

Н.И. Павлова, Н.А. Соловьева, А.Т. Дьяконова, Н.П. Филиппова, В.В. Додохов, М.А. Варламова, Х.А. Куртанов

## ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS9939609 ГЕНА *FTO* И RS738409 ГЕНА *PNPLA3* КАК ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ НАЖБП В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.05

УДК575.176

С целью исследования распределения частоты аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* среди якутов были протестированы образцы ДНК пациентов с СД 2-го типа и здоровых добровольцев.

Изучение распределения частоты аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* в обеих группах не выявило достоверных отличий. Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *FTO* (rs9939609) в группе больных СД 2 и здоровых выявил преобладание аллеля Т и гомозиготного генотипа ТТ, исключение составила группа практически здоровых мужчин, которая несмотря на преобладание аллеля Т характеризовалась наиболее высоким уровнем гетерозиготного генотипа АТ. При анализе распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в обеих группах преобладал аллель G и гомозиготный генотип GG. У исследованных мужчин обеих групп аллель G достоверно преобладал над аллелем С ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** ген *FTO*, ген адипонутрина, сахарный диабет 2 типа, НАЖБП, избыточный вес, якуты.

In order to study the distribution frequency of the polymorphism alleles rs9939609 of the *FTO* gene and polymorphism rs738409 of the *PNPLA3* gene among the Yakuts, DNA samples of type 2 diabetes patients and healthy volunteers were tested.

The study of the distribution frequency of the polymorphism alleles rs9939609 of the *FTO* gene and polymorphism rs738409 of the *PNPLA3* gene in both groups showed no significant differences. Analysis of the distribution frequency of alleles and genotypes of the polymorphic variant of the *FTO* gene (rs9939609) in the group of patients with type 2 diabetes and healthy revealed a predominance of the T allele and a homozygous genotype of TT, except for a group of practically healthy men, which despite the prevalence of the T allele was characterized by the highest level of the heterozygous genotype AT. At analyzing the distribution frequency of the alleles and genotypes of the polymorphic version of the *PNPLA3* gene (rs738409), the allele G and the homozygous genotype GG prevailed in both groups. In the studied men of both groups the G allele significantly prevailed over the C allele ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** *FTO* gene, adiponutrin gene, type 2 diabetes mellitus, NAFLD, overweight, Yakuts.

**Введение.** В настоящее время ожирение представляет собой актуальную проблему, что связано с его прогрессирующим распространением и тяжестью осложнений, которые нередко становятся причиной смерти больных в молодом возрасте. На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире 39% взрослых имеют избыточный вес, а 13% страдают ожирением. В России среди трудоспособного населения 25% имеют избыточный вес и 30% – ожирение [4].

Повышенное употребление пищи,

с преимуществом жиров и углеводов, ведет к накоплению лишнего веса и нарушению естественного физиологического превращения энергии. Метаболические нарушения у тучных людей, страдающих переизбытком, приводят к относительному недостатку инсулина. В результате формируется сахарный диабет 2-го типа (СД2), который еще больше усугубляет ожирение. Генетическая предрасположенность является одним из важных факторов патогенеза ожирения [2]. По оценкам, 40-70% дисперсии индекса массы тела (ИМТ) можно объяснить прямыми или косвенными генетическими факторами [9].

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) показал, что однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs9939609, располагающийся в первом интроне гена *FTO* (Fat Mass and Obesity Associated Gene), связанного с набором жировой массы, был достоверно ассоциирован с ожирением в различных этнических популяциях, как у детей, так и у взрослых [10]. Ген *FTO* кодирует один из регуляторов липолиза, участвует в контроле дифференцировки адипоцитов, энергетического гомеостаза, лептин-независимом контроле аппетита. Согласно результатам ранее

