

Association Between Lipoprotein(a) and Risk Factors of Atherosclerosis in Russian Population (Data of Observational ESSE-RF study)

Svetlana A. Shalnova^{1*}, Marat V. Ezhov², Victoria A. Metelskaya¹, Svetlana E. Evstifeeva¹, Vladimir I. Tarasov¹, Galina A. Muromtseva¹, Yulia A. Balanova¹, Asiya E. Imaeva¹, Anna V. Kapustina¹, Aleksandra A. Shabunova³, Olga A. Belova⁴, Irina A. Trubacheva⁵, Alexey Y. Efanov⁶, Zamira T. Astakhova⁷, Natalya V. Kulakova⁸, Sergey A. Boytsov², Oxana M. Drapkina¹ on behalf of ESSE-RF researchers

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

³ Institute of Socio-Economic Development of Territories, Russian Academy of Sciences Gorkogo ul. 56a, Vologda, 160014 Russia

⁴ Cardiology Clinic. Fridriha Engelsa pr. 22, Ivanovo, 153012 Russia

⁵ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012 Russia

⁶ Tyumen State Medical University. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

⁷ North Ossetia State Medical Academy. Pushkinskaya ul. 40, Vladikavkaz, 362019 Russia

⁸ Pacific State Medical University. Ostryakova pr. 2, Vladivostok, 690002 Russia

Experimental and clinical data indicate a significant contribution of lipoprotein(a) (Lp[a]) to the atherogenesis. However, the pathophysiological mechanisms of this relationship are not fully understood.

Aim. To investigate the distribution of Lp(a) in the population of the regions participating in the Study "Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Regions of the Russian Federation" (ESSE-RF) and to evaluate its associations with cardiovascular risk factors.

Material and methods. Representative samples of the male and female population of 7 regions of the Russian Federation, aged from 25 to 64 years, enrolled in the multi-center cross-sectional epidemiological study were analyzed. A total of 10332 people were examined, of whom 3732 were men (36.0%) and 6600 were women (64.0%), the average age was equal in both sexes.

Results. The mean value of Lp(a) reached 22.4 mg/dl (standard deviation 21.3 mg/dl) and significantly differed from the median (11.1 mg/dl; interquartile range from 3.9 to 20.2 mg/dl), forming the right-skewed distribution in both male and female population. Lp(a) levels were statistically significantly correlated with the level of low-density lipoproteins cholesterol (LDL-C), apoB/apoAI and total cholesterol. Notably, the odds ratios were growing by quintiles, and increased along with increasing lipid values ($p < 0.0001$). Lp(a) levels were also positively associated with high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and negatively correlated with blood concentration of glucose and triglycerides (TG). There were no associations with body mass index, waist circumference and smoking status.

Conclusion. According to the ESSE-RF data, there are significant positive associations of Lp(a) with the LDL-C level, the apoB/apoAI ratio, total cholesterol, and hs-CRP. Negative associations are established with glucose and TG levels. The future studies should be planned with the notion of the Lp(a)'s right-skewed distribution type.

Keywords: coronary heart disease, risk factors, lipoprotein(a), odds ratio, association.

For citation: Shalnova S.A., Ezhov M.V., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Tarasov V.I., Muromtseva G.A., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Shabunova A.A., Belova O.A., Trubacheva I.A., Efanov A.Y., Astakhova Z.T., Kulakova N.V., Boytsov S.A., Drapkina O.M. on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Association Between Lipoprotein(a) and Risk Factors of Atherosclerosis in Russian Population (Data of Observational ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):612-621. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621

Ассоциации липопропротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ)

Светлана Анатольевна Шальнова^{1*}, Марат Владиславович Ежов², Виктория Алексеевна Метельская¹, Светлана Евгеньевна Евстифеева¹, Владимир Ильич Тарасов¹, Галина Аркадьевна Муромцева¹, Юлия Андреевна Баланова¹, Асия Эмверовна Имаева¹, Анна Владимировна Капустина¹, Александра Анатольевна Шабунова³, Ольга Анатольевна Белова⁴, Ирина Анатольевна Трубачева⁵, Алексей Юрьевич Ефанов⁶, Замира Татарбековна Астахова⁷, Наталья Валентиновна Кулакова⁸, Сергей Анатольевич Бойцов², Оксана Михайловна Драпкина¹ от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины. Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии. Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

³ Институт социально-экономического развития территорий Российской академии наук. Россия, 160014, Вологда, ул. Горького, 56-а

⁴ Кардиологический диспансер. Россия, 153012, Иваново, пр. Фридриха Энгельса, 22

⁵ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

⁶ Тюменский государственный медицинский университет. Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существенном вкладе в атерогенез липопротеида(а) (Лп[а]), однако патофизиологические механизмы этой связи до конца не ясны.

Цель. Изучить распределение Лп(а) в популяции жителей регионов участников эпидемиологического исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации – ЭССЕ-РФ) и его ассоциаций с сердечно-сосудистыми факторами риска.

Материал и методы. Проанализированы представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет из 7 регионов РФ, включенных в многоцентровое эпидемиологическое исследование. Было обследовано 10332 человек, из них – 3732 мужчин (36,0%) и 6600 женщин (64%), средний возраст которых не различался.

Результаты. Выявлено, что среднее значение Лп(а) составило 22,4 мг/дл (стандартное отклонение 21,3 мг/дл) и существенно отличалось от медианы (11,1 мг/дл; межквартильный диапазон от 3,9 до 20,2 мг/дл), а его распределение в популяции смещено вправо как у мужчин, так и у женщин. Уровни Лп(а) статистически значимо ассоциировались с уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ароВ/ароА I и общего холестерина (ОХС), причем, отношения шансов увеличивались поквинтильно и возрастали по мере увеличения липидных показателей ($p < 0,0001$). Отмечены положительные ассоциации с высокочувствительным С-реактивным белком (вЧСРБ) и отрицательные – с концентрацией в крови глюкозы и триглицеридов (ТГ). Ассоциаций с индексом массы тела, окружностью талии и статусом курения не выявлено.

