



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК 616.379-008.64:616-056.257:616.13-004.6

2-TIP QANDLI DIABET VA SEMIRISH KONTEKSTIDA LIPOPROTEIN(A): MUAMMONING ZAMONAVIY HOLATI



*Prof. Najmutdinova D.K., <https://orcid.org/0009-0003-7138-5788> najmutdinova157@gmail.com
Ташкентский государственный медицинский университет, профессор кафедры внутренних
болезней и эндокринологии*

Sadikova A.S. <https://orcid.org/0009-0007-6412-5872> azizasobitovna@gmail.com

Annotatsiya

Maqsad. Lipoprotein(a) [Lp(a)] biologiyasi, genetik determinatsiyasi va klinik ahamiyati bo'yicha zamonaviy ma'lumotlarni umumlashtirish, uning 2-tip qandli diabet (QD2) va semirish bilan bog'liqligiga urg'u berilgan holda, shuningdek etnik o'zbeklarda Lp(a) ni o'rganishning dolzarbligini asoslash.

Materiallar va usullar. Ushbu mavzu bo'yicha PubMed, Google Scholar ma'lumotlar bazalari, shuningdek «Cardiology of Uzbekistan» jurnali va unga yaqin nashrlardagi maqolalar asosida adabiyotlar sharhi o'tkazildi.

Natijalar. Lp(a) — genetik jihatdan determinlangan, mustaqil va sabab bo'luvchi ateroskleroz kardiovaskulyar kasallik xavf omili hisoblanadi. Uning QD2 bilan bog'liqligi noaniq, qisman paradoksal xarakterga ega: Lp(a) ning past konsentratsiyasi QD2 rivojlanish xavfining oshishi bilan bog'liq, holbuki yuqori konsentratsiyalar allaqachon diabetga chalingan bemorlarda kardiovaskulyar xavfga mustaqil hissa qo'shishda davom etadi. Lp(a) tarqalishi va uning kardiometabolik omillar bilan aloqadorligi etnik guruhlar o'rtasida sezilarli farq qiladi, bu esa populyatsion chegara qiymatlarni universal bo'lishini istisno etadi. O'zbekistonda bunday tadqiqotlar hozirgacha o'tkazilmagan.

Xulosa. Lp(a) tarqalishini, uning QD2, semirish va LPA geni variantlari bilan bog'liqligini etnik o'zbeklarda kompleks o'rganish yuqori ilmiy yangilik va amaliy ahamiyatga ega bo'lib, qoldiq aterogen xavfni baholashning mahalliy yondashuvlarini ishlab chiqish uchun muhimdir.

Kalit so'zlar: lipoprotein(a); 2-tip qandli diabet; semirish; LPA geni; qoldiq kardiovaskulyar xavf; O'zbekiston.

ЛИПОПРОТЕИН(А) В КОНТЕКСТЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Проф. Нажмутдинова Д.К., Садикова А.С.

Аннотация

Цель. Обобщить современные данные о биологии, генетической детерминации и клиническом значении липопротеина(а) [Lp(a)] с акцентом на его взаимосвязь с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением, а также обосновать актуальность изучения Lp(a) у этнических узбеков.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Материалы и методы. Проведён обзор литературы по данной теме с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, а также публикаций в журнале «Cardiology of Uzbekistan» и смежных изданиях.

Результаты. Lp(a) является генетически детерминированным, независимым и причинным фактором риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Его взаимосвязь с СД2 носит неоднозначный, отчасти парадоксальный характер: низкие концентрации Lp(a) ассоциированы с повышенным риском развития СД2, тогда как повышенные концентрации сохраняют независимый вклад в сердечно-сосудистый риск у пациентов, уже страдающих диабетом. Данные о распространённости Lp(a) и его ассоциациях с кардиометаболическими факторами существенно различаются между этническими группами, что делает популяционные пороговые значения неуниверсальными. В Узбекистане подобные исследования до настоящего времени не проводились.

