

综述

Lp(a)在糖尿病血管并发症中的表达与机制

王钰滢¹, 崔德芝^{2*}(¹山东中医药大学, 济南 250013; ²山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

摘要: 2型糖尿病患病率逐年上升, 糖尿病血管病变是主要的慢性并发症之一, 是糖尿病致死率、致残率居高不下的主要原因。脂蛋白a[lipoprotein(a), Lp(a)]是2型糖尿病及血管并发症的有效预测因子与危险因素, 通过促进动脉粥样硬化、促进血栓形成、抗血管生成、诱导炎症和氧化应激等机制参与胰岛素抵抗和脂代谢异常的进程, Lp(a)与凝血功能、肾功能等相关指标有明显相关性, 有望成为糖尿病血管并发症早期诊断和评估预后的潜在生物学标志物。该文旨在对Lp(a)在糖尿病血管并发症的表达与机制作一综述, 以期提高其临床应用价值。

关键词: 脂蛋白a; 2型糖尿病; 糖尿病血管并发症

Expression and mechanism of Lp(a) in diabetic vascular complications

WANG Yuying¹, CUI Dezhi^{2*}(¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250013, China;²Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan, 250011, China)

Abstract: The prevalence of type 2 diabetes is increasing every year and diabetic vasculopathy is one of the major chronic complications, which is an important cause of high mortality and disability in diabetes. Lipoprotein(a) [Lp(a)] was found to be an effective predictor and risk factor for type 2 diabetes and vascular complications, and is involved in the process of insulin resistance and abnormal lipid metabolism through mechanisms such as promoting atherosclerosis, promoting thrombosis, anti-angiogenesis, inducing inflammation and oxidative stress. This paper aims to review the expression and mechanism of Lp(a) in diabetic vascular complications, with a view to improving its clinical application.

Key Words: lipoprotein(a); type2 diabetes mellitus; diabetic vascular complications

2型糖尿病是一种代谢紊乱疾病, 主要表现为血糖过高、胰岛素绝对或相对不足或胰岛素抵抗。糖尿病患者高致残率和高致死率的重要原因是糖尿病相关代谢异常引起的慢性糖尿病并发症, 包括微血管和大血管病变, 然而目前尚缺乏早期诊断干预的血清学标志物^[1]。寻找特异性指标进行早期筛查并治疗, 能有效延缓疾病进展, 提高预后和生存质量。脂蛋白a[lipoprotein (a), Lp

(a)]在心血管疾病中发挥重要作用, 可能成为其残余风险干预的潜在靶点。有研究发现, Lp(a)水平与糖尿病的发生发展相关, 参与后续并发症的病理进程, 是糖尿病患者血管并发症的独立危险因素^[2], 但尚未阐明作用机制及表达水平的相关性。本文就Lp(a)与糖尿病血管并发症之间的潜在联系作一综述, 进一步探究其临床意义, 以期提高其临床应用价值。

收稿日期: 2023-02-21

第一作者: E-mail: 1192577517@qq.com

*通信作者: E-mail: dezhi1965@126.com

1 Lp(a) 的生物学特性

Lp(a)是一种低密度脂蛋白样颗粒,由载脂蛋白B100和载脂蛋白A以二硫键于细胞表面共价连接而成。其中,载脂蛋白A由位于染色体6q26~q27的脂蛋白基因LPA编码,包括Kringle IV和Kringle V结构域。Kringle IV亚基的类型和拷贝数的不同导致载脂蛋白A的异质性^[3],其中Kringle IV 2亚型表现出基于LPA基因的重复频率的高度可变性,决定着载脂蛋白A分子的质量和大小。Kringle IV 2亚型重复次数越少,载脂蛋白A的亚型越小,Lp(a)水平越高^[4],证实Lp(a)浓度变化主要由LPA基因决定,与其他因素关系较小,而且不同个体间差异性大。

肝脏是Lp(a)合成、代谢、分解的主要场所。有研究发现,肾脏病患者比健康人群的Lp(a)水平高,提示肾脏在Lp(a)清除过程中可能起重要作用^[5]。有研究发现,低密度脂蛋白受体相关蛋白、巨噬细胞的清道夫受体B类I型、唾液酸糖蛋白受体、Megalin受体等可能参与Lp(a)的清除与代谢^[6]。