Заключение. По данным исследования ЭССЕ-РФ отмечаются значимые положительные ассоциации Лп(а) с уровнем ХС ЛНП, величиной отношения ароВ/ароА I, ОХС и вЧСРБ, отрицательные – с уровнями глюкозы и ТГ. Распределение в популяции смещено вправо, что надо учитывать при планировании и интерпретации научных исследований.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска, липопротеид(а), отношение шансов, ассоциации.

Для цитирования: Шальнова С.А., Ежов М.В., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Муромцева Г.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Шабунова А.А., Белова О.А., Трубачева И.А., Ефанов А.Ю., Астахова З.Т., Кулакова Н.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ассоциации липопротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):612-621. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): svetlanashalnova@yandex.ru

Received / Поступила: 22.08.2019

Accepted / Принята в печать: 11.09.2019

The disorders caused by atherosclerosis continue to dominate mortality from circulatory system diseases in developed countries in the XXI century. The large-scale studies have identified the key risk factors (RF), primary and secondary prevention measures to reduce cardiovascular diseases (CVD) morbidity and mortality. However, in some cases, the prevention remains insufficient or ineffective, forcing the researchers to look for new markers, which allow for early detection of atherosclerosis. Among the most promising ones are the markers of chronic inflammation (high-sensitivity C-reactive protein [hs-CRP]), markers of myocardial injury (troponin T or troponin I), natriuretic peptide, increased fibrinogen, lipoprotein(a) (Lp[a]), apolipoprotein B (apoB) and others.

Lp(a) is a lipoprotein particle, similar to a particle of low density lipoproteins (LDL), in which the apoB is covalently attached to apolipoprotein(a) (apo[a]). A specific feature of apo(a) is its structural homology with the fibrinolytic proenzyme plasminogen. As a result, Lp(a) has both proatherogenic and prothrombotic effect [1,2]. This seems to be the reason for the significant contribution of Lp(a) to atherogenesis, as evidenced by the experimental and clinical data, although there are no clear understanding of the pathophysio-

Заболевания, связанные с атеросклерозом, и в XXI веке сохраняют ведущую позицию в смертности от болезней системы кровообращения в развитых странах. Проведенные крупномасштабные исследования выявили основные факторы риска (ФР) и определили меры первичной и вторичной профилактики, направленные на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности населения. Однако в ряде случаев профилактика остается мало- или неэффективной, что заставляет исследователей искать новые маркеры, позволяющие проводить раннюю диагностику атеросклероза. Среди наиболее перспективных можно назвать маркеры хронической воспалительной реакции (высокочувствительный С-реактивный белок; вЧСРБ), маркеры повреждения миокарда (тропонины Т или I), натрийуретический пептид, повышенный уровень фибриногена, липопротеид(а) (Лп[а]), апобелок В (ароВ) и др.

Лп(а) представляет собой липопротеидную частицу, подобную частице липопротеидов низкой плотности (ЛНП), в которой белок ароВ ковалентно присоединен к аполипопротеину(а) (апо [а]). Особенностью апо(а) является его структурная гомология с фибринолитическим проэнзимом плазминогеном. Таким образом, Лп(а) обладает и проатерогенным, и протромботическим действием [1,2]. Этим, по-видимому, и обусловлен

logical mechanisms of Lp(a)'s association with atherosclerosis. However, there is a sufficient number of studies to consider Lp(a) as an independent RF of CVD. Almost 20 years ago, a meta-analysis of 27 prospective studies showed a correlation of Lp(a) levels above 25-30 mg/dl with a 1.4-1.7 times increased risk of myocardial infarction (MI) and death due to coronary artery disease (CAD), regardless of the level of total cholesterol (TC) both in relatively healthy individuals and in patients with known atherosclerotic lesion [3]. In a later meta-analysis of 11 studies including 18979 patients with CAD there was revealed the relationship of Lp(a) with the risk of cardiovascular complications in the upper quantile of Lp(a) distribution, but with a significant heterogeneity between the studies ($p=0.001$). When stratified by LDL cholesterol (LDL-C) level, the relationship between Lp(a) and the outcomes was statistically significant only in those studies where the average LDL-C level exceeded 130 mg/dl ($p<0.001$), while in the studies where LDL-C level was lower than 130 mg/dl this correlation did not reach statistical significance [4]. P. Willeit et al. showed that the measurement of Lp(a), especially in patients with intermediate risk (according to the Framingham Risk Score), improved the predictive ability of CVD risk assessment [5].

Although most researchers agree that the elevated Lp(a) level is an independent CVD RF [2,6,7], the relationships of Lp(a) with LDL-C and other lipid parameters, as well as classical RFs of atherosclerosis, remain unclarified and need to be examined or confirmed in future large-scale epidemiological studies. In Russia, the Lp(a) has not been studied in nationwide projects. Some clinical studies are known, which demonstrate both the unfavorable role of Lp(a) in the prognosis of patients with CAD, and the associations of Lp(a) levels with RF in patients without clinical manifestations of atherosclerosis [8-10]

The aim of this paper is to evaluate the distribution of Lp(a) in the Russian population and its associations with CVD RF, on the basis of the ESSE-RF study.