Заключение. Комплексное исследование распространённости Lp(a), его связи с СД2, ожирением и генетическими вариантами гена LPA у этнических узбеков обладает высокой научной новизной и практической значимостью для разработки локальных подходов к оценке остаточного атерогенного риска.

Ключевые слова: липопротеин(a); сахарный диабет 2 типа; ожирение; ген LPA; остаточный сердечно-сосудистый риск; Узбекистан.

LIPOPROTEIN(A) IN THE CONTEXT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Prof. Najmutdinova D.K., Sadikova A.S.

Abstract

Aim. To summarize current data on the biology, genetic determination, and clinical significance of lipoprotein(a) [Lp(a)], with an emphasis on its relationship with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity, and to substantiate the relevance of studying Lp(a) in ethnic Uzbeks.

Materials and methods. A literature review on this topic was conducted using the PubMed and Google Scholar databases, as well as publications in the journal “Cardiology of Uzbekistan” and related periodicals.

Results. Lp(a) is a genetically determined, independent, and causal risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. Its relationship with T2DM is ambiguous and somewhat paradoxical: low Lp(a) concentrations are associated with an increased risk of developing T2DM, whereas elevated concentrations retain an independent contribution to cardiovascular risk in patients who already have diabetes. Data on the prevalence of Lp(a) and its associations with cardiometabolic factors differ substantially between ethnic groups, making population-based threshold values non-universal. To date, no such studies have been conducted in Uzbekistan.

Conclusion. A comprehensive study of Lp(a) prevalence and its relationship with T2DM, obesity, and genetic variants of the LPA gene in ethnic Uzbeks has high scientific novelty and practical significance for developing local approaches to assessing residual atherogenic risk.

Keywords

lipoprotein(a); type 2 diabetes mellitus; obesity; LPA gene; residual cardiovascular risk; Uzbekistan.

Введение

Липопротеин(a) [Lp(a)] представляет собой частицу, подобную ЛПНП, в которой аполипопротеин В100 ковалентно связан с аполипопротеином(a) — уникальным белком, гомологичным плазминогену. Помимо атерогенных свойств, присущих ЛПНП, частица Lp(a)



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

переносит окисленные фосфолипиды и обладает провоспалительным и потенциально протромботическим действием, что обуславливает её более высокий атерогенный потенциал в пересчёте на одну частицу по сравнению с ЛПНП [1, 2].

Повышенный уровень Lp(a) выявляется примерно у 20% населения планеты и признан независимым причинным фактором риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и кальцинирующего стеноза аортального клапана [1]. Более 90% межиндивидуальной вариабельности концентрации Lp(a) определяется генетически, преимущественно локусом LPA, что принципиально отличает этот показатель от большинства других липидных параметров, слабо поддающихся модификации образом жизни [1, 2].

На фоне широкого внедрения в клиническую практику высокоэффективной терапии, снижающей уровень ХС-ЛПНП, у части пациентов сохраняется так называемый остаточный атерогенный риск, в формировании которого Lp(a) играет существенную роль. Актуальные международные согласительные документы указывают на необходимость определения Lp(a) хотя бы однократно в течение жизни у каждого взрослого человека, однако частота подобного тестирования остаётся низкой даже в системах здравоохранения с высоким уровнем ресурсной обеспеченности [2].

Генетическая детерминация Lp(a): роль гена LPA

Концентрация Lp(a) в плазме крови в основном определяется структурой гена LPA, расположенного на 6-й хромосоме. Ключевым источником вариабельности служит область kringle IV type 2 (KIV-2) — участок с изменчивым числом tandemных повторов, кодирующих соответствующий домен аполипопротеина(a). Число повторов KIV-2 варьирует от менее 10 до более 40, формируя свыше 40 различных изоформ апо(a) разного молекулярного веса [3].

