

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О РОЛИ ЛИПОПРОТЕИНА (А) В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

CURRENT DATA ON THE ROLE OF LIPOPROTEIN (A) IN THE DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS

**K. Kallaeva
Iu. Kotova
M. Luschnik
O. Ostroukhova
A. Makeeva
V. Dugusheva
I. Tyurkin**

Summary. This literature review is devoted to the role of lipoprotein (a) in the development of diabetes mellitus. The review draws attention to the relationship between elevated Lp(a) levels and the risk of developing type 2 diabetes, as well as its negative impact on the growth of collateral vessels and the function of endothelial cells. The concentration of Lp(a) in plasma is determined by the hepatic production of apolipoprotein (a) [apo(a)] Lp(a), and its level can be regulated using nucleic acids. Changing behavioral and clinical risk factors may contribute to reducing Lp(a)-mediated risk of cardiovascular disease. The basic principles of clinical practice for reducing Lp(a) levels await the results of clinical trials using RNA-oriented therapies. The review also examines the role of other lipoprotein-associated proteins in the development of diabetes.

Objective: to study current data on the role of lipoprotein (a) in the development of diabetes mellitus and to assess its relationship with other risk factors for cardiovascular diseases.

Methods: statistical, bibliometric, analysis.

Results: lipoprotein(a) [Lp(a)] has an inverse relationship with the risk of type 2 diabetes in the general population (approximately <7 mg/dl). Lp(a) is produced and accumulates in the liver, less is known about its clearance from plasma. No specific receptor has been described for Lp(a) removal, and the exact mechanisms have not been determined. The risk of cardiovascular complications increases as Lp(a) levels increase according to the results in patients without T2DM. Elevated Lp(a) was significantly associated with serious cardiovascular complications, especially among patients with T2DM.

Conclusions: This study confirms the link between Lp(a) levels and cardiovascular complications, especially in diabetic patients, and indicates the potential of new therapies to reduce Lp(a) levels and prevent cardiovascular complications. However, further research is needed to better understand the mechanisms of Lp(a) influence on the development of cardiovascular diseases and the effectiveness of treatment methods.

Keywords: apolipoproteins, cardiovascular complications, lipoprotein(a) [Lp(a)], diabetes, PCSK9.

Каллаева Карина Курбан Магомедовна
Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко,
kallaevakarina@gmail.com

Котова Юлия Александровна
Д-р мед. наук, доц., Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
kld@vrngtmu.ru

Лущик Марина Валерьевна
Канд. биол. наук, доц., Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
m.lushhik@vrngtmu.ru

Остроухова Оксана Николаевна
Канд. мед. наук, доц., Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
onostrouhova@vrngtmu.ru

Makeeva Анна Витальевна
Канд. биол. наук, доц., Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
a.makeeva@vrngtmu.ru

Дугушева Валерия Александровна
Асс., Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко,
kld@vrngtmu.ru

Тюркин Игорь Александрович
Асс., Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко;
Директор, ООО Компания «Новые медицинские
технологии»
kld@vrngtmu.ru

Аннотация. Данный литературный обзор посвящен роли липопротейна (а) в развитии сахарного диабета. В обзоре обращено внимание на связь между повышенным уровнем Lp(a) и риском развития диабета 2 типа, а также на его негативное влияние на рост коллатеральных сосудов и функцию эндотелиальных клеток. Концентрация Lp(a) в плазме определяется печеночным производством аполипопротеина (а) [apo(a)] Lp(a), и его уровень может быть регулирован использованием нуклеиновых кислот. Изменение поведенческих и клинических факторов риска может способствовать снижению Lp(a)-опосредованного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основные принципы клинической практики по снижению уровня Lp(a) ожидают результатов клинических испытаний с использованием методов лечения, ориентированных на РНК. Также в обзоре рассматривается роль других белков, ассоциированных с липопротейном, в развитии диабета.

Цель: изучение современных данных о роли липопротейна (а) в развитии сахарного диабета и оценка его связи с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Методы: статистические, библиометрические, анализ.