Material and methods

The subjects of the multi-center cross-sectional epidemiological ESSE-RF study (Study on Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation) were the representative samples of the male and female population, aged from 25 to 64 years, of 7 regions of the Russian Federation (Ivanovo, Vologda, Tyumen regions, Primorsky Krai, Republic of North Ossetia-Alania, Tomsk), with detected level of Lp(a) in the blood serum. The analysis included 3732 men and 6600 women, in total 10332 persons. Lp(a) distribution curves were created. In the representative samples the

существенный вклад Лп(а) в атерогенез, о чем свидетельствуют экспериментальные и клинические данные, хотя патофизиологические механизмы связи Лп(а) с атеросклерозом остаются до конца невыясненными. Вместе с тем имеется достаточное число исследований, позволяющих считать Лп(а) самостоятельным и независимым ФР ССЗ. Так, почти 20 лет назад мета-анализ 27 проспективных исследований продемонстрировал связь уровня Лп(а) свыше 25-30 мг/дл с увеличением риска нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смерти вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,4-1,7 раза, независимо от уровня общего холестерина (ОХС), как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с известным атеросклеротическим поражением [3]. В более позднем мета-анализе 11 исследований у 18979 больных ИБС выявили связь Лп(а) с риском развития сердечно-сосудистых осложнений в верхнем квантиле распределения Лп(а), но со значительной гетерогенностью между исследованиями ($p=0,001$). При стратификации по уровню холестерина (ХС) ЛНП связь между Лп(а) и исходами была статистически значимой только в тех исследованиях, где средний уровень ХС ЛНП превышал 130 мг/дл ($p<0,001$), тогда как для исследований с ХС ЛНП менее 130 мг/дл эта зависимость не достигала статистической значимости [4]. P. Willeit и соавт. показали, что измерение Лп(а), особенно у лиц категории умеренного риска (по Фремингемской шкале), улучшает предсказательную способность оценки риска ССЗ [5].

И хотя большинство исследователей согласны, что повышенный уровень Лп(а) является независимым ФР ССЗ [2,6,7], взаимоотношения Лп(а) с ХС ЛНП и другими липидными параметрами, а также с классическими ФР атеросклероза во многом остаются невыясненными и требуют изучения или подтверждения в крупных эпидемиологических исследованиях. В нашей стране Лп(а) в популяционных проектах не изучался, хотя известны результаты некоторых клинических исследований, которые свидетельствуют как о неблагоприятной роли Лп(а) в прогнозе больных ИБС, так и демонстрируют ассоциации уровней ЛП(а) и ФР у пациентов без клинических проявлений атеросклероза [8-10]

Цель настоящей работы – изучение распределения Лп(а) в российской популяции и его ассоциаций с ФР ССЗ по данным исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы

Объектом многоцентрового эпидемиологического исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации – ЭССЕ-РФ) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25-64 лет из 6 регионов РФ (Ивановская, Вологодская, Тюменская области, Приморский край, Республика Северная Осетия [Алания], город Томск), в ко-

Lp(a) associations were examined according to participants' gender, age, level of education (under secondary education, secondary and higher education), urban or rural settlement type, smoking status.

The study received the approval of the Ethics Committees of National Medical Research Center for Preventive Medicine, National Medical Research Center of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre and the local Ethics Committees of the study sites. All participants have signed an informed consent. The overall response rate to the survey was about 80%. The detailed ESSE-RF study protocol was published [11].

The questionnaire for the participants was based on the adapted international methodologies and comprised the information on their socio-demographic characteristics, behavioral habits, medical history, economic living conditions, etc.

The standard instrumental methods of examination were used for measurement of blood pressure (BP), height, weight, waist circumference (WC). The body mass index (BMI) was calculated according to the formula: $BMI = \text{weight (kg)} / (\text{height [m]})^2$. Obesity was registered in persons with the $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, the abdominal obesity – with the waist circumference $\geq 102 \text{ cm}$ in men and $\geq 88 \text{ cm}$ in women. BP was measured on the right hand in sitting position with the automatic tonometer OMRON M3 Expert (Japan).

In all sites the blood samples were taken from the ulnar veins of the patients on an empty stomach, after 12 hours of fasting. The blood serum was obtained by low-speed centrifugation at 900 g for 20 minutes at a temperature of +4°C. The samples of biological material were frozen and stored at temperatures not exceeding -20°C until they were sent to the federal medical centre for analysis. Biomaterials were transported by specialized services. The lipid panel analysis, including the levels of total cholesterol, triglycerides (TG), LDL-C and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), Lp(a), apoB/apoA1, was performed by Abbott Architect c8000 autoanalyzer with "Abbott Diagnostic" diagnostic kits (USA). Standardization and quality control of the analysis was carried out in accordance with the requirements of the Federal System of the External Evaluation of the Quality of Clinical Laboratory Analysis (FSVOK; <http://www.fsvok.ru>).

Statistical data analysis was performed using the Statistical Analysis System (SAS), version 6.12. The mean values, standard deviation ($M \pm \delta$), quintiles and ranking were calculated. Analytical statistics were used – the method of logistic regression, including the multivariable logistic regression analysis adjusted to gender, age, place of residence, region, education level. The statistically significant p value was determined as $p < 0.05$.

тотых выполнено определение уровня Лп(а) в сыворотке крови. В анализ включили 10332 человек (3732 мужчин и 6600 женщин). В изучаемой выборке были построены кривые распределения Лп(а), ассоциации Лп(а) изучались в зависимости от пола, возраста, уровня образования, который оценивали по категориям: ниже среднего, среднее и выше среднего; в зависимости от места проживания – город или сельская местность, статуса курения.

Исследование было одобрено Этическими комитетами НМИЦ ПМ, НМИЦ кардиологии, ФМИЦ им. В.А. Алмазова и центров-соисполнителей. Все обследованные подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил около 80%. Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ описан ранее [11].

Опрос проводился по анкете, разработанной на основе адаптированных международных методик и содержащей информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных, экономических условиях жизни и т.д.