Установлена выраженная обратная зависимость между числом повторов KIV-2 и концентрацией Lp(a): носители низкомолекулярных изоформ (до 22 повторов) имеют медианные концентрации Lp(a), в несколько раз превышающие таковые у носителей высокомолекулярных изоформ. Вместе с тем зависимость не является строго линейной — у части носителей коротких изоформ уровень Lp(a) остаётся низким, что указывает на вклад дополнительных модифицирующих факторов, в первую очередь однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в пределах и вне области KIV-2 [3].

Для целей генетических исследований в клинической практике используются два принципиально разных методических подхода: (1) типирование числа повторов KIV-2, обладающее наибольшей объяснительной силой в отношении концентрации Lp(a), но технически сложное и требующее специализированных лабораторных платформ (цифровая ПЦР, секвенирование нового поколения); и (2) генотипирование отдельных, клинически валидированных SNP (например, rs10455872, rs3798220), которое проще в реализации и совместимо со стандартным оборудованием, но объясняет меньшую долю вариабельности Lp(a) [3]. Выбор подхода определяет и методологию, и интерпретируемость результатов популяционного исследования.

Липопротеин(a) и сахарный диабет 2 типа: неоднозначная взаимосвязь

В отличие от большинства атерогенных липидных параметров, взаимосвязь Lp(a) с сахарным диабетом 2 типа носит двойственный, отчасти парадоксальный характер. С одной стороны, у пациентов с уже установленным СД2 повышенный уровень Lp(a) сохраняет независимый вклад в сердечно-сосудистый риск, аналогично общей популяции [8]. С другой стороны, ряд наблюдательных и менделевских рандомизационных исследований указывает на то, что низкие концентрации Lp(a) (как правило, ниже 7 мг/дл) ассоциированы с повышенным риском развития СД2 — эффект, отчасти аналогичный описанному ранее для интенсивного снижения ХС-ЛПНП статинами [8, 9].



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Механизм и, в особенности, причинность этой обратной ассоциации остаются предметом дискуссии [9]. Данное обстоятельство приобретает практическое значение в свете активной разработки таргетных Lp(a)-снижающих препаратов (антисмысловых олигонуклеотидов и малых интерферирующих РНК): остаётся открытым вопрос, не увеличит ли фармакологическое снижение Lp(a) риск развития СД2 у пациентов без диабета на момент начала терапии [9].

Данная закономерность подтверждена в ряде крупных проспективных и ретроспективных исследований. Так, в итальянском исследовании Bruneck при 20-летнем наблюдении снижение концентрации Lp(a) ассоциировалось с более высоким риском развития СД2, а последующий метаанализ четырёх проспективных когорт (74 575 участников, 4514 случаев СД2) показал, что риск заболевания был максимальным в самом низком квинтиле Lp(a) (медиана 3,3 мг/дл) и минимальным — в самом высоком (62,9 мг/дл): отношение риска составило 1,28 (95% ДИ 1,14–1,43) [13]. Схожие результаты получены в популяционном исследовании UK Biobank: среди 47 362 участников с крайне низким уровнем Lp(a) (<3,8 нмоль/л) из общей выборки в 451 479 человек риск впервые выявленного СД2 был повышен (ОР 1,07; 95% ДИ 1,01–1,13), однако менделевская рандомизационная часть того же исследования не подтвердила причинного характера этой связи, что говорит скорее о маркерной, чем причинной роли низкого Lp(a) [14].

Обратная зависимость Lp(a) и риска СД2 воспроизводится и в азиатских популяциях, что важно с учётом генетико-этнической близости региона к Узбекистану. В крупном ретроспективном исследовании ханьской популяции Китая (9248 пациентов с СД2 и 18 496 лиц контрольной группы, соотношение 1:2) риск СД2 последовательно снижался от первого к четвёртому квартилю Lp(a) — с 33,7% до 31,96% (р для тренда <0,0001), причём ассоциация была наиболее выражена у мужчин старше 60 лет и не зависела от уровня ХС-ЛПНП и наличия ИБС [15]. Совокупность этих данных подчёркивает, что взаимосвязь Lp(a) и СД2 носит устойчивый, но, по-видимому, не причинный характер, что делает её изучение в новой, ранее не охваченной этнической группе самостоятельной значимой научной задачей, а не просто воспроизведением уже известного результата.