Результаты: липопротейн(а) [Lp(a)] имеет обратную связь с риском диабета 2 типа в общей популяции (приблизительно <7 мг/дл). Lp(a) производится и накапливается в печени, меньше известно о его клиренсе из плазмы.



Введение

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. В данном обзоре будет рассмотрена роль липопротеина (а) в развитии диабета и его связь с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Также будет проанализировано влияние поведенческих и клинических факторов на уровень Lp(a) и возможности его снижения. Изучение данных о роли Lp(a) в развитии диабета может помочь в разработке новых методов профилактики и лечения данного заболевания.

Материалы и методы

Статистические методы и библиометрический анализ играют важную роль в изучении масштабных явлений и развитии информационных областей. Количественные данные, собранные с помощью статистических методов, позволяют выявить общие закономерности и устранить случайные отклонения. Однако библиометрические методы позволяют не только изучить структуру и взаимосвязь явлений, но и оценить информационный интерес и уровень информационной культуры общества.

Один из важных аспектов библиометрического анализа — это подсчет количества публикаций. Это позволяет оценить активность и насыщенность исследуемой области. Кроме того, контент-анализ является неотъемлемой частью библиометрического анализа. Он позволяет определить смысловые единицы в текстах, такие как авторы, произведения и даты выпуска книг. Анализируя эти данные, можно получить информацию о предпочтениях и интересах аудитории, а также о ее информационной культуре. Применение библиометрических методов не ограничивается только научными исследованиями. Они также могут быть полезны в различных сферах познания, таких как образование, маркетинг и развитие бизнеса. Например, анализируя цитатный-индекс, мож-

Для удаления Lp(a) не было описано никакого специфического рецептора, и точные механизмы не определены. Риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается по мере повышения уровня Lp(a) в соответствии с результатами у пациентов без T2DM. Повышенный Lp(a) был значительно связан с серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями, особенно среди пациентов с T2DM.

Выводы: данное исследование подтверждает связь между уровнем Lp(a) и сердечно-сосудистыми осложнениями, особенно у пациентов с диабетом, и указывает на потенциал новых методов лечения для снижения уровня Lp(a) и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Однако, необходимы дальнейшие исследования, чтобы более полно понять механизмы влияния Lp(a) на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и эффективность методов лечения.

Ключевые слова: аполипопротеины, сердечно-сосудистые осложнения, липопротеин(а) [Lp(a)], диабет, PCSK9.

но оценить влияние определенных источников и определить их репутацию и авторитетность.

Библиометрические методы также позволяют отслеживать динамику развития явлений в информационной сфере. Сравнивая данные из разных периодов времени, можно выявить тенденции и изменения в предпочтениях и интересах аудитории. Это может быть полезно для прогнозирования будущих направлений развития и планирования стратегий информационных проектов.

В целом, статистические методы и библиометрический анализ являются мощными инструментами для изучения масштабных явлений и информационных областей. Они позволяют получить количественные характеристики, выявить общие закономерности и оценить информационный интерес и уровень информационной культуры общества. Эти методы могут быть полезны в различных сферах, от научных исследований до разработки маркетинговых стратегий.

Материалы: за основу литературного обзора были взяты статьи из научных библиотек PUBMED и ELSEVIER, а также статьи из профессиональных иностранных журналов.

Литературный обзор

Диабет является одним из самых распространенных хронических заболеваний во всем мире. Системное воспаление (высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP)) и нарушение метаболизма липидов (липопротеин А, LipoPr (a)) играют решающую роль в развитии и прогрессе атеросклероза и острого коронарного синдрома у пациентов с диабетом. Lp(a) и диабет являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [11, 16]. Статус липопротеина (а) [Lp(a)] как фактора сердечно-сосудистого риска был изучен благодаря достижениями генетики [14].

Липопротеин(а) [Lp(a)] имеет обратную связь с риском диабета 2 типа в общей популяции (приблизительно <7 мг/дл) [19,27].

Высокий уровень Lp(a) негативно влияет на рост коллатеральных сосудов, вызывая дисфункцию эндотелиальных клеток с помощью различных механизмов [26].