Инструментальные исследования (артериальное давление [АД], рост, вес, окружность талии [ОТ]) проводились по стандартным методикам. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / (\text{рост [м]})^2$. За ожирение принимали значения $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, за абдоминальное ожирение – окружность талии $\geq 102 \text{ см}$ для мужчин и $\geq 88 \text{ см}$ для женщин. АД измеряли на правой руке сидя с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония).

Во всех центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натошак после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900g в течение 20 мин при температуре +4°C. Образцы биологического материала замораживали и хранили при температуре не выше -20°C до момента отправки в Федеральный центр, курирующий регион, для проведения анализов. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. Показатели липидного спектра, включая уровни ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛНП и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), Лп(а), apoB/apoA1 определяли на автоанализаторе Abbott Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы «Abbott Diagnostic» (США). Стандартизацию и контроль качества анализа проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК; <http://www.fsvok.ru>).

Статистический анализ данных был выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации – SAS (Statistical Analysis System, версия 6.12). Проводился расчет средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \delta$), квинтилей и ранговых статистик. Использовались методы аналитической статистики:

Results

Among the 10332 people included in the study, men accounted for 36% and mainly they were the urban residents (79%). The average age of men and women (43.59 ± 0.02 and 43.62 ± 0.01 years, respectively) was not statistically different. Tab. 1 presents the main characteristics of the Lp(a) distribution in the Russian population, both in male and female. The distribution of Lp(a) in the total cohort was right-skewed, with the median 11.1 mg/dl (interquartile range [IQR] from 3.9 to 20.2 mg/dl) and the mean value of Lp(a) 22.4 mg/dl (standard deviation 21.3 mg/dl). There was no statistically significant gender difference in the distributions, but the slight predominance of Lp(a) in women was registered.

Primorsky Krai and Tomsk showed the lowest mean level of Lp(a) – 20.4 mg/dl. The highest Lp(a) mean values were in Tyumen and Ossetia – 25.8 mg/dl and

метод логистической регрессии, в том числе, множественной, которые включали коррекцию на пол, возраст, место жительства, регион, образование. Уровень статистической значимости определялся при $p < 0,05$.

Результаты

Из 10332 включенных в исследование мужчины составили 36%, в основном, это были городские жители (79%). Средний возраст мужчин и женщин ($43,59 \pm 0,02$ и $43,62 \pm 0,01$ лет, соответственно) статистически не различался. В табл. 1 представлены основные характеристики распределения Лп(а) в популяции российских мужчин и женщин. Распределение Лп(а) в общей когорте было скошено вправо, при значении медианы 11,1 мг/дл (межквартильный диапазон, IQR от 3,9 до 20,2 мг/дл), тогда как средний уровень составил 22,4 мг/дл (стандартное отклонение [SD] 21,3 мг/дл). Существенных гендерных различий между распределе-

Table 1. Lp(a) characteristics in the population of the ESSE-RF study regions

Таблица 1. Характеристика Лп(а) в популяции регионов ЭССЕ-РФ

Region / Регион	n	M	SD	Me	Percentiles / Процентили						
					P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Men, mg/dl / Мужчины, мг/дл											
Vladivostok / Владивосток	855	19.67	24.62	10.8	1.5	2.0	4.1	10.8	19.4	59.5	90.0
Vologda / Вологда	753	20.86	25.86	10.3	1.4	2.0	3.8	10.3	22.5	69.5	89.8
Ivanovo / Иваново	677	20.63	25.78	8.9	1.7	2.3	4.3	8.9	23.7	69.1	87.4
Tomsk / Томск	639	20.69	29.37	7.6	1.4	1.9	3.4	7.6	22.1	64.5	88.5
Tyumen / Тюмень	433	22.48	25.6	11.2	2.5	3.0	5.5	11.2	27.7	69.5	87.3
Vladikavkaz / Владикавказ	375	22.34	24.31	12.1	2.3	3.2	5.6	12.1	28.4	63.0	91.0
TOTAL: / ВСЕГО:	3732	20.85	26.03	9.8	1.6	2.2	4.2	9.8	22.95	66.1	90.0
Women, mg/dl / Женщины, мг/дл											
Vladivostok / Владивосток	1226	20.87	24.32	14.35	1.8	2.6	4.9	14.35	22.1	60.6	90
Vologda / Вологда	851	21.34	25.11	12.6	1.6	2.2	4.1	12.6	24.7	61.9	90
Ivanovo / Иваново	1178	22.57	26.69	10	2.2	2.9	4.9	10	27.9	73.9	90
Tomsk / Томск	914	20.18	30.23	8	1.8	2.2	3.9	8	18.8	64.3	89.2
Tyumen / Тюмень	1033	27.13	28.14	14.2	2.7	3.5	6.5	14.2	36.5	81.3	90
Vladikavkaz / Владикавказ	1398	26.07	27.25	13.5	2.6	3.6	7.2	13.5	33.6	81.9	90
TOTAL: / ВСЕГО:	6600	23.22	27.07	11.7	2	2.8	5.1	11.7	28.1	72.95	90
Both sexes, mg/dl / Оба пола, мг/дл											
Vladivostok / Владивосток	2081	20.38	24.44	12.9	1.6	2.3	4.5	12.9	21.3	60.2	90
Vologda / Вологда	1604	21.12	25.46	11.45	1.4	2.2	4	11.45	23.6	66.3	90
Ivanovo / Иваново	1855	21.86	26.37	9.5	2	2.6	4.7	9.5	27	71.2	90
Tomsk / Томск	1553	20.39	29.87	7.9	1.6	2.1	3.7	7.9	20.3	64.3	89.2
Tyumen / Тюмень	1466	25.76	27.49	13.1	2.6	3.4	6.1	13.1	34.1	78.2	90
Vladikavkaz / Владикавказ	1773	25.28	26.69	13.3	2.5	3.5	6.8	13.3	32.4	76.1	90
TOTAL: / ВСЕГО:	10332	22.37	26.72	11.1	1.9	2.5	4.8	11.1	26.8	70.6	90
Lp(a) – lipoprotein(a) Лп(а) – липопротеид(а)											