проведенных исследований, аллель А гена *FTO* ассоциирован со сниженным липолизом, нарушением контроля аппетита, отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи. Фенотипическое проявление аллеля А гена *FTO* – избыточный вес, ожирение вследствие переизбытка, что в свою очередь является одним из распространенных факторов риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Эпидемиологические данные свидетельствуют о частом сочетании СД 2 и НАЖБП, характеризующемся накоплением липидов как в самих гепатоцитах, так и в межклеточном пространстве [1]. Пациенты с СД 2 характеризуются инсулинрезистентностью, часто страдают ожирением, имеют дислипидемию и повышенную активность печеночных ферментов, для них свойственна тенденция к накоплению жира в печени независимо от показателей ИМТ, что обуславливает более высокий риск развития тяжелой патологии печени по сравнению с пациентами, не страдающими СД [8]. НАЖБП рассматривается как важная медицинская и социальная проблема, поскольку включает в себя спектр клинико-морфологических понятий: сте-

ЯНЦ КМП: ПАВЛОВА Надежда Ивановна – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., врач-лаборант Науч.-иссл. клин.-диагн. лаб. ФГБОУ ВО Якутская ГСХА, solnishko\_84@inbox.ru), СОЛОВЬЕВА Наталья Александровна – к.м.н., с.н.с., sonata608@yandex.ru, ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна – м.н.с., dyakonovaa@bk.ru, ФИЛИПОВА Наталья Павловна – к.б.н., доцент, н.с., inniah1970@list.ru, ДОДОХОВ Владимир Владимирович – к.б.н., с.н.с., ст. препод. ЯГСХА, dodoxv@mail.ru), ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна – н.с., varlamova.m@yandex.ru, КУРТАНОВ Харитон Алексеевич – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, hariton\_kurtanov@mail.ru.

атоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), что приводит к развитию фиброза и цирроза печени.

В последнее время появились исследования, доказывающие наследственные механизмы развития НАЖБП. Найдены генетические факторы риска развития и прогрессирования НАЖБП. Доказано участие гена *PNPLA3* в формировании цирроза и первичного рака печени. Полиморфизм этого гена является предиктором прогрессирующего течения НАЖБП и основным фактором риска трансформации НАЖБП в цирроз. Молекулярно-генетические исследования показали, что ген *PNPLA3*, расположенный на длинном плече хромосомы 22q13.31, экспрессируется в мембранах гепатоцитов и отвечает за внутрипеченочный липидный обмен путем кодирования синтеза адипонутрина – белка, регулирующего активность триацилглицероллипазы в адипоцитах [9]. Наиболее значимым полиморфизмом в гене *PNPLA3* является I148M (rs738409). Полиморфизм I148M заключается в замене цитозина на гуанин, что приводит к изменению аминокислоты изолейцин на метионин в позиции 148. Данная замена обуславливает нарушение механизма липидного обмена в печени.

**Целью** нашего исследования являлось изучение распределения частоты аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* среди лиц якутской популяции, страдающих СД 2-го типа.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальная часть работ по генотипированию полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Для исследования использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег.№ USU\_507512). Протестировано 132 образца ДНК пациентов с диагнозом СД 2-го типа, 91 из которых принадлежал женщинам, 41 – мужчинам. Средний возраст участников исследования составил  $58,8 \pm 0,43$  года. В качестве группы сравнения была сформирована выборка ( $n=70$ ) из 22 мужчин и 48 женщин с нормальными показателями ИМТ и отсутствием сахарного диабета, средний возраст которых составил  $27,2 \pm 0,47$ . Все участники исследования по этнической принадлежности были якутами и

проживали на территории РС(Я). Исследование проводили с письменного согласия участников.

Критериями включения в исследование были: отсутствие поражения печени хроническими вирусными гепатитами; у всех исследуемых были исключены: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона – Коновалова, а также отсутствие злоупотребления алкоголем ( $> 30$  г/л).

Для проведения ПЦР и ПДРФ анализа образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови пациентов стандартным фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для проведения ПЦР использовали специфичные праймеры производства ООО «Биотех-Индустрия», г. Москва: rs9939609 F: 5'-TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT-3'; rs9939609 R: 5'-CCGACACCAGTGCCCTGCAG-3'; rs738409 F: 5'-AACTGGCTCTTGAATGAAATAGGATTCAGA-3'; rs738409 R: 5'-AGAGTAACAGAGACTATCCAAGTGCAGTAC-3'.

