



Плейотропный эффект полиморфного аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы)

Никулин Д. А.^{1,2}, Чернова А. А.^{1,2}, Никулина С. Ю.¹, Максимов В. Н.³

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с разнообразной сердечно-сосудистой патологией — грозное осложнение, вклад в развитие которого могут вносить как факторы среды, так и генетические факторы, представления о которых необходимы для определения тактики лечения и прогнозирования течения заболевания. В статье представлен краткий обзор исследований генетических предикторов ОНМК, в частности ассоциации полиморфного аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 и риск развития ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Целенаправленных исследований ассоциаций полиморфизма rs2230806 гена ABCA1 с цереброваскулярными заболеваниями в Российской Федерации, кроме исследований в нашем университете, обнаружить не удалось.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, генетические маркеры, SNP, хромосома 9, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Никулин Д. А.* — к.м.н., ассистент кафедры медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-1591-035X, Чернова А. А. — д.м.н., профессор ка-

федры факультетской терапии, руководитель отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nevrogma@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОНП — однонуклеотидные последовательности, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска, ХС — холестерин.

Рукопись получена 21.07.2022

Рецензия получена 23.08.2022

Принята к публикации 29.08.2022



Для цитирования: Никулин Д. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. Плейотропный эффект полиморфного аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5127. doi:10.15829/1560-4071-2022-5127. EDN DINISV

Pleiotropic effect of the ABCA1 rs2230806 polymorphism in cardiovascular diseases: a literature review

Nikulin D. A.^{1,2}, Chernova A. A.^{1,2}, Nikulina S. Yu.¹, Maksimov V. N.³

Cerebrovascular accident (CVA) in patients with various cardiovascular diseases is a life-threatening complication, the development of which can be contributed by both environmental and genetic factors, the understanding of which is necessary to determine the tactics of treatment and predict the disease course. The article presents a brief review of studies on genetic predictors of CVA, in particular the association of the ABCA1 rs2230806 polymorphism and the risk of CVA in cardiovascular patients. Targeted studies of associations of the ABCA1 rs2230806 polymorphism with cerebrovascular diseases in the Russian Federation, except for studies at our university, could not be found.

Keywords: cerebrovascular accident, genetic markers, SNP, chromosome 9, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ³Research Institute of Internal

and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Nikulin D. A.* ORCID: 0000-0003-1591-035X, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Corresponding author:
nevrogma@mail.ru

Received: 21.07.2022 **Revision Received:** 23.08.2022 **Accepted:** 29.08.2022

For citation: Nikulin D. A., Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Maksimov V. N. Pleiotropic effect of the ABCA1 rs2230806 polymorphism in cardiovascular diseases: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5127. doi:10.15829/1560-4071-2022-5127. EDN DINISV

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Геномная медицина обеспечивает возможность идентифицировать молекулярные механизмы, лежащие в основе заболеваний, выделить латентные варианты болезней, которые не верифицируются клинически на определенном этапе жизни человека.

Что нового?

- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся роли и выявления ассоциаций однонуклеотидного варианта rs2230806 гена *ABCA1* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Выполнение вышеуказанного молекулярно-генетического исследования в семьях пробандов с ОНМК позволит осуществлять меры первичной профилактики у членов семьи при наличии высокого генетического риска болезни.

Возможный вклад в клиническую практику

- Молекулярно-генетический анализ rs2230806 гена *ABCA1* в ядерных семьях с ОНМК позволит идентифицировать индивидов с генетическим риском развития данной патологии.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) вносит значимый вклад в структуру общей смертности в Российской Федерации и достигает 21,4%. Традиционные факторы риска (ФР) окружающей среды в развитии ОНМК неплохо изучены¹. В настоящее время с использованием методов современной статистики и математического моделирования на основе средовых ФР развития инсульта созданы рискометры, определяющие персональный риск формирования инсульта [1]. Существуют рекомендации Всемирной организации по борьбе с инсультом по применению рискометра инсульта в клинической практике [2]. Однако считать персональной оценку риска развития инсульта, полученную только на основе традиционных ФР окружающей среды, не вполне правильно. Несомненно, что наследственно обусловленные ФР откорректируют чувствительность и специфичность персонализированных рискометров инсульта.

¹ Денисов И. Н. Диагностика и тактика при инсульте в условиях общей врачебной практики, включая первичную и вторичную профилактику. Клинические рекомендации утверждены на IV Всероссийском съезде врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. 2013, стр. 1-33.

Key messages

What is already known about the subject?