25.3 mg/dl, respectively. It should be noted, however, that the high level of Lp(a) in these regions is largely due to its higher values in the female cohort. At the same time, the median ranged from 7.8 mg/dl in Tomsk to 13.3 mg/dl in Ossetia; in men it was the lowest in Tomsk and the highest in Ossetia; in women the lowest median was registered in Tomsk and the highest in Primorsky Krai.

Associations with the RF were studied in the Lp(a) distribution quintiles. A gradual increase of the lipid levels (total cholesterol, LDL-C, apoB/apoAI) in the Lp(a) quintiles was observed both in men and women. There were no statistically significant correlations between hemodynamic parameters (systolic BP [SBP], diastolic BP [DBP], heart rate), metabolic parameters (BMI, WC, glucose), and nonspecific inflammation (hs-CRP) (Tab. 2).

In order to identify the influence of the confounding factors, the correction was done depending on gender, age, education, place of residence and region, as well as marital status. Tab. 3 presents the analysis of these associations. Lp(a) levels had significant positive correlation with the LDL-C, apoB/apoAI and total cholesterol, notable is the gradient growth of the odds ratios. The positive associ-

ниями не выявлено, отмечается незначительное преобладание показателей ЛП(а) у женщин.

В Приморье и Томске выявлены самые низкие средние уровни Лп(а) – 20,4 мг/дл, а в Тюмени в Осетии – самые высокие, 25,8 мг/дл и 25,3 мг/дл, соответственно. Следует заметить, что высокий уровень Лп(а) в этих регионах в большей степени обусловлен его более высокими значениями в женской когорте, в то же время медиана колебалась от 7,8 мг/дл в Томске до 13,3 мг/дл в Осетии, в том числе у мужчин – наименьшая в Томске, наибольшая – в Осетии, а у женщин – в Томске и Приморье, соответственно.

Ассоциации с другими факторами риска изучались в квинтилях распределения Лп(а). Отмечено последовательное увеличение уровней липидных показателей (ОХС, ХС ЛНП, apoB/apoAI) в квинтилях Лп(а) и у мужчин, и у женщин. Статистически значимой зависимости между показателями гемодинамики (систолическое АД [САД], диастолическое АД [ДАД], частоте сердечных сокращений [ЧСС]), метаболическими параметрами (ИМТ, ОТ, глюкоза) и неспецифическим воспалением (вчСРБ) выявлено не было (табл. 2).

С целью выявления влияния вмешивающихся факторов или конфаундеров, была проведена коррекция по полу, возрасту, образованию, месту жительства и ре-

Table 2. The mean values of risk factors in Lp(a) quintiles

Таблица 2. Средние характеристики факторов риска в квинтилях Лп(а)

	Q1<4 (0)	4≤Q2<8 (1)	8≤Q3<15 (2)	15≤Q4<35 (3)	Q5≥35 (4)
Total cholesterol, mmol/l / ОХС, ммоль/л	5.28±1.2	5.37±1.13	5.53±1.15	5.67±1.2	5.8±1.2
LDL-C, mmol/l / ХС ЛНП, ммоль/л	3.21±1	3.33±0.99	3.51±1.01	3.67±1.07	3.78±1.06
HDL-C, mmol/l / ХС ЛВП, ммоль/л	1.39±0.35	1.41±1.34	1.42±0.33	1.41±0.33	1.42±0.32
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.53±1.4	1.44±1.02	1.42±0.94	1.44±0.89	1.46±0.88
apoAI, g/l / apoAI, г/л	1.22±0.67	1.31±0.6	1.31±0.59	1.27±0.67	1.29±0.62
apoB, g/l / apoB, г/л	0.69±0.4	0.77±0.37	0.79±0.38	0.77±0.42	0.83±0.42
hs-CRP, mg/l / вчСРБ, мг/л	2.09±4.74	2.52±5.57	2.59±4.72	3.04±5.73	2.8±5.64
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	133.8±19.86	133.68±8.97	134.86±0.08	135.29±0.46	134.95±9.66
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	82.19±11.64	82.26±10.92	82.46±11.19	82.34±11.32	82.43±10.97
Heart rate, bpm / ЧСС, уд/мин	73.66±10.99	73.4±10.64	73.85±10.99	74.01±10.69	73.25±10.54
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	2.76±0.59	2.84±0.6	2.84±0.58	2.87±0.59	2.85±0.59
WC, cm / ОТ, см	87.59±15.06	88.21±14.99	88.39±14.94	89.1±114.83	87.85±13.76
Glucose, mmol/l / Глюкоза, ммоль/л	2.09±4.74	2.52±5.57	2.59±4.72	3.04±5.73	2.8±5.64
The data is represented as M±SD					
Q1 – reference quintile: odds ratio = 1					
TC – total cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides, apoAI – apolipoprotein AI, apoB – apolipoprotein B, hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein, BMI – body mass index, WC – waist circumference, BP – blood pressure, HR – heart rate, Lp(a) – lipoprotein(a)					
Данные представлены в виде M±SD					
Q1 – референсный квинтиль: отношение шансов=1					
ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, apoAI – апобелок AI, apoB – апобелок B, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений					

Table 3. Analysis of associations of risk factors in quintiles of Lp(a) adjusted for gender, age, and region (ESSE-RF data)

