудистой смерти, причем в некоторых исследованиях АИП оказался более мощным предиктором смерти, нежели индивидуальные показатели липидного обмена [6–10], а также с риском развития сахарного диабета [11] и значимого снижения функции почек [12].

В связи с этим цель настоящего исследования — оценка распределения АИП на репрезентативной выборке населения города Красноярска и Березовского района Красноярского края, сформированной в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), и выявление возможных ассоциаций между показателями АИП, различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими параметрами.

Материал и методы

Работа выполнена на случайной репрезентативной выборке из 1603 жителей города Красноярска и Бе-

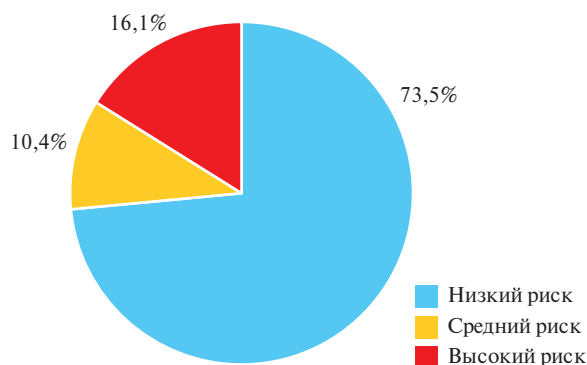


Рис. 1 Распределение выборки по степени риска, исходя из вычисленного АИП.

резовского района Красноярского края в возрасте 25–64 лет, сформированной в рамках исследования ЭССЕ-РФ [13, 14] и включавшей 652 (39,4%) мужчины и 951 (60,6%) женщину. Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, было одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Всеми членами выборки подписано информированное согласие на участие в исследовании и пройдено анкетирование по стандартизированному опроснику из 12 модулей [15], офисное измерение артериального давления (АД) и антропометрия. АД определялось в положении сидя обученным медицинским персоналом на правой руке двукратно с пятиминутным перерывом с помощью автоматического измерителя фирмы Omron.

Забор крови для биохимического исследования осуществлялся из локтевой вены латекс (период голодания 10–12 ч). После центрифугирования плазма замораживалась и отправлялась в ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины (г. Москва), где с помощью автоматического анализатора Abbott Architect 8000 определялись показатели липидного профиля и уровень креатинина. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в покое в положении лежа в 12 отведениях с помощью компьютерной системы Medset PADSy. За артериальную гипертонию (АГ) принимали уровень офисного АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или указание на предшествующий прием антигипертензивных препаратов. Наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта выявлялось анамнестически, наличие ИБС основывалось на результатах опросника Роуза [15], анализа ЭКГ с применением Миннесотского кода [16], а также в случае положительного ответа на вопрос анкеты “Говорил ли Вам врач, что у Вас имеется ишемическая болезнь сердца?”.

Нарушение функции почек регистрировалось при показателях скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленной по формуле CKD-EPI, <90 мл/мин/1,73 м². АИП вычислялся по формуле: АИП= \lg ТГ/ХС ЛВП. При этом выделяли группы низкого, среднего и высокого риска, согласно Dobiasová M. (2006): низкий риск — АИП не менее $-0,3$ и не более $0,1$; средний риск — АИП от $0,1$ до $0,24$; высокий риск — АИП $>0,24$ [17].

Статистическая обработка полученных данных выполнена в программах IBM SPSS v22 и Microsoft Excel 2021. Вычислена распространенность (в % от всех членов выборки или группы с 95% доверительными интервалами) АГ, ИБС, ИМ, инсульта и нарушения функции почек в целом по выборке и в группах с различным риском по значению АИП. Различия между группами проверялись по критерию χ^2 с поправкой Йетса и считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В зависимости от значения АИП 73,5% членов выборки оказались в группе низкого риска (АИП $<0,10$), 10,4% отнесены к среднему риску (АИП в диапазоне $0,10$ – $0,24$) и 16,1% обследованных имели высокий риск сердечно-сосудистых событий (АИП $>0,24$) (рисунок 1).