- Genomic medicine provides an opportunity to identify the molecular mechanisms underlying diseases and to verify diseases in latent periods.

What might this study add?

- The article discusses issues related to the role and identification of associations of the *ABCA1* rs2230806 polymorphism with cerebrovascular accidents in patients with cardiovascular disease. The implementation of the above molecular genetic study in the families of probands with cerebrovascular accident will allow the implementation of primary prevention measures in family members with a high genetic risk of the disease.

How might this impact on clinical practice?

- Molecular genetic analysis of *ABCA1* rs2230806 polymorphism in nuclear families with cerebrovascular accidents will identify individuals with its high genetic risk.

Ассоциации однонуклеотидного варианта rs2230806 гена *ABCA1* с развитием ОНМК при сердечно-сосудистой патологии

Однонуклеотидный вариант rs2230806 (С>Т или G>A по обратной цепи) локализован на длинном плече 9 хромосомы в позиции 104858586 (GRCh38.p12), в локусе гена *ABCA1*. Ген *ABCA1* занимает 149 т.п.н., включает 50 экзонов размером от 33 до 249 пар оснований, 62 повторяющихся последовательности Alu в 49 интронах. В промоторной области *ABCA1* верифицировано 7 предполагаемых сайтов связывания SP1 (189906), 4 стеринных регуляторных элемента (SRE), сходных с SRE промоторной областью рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП) (LDLR; 606945), островок CpG, возможный слабый ТАТА-бокс и сайты связывания для нескольких других факторов транскрипции. Данный ген кодирует белок, обеспечивающий перенос липидов через клеточные мембраны (АТФ-связывающий кассетный транспортер 1). Он входит в группу транспортных АТФаз. Количество аминокислот в составе данного гена — 2261. *ABCA1* — белок, имитирующий "холестериновую помпу", которая обеспечивает выведение липидов из клетки и перенос холестерина (ХС) и фосфолипидов от клеточной мембраны к аполипопротеинам для последующего образования незрелых липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Одним из наиболее изученных является аллельный вариант rs2230806 (R219K); но следует отметить, что

сведения о фенотипах атеросклеротического процесса на основе данного генетического полиморфизма по-прежнему следует изучать, т.к. полученные факты противоречивы.

В доступной нам литературе найден единственный российский литературный источник, указывающий на выявление ассоциации семейной гиперхолестеринемии с аллельным вариантом rs2230806 гена *ABCA1* [3].

Ассоциация полиморфизма rs2230806, согласно данным метаанализов, выявлена с высоким уровнем ХС ЛВП и более низким уровнем триглицеридов и ХС ЛНП в общей популяции. Это позволило предположить, что возможно снижение риска ишемической болезни сердца (ИБС) у носителей аллельного варианта А. Носительство полиморфных вариантов в этом гене влияет на уровни ЛВП и аполипопротеина А-1 и, таким образом, влияет на риск развития атеросклероза [4].

В 2011г в современной литературе был представлен метаанализ, подтвердивший генетическую связь между rs2230806 гена *ABCA1* и высокой вероятностью развития ИБС. В данный метаанализ вошли 22 исследования с 6597 пациентами с ИБС и 15369 лиц контрольной группы. В результате генетического исследования образцов ДНК этих пациентов было выявлено, что аллель А rs2230806 гена *ABCA1* является генетическим ФР более высокого уровня ЛВП у азиатов и, соответственно, снижает риск (отношение шансов (ОШ) 0,76, доверительный интервал (ДИ): 0,68-0,85, $p=3,78e-07$) ИБС у лиц азиатской расы. Кроме того, в данном исследовании оценивалось влияние носительства этого гена на эффект холестеринснижающих препаратов. В исследование вошли 5 тыс. пациентов со средним уровнем ХС ЛНП. На этапе скрининга они случайным образом были распределены на 2 группы: половина пациентов получала плацебо, вторая половина пациентов — холестеринснижающую терапию ежедневно в среднем в течение 4,5 лет. Первичной конечной точкой было опасное коронарное событие, которое включало нефатальный инфаркт миокарда и смерть от ИБС. Частоты первичной конечной точки составляли 10,4% в группе плацебо и 5,7% в группе, где проводилась холестеринснижающая терапия, с абсолютным и относительным снижением на 4,7% и 45%, соответственно, причем носительство аллеля А rs2230806 гена *ABCA1* ассоциировалось с более значимым влиянием на холестеринснижающую терапию [5].