Таблица 3. Анализ ассоциаций факторов риска в квинтилях Лп(а) с поправкой на пол, возраст и регион (данные ЭССЕ-РФ)

Indicators / Показатели	Q2	Q3	Q4	Q5
	OR (95%CI), p / ОШ (95%ДИ), p			
Total cholesterol, mmol/l / ОХС, ммоль/л	1.08(0.95-1.23), 0.25	1.31(1.14-1.45), 0.0001	1.60(1.40-1.84), 0.0001	1.95(1.67-2.21), 0.0001
LDL-C, mmol/l / ХС-ЛНП, ммоль/л	1.25(1.10-1.43), 0.0008	1.60(1.40-1.83), 0.0001	1.90(1.66-2.18), 0.0001	2.41(2.06-2.73), 0.0001
HDL-C, mmol/l / ХС-ЛВП, ммоль/л	0.82(0.70-0.96), 0.0148	0.81(0.69-0.95), 0.0083	0.778(0.66-0.91), 0.0018	0.72(0.61-0.84), 0.0001
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	0.88(0.76-1.01), 0.0776	0.78(0.68-0.90), 0.0007	0.78(0.67-0.90), 0.0006	0.80(0.69-0.92), 0.0023
apoB/apoA1 / apoB/apoA1	0.99(0.79-1.25), 0.9644	1.11(0.88-1.38), 0.3954	1.33(1.10-1.67), 0.0123	1.56(1.26-1.93), 0.0001
hs-CRP, mg/l / вчСРБ, мг/л	1.13(0.96-1.33), 0.1297	1.15(0.98-1.35), 0.0889	1.29(1.11-1.50), 0.0015	1.20(1.03-1.41), 0.0211
Smoking, % / Курение, %	0.94(0.80-1.10), 0.4466	0.92(0.78-1.08), 0.3258	0.93(0.81-1.11), 0.5156	0.86(0.73-1.01), 0.0678
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	1.12(0.98-1.29), 0.1013	0.97(0.84-1.11), 0.6381	1.05(0.92-1.21), 0.4623	0.88(0.77-1.17), 0.0859
WC, cm / ОТ, см	1.00(0.87-1.15), 0.9633	0.94(0.82-1.08), 0.3909	1.04(0.91-1.20), 0.5449	0.86(0.75-0.99), 0.0365
BP 140/90, mm Hg / АД 140/90, мм рт. ст	0.86(0.75-0.99), 0.0333	0.91(0.79-1.05), 0.2008	0.86(0.75-0.99), 0.0372	0.83(0.72-0.95), 0.0075
HR, bpm / ЧСС, уд/мин	0.85(0.73-0.99), 0.0363	0.93(0.80-1.08), 0.3677	0.82(0.71-0.95), 0.0098	0.82(0.71-0.96), 0.0125
Glucose, mmol/l / Глюкоза, ммоль/л	0.98(0.64-1.14), 0.8027	0.83(0.71-0.97), 0.0192	0.75(0.64-0.88), 0.0004	0.84(0.72-0.98), 0.0305

Q1 – reference quintile: Odds ratio = 1
 TC – total cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides, apoA1 – apolipoprotein A1, apoB – apolipoprotein B, hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein, BMI – body mass index, WC – waist circumference, BP – blood pressure, HR – heart rate, OR – odds ratio, CI – confidence interval, Lp(a) – lipoprotein(a)
 Q1 – референсный квинтиль: ОШ=1
 ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, apoA1 – апобелок А1, apoB – апобелок В, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

ations with hs-CRP were revealed in the 4th and 5th quintiles. BMI, WC, and smoking status were not significantly associated with Lp(a). Negative associations were found between Lp(a) and HDL-C, glucose and TG. Weak negative associations were identified with increased BP and heart rate.

Discussion

The present study revealed the strongly right-skewed distribution of Lp(a) level in the Russian population included in the ESSE-RF project. The median was about two times lower than the mean value of Lp(a) (11.1 [IQR 4.8-26.8] mg/dl and 22.4±26.2 mg/dl, respectively). The only gender specific association was the gradient growth of distribution in women. It should be noted that this form of distribution is not unique. The majority of researchers reported the same phenomenon. In particular, the results of BiomareCare meta-analysis comprising the data from the European studies (7 cohorts from 5 countries) indicated that the median of Lp(a) was 8.7 [IQR 3.9-19.1] mg/dl, while the mean level was 15.8±18 mg/dl (SD). Moreover, the researchers found an increase of the median of Lp(a) from north to south from 4.6 to 10.9 mg/dl. Thus, both the median and the mean of Lp(a)

гипону, а также семейному положению. В табл. 3 представлен анализ этих ассоциаций. Лп(а) был статистически значимо положительно связан с ХС ЛНП, apoB/apoA1 и ОХС, причем отношение шансов увеличивалось градиентно. В 4 и 5 квинтилях выявлены положительные ассоциации с вчСРБ. Значимых ассоциаций Лп(а) с ИМТ, ОТ и статусом курения обнаружено не было. Отрицательные ассоциации были продемонстрированы между Лп(а) и ХС ЛВП, глюкозой и ТГ. Слабо выраженные отрицательные ассоциации были выявлены с повышенным АД и ЧСС.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что распределение Лп(а) в российской популяции, включенной в ЭССЕ-РФ, сильно скошено вправо таким образом, что медиана распределения почти в два раза меньше, чем средняя (11,1; IQR 4,8-26,8 мг/дл и 22,4±26,2 мг/дл, соответственно). Гендерных отличий, кроме равномерного увеличения показателей распределения у женщин, обнаружено не было. Следует отметить, что подобное распределение не является уникальным, большинство исследователей об этом сообщали. В частности, результаты мета-анализа BiomareCare указали, что медиана Лп(а) в Европейских исследованиях (7 когорт из 5 стран)

in the Russian population in general is higher than in Europe [12].