Повышенные уровни Lp(a) могут повлиять на прогноз у пациентов с пред-DM (преддиабетом), предполагая, что Lp(a) может помочь в дальнейшем стратифицировать стабильных пациентов с ИБ (ишемической болезнью) с нарушением метаболизма глюкозы [9,22].

Концентрация Lp(a) в плазме определяется печеночным производством компонента аполипопротеина (а) [apo(a)] Lp(a), поддерживая использование нуклеиновых кислот, которые ингибируют транскрипт гена мессенджера РНК (мРНК) для apo(a). Повышенный риск сахарного диабета 2 типа, связанный с низким уровнем Lp(a), требует дальнейшего изучения. Наибольший прогресс в терапии снижения Lp(a) основан на использовании РНК-терапии, которая в настоящее время исследуется в клинических испытаниях.

Изменение поведенческих и клинических факторов риска может быть направлено на снижение Lp(a)-опосредованного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Главные принципы клинической практики были разработаны для устранения высокого уровня Lp(a), но полная реализация ожидает результатов клинических испытаний с использованием проводимых в настоящее время методов лечения, ориентированных на РНК [8].

Некоторые отдельные белки, ассоциированные с липопротеином, играют роль в диабете. Резистентность к инсулину специально связана с apo C-III как при диабете 1 типа, так и при диабете 2 типа. Apo C-III активирует кальциевый канал в бета-клетках, что приводит к гибели клеток. Уровень C-III связан как с инсулинорезистентностью, так и с атеросклеротическим сосудистым заболеванием. Уровни Apo L-1 положительно связаны с плазматриглицеридами и гипергликемией. Было обнаружено, что уровни жирных кислот-связывающего белка-4 положительно связаны с риском диабета 2 типа, печеночного глюконеогенеза и снижения активности периферического инсулина. В настоящее время выявлены некодирующие виды РНК, которые играют очевидную роль в биологии, связанной с атеросклерозом. Как и во многих других метаболических путях, также появляются длинные, некодирующие РНК, которые являются регуляторными в липидном метаболизме [12].

Lp(a) — это высокополимерная частица, которая структурно похожа, но больше, чем липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Наличие гидрофильных глико-

протеинов, называемых apo(a), который как нековалентно, так и ковалентно связан с аполипопротеином В-100 (apoB), является основой частицы. В apo(a) есть несколько повторяющихся копий последовательностей, гомологичных домену 4 (KIV) плазминогена. IV-подобные единицы kringle отличаются по своей аминокислотной последовательности, при этом kringle 4 type-2 (KIV2) присутствует с различными номерами копий (от 12-51), в то время как все остальные присутствуют в виде отдельных копий. В доменах KIV7 и KIV8 слабые сайты связывания лизина взаимодействуют нековалентно с доменами лизина apoB, в то время как ковалентная связь дисульфида происходит с остатком цистеина в KIV9. Домен KIV10 содержит сильный сайт связывания лизина, который опосредует взаимодействия между apo(a) и биологическими субстратами, включая фибрин и окисленный фосфолипид. Изоформа KIV2 представляет наибольший интерес, поскольку ее количество повторений связано с концентрацией Lp(a): низкие числа связаны с небольшими изоформами apo(a) и более высокими уровнями Lp(a) в плазме, в то время как большое количество повторений приводит к большим изоформам apo(a) и более низким концентрациям Lp(a). Есть >30 изоформ Lp(a), при этом 80 % людей несут 2 изоформы разного размера. Концентрация Lp(a) в плазме в основном генетически определяется воздействием KIV и генетических вариантов в *LPA*, при этом повторы KIV2 составляют от 30 % до 70 % изменчивости. В то время как повторы KIV составляют большую долю изменения концентрации Lp(a), несколько генетических полиморфизмов в пределах повторов влияют на взаимную связь размера изоформы с концентрациями Lp(a) в плазме. Эти ассоциации концентраций Lp(a) с генетикой apo(a) также, вероятно, будут зависеть от происхождения [30].