Молекулярно-генетическое исследование на европеоидах подтвердило ассоциацию аллеля А гена *ABCA1* у лиц с ишемическим инсультом (ИИ). В данное исследование вошли 400 пациентов с ИИ и 487 пациентов контрольной группы. Данное исследование подтвердило роль гена *ABCA1* как генетического предиктора риска развития ИИ. В ходе данного ис-

следования было также определено, что носительство аллеля А гена *ABCA1* может влиять на липидный профиль сыворотки крови [6].

Молекулярно-генетическое исследование rs2230806 гена *ABCA1* было также проведено у 5414 пациентов с ИБС, которые являлись участниками еще одного проспективного исследования, в котором пациенты на протяжении 3,2 лет получали 40 мг правастатина или плацебо. При завершении исследования был рассчитан коэффициент риска для нового сердечно-сосудистого события у данной группы пациентов (инфаркт миокарда, инсульт, смерть в результате ИБС). В результате данного анализа оказалось, что носители редкого варианта rs2230806 на фоне лечения правастатином имеют гораздо меньшее снижение риска развития острых сердечно-сосудистых событий, чем те пациенты, у которых данный вариант отсутствует [7].

Полиморфный вариант rs2230806 гена *ABCA1* изучался и в качестве генетического предиктора болезней периферических сосудов. Обследовали 113 пациентов без сахарного диабета (СД) с поражением периферических артерий, возраст пациентов составил 45 лет. Из 113 включенных в исследование пациентов — 64 пациента с окклюзией периферических артерий, 49 пациентов — с облитерирующим тромбангиитом. В исследование был включен 241 пациент контрольной группы без заболеваний периферических артерий. Не было выявлено статистически значимых различий между полиморфным вариантом rs2230806 гена *ABCA1* и заболеваниями периферических артерий [8].

В доступной нам литературе представлен ряд научных работ, подтвердивших ассоциацию этого полиморфизма с нарушениями липидного обмена [9-13].

Интересны исследования, подтвердившие ассоциацию однонуклеотидной последовательности (ОНП) rs2230806 гена *ABCA1* с болезнью Альцгеймера и СД 2 типа [14].

Учитывая то, что данный ген кодирует белок, осуществляющий транспорт липидов через клеточные мембраны, полиморфный вариант rs2230806 гена *ABCA1* был оценен как потенциальный маркер заболеваний, базовых в отношении развития атеросклероза.

Пионером подобных исследований по верификации ассоциации rs2230806 гена *ABCA1* с ИИ и ИБС было исследование болгарских ученых в 2006г. Была доказана статистически значимая ассоциация этого ОНП и с ИБС, и с ИИ [15].

Исследование по выявлению ассоциации rs2230806 гена *ABCA1* с развитием ИБС было проведено в Саудовской Аравии. В данное исследование было включено 520 пациентов (315 пациентов с ИБС и 205 человек контрольной группы без ИБС). Было проведено генотипирование 5 ОНП, в этот список входил и rs2230806 в гене *ABCA1*. Полиморфизмы rs2383206

и rs10757278 доказали значимую связь с 2- и 3-сосудистым поражением коронарных артерий ($p=0,003$ и $0,006$, соответственно). Ассоциации rs2230806 с ИБС и поражением коронарных артерий доказано не было [16, 17].

Подобный материал исследования был представлен и китайскими учеными (проводилось выявление ассоциации полиморфизма rs2230806 гена *ABCA1* с развитием ИБС). В данное исследование были включены 442 пациента с ИБС и 217 пациентов контрольной группы без ИБС. Для оценки тяжести ИБС использовали шкалу Gensini, учитывали количество стенозированных коронарных сосудов и степень коронарного стеноза. Аллель А и гомозиготный генотип АА полиморфизма rs2230806 доказаны как генетические предикторы риска развития ИБС. У пациентов с данным генотипом показатели триглицеридов, ХС ЛНП и мочевой кислоты были выше, чем у лиц с гетерозиготным генотипом GA. Связи с тяжестью ИБС согласно шкале Gensini выявлено не было [18].