У 14,7% (13,8;15,6) членов выборки обнаружилась ИБС и у 11,4% (9,8;13,0) — уменьшение расчетной СКФ <90 мл/мин/1,73 м². В распространенности этих состояний не обнаружилось значимых

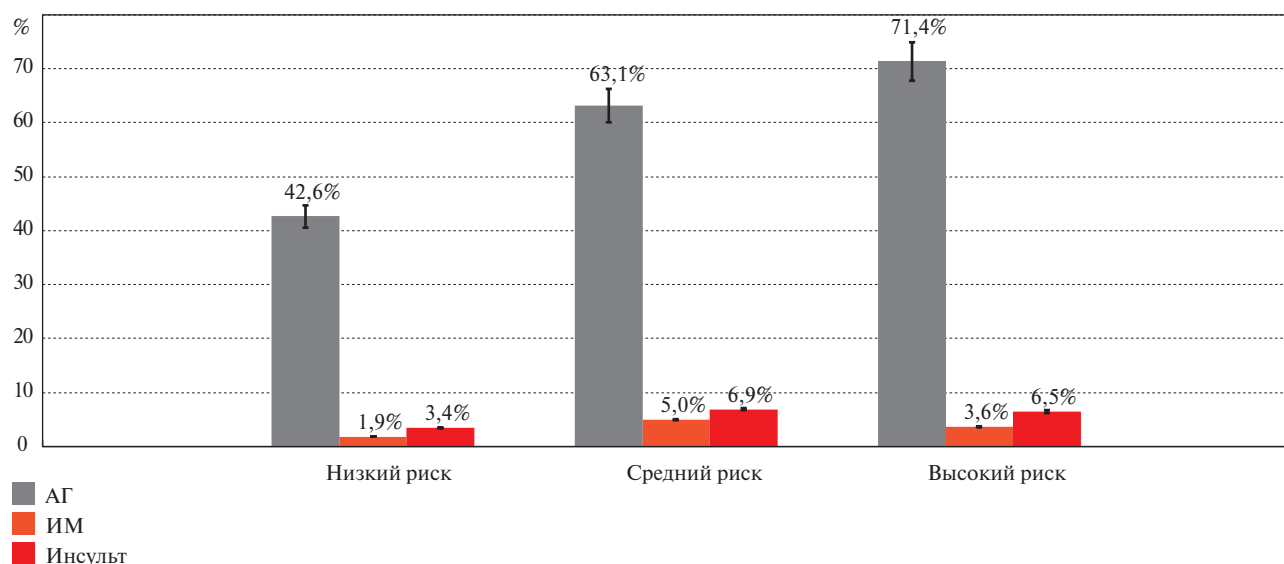


Рис. 2 Распространенность значимых клинических состояний в зависимости от риска по АИП.

Примечание: различия для ИМ и инсульта — между группой среднего и низкого, а также между группой высокого и низкого риска по АИП значимы ($p=0,024$), при сопоставлении группы среднего и высокого риска отличий не выявлено. Для АГ различия значимы для всех сравниваемых групп ($p<0,001$).