Отдельного внимания заслуживают данные о связи Lp(a) с микрососудистыми осложнениями СД2. Так, в исследовании на когорте пациентов ханьской национальности с СД2 была показана ассоциация между уровнем Lp(a) и диабетической нефропатией [10], однако в целом данные по микрососудистым осложнениям (нефропатия, ретинопатия) в литературе остаются немногочисленными и противоречивыми, что определяет данное направление как перспективное для дальнейшего изучения, в том числе в рамках эндокринологических, а не только кардиологических исследований.

Липопротеин(а), ожирение и метаболический синдром

Взаимосвязь Lp(a) с ожирением и метаболическим синдромом изучена в меньшей степени, чем его связь с сахарным диабетом. Систематический обзор и метаанализ, обобщивший результаты 50 исследований с общей выборкой более 150 000 участников, показал, что сниженные концентрации Lp(a), наряду со сниженным аполипопротеином А1 и повышенным аполипопротеином В, ассоциированы с наличием метаболического синдрома [11], что согласуется с описанной выше парадоксальной обратной зависимостью Lp(a) от степени выраженности инсулинорезистентности.

Данные о влиянии генетических вариантов LPA на риск ожирения остаются ограниченными: в частности, исследование ассоциации полиморфизма rs10455872 гена LPA с детским ожирением не выявило статистически значимых различий в распределении генотипов между детьми с ожирением и здоровым контролем [12], что подчёркивает необходимость



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

дальнейшего изучения генетических детерминант Lp(a) отдельно в контексте метаболических нарушений, а не только классического атеросклеротического риска.

Отсутствие прямой связи Lp(a) с антропометрическими показателями подтверждается и на более широкой выборке: в немецком когортном исследовании LIFE Child, включавшем 512 детей и подростков 5–18 лет (248 — с ожирением, 264 — в группе сравнения), медианная концентрация Lp(a) составила 9,7 мг/дл, а статистически значимой связи между Lp(a) и индексом массы тела выявлено не было ($\beta=0,004$; $p=0,49$) [17]. Это согласуется с представлением о том, что, в отличие от большинства липидных параметров атерогенной дислипидемии, ассоциированной с ожирением, концентрация Lp(a) в значительной степени остаётся независимой от антропометрического статуса и определяется преимущественно генетически, что делает совместный анализ Lp(a), инсулинорезистентности и показателей ожирения в одной когорте более информативным, чем изучение каждого из этих факторов по отдельности.

Таким образом, в отличие от большинства компонентов атерогенной дислипидемии, ассоциированной с ожирением (повышение триглицеридов, снижение ХС-ЛПВП), Lp(a) демонстрирует разнонаправленные, требующие уточнения взаимосвязи с компонентами метаболического синдрома, что делает совместное изучение Lp(a), ApoB, инсулинорезистентности и антропометрических показателей в одной когорте методологически обоснованным и информативным.

Этнические различия и проблема пороговых значений

Международные клинические рекомендации в качестве порога повышенного риска, как правило, указывают концентрацию Lp(a) около 50 мг/дл (соответствующую примерно 100–125 нмоль/л), однако данное значение получено преимущественно на основании исследований в европейских и североамериканских популяциях [2]. Накопленные данные свидетельствуют о существенных этнических различиях в распределении концентраций Lp(a) и, соответственно, в клинической значимости единого порогового значения для разных популяций.