ABCA1 — основной ген обратного пути транспорта ХС, АТФ-связывающий кассетный переносчик, играющий значимую роль в патогенезе ИБС. Полиморфизм rs2230806В гена *ABCA1* — это самый изученный полиморфизм этого гена, но его функциональная роль до сих пор противоречива, в частности, в отношении ИБС. В литературе опубликован метаанализ, основанный на материалах баз данных PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Google Scholar, China National Knowledge Infrastructure и Wan Fang до 28 июня 2019г. В данный метаанализ были включены 43 исследования, суммарно 34348 человек (14085 пациентов с ИБС и 20263 пациента контрольной группы без ИБС). Согласно данному метаанализу, было выявлено, что носительство аллеля А rs223086 в общей популяции значительно снижает риск ИБС (ОШ 0,745, 95% ДИ: 0,687-0,809, $p<0,001$). Однако при распределении по этническому принципу значимость различий была доказана для азиатских популяций (ОШ 0,686, 95% ДИ: 0,633-0,744, $p<0,001$), стала пограничной для пациентов европеоидной расы (ОШ 0,887, 95% ДИ: 0,786-1,001, $p=0,051$), в других популяциях и этносах статистически значимых различий выявлено не было (ОШ 0,851, 95% ДИ: 0,558-1,297, $P=0,452$) [19].

Остается неоднозначной и противоречивой функциональная роль полиморфизма rs2230806 гена *ABCA1* и в отношении ассоциации полиморфизма этого гена с нарушениями липидного обмена. В мировой литературе представлен метаанализ 62 исследований, включающий 48452 пациента с нарушениями липидного обмена. В результате проведенного молекулярно-генетического анализа было установлено, что носители аллеля А полиморфизма rs2230806 имели статистически значимые более высокие уровни ХС ЛВП ($p<0,001$) и более низкие уровни ХС

ЛНП ($p=0,03$) и триглицеридов ($p<0,01$), чем носители генотипа GG [19].

В литературе также представлены противоречивые данные о связи полиморфизма гена *ABCA1* с развитием ИИ. Поэтому исследователями был реализован метаанализ статей, опубликованных до марта 2017г — 79 исследований. Результаты метаанализа показали, что в доминантной модели rs2230806 гена *ABCA1* (ОШ 1,31) был статистически значимо ассоциирован с ИИ. Этот метаанализ доказал значимую связь гомозиготного генотипа GG rs2230806 гена *ABCA1* с повышенным риском ИИ [20].

Плейотропия — это важная функция генов. Подобным свойством обладает и ген *ABCA1*, который является мембранным белком, участвующим в обмене ХС и в секреции инсулина клетками островков Лангерганса. В современной литературе представлен метаанализ по выявлению ассоциации этого ОНП с СД 2 типа с использованием пяти генетических моделей: аллельная, рецессивная, доминантная и гетерозиготная — 2755 пациентов с СД 2 типа (основная группа) и 16635 пациентов без СД (контрольная группа). Исследования проводились на азиатской популяции. Во всех генетических моделях rs2230806 гена *ABCA1* имел статистически значимую связь с СД 2 типа: аллельная (ОШ 0,78, 95% ДИ: 0,61-0,98), рецессивная (ОШ 0,73, 95% ДИ: 0,55-0,97), доминантная (ОШ 0,62, 95% ДИ: 0,41-0,96) и гетерозиготная (ОШ 0,78, 95% ДИ: 0,61-0,99). Таким образом, люди среднего и пожилого возраста азиатского происхождения с минорным аллелем А rs2230806 гена *ABCA1* имеют более низкий риск развития СД 2 типа. Кроме вышеперечисленных заболеваний, ген *ABCA1* проверяли на ассоциацию со 101 заболеванием. Больше всего исследований по выявлению ассоциаций с ИБС, СД 2 типа, болезнью Альцгеймера, инфарктом миокарда, дислипидемией, ожирением, атеросклерозом, метаболическим синдромом, открытоугольной глаукомой, инсультом и т.д.²

Заключение

ОНМК представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, т.к. является основной неврологической причиной инвалидизации и смертности взрослого населения, а также приводит к снижению когнитивных функций и деменции. Мультифакторный характер заболевания побуждает исследователей к поиску новых генетических вариаций, ответственных за увеличение риска ОНМК у пациентов с той или иной кардиологической патологией. Расширение спектра генетических маркеров ОНМК может способствовать улучшению стратификации риска заболевания

² Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base: Centers for Disease Control and Prevention. <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/phgHome.action?action=home>.

и целенаправленной и своевременной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В последние годы в целом ряде научных исследований определили гены, в той или иной степени детерминирующие развитие ОНМК. В нашей статье представлен обзор литературы, показывающий ассоциативные связи rs2230806 с ИИ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. К сожалению, это рабо-

ты преимущественно зарубежных авторов. Поэтому представленный обзор литературы, несомненно, будет стимулировать наших российских ученых к решению этой важной для общества проблемы.