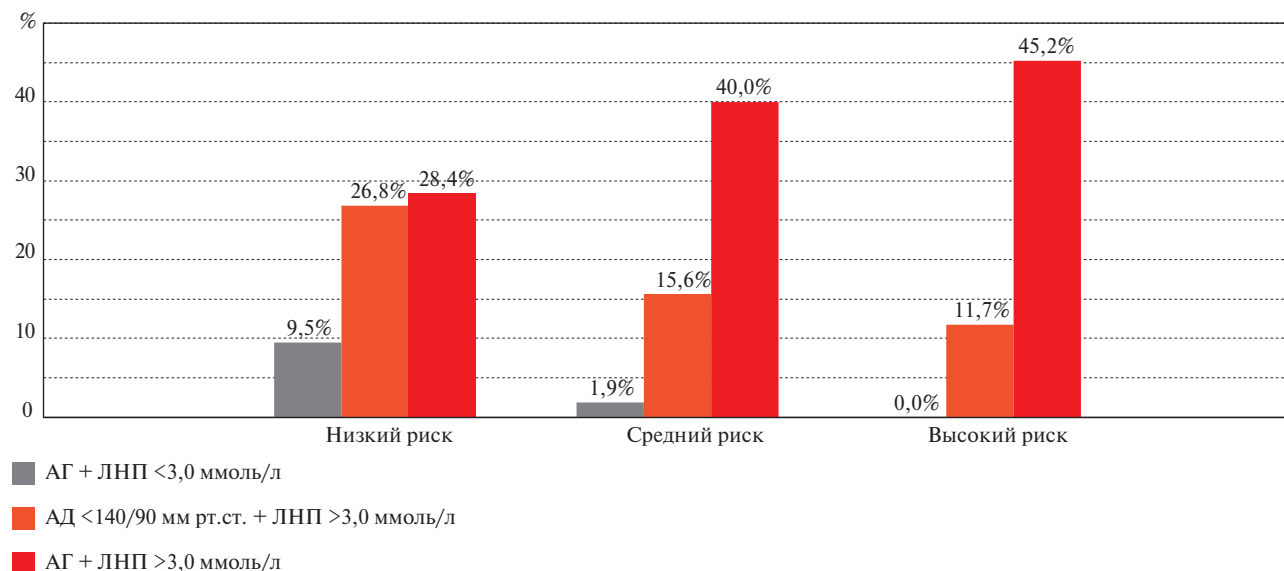


Рис. 3 Распространенность АГ, повышения ЛНП и их сочетания в группах риска по АИП.

Примечание: различия значимы для всех сравниваемых групп риска по АИП.

различий между группами риска по АИП: $p=0,082$ для ИБС и $p=0,796$ для нарушения функции почек.

На наличие ИМ или инсульта в анамнезе указали 2,5% (1,7;3,3) и 4,3% (3,3;5,3) участников исследования, соответственно. При этом распространенность перенесенного ИМ в группе среднего и высокого риска по АИП оказалась значимо выше, чем в группе низкого риска ($p=0,024$). В то же время различий между группами среднего и высокого риска выявлено не было (рисунок 2). Подобная картина наблюдалась и в отношении распространенности инсульта: при отсутствии различий между группами среднего и высокого риска по АИП оба показателя

значимо превосходили распространенность инсульта в группе низкого риска ($p=0,024$) (рисунок 2).

Более убедительно менялась распространенность АГ в зависимости от увеличения риска по АИП. При общей распространенности в выборке на уровне 49,4% (46,9;51,9), зарегистрировано закономерное увеличение данного показателя от 42,6% (39,7;45,5) в группе низкого риска до 71,4% (65,8;77,0) в группе высокого риска по АИП с высокой статистической значимостью различий ($p<0,001$ во всех случаях) (рисунок 2).

Дополнительно проведен анализ распространенности различных сочетаний АГ и повышения уровня

ХС ЛНП в зависимости от степени риска по АИП (рисунок 3). Выявлено статистически значимое увеличение доли пациентов с комбинацией АГ + повышенный уровень ХС ЛНП по мере увеличения степени риска по АИП — с 28,4% (25,8;31,0) при низком риске до 45,2% (39,0;51,4) при высоком. В противоположность этому, доля лиц как с изолированной АГ, так и нормотензивных субъектов с повышенными показателями ХС ЛНП, закономерно снижалась по мере увеличения степени риска по АИП.