Сложная структура apo(a) объясняет некоторые из его биологических свойств, а также проблемы с точным измерением. Его биосинтез происходит от транскрипции его гена *LPA* и уровней в плазме липопротеинов, которые секретируются из печени, определяемые в основном размером аллелей *LPA* и приводящие к обратной корреляции между размером изоформы apo(a) и концентрацией липопротеинов в плазме [30].

Генетические вариации *LPA* являются основными детерминантами циркулирующих концентраций Lp(a). Тем не менее, ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) *LPA* с размером изоформ apo(a) и уровнями Lp(a) могут сильно варьироваться в зависимости от этнических групп. Исследования показали, что связь между генотипами *LPA* с концентрациями Lp(a) и ASCVD была причинно-следственной [12].

Lp(a) производится и накапливается в печени, меньше известно о его клиренсе из плазмы. Для удаления Lp(a) не было описано никакого специфического рецеп-

тора, и точные механизмы неопределены. Вполне вероятно, что apo(a) препятствует связыванию липопротеина с рецепторами для apoB. Это объяснило бы длительный период полураспада Lp(a); его длительное время пребывания в кровообращении облегчает транспортировку окисленных фосфолипидов и инфильтрацию в субэндотелиальное пространство артерий. О том, что только незначительное удаление, которое происходит через рецептор ЛПНП, подтверждается повышенными концентрациями среди лиц с семейной гиперхолестеринемией (FH), состоянием, характеризующимся частичной или полной потерей рецепторов ЛПНП. Степень клиренса происходит через рецепторы ЛПНП, как это наблюдается при введении PCSK9, который снижает как ЛПНП, так и Lp(a). Кинетические исследования Lp(a) показали, что ингибирование PCSK9 незначительно стимулирует клиренс, не влияя на производство, за исключением случаев, когда Lp(a) существенно повышен [10].

С другой стороны, статины не снижают Lp(a) и могут парадоксально повышать его, предполагая участие независимых путей рецепторов ЛПНП. Механизм повышения концентрации Lp(a) статинов неясен; он наиболее заметен у людей с небольшими изоформами apo(a), что свидетельствует о влиянии на печеночную секрецию apo(a).

PCSK9-целевые агенты в качестве монотерапии могут непосредственно снизить выработку секреции apo(a) в печени. Антагонизм PCSK9 может усиливать клиренс Lp(a) через нерепторные опосредованные пути, например, через связывание моноклонального антитела к Lp(a), связанному с PCSK9, и усиленный катаболизм этого комплекса. Степень почечного клиренса предполагается повышенными концентрациями Lp(a) при снижении скорости клубочковой фильтрации, а также снижением концентрации Lp(a) после трансплантации почек, в то время как трансплантация почек снижает повышенные концентрации Lp(a) [2].

Lp(a) связан с ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) в основном через проатерогенную apo(a) часть, провоспалительный окисленный фосфолипидный компонент и протромботические эффекты (считая его потенциальное ингибирование плазминогена). В некоторых патологических метаболических средах фосфолипиды Lp(a) подвергаются окислению и транспортируются в катаболические участки, где они вызывают повреждение, клеточные эффекты *In vitro* также продемонстрировали провоспалительные эффекты, нарушение эндотелия, адгезию тромбоцитов и пролиферацию гладких мышечных клеток [30].

Риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается по мере повышения уровня Lp(a) в соответствии с результатами у пациентов без T2DM. Повышенный

Lp(a) был значительно связан с серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями, особенно среди пациентов с T2DM. Несмотря на вышеупомянутый риск, вполне вероятно, что сердечно-сосудистая польза с заметным снижением Lp(a) с новыми методами лечения перевесит возможные неблагоприятные последствия диабета, но это требует проверки [17].

Недавние исследования показывают, что уровни триглицеридов выше 300 мг/дл (3,4 ммоль/л) связаны с более низкими концентрациями Lp(a) и что содержание триглицеридов в частицах липопротеинов очень низкой плотности может привести к уменьшению образования частиц Lp(a). Было высказано предположение, что гипертриглицеридемия может непосредственно ингибировать образование Lp(a), что подтверждается исследованиями, показывающими постпрандиальное перераспределение apo(a) из Lp(a) в богатые триглицеридами липопротеины, но эта теория требует подтверждения [3].