Показательным примером служит опыт соседнего Казахстана. Ретроспективное исследование с участием 487 пациентов Национального научного кардиохирургического центра позволило предложить собственное пороговое значение Lp(a), ассоциированное с риском развития различных локализаций атеросклероза в центральноазиатской популяции, отличное от применяемых в международных рекомендациях 30 или 50 мг/дл [4]. В последующем более крупное исследование с участием пациентов казахской и русской этнической принадлежности показало повышенный уровень Lp(a) (≥ 50 мг/дл) у 19,6% обследованных, с несколько более высокой распространённостью у этнических казахов, что подтверждает как многоэтнический характер региона, так и необходимость дифференцированного подхода к интерпретации результатов [5].

Масштаб этнических различий хорошо иллюстрирует крупное многоэтническое ретроспективное исследование в США (13 689 протестированных пациентов): медианный уровень Lp(a) варьировал от 31 мг/дл у лиц латиноамериканского происхождения до 65 мг/дл у афроамериканцев, а доля лиц с повышенным Lp(a) (≥ 50 мг/дл) — от 30,7 до 62,6% соответственно, при этом среди выходцев из Южной Азии медианные значения также оказались выше, чем у европейцев и восточноазиатов [16]. Поскольку население Центральной Азии, в том числе этнические узбеки, генетически занимает промежуточное положение между южноазиатскими, восточноазиатскими и европейскими популяциями, ни одна из перечисленных референсных групп не может считаться надёжным ориентиром без прямой верификации на местных данных.

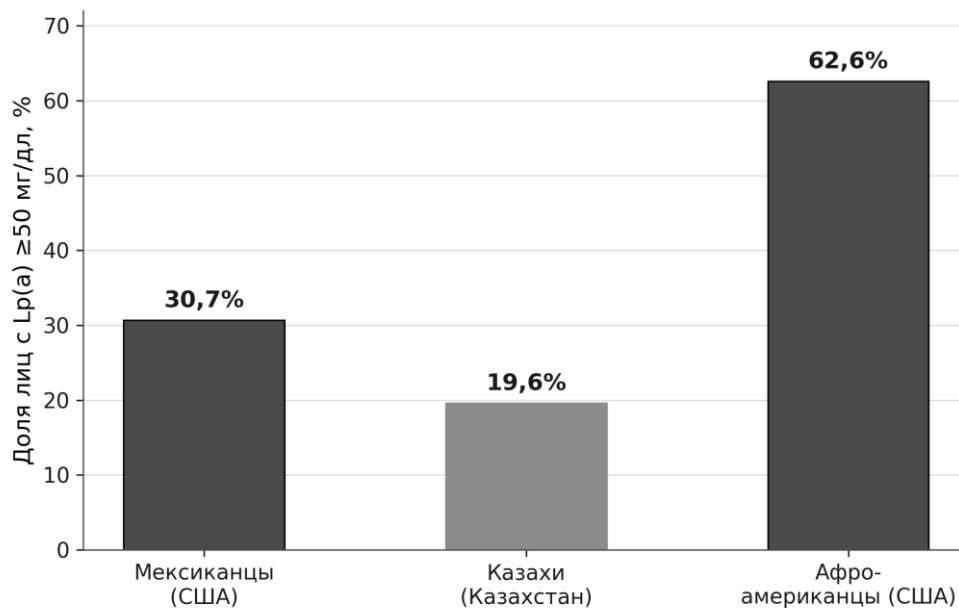


Рисунок 1. Доля лиц с повышенным уровнем Lp(a) (≥ 50 мг/дл) в различных группах, % [5, 16]

Для этнических узбеков, генетически, а также по структуре питания отличающихся как от европейских популяций, так и от соседнего Казахстана, подобные данные на сегодняшний день отсутствуют. Это делает прямой перенос международных или даже региональных (казахстанских) пороговых значений методологически небесспорным и обосновывает необходимость получения собственных, локальных эпидемиологических данных.

Липопротеин(а) в Узбекистане: обзор имеющихся данных

Анализ литературы показывает, что интерес к проблематике Lp(a) в узбекском научном сообществе уже сформирован, преимущественно в кардиологическом контексте. Специалистами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (г. Ташкент) опубликован обзор, обобщающий современные представления о роли Lp(a) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [7], а также оригинальное клиническое исследование, посвящённое половым различиям пятилетнего риска больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и повышенным уровнем Lp(a) [6].