Обсуждение

При расчете показателя АИП получилось, что основная масса обследованной выборки может быть отнесена к группе низкого риска (73,5%), на долю среднего и высокого риска пришлось суммарно 26,5%. При этом именно в группах среднего и высокого риска, оцененного по уровню АИП, распространенность ИМ и инсультов оказалась существенно выше по сравнению с обследуемыми из группы низкого риска. Распространенность АГ закономерно и статистически значимо возрастала (от 42,6 до 71,4%) по мере увеличения риска, рассчитанного на основании АИП. Аналогичным образом менялась и распространенность сочетания АГ и повышенного уровня ХС ЛНП — от 28,4% у субъектов с низким риском по АИП до 45,2% среди лиц с высоким риском по АИП. Напротив, доля обследуемых, имеющих АГ без повышения ХС ЛНП, а также тех, у кого регистрировались показатели ХС ЛНП выше нормы, но с нормальным уровнем АД, закономерно и значимо снижалась по мере увеличения степени риска, рассчитанного по АИП.

В то же время, значимого влияния степени риска по АИП на распространенность ИБС и сниженной расчетной СКФ обнаружено не было.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что АИП может быть расценен как дополнительный расчетный параметр липидного обмена и маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсультов).

С нашей точки зрения его применение особенно оправданно у лиц, при рутинном биохимическом исследовании которых ХС ЛНП находится в пределах нормальных значений. Имеются доказательства тесной корреляционной связи между отношением ТГ/ХС ЛНП и его расчетным производным — АИП (десятичным логарифмом отношения ТГ/ХС ЛНП) и содержанием, так называемых, мелких плотных частиц ЛНП — sdLDL (small, dense Low-Density Lipoprotein) [5, 18]. Многочисленными исследованиями также показано, что sdLDL могут рассматриваться в качестве независимого фактора риска атеросклероза и предиктора атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [19–23]. Важно отметить, что уровень sdLDL способен повышаться даже при нормальном содержании ХС

ЛНП и тем самым утяжелять сердечно-сосудистый риск [24]. К сожалению, вследствие сложности и высокой стоимости методик прямое определение уровня sdLDL малодоступно для повседневной клинической практики, к тому же, оставляет желать лучшего степень имеющейся стандартизации [25]. С прагматичной точки зрения более перспективным выглядит поиск иных, более доступных для широкого применения липидных параметров и индексов для адекватной оценки резидуального риска, обусловленного компонентами дислипидемии в дополнение к классическому показателю ХС ЛНП, хотя по-прежнему дискуссии о безоговорочном преимуществе какого-либо одного из них остаются актуальными [26].

Примечательно, что в уже упомянутой работе Quispe R, et al. [18] на материале, включавшем >1,3 млн обследуемых, была выявлена тесная корреляционная связь между отношением ТГ/ХС ЛНП (производным которого является АИП) и не только повышенным содержанием sdLDL, но и уровнем ХС неЛВП. Последний показатель, как известно, положен в основу новой шкалы SCORE 2 (Systematic Coronary Risk Evaluation), детально изложенной в рекомендациях Европейского кардиологического общества по сердечно-сосудистой профилактике 2021г [27].

Гипотетически на основании определения повышенного АИП можно ожидать дополнительное выявление больных высокого риска среди той группы пациентов, у которых отмечается начальная тенденция к повышению уровня ТГ и снижению содержания в крови ХС ЛВП (формально не выходящих за пределы нормального диапазона), а именно у лиц с хронической болезнью почек, ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Но этот вопрос может быть прояснен в процессе дальнейших исследований.

Ограничения исследования. Исследование носило одномоментный характер получения данных, без проспективного наблюдения.

Заключение

Таким образом, АИП является простым расчетным лабораторным показателем, характеризующим атерогенные свойства плазмы. На материале когорты обследуемых в Красноярском крае повышенный уровень АИП ассоциируется с повышенной распространенностью ИМ и инсультов. Определение АИП может быть особенно полезным в случае нормальных исходных показателей ХС ЛНП, но с тенденцией к повышению уровня ТГ и снижению содержания ХС ЛВП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего разрешения в данной статье.