In our study, Lp(a) positively correlated to the lipoproteins values (total cholesterol, LDL-C and apoB/apoA1). Positive associations of Lp(a) with total cholesterol, LDL-C, as well as with apoB/apoA1, have been noted by other researchers [12]. The level of Lp(a) associated negatively with HDL-C, and positively with hs-CRP level.

Negative associations were detected with glucose and TG levels. No significant associations of Lp(a) with smoking status, BMI, and WC were found. The similar data was obtained by another Russian clinical study, including patients with CAD. No associations of Lp(a) with age, family history of CAD, arterial hypertension, fibrinogen and hs-CRP levels, smoking status and obesity (BMI) were identified, but a relationship of high Lp(a) values with LDL-C was shown [8,9].

The negative relationship between TG and Lp(a), resented in our study, was also detected earlier. The Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society, published in 2010 and devoted to Lp(a) as a risk factor for CVD, testified that most researchers found the positive association of Lp(a) level with total cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), apoB100; and negative one – with TG. Similar to the results of our study, the level of Lp(a) in blood in women was 12% higher than in men (95%CI 8-16%); and in patients with diabetes mellitus (DM) the Lp(a) was 11% lower when compared to individuals without diabetes [13].

However, the studies show a significant heterogeneity of associations between Lp(a) and RF. Thus, the results of the above mentioned BiomarCare consortium study, obtained from 52131 participants from Central, Northern and Western Europe, revealed that total cholesterol and age were positively related to Lp(a) levels; while male gender, DM and BMI – negatively. All associations were rather weak. Hypertension and smoking status did not correlate with Lp(a) levels [12]. In our study, blood glucose concentration, as a surrogate marker for diabetes mellitus, was also negatively associated with Lp(a), but no correlations with smoking status and BMI were found. Another prospective study, EPIC-Norfolk, also revealed no associations between Lp(a) and BMI and smoking, but detected significant positive relation to hs-CRP level, which is completely consistent with our data. At the same time, the EPIC-Norfolk study obtained the weakly positive relationships with SBP, but not with DBP [14], while in our study, a weak negative relationship between elevated BP and Lp(a) was noted.

The limitations of this study include its instantaneous nature.

составила 8,7 [IQR 3,9-19,1] мг/дл, тогда как средний уровень был $15,8 \pm 18$ мг/дл (SD). Более того, исследователи обнаружили увеличение медианы Лп(а) с севера на юг – от 4,6 до 10,9 мг/дл. Таким образом, и медиана, и средний уровень Лп(а) в российской популяции в целом выше, чем в Европе [12].

В представленном нами исследовании была установлена положительная связь Лп(а) с показателями спектра липопротеидов (ОХС, ХС-ЛНП и ароВ/ароА1). Положительные ассоциации Лп(а) с ОХС и ХС ЛНП, а также с ароВ/ароА1 отмечают и другие исследователи [12]. Уровень Лп(а) ассоциировался с ХС ЛВП отрицательно, а с вчСРБ – положительно.

Отрицательные ассоциации были обнаружены с уровнем глюкозы и ТГ. Значимых ассоциаций Лп(а) со статусом курения, величиной ИМТ и ОТ выявлено не было. Схожие данные были продемонстрированы в другом российском клиническом исследовании, включавшем больных ИБС. Ассоциаций Лп(а) с возрастом, семейным анамнезом ИБС, артериальной гипертензией, уровнем фибриногена и вчСРБ, курением и ожирением (ИМТ) выявлено не было, но была показана связь высокого уровня Лп(а) с ХС ЛНП [8,9].

Отрицательная связь между ТГ и Лп(а), полученная в нашем исследовании, также обнаружена не впервые. В Консенсусе Европейского Общества Атеросклероза, выпущенном в 2010 г. и посвященном Лп(а) как фактору риска ССЗ указывается, что в большинстве работ имеется положительная связь уровня Лп(а) с ОХС, ХС-нЛВП, ароВ100 и отрицательная – с ТГ. Так же, как в нашем исследовании у женщин уровень Лп(а) в крови на 12% был выше, чем у мужчин (95%ДИ 8-16%), и у больных с сахарным диабетом (СД) на 11% ниже по сравнению с лицами без СД [13].

Вместе с тем исследования демонстрируют значительную гетерогенность ассоциаций между Лп(а) и ФР. Так, результаты упомянутого выше исследования BiomarCare, полученные у 52131 участника из Центральной, Северной и Западной Европы, показали, что ОХС и возраст связаны положительно с уровнем Лп(а), тогда как мужской пол, наличие сахарного диабета и ИМТ – отрицательно. Все ассоциации были довольно слабыми. Гипертония и статус курения не коррелировали с уровнями Лп(а) [12]. В нашем исследовании концентрация глюкозы как суррогатный маркер сахарного диабета также отрицательно ассоциировалась с Лп(а), но ассоциаций с курением и ИМТ обнаружено не было. Также в проспективном исследовании EPIC-Norfolk не были найдены связи между Лп(а) и ИМТ, и курением, но обнаружены достоверные положительные ассоциации с СРБ, что полностью согласуется с нашими данными. В то же время в исследовании EPIC-Norfolk получены слабо положительные связи с САД, но не с ДАД [14], тогда как в нашем исследовании, напротив, отмечена

Conclusion

The distribution of Lp(a) in the Russian population is right-skewed, which should be taken into account when analyzing the results. The data confirm the statistically significant positive associations between Lp(a) and LDL-C, apoB/apoAI, total cholesterol, hs-CRP; and the negative associations with HDL-C, glucose and TG. The heterogeneity of associations between Lp(a) and risk factors requires further investigation.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the participants of the ESSE-RF study for their work, essential for this study.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

слабая отрицательная связь между повышенным АД и Лп(а).