Температурно-временной режим для проведения ПЦР оптимизирован для амплификации данной нуклеотидной последовательности и представлен в табл.1.

После ПЦР амплификат rs9939609

гена *FTO* подвергался рестрикции с применением эндонуклеазы *ZmI* (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск) в течение 3 ч при температуре 37°C, амплификат rs738409 гена *PNPLA3* – с применением эндонуклеазы *BstF5 I* (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск) в течение 3 ч при температуре 65°C. Детекция ПДРФ продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 4%-ного агарозного геля с добавлением бромистого этидия – специфического интеркалирующего флуоресцентного ДНК(РНК)-красителя – с использованием стандартного трис-ацетатного буфера при напряженности поля ~ 20 В/см в течение 30 мин (рис.1 и 2).

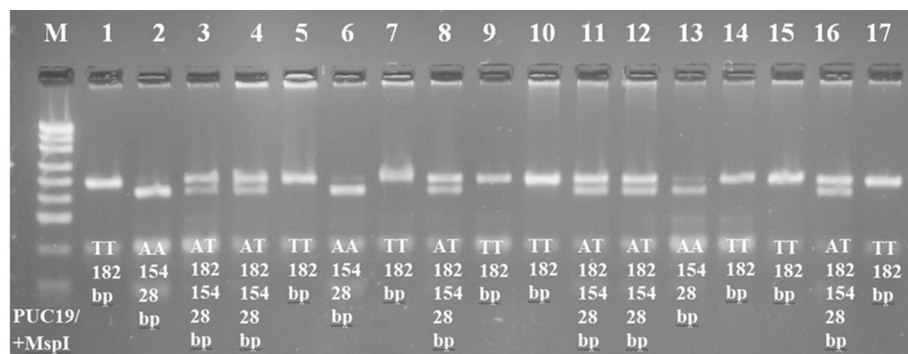
Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов: СС генотип 200 и 133 п.н., СG генотип – 333, 200 и 133 п.н., GG генотип – 333 п.н.

**Результаты и обсуждение.** Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *FTO* (rs9939609) в группе больных СД 2 и здоровых не выявил достоверных отличий, в обеих группах преобладали аллель Т ( $p=0,252$ ) и гомозиготный генотип ТТ ( $p=0,820$ ), исключение составила группа практически здоровых мужчин, которая несмотря на преобладание аллеля Т ( $p=0,08$ ) характеризовалась наиболее высоким уровнем гетерозиготного генотипа АТ ( $Ho=0,546$ ).

Таблица 1

Условия проведения ПЦР

Ген	Амплификат	Длина фрагментов рестрикции	Условия проведения ПЦР
<i>FTO</i>	182 п.н.	AA – 154, 28 AT – 154, 28, 182 TT – 182	1. 95°C – 4 мин 2. (94°C – 30 с; 58°C – 30 с; 72°C – 1 мин)х35 3. 72°C – 10 мин
<i>PNPLA3</i>	333 п.н.	CC: 200 и 133 п.н. GC: 333, 200 и 133 п.н. GG: 333 п.н.	1. 95 °C – 5 мин 2. (94°C – 30 с 66°C – 30 с; 72°C – 40 с)х37 3. 72°C – 5 мин



**Рис.1.** Электрофореграмма продукта амплификации участка гена *FTO* в 4%-ном агарозном геле: дорожки №1, 5, 7, 9, 10, 14, 15 и 17 – генотип ТТ; № 2, 6 и 13 – генотип АА; № 3, 4, 8, 11, 12 и 16 – генотип АТ; М – маркер PUC19/+Msp I; Вр – пар оснований

Результаты анализа распределения частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* представлены в табл.2.

Анализ показателей ИМТ, характеризующих соответствие массы тела человека и его роста, показал, что среди пациентов с СД 2 (n=122) преобладали лица с избыточной массой тела (n=33; 27%) и ожирением (n=81; 66,4%). Соответствие нормальным показателям ИМТ отмечалось лишь у 8 пациентов (6,6%).