Наблюдательные и генетические данные подтверждают причинно-следственную связь между высокой концентрацией Lp(a) в плазме крови и повышенным риском атеросклерозных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт, а также стеноз аорты клапанов [31].

Точное измерение Lp(a) приобретает все большее значение по мере того, как область движется к рассмотрению Lp(a) в качестве компонента оценки клинического риска и по мере того, как становятся доступны конкретные методы лечения, снижающие Lp(a). Уровни Lp(a) устанавливаются в раннем детстве и остаются относительно стабильными на протяжении всей жизни человека, и поэтому одно измерение, как правило, считается достаточным. Тем не менее, несколько условий могут повлиять на уровни Lp(a). Например, сообщалось о переходных повышениях Lp(a) сразу после события ССД. Также хорошо установлено, что уровни Lp(a) увеличиваются после менопаузы, хотя значимость этого повышения не очень хорошо известна. Кроме того, различные заболевания могут модулировать уровни Lp(a), включая заболевания печени, хронические заболевания почек и сахарный диабет. В этих случаях могут потребоваться дополнительные измерения Lp(a). Сообщалось о временном повышении уровня Lp(a) при остром воспалении¹²; это происходит в первую очередь из-за элемента ответа интерлейкина-6 (IL-6) в гене *LPA*, который повышает его экспрессию. Таким образом, базовые уровни Lp(a) не могут быть надежно определены во время острой фазы воспаления [20, 23].

В перекрестном исследовании демонстрируется значительная связь между уровнем Lp(a) и сосудистыми осложнениями у пациентов с диабетом 1 типа. Насколь-

ко известно, это крупнейшее исследование диабета 1 типа Lp(a) и его влияния на ССД. Высокие уровни Lp(a) (>120 нмоль/л) связаны с 1,5-кратным увеличением CVD RRR, которое в основном обусловлено коронарными событиями, и 2-кратным увеличением RRR при кальцинированной болезни аортального клапана. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) определяют Lp(a) >50 мг/дл (~120 нмоль/л) в качестве высокого уровня риска. Таким образом, исследование подтверждает, что этот уровень актуален и для уязвимого населения с диабетом 1 типа [4, 13].

Хотя Lp(a) способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом, немногие испытания исследовали преимущества снижения Lp(a) в этой популяции пациентов. Кроме того, руководящие принципы конкретно не касаются риска, связанного с повышенными уровнями Lp(a). Несмотря на это, Lp(a) следует измерять у пациентов с диабетом и учитывать при оценке их общего риска [29].

Дополнительная клинически значимая проблема, которая может оказать влияние, если эти ассоциации являются причинно-следственными, заключается в том, могут ли препараты, снижающие Lp(a), также индуцировать развитие T2DM (диабета 2 типа). Можно экстраполировать, что уровни Lp(a) <5 мг/дл присутствуют в ~10 % населения мира (30); таким образом, более 700 миллионов человек уже имеют уровни Lp(a), где низкие уровни могут иметь широкое демографические последствия [28].

Новые исследования демонстрируют большой потенциал в различных методах лечения диабета путем стабилизации Lp(a) [15, 25].

Метформин оказывает благотворное влияние на уровни Lp(a) и PAI-1 при диабете 2 типа, поэтому снижение их концентрации поможет предотвратить ИБС, известной причины смерти у пациентов с диабетом [1, 18].

Нано-куркумин заметно распространил количество пациентов с легкой (34,35 %) и умеренной (62,5 %) категорией уровня hs-CRP и поразительно уменьшил количество пациентов с тяжелой категорией уровня hs-CRP (3,125 %) по сравнению с группой плацебо ($P = 0,016$). Нано-куркумин (80 мг/день) может предотвратить прогрессирование атеросклероза и, с точки зрения ослабления уровней hs-CRP в качестве индекса воспаления, успешность сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом [5].