Вместе с тем указанные работы выполнены на когортах пациентов с уже установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и не затрагивают вопросы популяционной распространённости Lp(a), его взаимосвязи с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и инсулинорезистентностью, равно как и генетические детерминанты (полиморфизмы гена LPA) у этнических узбеков. Таким образом, несмотря на наличие первых отечественных публикаций по теме Lp(a) в целом, комплексное метаболическое и генетическое исследование данного показателя у этнических узбеков ранее не проводилось, что и определяет научную новизну предлагаемого направления.

Список литературы

1. Biolo M, Portinari C, Goffi C, et al. Focus on lipoprotein(a). Eur Heart J Suppl. 2026;28:v181–v186.
2. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925–3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

3. Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: the complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*. 2022;349:17–35.
4. Bekbossynova M, Aripov M, Ivanova-Razumova T, Kali A, Tleubayeva D, Daniyarova G, Goncharov A. Proposing new lipoprotein (a) cut off value for Kazakhstan: pilot study. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1468566.
5. Bekbossynova M, Ivanova-Razumova T, Myrzakhmetova G, Andossova S, Kali A, Sailbayeva A, Saliev T. Ethnic Variation in Lipoprotein(a) Levels in the Kazakhstan Population. *J Clin Med*. 2025;14(17):6336. <https://doi.org/10.3390/jcm14176336>
6. Алиева Р.Б., Шек А.Б., Абдуллаева А.А. и др. Половые различия в 5-летнем риске больших сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и повышенным уровнем липопротеида(а). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6019. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6019>
7. Жемуратова Р.Э., Шек А.Б. Значение липопротеина(а) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Cardiology of Uzbekistan*. 2025;2(2):152–158. <https://doi.org/10.70626/cardiouz-2025-2-00047>
8. Corral P, Matta MG, Schreier L. Are lipoprotein(a) levels decreased in insulin resistance and type 2 diabetes? *Curr Opin Lipidol*. 2025 (Epub ahead of print).
9. 2024: the year in cardiovascular disease – the year of lipoprotein(a). Research advances and new findings. *Arch Med Sci*. 2025.
10. Wang T. Association between lipoprotein(a) plasma levels and diabetic nephropathy in Han Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2024;19(5):e0299240.
11. Association of apolipoproteins and lipoprotein(a) with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2023.
12. Association of Lipoprotein A rs10455872 Polymorphism with Childhood Obesity and Obesity-Related Outcomes. *Genes (Basel)*. 2025.
13. Paige E, Masconi KL, Tsimikas S, Kronenberg F, Santer P, Weger S, Willeit J, Kiechl S, Willeit P. Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:38.
14. Yeung MW, Said MA, van de Vegte YJ, Verweij N, Dullaart RPF, van der Harst P. Associations of very low Lipoprotein(a) levels with risks of new-onset diabetes and non-alcoholic liver disease. *Atherosclerosis Plus*. 2024;57:19–25.
15. Fu Q, Hu L, Xu Y, Yi Y, Jiang L. High lipoprotein(a) concentrations are associated with lower type 2 diabetes risk in the Chinese Han population: a large retrospective cohort study. *Lipids Health Dis*. 2021;20:76.
16. Dudum R, Huang Q, Yan XS, Fonseca MA, Jose P, Sarraju A, et al. Lipoprotein(a) levels in disaggregated racial and ethnic subgroups across atherosclerotic cardiovascular disease risk levels. *JACC Adv*. 2024;3(6):100940.
17. Stürzebecher PE, Uttinger KL, Vogel M, Schlingmann M, Ceglarek U, Isermann B, Kiess W, Körner A, Laufs U. Lipoprotein(a) serum concentrations in children in relation to body mass index, age and sex. *Pediatr Res*. 2024;96(1):177–183.