Литература/References

1. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
2. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*. 2019;51(2):148-54. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.006.
3. Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, et al. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy. *Biomedicines*. 2021;9(7):838. doi:10.3390/biomedicines9070838.
4. Fras Z, Jug B, Penson PE, et al. Challenges and Opportunities on Lipid Metabolism Disorders Diagnosis and Therapy: Novel Insights and Future Perspective. *Metabolites*. 2021;11(9):611. doi:10.3390/metabo11090611.
5. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apo B-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL). *Clin Biochem*. 2001;34(7):583-8.
6. Wang L, Chen F, Xiaoqi C, et al. Atherogenic Index of Plasma Is an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease and a Higher SYNTAX Score. *Angiology*. 2021;72(2):181-6. doi:10.1177/0003319720949804.
7. Huang H, Yu X, Li L, et al. Atherogenic index of plasma is related to coronary atherosclerotic disease in elderly individuals: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):68. doi:10.1186/s12944-021-01496-8.
8. Won KB, Han D, Lee JH, et al. Atherogenic index of plasma and coronary artery calcification progression beyond traditional risk factors according to baseline coronary artery calcium score. *Sci Rep*. 2020;10(1):21324. doi:10.1038/s41598-020-78350-x.
9. Edwards MK, Blaha MJ, Loprini PD. Atherogenic Index of Plasma and Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predict Mortality Risk Better Than Individual Cholesterol Risk Factors, Among an Older Adult Population. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):680-1. doi:10.1016/j.mayocp.2016.12.018.
10. Garg R, Knox N, Prasad S, et al. The Atherogenic Index of Plasma is Independently Associated with Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(12):105351. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105351.
11. Zhu XW, Deng FY, Lei SF. Meta-analysis of Atherogenic Index of Plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(1):60-7. doi:10.1016/j.pcd.2014.03.007.
12. Huang F, Wang L, Zhang Q, et al. Elevated atherogenic index and higher triglyceride increase risk of kidney function decline: a 7-year cohort study in Chinese adults. *Ren Fail*. 2021;43(1):32-9. doi:10.1080/0886022X.2020.1853569.
13. Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34. EDN: STUSXL.
14. Grinshtein Yul, Petrova MM, Shabalin VV, et al. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2016;22(6):551-9. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Шабалин В.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):551-9. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-551-559.
15. Cook DG, Shaper AG, MacFarlane PW. Using the WHO (Rose) angina questionnaire in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1989;18(3):607-13. doi:10.1093/ije/18.3.607.
16. Prineas RJ, Crow RS, Zhang ZM. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings. Springer Science & Business Media, 2009. 327 p.
17. Dobiasova M. AIP — atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitř Lec*. 2006;52(1):64-71.
18. Quispe R, Manalac RJ, Faridi KF, et al. Relationship of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio to the remainder of the lipid profile: The Very Large Database of Lipids-4 (VLDL-4) study. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):243-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.057.
19. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042. doi:10.1155/2017/1273042.
20. Santos HO, Earnest CP, Tinsley GM, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):503-9. doi:10.1016/j.pcad.2020.04.009.
21. Balling M, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Copenhagen General Population Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2873-5. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.072.
22. Ikezaki H, Lim E, Cupples LA, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is the Most Atherogenic Lipoprotein Parameter in the Prospective Framingham Offspring Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019140. doi:10.1161/JAHA.120.019140.
23. Liou L, Kaptoge S. Association of small, dense LDL-cholesterol concentration and lipoprotein particle characteristics with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241993. doi:10.1371/journal.pone.0241993.
24. Qi Y, Liu J, Wang W, et al. High sdLDL Cholesterol can be Used to Reclassify Individuals with Low Cardiovascular Risk for Early Intervention: Findings from the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(7):695-710. doi:10.5551/jat.49841.
25. Kanonidou C. Small dense low-density lipoprotein: Analytical review. *Clin Chim Acta*. 2021;520:172-8. doi:10.1016/j.cca.2021.06.012.
26. Watts GF, Chan DC. Atherogenic Dyslipoproteinemia and Management of ASCVD: Will New Indices Untie the Gordian Knot? *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2136-9. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.032.
27. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.