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

Литература/References

- Krishnamurthi R, Hale L, Barker-Collo S, et al. Mobile technology for primary stroke prevention. *Stroke*. 2019;50:196-98. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023058.
- Brainin M, Feigin VL, Norrving B, et al. The World stroke organization's declaration for worldwide primary stroke and dementia prevention. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(3):5-9. (In Russ.) Брайнин М., Фейгин В.Л., Норвинг Б. Декларация по глобальной первичной профилактике инсульта и деменции Всемирной организации по борьбе с инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(3):5-10. doi:10.25692/ACEN.2020.3.1.
- Smirnov GP, Rozhkova TA, Zybareva My, et al. The impact of the allelic variant rs2230806 of the ABCA1 gene on phenotypic expression of familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;4(33):36-42. (In Russ.) Смирнов Г.П., Рожкова Т.А., Зубарева М.Ю. и др. Влияние аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 на фенотипические проявления семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;4(33):36-42.
- Ghaznavi H, Aali E, Soltanpour MS. Association Study of the ATP — Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1) Rs2230806 Genetic Variation with Lipid Profile and Coronary Artery Disease Risk in an Iranian Population. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(2):274-9. doi:10.3889/oamjms.2018.063.
- Ma XY, Liu JP, Song ZY. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):428-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.008.
- Pasdar A, Yadegarfar G, Cumming A, et al. The effect of ABCA1 gene polymorphisms on ischaemic stroke risk and relationship with lipid profile. *BMC Med Genet*. 2007;6(8):30. doi:10.1186/1471-2350-8-30.
- Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ, et al. ABCA1 gene variation and heart disease risk reduction in the elderly during pravastatin treatment. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):176-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.030.
- Bérard AM, Bedel A, Le Trequesser R, et al. Novel risk factors for premature peripheral arterial occlusive disease in non-diabetic patients: a case-control study. *PLoS One*. 2013;8(3):e37882. doi:10.1371/journal.pone.0037882.
- Hodoğlugil U, Williamson DW, Huang Y, et al. Common polymorphisms of ATP binding cassette transporter A1, including a functional promoter polymorphism, associated with plasma high density lipoprotein cholesterol levels in Turks. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):199-212. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.004.
- Kolovou V, Marvaki A, Karakosta A, et al. Association of gender, ABCA1 gene polymorphisms and lipid profile in Greek young nurses. *Lipids Health Dis*. 2012;11:62. doi:10.1186/1476-511X-11-62.
- Kolovou V, Kolovou G, Marvaki A, et al. ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms and serum lipid levels in young Greek nurses. *Lipids Health Dis*. 2011;10:56. doi:10.1186/1476-511X-10-56.
- Au A, Griffiths LR, Irene L, et al. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;265:60-70. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003.
- Geller AS, Polisecki EY, Diffenderfer MR, et al. Genetic and secondary causes of severe HDL deficiency and cardiovascular disease. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(12):2421-35. doi:10.1194/jlr.M088203.
- Haghighizadeh P, Ramachandran V, Etemad A, et al. Association of ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus among Malaysians. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:289846. doi:10.1155/2015/289846.
- Andrikovics H, Pongrácz E, Kalina E, et al. Decreased frequencies of ABCA1 polymorphisms R219K and V771M in Hungarian patients with cerebrovascular and cardiovascular diseases. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(4):254-9. doi:10.1159/000091223.
- Bogari NM, Allam RM, Bouazzaoui A, et al. Coronary artery disease: association study of 5 loci with angiographic indices of disease severity. *Dis Markers*. 2021;2021:5522539. doi:10.1155/2021/5522539.
- Lu Z, Luo Z, Jia A, et al. Effects of ABCA1 gene polymorphisms on risk factors, susceptibility and severity of coronary artery disease. *Postgrad Med J*. 2020;96(1141):666-73. doi:10.1136/postgradmedj-2019-136917.
- Fan Q, Zhu Y, Zhao F. Association of rs2230806 in ABCA1 with coronary artery disease: An updated meta-analysis based on 43 research studies. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(4):e18662. doi:10.1097/MD.00000000000018662.
- Lu Z, Luo Z, Jia A, et al. Associations of the ABCA1 gene polymorphisms with plasma lipid levels: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(50):e13521. doi:10.1097/MD.00000000000013521.
- Jung D, Cao S, Liu M, et al. A Meta-analysis of the associations between the ATP-binding cassette transporter ABCA1 R219K. *Horm Metab Res*. 2018;50(4):308-16. doi:10.1055/a-0583-0201.