Алирокумаб оказал нейтральное общее влияние на случай диабета 2 типа. Тем не менее, связанное с лечением снижение липопротеинов (a), более выраженное по сравнению с высокими базовыми уровнями, было

связано с повышенным риском падающего диабета 2 типа. Относятся ли эти результаты к другим методам лечения, которые снижают уровень липопротеина (a), не определено [6].

Ингибиторы PCSK9 хорошо переносятся и обеспечивают значительное снижение ЛПНП-С у лиц с гиперлипидемией и сахарным диабетом в дополнение к максимально переносимой терапии статинов, без потери гликемического контроля или повышенного риска развития сахарного диабета у тех, у кого ранее не было сахарного диабета, и могут предотвратить или уменьшить дальнейшие сердечно-сосудистые события [7, 21].

Но пациентов с недавними острыми коронарными синдромами и ЛПНП-С около 70 мг/дл при оптимизированной терапии статинов ингибирование пробелка PCSK9 обеспечивает интенсивную клиническую пользу только тогда, когда концентрация липопротеина (a) по крайней мере слегка повышена [24].

Результаты

Lp(a) связан с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ASCVD) через различные механизмы, включая провоспалительные эффекты и протромботические эффекты и PCSK9-целевые агенты могут непосредственно снижать выработку секреции apo(a) в печени и усиливать клиренс Lp(a) через нерецепторные опосредованные пути. Повышенный уровень Lp(a) связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (T2DM), поэтому важно контролировать уровни триглицеридов, так как они могут влиять на уровни Lp(a), и гипертриглицеридемия может ингибировать образование Lp(a). Высокий уровень Lp(a) связан с повышенным риском атеросклероза и стеноза аорты у пациентов с диабетом типа 1 (T1DM). Измерение уровня Lp(a) важно для оценки клинического риска и выбора методов лечения и некоторые условия, такие как острое воспаление и заболевания печени и почек, могут влиять на уровни Lp(a) и требовать дополнительных измерений.

Обсуждение

Lp(a) связан с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ASCVD) посредством различных механизмов, включая провоспалительные эффекты и протромботические эффекты, а агенты, нацеленные на PCSK9, могут напрямую снижать секрецию apo(a) в печени и увеличивать клиренс Lp(a). Повышенные уровни Lp(a) связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с диабетом 2 типа (T2DM), поэтому важно контролировать уровни триглицеридов, поскольку они могут влиять на уровни Lp(a), а гипертриглицеридемия может ингибировать образование Lp(a).

Важность оценки уровней Lp(a) у пациентов с диабетом и потенциальное влияние контроля уровня триглицеридов на уровни Lp(a) должны быть дополнительно изучены, чтобы лучше понять основные механизмы и потенциальные терапевтические стратегии для снижения сердечно-сосудистого риска. Это говорит о том, что контроль уровня триглицеридов может быть потен-