Результаты распределения частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена *FTO* (rs9939609) в зависимости от показателей ИМТ (табл.3) свидетельствовали, что независимо от половой принадлежности среди пациентов с СД 2, имеющих избыточную массу тела и ожирение, преобладал аллель Т (p=0,199). Анализ распределения частоты генотипов показал, что в группе с избыточной массой тела, как у женщин, так и у мужчин, преобладал гетерозиготный генотип АТ (p=0,754), тогда как у пациентов с ожирением чаще встречался гомозиготный генотип ТТ (p=0,844). В исследованиях Н.М. Шилиной (2017), напротив, у женщин 27 лет и старше чаще отмечалась связь с ожирением у носителей генотипов АТ+АА по сравнению с носителями генотипа ТТ [5].

Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в группе больных СД 2-го типа и здоровых не выявил достоверных отличий, в обеих группах преобладали аллель G (p < 0,001) и гомозиготный генотип GG (табл.4). У исследованных мужчин обеих групп аллель G достоверно преобладал над аллелем С (p<0,05).

Согласно данным проекта «1000 геномов», частота распределения аллеля G гена *PNPLA3* (rs738409) характеризуется неоднородностью. При сравнении частоты среди здоровых и больных СД 2 в различных популяциях установлено преобладание частоты аллеля G в якутской популяции (рис.3).

В своих исследованиях японской популяции больных СД 2-го типа М. Ueyama, N. Nishida и Н. Kan с соавторами отмечают высокую частоту аллеля G (48-48,8%) [9, 13]. В исследованиях Jean-Michel Petit и соавт. среди европейской популяции больных СД 2-го типа частота аллеля G составила 29,6% [11]. По данным Сох А.Д., самой низкой частотой встречаемости аллеля G (13,7%) при частоте генотипа GG

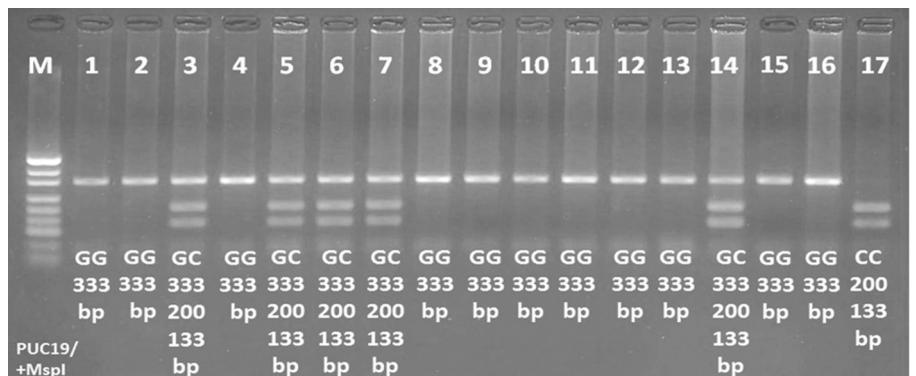


Рис.2. Электрофореграмма продукта амплификации участка гена *PNPLA3* в 4%-ном агарозном геле: дорожки № 17 – генотип CC, № 3, 5, 6, 7, 14 – генотип GC, № 1, 2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 – генотип GG; М – маркер PUC19/+Msp I; bp – пар оснований

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе больных СД 2-го типа и здоровых индивидов

	n		Генотип, %			Аллель		$H_o$	$H_e$	$\chi^2$	p
			ТТ	АТ	АА	Т	А				
Больные с СД 2											
Женщины	91	Н	52,8	42,9	4,4	0,742	0,258	0,429	0,383	1,282	0,258
		О	55,1	38,3	6,7						
Мужчины	41	Н	48,8	39,0	12,2	0,683	0,317	0,390	0,433	0,401	0,527
		О	46,6	43,3	10,1						
Здоровые											
Женщины	48	Н	58,3	37,5	4,2	0,771	0,229	0,375	0,353	0,180	0,67
		О	59,4	35,3	5,3						
Мужчины	22	Н	45,5	54,6	0,0	0,727	0,273	0,546	0,397	3,09	0,08
		О	52,9	39,7	7,4						

Примечание. В табл.2-4 n – количество; Н – наблюдаемое; О – ожидаемое;  $\chi^2$  – хи-квадрат;  $H_o$  – наблюдаемая гетерозиготность;  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность.