2 Lp(a)与2型糖尿病的相关性

2型糖尿病导致糖脂代谢异常。血脂是判断2型糖尿病发展趋势与病情严重程度的重要指标,常表现为甘油三酯、低密度脂蛋白、游离脂肪酸水平升高以及持续餐后高血脂,而这种高血脂症是引起糖尿病血管病变的重要危险因素^[7]。作为脂代谢指标,Lp(a)与2型糖尿病同样存在潜在因果关系。

Lp(a)水平由LPA基因的关键转录因子的变异遗传决定,其中Kringle IV 2亚型重复多态性决定Lp(a)的浓度与亚型的大小。有研究证明,低Lp(a)浓度相关的大Lp(a)亚型大小对2型糖尿病有因果关系,流行病学和孟德尔随机研究也表明血浆Lp(a)与糖尿病风险呈负相关^[8],但两者的关联似乎是非线性的,Lp(a)在极低浓度下,即<7.00 mg/dL时,糖尿病风险才会急剧增加,在中等和较高Lp(a)浓度时,两者相关性弱^[2]。一项基于中国老年男性患者的大样本回顾性研究^[9]中发现,当Lp(a)浓度>28.72 mg/dL时,个体均为糖尿病低风险,与其余血脂水平及其

他疾病状态无关。

2.1 Lp(a)与2型糖尿病相关

Lp(a)参与2型糖尿病的疾病病程,胰岛素抵抗是2型糖尿病的重要病理过程。Lp(a)浓度与胰岛素抵抗存在负相关。Lin等^[10]发现,血清Lp(a)浓度与糖尿病患病率、糖尿病前期和胰岛素抵抗之间存在强负相关,即低Lp(a)水平的大Lp(a)亚型可能会诱导胰岛素抵抗,最终导致糖尿病。此外,Joseph等^[11]发现,Lp(a)水平与糖尿病病程呈正相关,即糖尿病病程越长,Lp(a)水平越高,提示Lp(a)参与糖尿病全病程的发展。

此外,糖尿病的病理环境影响Lp(a)的浓度水平。早期研究发现,糖尿病患者较非糖尿病患者载脂蛋白A分子量增加,可能是载脂蛋白A进行脂蛋白糖基化修饰,进而影响Lp(a)的糖化水平,高血糖状态进一步加剧了这种情况,表明Lp(a)水平的降低与糖化血红蛋白的下降有关^[12]。高胰岛素血症会降低血浆Lp(a)水平,胰岛素在转录后抑制肝细胞中载脂蛋白A的产生^[13],也可能与睾酮、胰岛素样生长因子1、生长激素的影响有关。以上研究结构提示,Lp(a)水平与发生糖尿病的风险、胰岛素水平呈负相关,与糖尿病病程呈正相关。

2.2 Lp(a)与2型糖尿病血管并发症相关

已知,Lp(a)与动脉粥样硬化和大血管疾病有关,是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险致病因素。Lp(a)与2型糖尿病的疾病进展密切相关,糖尿病中大血管和微血管并发症存在共同机制与危险因素。动脉粥样硬化是血管并发症的发病基础,可以认为Lp(a)水平升高与糖尿病血管并发症的发生风险存在相关性,Lp(a)影响糖尿病的进程^[13]。血浆Lp(a)水平与糖尿病患者的心血管疾病、神经病变和肾病之间存在显著的正相关,表明其可作为糖尿病结局的生物标志物^[14]。

3 Lp(a)与糖尿病大血管并发症

3.1 Lp(a)的作用机制

Lp(a)是动脉粥样硬化性心血管疾病和主动脉瓣钙化性疾病的独立危险因素^[15],在缺血性脑卒中、冠心病、心肌梗死及外周血管疾病中存在高致病风险。Lp(a)主要的生理功能机制尚不清楚,但在Lp(a)参与疾病的进程中与促进动脉粥样硬

化、促进血栓形成、抗血管生成、诱导炎症和氧化应激等机制相关^[2]。

Lp(a)参与动脉粥样硬化的病理过程。Lp(a)对血管壁及内皮细胞表面蛋白具有高亲和力,这使得低密度脂蛋白样脂质颗粒容易在血管壁黏附沉积,从而促进粥样斑块的形成。另外,Lp(a)又通过内皮细胞表面活化炎症细胞因子和黏附分子、氧化磷脂的过度转运蓄积、抑制一氧化氮的合成等介导单核细胞黏附血管,诱导血管内皮的损伤,引发平滑肌细胞增殖和血管重塑,加速动脉粥样硬化发生^[16]。