циальным способом снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с диабетом, особенно в отношении уровней Lp(a). Необходимы дальнейшие исследования в этой области для определения наиболее эффективных стратегий снижения уровня Lp(a) и улучшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdullah FE, Ahmed SN. Serum lipoprotein(a), and plasminogen activator inhibitor-1 in uncomplicated type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Jul 3;85(8):3801–3805. doi: 10.1097/MS9.0000000000000915. PMID: 37554894; PMCID: PMC10405991.
2. Afanasieva OI, Ezhov MV, Razova OA, Afanasieva MI, Utkina EA, Pokrovsky SN. Apolipoprotein(a) phenotype determines the correlations of lipoprotein(a) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in patients with potential familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:477–482. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.011. PMID: 30270088.
3. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022 May;349:7–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.015. PMID: 35606078.
4. Chemello K, Chan DC, Lambert G, Watts GF. Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 2022 May;349:82–91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.002. PMID: 35606080.
5. Dastani M, Rahimi HR, Askari VR, Jaafari MR, Jarahi L, Yadollahi A, Rahimi VB. Three months of combination therapy with nano-curcumin reduces the inflammation and lipoprotein (a) in type 2 diabetic patients with mild to moderate coronary artery disease: Evidence of a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Biofactors*. 2023 Jan;49(1):108–118. doi: 10.1002/biof.1874. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35674733.
6. Gregory G, Schwartz, Michael Szarek, Vera A. Bittner, Deepak L. Bhatt, Rafael Diaz, Shaun G. Goodman, J. Wouter Jukema, Megan Loy, Garen Manvelian, Robert Pordy, Harvey D. White, Philippe Gabriel Steg, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators; Relation of Lipoprotein(a) Levels to Incident Type 2 Diabetes and Modification by Alirocumab Treatment. *Diabetes Care* 1 May 2021; 44 (5): 1219–1227.
7. Handelsman Y, Lepor NE. PCSK9 Inhibitors in Lipid Management of Patients With Diabetes Mellitus and High Cardiovascular Risk: A Review. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 22;7(13):e008953. doi: 10.1161/JAHA.118.008953. PMID: 29934421; PMCID: PMC6064883.
8. Handhale A, Viljoen A, Wierzbicki AS. Elevated Lipoprotein(a): Background, Current Insights and Future Potential Therapies. *Vasc Health Risk Manag*. 2021 Sep 7;17:527–542. doi: 10.2147/VHRM.S266244. PMID: 34526771; PMCID: PMC8436116.
9. Jin JL, Cao YX, Zhang HW, Sun D, Hua Q, Li YF, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, Dong QT, Liu HH, Dong Q, Li JJ. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease and Prediabetes or Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Jul;42(7):1312–1318. doi: 10.2337/dc19-0274. Epub 2019 May 10. PMID: 31076417.
10. Julius U, Tselmin S, Schatz U, Fischer S, Bornstein SR. Lipoprotein(a) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019 Apr;14(Suppl 1):45–50. doi: 10.1007/s11789-019-00099-z. PMID: 30838555.
11. Julius U, Tselmin S, Schatz U, Fischer S, Bornstein SR. Lipoprotein(a)-an interdisciplinary challenge. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019 Apr;14(Suppl 1):20–27. doi: 10.1007/s11789-019-00098-0. PMID: 30838556.
12. Kane John P, Clive R. Pullinger, Ira D. Goldfine, Mary J. Malloy. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Current Opinion in Pharmacology* Volume 61, December 2021, Pages 21–27. doi.org/10.1016/j.coph.2021.08.013
13. Karin Littmann, Tigist Wodaje, Michael Alvarsson, Matteo Bottai, Mats Eriksson, Paolo Parini, Jonas Brinck; The Association of Lipoprotein(a) Plasma Levels With Prevalence of Cardiovascular Disease and Metabolic Control Status in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1 August 2020; 43 (8): 1851–1858.
14. Kostner KM, Kostner GM. Lp(a) and the Risk for Cardiovascular Disease: Focus on the Lp(a) Paradox in Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 25;23(7):3584. doi: 10.3390/ijms23073584. PMID: 35408941; PMCID: PMC8998850.
15. Kronenberg F. Lipoprotein(a). *Handb Exp Pharmacol*. 2022;270:201–232. doi: 10.1007/164_2021_504. PMID: 34196811.
16. Lamina C, Ward NC. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2022 May;349:63–71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.016. PMID:35606077.
17. Moosaie F, Firouzabadi FD, Abouhamzeh K, Esteghamati S, Meysamie A, Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Lp(a) and Apo-lipoproteins as predictors for micro- and macrovascular complications of diabetes: A case-cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Sep 24;30(10):1723–1731. doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.011. Epub 2020 May 26. PMID: 32636121.
18. Mukaddas A, Rumi A, Yulianti T. Effect of metformin therapy on low density lipoprotein (ldl) levels in type 2 diabetes mellitus patients at Undata Hospital in Palu City Central Sulawesi. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)(e-Journal)* 2022;8:22–30.
19. Paige, E., Masconi, K.L., Tsimikas, S. et al. Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature. *Cardiovasc Diabetol* 16, 38 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0520-z>
20. Rhainds D, Brodeur MR, Tardif JC. Lipoprotein (a): When to Measure and How to Treat? *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Jul 8;23(9):51. doi: 10.1007/s11883-021-00951-2. PMID: 34235598.
21. Romagnuolo R, Scipione CA, Marcovina SM, Gemin M, Seidah NG, Boffa MB, Koschinsky ML. Roles of the low density lipoprotein receptor and related receptors in inhibition of lipoprotein(a) internalization by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *PLoS One*. 2017 Jul 27;12(7):e0180869. doi: 10.1371/journal.pone.0180869. PMID: 28750079; PMCID: PMC5531514.