Таблица 3

Частота аллелей и генотипов гена *FTO* (rs9939609) в зависимости от ИМТ и пола в группе больных СД 2-го типа

ИМТ		n		Генотип, %			Аллель		$H_o$	$H_e$	$\chi^2$	p
				ТТ	АТ	АА	Т	А				
Женщины (n=79)												
Избыточный вес (ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> )	Н	36,8	52,6	10,5	0,632	0,368	0,526	0,465	0,326	0,568		
	О	39,9	46,5	13,6								
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )	Н	51,7	45,0	3,3	0,742	0,258	0,450	0,383	1,824	0,177		
	О	55,0	38,3	6,7								
Мужчины (n=35)												
Избыточный вес (ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> )	Н	28,6	64,3	7,1	0,607	0,393	0,643	0,477	1,691	0,193		
	О	36,9	47,7	15,4								
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )	Н	52,4	33,3	14,3	0,690	0,310	0,333	0,427	1,018	0,313		
	О	47,7	42,7	9,6								

Таблица 4

Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* в группе больных СД 2-го типа и здоровых индивидов

	n		Генотип, %			Аллель		$H_o$	$H_e$	$\chi^2$	p
			CC	CG	GG	С	G				
Больные с СД 2											
Женщины	91	Н	8,8	33	58,2	0,253	0,747	0,33	0,378	1,473	0,225
		О	6,4	37,8	55,8						
Мужчины	41	Н	19,5	22	58,5	0,305	0,695	0,22	0,424	9,529	0,002
		О	9,3	42,4	48,3						
Здоровые											
Женщины	49	Н	4,1	38,8	57,1	0,235	0,765	0,388	0,359	0,309	0,578
		О	5,5	35,9	58,6						
Мужчины	24	Н	25,0	16,7	58,3	0,333	0,667	0,167	0,444	9,375	0,002
		О	11,1	44,4	44,4						





**Рис.3.** Распределение аллелей полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 в различных популяциях: желтый цвет – аллель G, синий цвет – аллель C. Данные получены из базы данных проекта «1000 геномов» <http://www.internationalgenome.org/>

1,5% обладала популяция афроамериканцев, больных СД 2-го типа [6].

По мнению исследователей, в патогенезе НАЖБП играет роль теория двухэтапного поражения. На первом этапе, на фоне висцерального ожирения и инсулинрезистентности (ИР), увеличивается липолиз, растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови из-за увеличения синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров клетками печени. Так, возникают условия для формирования жировой дистрофии печени – стеатоза. Вместе с тем жировой гепатоз, независимо от причин возникновения, может способствовать высокому содержанию инсулина вследствие снижения клиренса инсулина [3]. Несмотря на активное изучение проблемы НАЖБП, абсолютных алгоритмов лечения данного заболевания не разработано.

**Заключение.** Сегодня проблема НАЖБП очень актуальна и все больше привлекает внимание исследователей и практических врачей.

Обнаружение маркеров полиморфизма генов PNPLA3 (rs738409) и FTO (rs9939609), ассоциированных с развитием НАЖБП, позволит обоснованно формировать группы риска с целью проведения в них превентивных и лечебных мероприятий.

Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена FTO (rs9939609) в группе больных СД 2-го типа и здоровых не выявил достоверных отличий, в обеих группах преобладал аллель Т ( $p=0,252$ ) и гомозиготный генотип ТТ ( $p=0,820$ ), исключение составила группа практически здоровых мужчин, которая несмотря на преобладание аллеля Т ( $p=0,08$ ) характеризовалась наиболее высоким уровнем гетерозиготного генотипа АТ ( $Ho=0,546$ ).

При анализе распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена PNPLA3 (rs738409) в группе больных СД 2-го типа и здоровых не выявлено достоверных отличий, в обеих группах преобладал аллель G ( $p < 0,001$ ) и гомозиготный генотип GG. У исследованных мужчин обеих групп аллель G достоверно преобладал над аллелем С ( $p < 0,05$ ).