Lp(a)促进血栓形成。载脂蛋白A属于Lp(a)的特异性结构,与纤溶酶原的组成结构高度同源,Lp(a)通过干扰纤溶酶原与纤维蛋白的结合影响血小板聚集,加速胆固醇在血管损伤处形成血栓,同时激活蛋白激酶C,通过载脂蛋白A结合失活组织因子途径抑制物,共同促进血栓形成。此外,Lp(a)可促进纤维蛋白溶解酶原激活物抑制物-1的合成,有效抑制细胞组织因子介导的凝血进程^[17],干扰血栓的溶解,共同影响凝血/纤溶级联反应,是血栓形成的重要机制。

Lp(a)具有抗血管生成的特性。Lp(a)与血管抑素具备同源性,载脂蛋白A和Kringle结构域通过抑制转化生长因子 β 阻碍新血管的生成,而Lp(a)的内部组分通过抑制血管内皮祖细胞归巢、影响细胞外基质代谢,干扰内皮细胞增殖迁移^[18]等病理机制发挥抑制血管生成的作用。

Lp(a)可促进炎症反应的发生,可认为其属于急性时相反应蛋白。Lp(a)内含的氧化磷脂可诱导单核细胞通过内皮细胞屏障转移,诱导趋化因子和白细胞介素6的分泌^[19],同时增强氧化应激反应,引起内皮细胞功能的紊乱,促进巨噬细胞活化,引发动脉壁及全身慢性炎症^[20]。

3.2 Lp(a)与糖尿病大血管并发症

糖尿病大血管病变包括心血管和多发外周动脉粥样硬化所致脏器缺血性病变引发的功能不全,是老年糖尿病患者死亡的主要原因,与Lp(a)的病理机制密切相关。Lp(a)是糖尿病患者动脉粥样硬化性心血管病风险增加的重要危险因素。近年来,有研究发现,糖尿病合并高Lp(a)的患者出现心血管事件的风险更高^[21],糖尿病患者心血管

事件的风险与血浆Lp(a)水平呈正相关。Waldeyer等^[22]的一项大样本研究观察到,糖尿病患者Lp(a)升高与冠状动脉事件和动脉粥样硬化性心血管疾病风险增加之间存在强相关性。一项针对中国患者的研究表明,Lp(a)升高与糖尿病患者冠状动脉疾病的存在和严重程度独立相关^[23]。最近的一项多中心研究发现,与血糖代谢正常的患者相比,糖尿病前期或糖尿病患者稳定的冠心病患者发生心血管事件的风险也显著升高^[21]。结合Lp(a)的促血栓与动脉粥样硬化的病理机制,有理由认为,Lp(a)是糖尿病发生心血管疾病的预测因子。虽然有研究发现在既往有心血管疾病的糖尿病患者中,Lp(a)升高都是复发事件的独立预测指标,与糖化血红蛋白无关^[24],但降低Lp(a)的水平对糖尿病患者预防心血管疾病仍具有积极作用。

Lp(a)水平升高与2型糖尿病患者外周动脉疾病的存在和严重程度有关^[25],目前对于其发病机制尚无统一意见,多认为与脂代谢紊乱有关。Real等^[26]的研究发现,Lp(a)是糖尿病患者外周性大血管病的危险因素。一项横断面研究发现,Lp(a)升高与糖尿病病患者颈动脉粥样硬化的存在显著相关,与常规心脏代谢危险因素无关^[23]。Liu等^[27]也提出,糖尿病合并下肢血管病变的Lp(a)水平有显著的提升,提示两者的相关性。

4 Lp(a)与糖尿病微血管并发症

糖尿病微血管并发症包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变及糖尿病周围神经病变,发生隐匿,严重影响2型糖尿病患者的生存质量。高Lp(a)水平通过脂蛋白氧化诱导形成的动脉粥样斑块与血栓以及Lp(a)的潜在抗纤维蛋白溶解和血栓前作用更易损害微小血管,可增加微循环阻力,促进2型糖尿病患者微血管并发症的发生,导致组织缺氧缺血,加速糖尿病微血管病变的进展^[14]。以上机制在不同组织部位的微血管环境中又体现出特异性的改变。