22. Saeed A, Sun W, Agarwala A, Virani SS, Nambi V, Coresh J, Selvin E, Boerwinkle E, Jones PH, Ballantyne CM, Hoogeveen RC. Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis*. 2019 Mar; 282: 52–56. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.022. Epub 2018 Dec 30. PMID: 30685442; PMCID: PMC6699162.
23. Salim S, Virani, Marlys L, Koschinsky, Lisa Maher, Anurag Mehta. Global think tank on the clinical considerations and management of lipoprotein(a): The top questions and answers regarding what clinicians need to know. *Progress in Cardiovascular Diseases Volume 73, July–August 2022, Pages 32–40* doi.org/10.1016/j.pcad.2022.01.002
24. Schwartz Gregory G. MD, PhD, Michael Szarek PhD, Vera A. Bittner MD, MSPH, Rafael Diaz MD, Shaun G. Goodman MD. Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology Volume 78, Issue 5, 3 August 2021, Pages 421–433*. doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.102
25. Scipione CA, Koschinsky ML, Boffa MB. Lipoprotein(a) in clinical practice: New perspectives from basic and translational science. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Jan;55(1):33–54. doi: 10.1080/10408363.2017.1415866. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29262744.
26. Shen, Y., Chen, S., Dai, Y. et al. Lipoprotein (a) interactions with cholesterol-containing lipids on angiographic coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion. *Cardiovasc Diabetol* 18, 82 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0888-z>
27. Skoumas I, Andrikou I, Grigoriou K, Dima I, Lazarou E, Vlachopoulos C, Tsioufis K. Lipoprotein(a), metabolic profile and new-onset type 2 diabetes in patients with familial combined hyperlipidemia: A 9 year follow-up study. *J Clin Lipidol*. 2023 Jul-Aug;17(4):512–518. doi: 10.1016/j.jacl.2023.05.103. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37321915.
28. Sotirios Tsimikas. In search of a physiological function of lipoprotein(a): causality of elevated Lp(a) levels and reduced incidence of type 2 diabetes. *Journal of lipid research Volume 59, Issue 5, 2018, Pages 741–744*. doi.org/10.1194/jlr.C085639
29. Ward NC, Vickneswaran S, Watts GF. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus: causes and consequences. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021 Apr 1;28(2):181–187. doi: 10.1097/MED.0000000000000597. PMID: 33229929.
30. Wann Jia Loh, Paul Nestel, Natalie C Ward, Gerald F Watts. New Horizons: Revival of Lipoprotein (a) as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *The journal of clinical endocrinology and metabolism, Volume 107, Issue 11, November 2022, Pages e4281–e4294*, doi.org/10.1210/clinem/dgac541
31. Wilson Don, Terry A. Jacobson MD, Peter H. Jones MD, Marlys L. Koschinsky PhD, Catherine J. McNeal MD, PhD, Børge G. Nordestgaard MD, DMSc, Carl E. Orringer MD. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology. Volume 16, Issue 5, September–October 2022, Pages e77–e95*. doi.org/10.1016/j.jacl.2022.08.007

© Каллаева Карина Курбан Магомедовна (kallaevakarina@gmail.com); Котова Юлия Александровна (kld@vrngmu.ru);

Лущик Марина Валерьевна (m.lushhik@vrngmu.ru); Остроухова Оксана Николаевна (onostrouhova@vrngmu.ru);

Макеева Анна Витальевна (a.makeeva@vrngmu.ru); Дугушева Валерия Александровна (kld@vrngmu.ru); Тюркин Игорь Александрович (kld@vrngmu.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»