Своевременное выявление факторов риска НАЖБП, ведение соответствующей профилактической работы, адекватная фармакотерапия позволят снизить инсулин-резистентность, ожирение, в том числе абдоминальное, заболеваемость СД, артериальной гипертензией и атеросклерозом, ведущим к ишемической болезни сердца, а также снизить смертность от цирроза печени и увеличить продолжительность жизни населения.

Своевременное выявление факторов риска НАЖБП, ведение соответствующей профилактической работы, адекватная фармакотерапия позволят снизить инсулин-резистентность, ожирение, в том числе абдоминальное, заболеваемость СД, артериальной гипертензией и атеросклерозом, ведущим к ишемической болезни сердца, а также снизить смертность от цирроза печени и увеличить продолжительность жизни населения.

## Литература

1. Бирюкова Е.В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени – болезни современности / Е.В. Бирюкова, С.В. Родионова // Медицинский альманах. – 2017. – № 6 (51). – С. 130-135.
2. Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный

диабет. – 2017. – Т. 20, №1. – С. 13-41. doi: 10.14341/DM8664.

Dedov I.I. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report on the Federal Register of Diabetes Mellitus / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O.K. Vikulova // Diabetes. – 2017. – Vol. 20, №1. – P.13-41. doi: 10.14341/DM8664.

3. Пашенцева А.В., Инсулинорезистентность в терапевтической клинике / А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 14(2). – С. 9–17.

Pashenceva A.V. Insulin resistance in the therapeutic clinic / A.V. Pashenceva, A.F. Verbovoj, L.A. Sharonova // Obesity and metabolism. – 2017. – № 14(2). – P. 9–17.

4. Разина А.О. Ожирение: современный взгляд на проблему. / А.О. Разина, Е.Е. Ачкасов, С.Д. Руненко // Ожирение и метаболизм. – 2016. – №13 (1). – С. 3-8. doi: 10.14341/OMET201613-8.

Razina A.O. Obesity: a modern view of the problem / A.O. Razina, E.E. Achkasov, S.D. Runenko // Obesity and metabolism. – 2016. – № 13(1). – P. 3-8. doi: 10.14341/OMET201613-8.

5. Фенотипические проявления полиморфизма rs9939609 гена FTO в диаде мать-дитя. / Н.М. Шилина [и др.] // Вопросы детской диетологии – 2017. – № 15 (4). – С. 14–20. doi: 10.20953/1727-5784-2017-4-14-20.

Phenotypic manifestations of polymorphism rs9939609 of the FTO gene in a mother-child dyad / N.M. Shilina [et al.] // Questions of children's dietology. – 2017. – № 15(4). – P. 14–20. doi: 10.20953/1727-5784-2017-4-14-20.

6. Association of PNPLA3 SNP rs738409 with liver density in africanamericans with type 2 diabetes mellitus / A.J. Cox, MR. Wing, J.J. Carr [et al.] // Diabetes & metabolism. – 2011. – Vol. 37, №5. – P.452-455. doi:10.1016/j.diabet.2011.05.001.

7. Association of FTO rs9939609 SNP with Obesity and Obesity-Associated Phenotypes in a North Indian Population / J. Prakash [et al.] // Oman Medical Journal. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 99-106.

8. Costs and consequence associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes / A. Sinha, M. Ragan, T. Hoerger [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 695–700.

9. Kan H. Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus / H. Kan, H. Hyogo, H. Ochi // Hepatol Res. – 2016 – Vol.46– E146–E153. doi: 10.1111/hepr.12552.

10. PNPLA3 I48M polymorphism and progressive liver disease / P. Dongiovanni [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 19. – №41. – P. 6969-6978.

11. Specifically PNPLA3-Mediated Accumulation of Liver Fat in Obese Patients with Type 2 Diabetes / J.-M. Petit, B. Guiu, D. Masson, L. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95. – №12. – P.E430–E436 <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0814>

12. The genetics of obesity: practical implications / J. Hebebrand [et al.] // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2001. – № 25. – P. 10–17.

13. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus / M. Ueyama, N. Nishida, M. Korenaga [et al.] // J Gastroenterol. – 2015. – Vol.51(4). – 370-9. doi: 10.1007/s00535-015-1116-6. Epub 2015 Sep 3.