К ограничениям настоящего исследования следует отнести его одномоментный характер.

Заключение

Распределение Лп(а) в российской популяции скошено вправо, что следует учитывать при анализе результатов. Отмечаются достоверные положительные ассоциации Лп(а) с ХС ЛНП, apoB/apoAI, ОХС и вЧСРБ, и отрицательные ассоциации с ХС ЛВП, глюкозой и ТГ. Гетерогенность ассоциаций между ЛП(а) и ФР требует дальнейших, более глубоких исследований.

Благодарности. Авторы благодарят участников исследования ЭССЕ-РФ за проделанную работу, без которой исследование было бы невозможно.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

1. Tsimikas S., Hall J.L. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:716-21. DOI:10.1016/j.jacc.2012.04.038.
2. Dubé J.B., Boffa M.B., Hegele R.A., Koschinsky M.L. Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23:133-40. DOI:10.1097/MOL.0b013e32835111d8.
3. Danesh J., Collins R., Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 2000;102:1082-5. DOI:10.1161/01.cir.102.10.1082.
4. O'Donoghue M., Morrow D.A., Tsimikas S., et al. Lipoprotein (a) For Risk Assessment in Patients with Established Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):520-7. DOI:10.1016/j.jacc.2013.09.042.
5. Willeit P., Kiechl S., Kronenberg F., et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):851-60. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.061.
6. Nordestgaard B.G., Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016;57(11):1953-75. DOI:10.1194/jlr.R071233.
7. Lim T.S., Yun J.S., Cha S.A., et al. Elevated lipoprotein(a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study. *Korean J Intern Med.* 2016;31:1110-9. DOI:10.3904/kjim.2016.030.
8. Ezhov M.V., Safarova M.S., Matchin Y.G., et al. Association of high levels lipoprotein(a) with coronary artery potency during the first year after percutaneous coronary interventions. *Clinician.* 2011;1:18-24 (In Russ.) [Ежов М.В., Сафарова М.С., Матчин Ю.Г. и др. Связь высокого уровня липопротеида(а) с проходимостью коронарных артерий в течение первого года после чрескожных коронарных вмешательств. *Клиницист.* 2011;1:18-24].
9. Ezhov M.V., Safarova M.S., Afanasieva J.I., et al. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis* 2014; 235 (2): 477-482. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.011.
10. Alexandrovitch O.V., Perova N.V., Deev A.D., et al. Serum lipoprotein(a) level in subjects free of clinical manifestations of atherosclerosis-related diseases: the relationship with lipid and glucose metabolism parameters and arterial stiffness. *Atherosclerosis.* 2019;15(1):5-15 (In Russ.) [Александрович О.В., Перова Н.В., Деев А.Д., и др. Уровень липопротеина(а) в сыворотке крови у лиц без клинических проявлений атеросклероза: взаимосвязь с факторами липидного и углеводного профиля и жесткостью артерий. *Атеросклероз.* 2019;15(1):5-15]. DOI:10.15372/ATER20190101.
11. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. The epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;6:25-34 (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. *Профилактическая Медицина.* 2013;6:25-34].
12. Waldeyer C., Makarova N., Zeller T., et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J.* 2017;38(22):2490-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehx166.
13. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehq386.
14. Ye Zh., Haycock P.C., Gurdasani D., et al. The Association Between Circulating Lipoprotein(a) and Type 2 Diabetes: Is It Causal? Epidemiological evidence. *Diabetes.* 2014;63:332-42. DOI:10.2337/db13-1144.

About the Authors:

Svetlana A. Shalnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Marat V. Ezhov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Atherosclerosis, National Medical Research Center of Cardiology

Victoria A. Metelskaya – PhD (in Biology), Professor, Head of Department of Biochemical Markers of Chronic Non-Communicable Diseases Risk, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Svetlana E. Evstifeeva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Vladimir I. Tarasov – PhD (in Biology), Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Galina A. Muromtseva – PhD (in Biology), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yulia A. Balanova – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Asiya E. Imaeva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Anna V. Kapustina – MD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Aleksandra A. Shabunova – PhD (in Economic), Professor, Director, Institute of Socio-Economic Development of Territories, Russian Academy of Sciences

Olga A. Belova – MD, Head Physician, Cardiology Clinic

Irina A. Trubacheva – MD, PhD, Head of the Department of Population Cardiology with a Group of Scientific and Medical Information, Patent Science and International Relations, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

Alexey Y. Efanov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Preventive and Restorative Medicine, Tyumen State Medical University

Zamira T. Astakhova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, North Ossetia State Medical Academy

Natalya V. Kulakova – MD, PhD, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center of Cardiology

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Ежов Марат Владиславович – д.м.н., в.н.с., отдел проблем атеросклероза, НМИЦ кардиологии

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Евстифеева Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Тарасов Владимир Ильич – к.б.н., н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Муромцева Галина Аркадьевна – к.б.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Баланова Юлия Андреевна – к.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Имаева Асия Эмверовна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Капустина Анна Владимировна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Шабунова Александра Анатольевна – д.э.н., профессор, директор, Институт социально-экономического развития территорий РАН

Белова Ольга Анатольевна – главный врач, кардиологический диспансер

Трубачева Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

Ефанов Алексей Юрьевич – к.м.н., доцент, кафедра профилактической и восстановительной медицины, ТюмГМУ

Астахова Замира Татарбековна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Северо-Осетинская ГМА

Кулакова Наталья Валентиновна – к.м.н., доцент, институт терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, генеральный директор НМИЦ кардиологии

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ПМ