4.1 糖尿病肾病

Lp(a)水平升高与肾小球滤过率降低、蛋白尿增加和肾脏病理进展有关^[28]。糖尿病肾病与Lp(a)水平相互作用,一方面,糖尿病长期高血糖状态引起肾脏微炎症及氧化应激导致糖尿病肾病,其

引发的脂质代谢紊乱可升高Lp(a)水平,而肾损害降低Lp(a)的代谢效率,同时导致低蛋白血症,诱导肝脏合成大量的Lp(a)。另一方面,Lp(a)也被认为是糖尿病肾病的独立危险因素,高水平Lp(a)可能导致肾功能损害,加快糖尿病肾病的发生及进展。Lp(a)在肾脏血管内皮显著沉积,在高糖环境下进行糖化与氧化修饰,从而改变肾单位的形态结构,形成肾小球葡萄糖胺糖化,促进肾小球的增殖、肥大以及细胞外基质堆积,降低肾小球超滤能力,影响肾功能指标,从而导致肾损伤的发生^[29],引起肾组织缺血、低氧,进而促进肾小球硬化的进展。此外,尿蛋白的丢失又会刺激肝脏合成Lp(a)增多,从而形成恶性循环,使血清Lp(a)水平随着肾损害的加重而增高。一项中国成年人的前瞻性研究证实,Lp(a)是肾功能减退的独立危险因素,这种关联在糖尿病患者中更为突出,糖尿病肾病患者的Lp(a)水平较单纯糖尿病患者更高,提示糖尿病肾病患者可常规筛查Lp(a)水平,以早期评估肾脏功能,采取相应降低Lp(a)的措施,延缓疾病进展^[30]。

4.2 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变起病隐匿,早期症状不明显,颈动脉或眼动脉粥样硬化伴狭窄以及引起的视网膜缺血和缺氧被认为增加视网膜病变的风险。Lp(a)与糖尿病视网膜病变独立相关,可作为早期预测因子^[31]。Lp(a)可诱导动脉粥样斑块形成、促进炎症导致小血管堵塞,是糖尿病视网膜病变的独立危险因素。毛细血管闭合是糖尿病视网膜病变中的关键事件,糖尿病环境产生黏性血管内皮表型,导致黏附性增加,影响毛细血管非灌注。Lp(a)可以增强黏附分子的表达,可促进单核细胞的黏附和跨内皮迁移,活化的巨噬细胞分泌的细胞因子可以进一步诱导细胞表面黏附分子在内皮细胞上的表达,这种正反馈系统可以在糖尿病视网膜病变的进展中发挥重要作用^[32]。载脂蛋白A属于Lp(a)的特异性结构,与纤溶酶原的组成结构高度同源,Lp(a)通过纤溶酶原受体与内皮细胞、单核细胞的膜蛋白结合,从而抑制与纤溶酶原的结合和纤溶酶的产生,这种抑制性作用有利于纤维蛋白和胆固醇沉积,导致血管闭塞。

此外,视网膜病理性新生血管是糖尿病视网

膜病变重要的病理生理过程,高血糖诱导视网膜血管内皮的功能障碍,促进病理性微小血管的生成,这些病理性血管会破坏玻璃体腔的结构,导致视网膜脱离与眼底出血^[33]。

韩国一项前瞻性队列研究证明,Lp(a)水平与糖尿病视网膜病变的发展独立相关,可作为糖尿病视网膜病变高危筛查的良好指标^[34]。一项针对中国汉族人群的研究发现与之相同的结果^[35],因此建议伴有高Lp(a)水平的糖尿病人群重视视网膜筛查。

4.3 糖尿病神经病变

糖尿病神经病变的发病机制复杂,涉及高血糖诱导的氧化应激和多元醇代谢改变,从而改变神经微脉管系统、改变生长因子支持和脂质代谢失调。Lp(a)是糖尿病神经病变的重要诱因,可能与Lp(a)诱导血栓形成、促进动脉粥样硬化有关,同时可以预测糖尿病神经病变的发生与发展。Aryan等^[36]研究血清脂质生物标志物与糖尿病微血管病变的相关性发现,高水平Lp(a)的患者糖尿病神经病变发生率更高。Lp(a)与糖尿病周围神经病变与糖尿病足的机制研究较少,目前尚缺乏大规模的前瞻性研究。

上述研究均证明,Lp(a)水平与糖尿病血管并发症存在紧密的关联性,高水平Lp(a)参与胰岛素抵抗和糖脂代谢异常,诱导动脉粥样硬化、血栓形成与炎症氧化应激,进一步促进血管并发症的发生,可作为糖尿病慢性并发症的独立危险因素,Moosaie等^[14]证实,Lp(a)是糖尿病的心血管疾病、神经病变和肾病的有效预测因子,提示临床应重视糖尿病患者的Lp(a)水平以预测并干预血管并发症的发生,降低糖尿病并发症的致死致残率,有效改善患者的预后。

5 2型糖尿病患者Lp(a)的干预研究进展

Lp(a)的水平主要由LPA基因位点遗传决定,普遍认为生活方式的改变对Lp(a)浓度的影响较小,药物干预是控制Lp(a)水平的有效方式。他汀类为传统降脂药物,使用的药物类型和剂量对Lp(a)水平均无显著影响^[37]。现已证实烟酸有效降低Lp(a)浓度,但一项早期研究表明,在糖尿病患者和非糖尿病患者中,烟酸均可显著提高血糖水

平, 提示烟酸对血糖控制有负面影响^[38]。

前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin9型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂是针对低密度脂蛋白-C的新型降脂药, 通过上调低密度脂蛋白受体的数量, 增加Lp(a)的清除以降低血清浓度。临床证据表明, PCSK9i在高脂血症和糖尿病患者中显著降低低密度脂蛋白和Lp(a), 而不会失去血糖控制或大幅增加糖尿病风险。美国糖尿病协会指南建议, 尽管有他汀类药物治疗, 但糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病和低密度脂蛋白水平升高的患者仍可考虑使用额外的降脂治疗, 包括PCSK9i^[39]。现阶段针对性降低Lp(a)的最新药物均采用基因治疗方法, 使用RNA干扰技术进行靶向干预, 包括反义寡核苷酸、小干扰RNA等在糖尿病中控制Lp(a)的效应尚缺乏有效证据的支持。脂蛋白血浆置换是目前降低Lp(a)最有效的方式, 但价格昂贵, 发生不良事件较多, 糖尿病患者仍需衡量使用该方案的利弊, 包括使用降糖药物是否会对Lp(a)水平获益, 未来仍需要进行更进一步的研究。

6 小结与展望

Lp(a)与2型糖尿病及血管并发症发生发展关系密切。Lp(a)参与胰岛素抵抗与糖脂代谢异常, 预测糖尿病与血管并发症的发展。目前关于2型糖尿病患者Lp(a)水平影响因素的研究有相互矛盾的报道, 但是Lp(a)仍是糖尿病心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变的独立危险因素与早期筛查指标。及时控制Lp(a)水平对糖尿病患者血管并发症的发病率, Lp(a)药物能有效降低控制糖尿病的发生发展有积极作用, 包括在凝血功能、肾功能等都有明确获益, 有效提高糖尿病患者的生存质量, 延长患者生存时间, 积极研发糖尿病患者获益的Lp(a)药物有良好的前景。但仍需进一步进行大样本研究探索并明确Lp(a)在糖尿病血管并发症中的交互机制, 以期成为糖尿病血管并发症诊断、治疗和预后的良好标志物。

参考文献

[1] Scott ES, Januszewski AS, O'Connell R, et al. Long-term glycemic variability and vascular complications in type 2

- diabetes: post hoc analysis of the field study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10): 361
- [2] Lamina C, Ward NC. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 63-71
- [3] Maloberti A, Fabbri S, Colombo V, et al. Lipoprotein(a): cardiovascular disease, aortic stenosis and new therapeutic option. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 170
- [4] Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management. *Mayo Clinic Proc*, 2013, 88(11): 1294-1311
- [5] Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2): 234-237
- [6] Chemello K, Chan DC, Lambert G, et al. Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*, 2022, 349: 82-91
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上). 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695
- [8] Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, et al. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(24): 2982-2994
- [9] Fu Q, Hu L, Xu Y, et al. 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(1): 76
- [10] Ding L, Song A, Dai M, et al. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with t2d, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population. *J Lipid Res*, 2015, 56(4): 920-926
- [11] Joseph J, Ganjifirockwala F, George G. Serum lipoprotein (a) levels in black South African type 2 diabetes mellitus patients. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5743838
- [12] Rainwater DL, Haffner SM. Insulin and 2-hour glucose levels are inversely related to Lp(a) concentrations controlled for LPA genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(8): 1335-1341
- [13] Singh SS, Rashid M, Lieverse AG, et al. Lipoprotein(a) plasma levels are not associated with incident microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2020, 63(6): 1248-1257
- [14] Moosaie F, Firouzabadi FD, Abouhamzeh K, et al. Lp(a) and apo-lipoproteins as predictors for micro- and macrovascular complications of diabetes: a case-cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(10): 1723-1731
- [15] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711
- [16] Labudovic D, Kostovska I, Tosheska Trajkovska K, et al. Lipoprotein(a) - Link between atherogenesis and throm-

- bosis. *Prague Med Rep*, 2019, 120(2-3): 39-51
- [17] Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, et al. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 2966-2981
- [18] 梁翰阳, 袁建松. 脂蛋白a抗血管生成机制及其临床应用前景. *中国分子心脏病学杂志*, 2022, 22(3): 4738-4743
- [19] Pirro M, Bianconi V, Paciullo F, et al. Lipoprotein(a) and inflammation: a dangerous duet leading to endothelial loss of integrity. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 178-187
- [20] Dzobo KE, Kraaijenhof JM, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a): an underestimated inflammatory mastermind. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 101-109
- [21] Jin JL, Cao YX, Zhang HW, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes. *Diabetes Care*, 2019, 42(7): 1312-1318
- [22] 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(32): 2490-2498
- [23] Jun JE, Kang H, Hwang YC, et al. The association between lipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes without pre-existing cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 171: 108622
- [24] Shah NP, Wang Q, Wolski KE, et al. The role of lipoprotein (a) as a marker of residual risk in patients with diabetes and established cardiovascular disease on optimal medical therapy: post hoc analysis of accelerate. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): e22-e24
- [25] Zhang HW, Zhao X, Guo YL, et al. Elevated lipoprotein (a) levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(10): 980-986
- [26] Real JT, Folgado J, Mercedes MM, et al. Plasma homocysteine, Lp(a), and oxidative stress markers in peripheral macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Investig Arterioscler*, 2016, 28(4): 188-194
- [27] 刘雪莲, 谢丽华, 王丽华. 糖尿病合并下肢大血管病变患者血浆FGF-21、sdf-1、Lp(a)水平变化及其临床意义. *临床医学*, 2020, 40(4): 63-65
- [28] Wang A, Zhang S, Li Y, et al. Study on the relationship between lipoprotein (a) and diabetic kidney disease. *J Diabetes its Complications*, 2023, 37(1): 108378
- [29] 刘新艳, 王荣, 贾爱华, 等. 血清脂蛋白(a)与糖尿病肾病早期肾损害的关系. *海南医学*, 2017, 28(23): 3830-3832
- [30] Xuan L, Wang T, Dai H, et al. Serum lipoprotein (a) associates with a higher risk of reduced renal function: a prospective investigation. *J Lipid Res*, 2020, 61(10): 1320-1327
- [31] Moosaie F, Davatgari RM, Firouzabadi FD, et al. Lipoprotein(a) and apolipoproteins as predictors for diabetic retinopathy and its severity in adults with type 2 diabetes: a case-cohort study. *Canadian J Diabetes*, 2020, 44(5): 414-421
- [32] Funatsu H, Shimizu E, Noma H, et al. Association between serum lipoprotein (a) level and progression of non-proliferative diabetic retinopathy in Type 2 diabetes. *Acta Ophthalmologica*, 2009, 87(5): 501-505
- [33] Jo DH, Kim JH, Kim JH. How to overcome retinal neuropathy: The fight against angiogenesis-related blindness. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(10): 1557-1565
- [34] Yun JS, Lim TS, Cha SA, et al. Lipoprotein(a) predicts the development of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(2): 426-433
- [35] Tu WJ, Liu H, Liu Q, et al. Association between serum lipoprotein(a) and diabetic retinopathy in Han Chinese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(7): 2525-2532
- [36] Aryan Z, Afarideh M, Ghajar A, et al. Conflicting interactions of apolipoprotein a and high density lipoprotein cholesterol with microvascular complications of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 133: 131-141
- [37] Wang X, Li J, Ju J, et al. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: a network meta-analysis. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105275
- [38] Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *JAMA*, 2000, 284(10): 1263-1270
- [39] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S144-S174