

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.06.32-37>

Полиморфные локусы генов *PNPLA3*, *HFE*, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени, у пациентов с метаболическим синдромом в Красноярском крае

Смирнова О.В.^{1,2}, Лагутинская Д.В.^{1,2}

- 1 – ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г
- 2 – ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет» 660041, г. Красноярск, пр. Свободный, 79

В последние годы метаболический синдром принимает размах эпидемии, поражая широкие группы населения по всему миру. Одной из его форм считается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – состояние, вызванное избыточным накоплением жира в гепатоцитах при низком употреблении алкоголя. Все больше подтверждений находится тому, что определенный вклад в риск возникновения и развития данного заболевания вносят не только образ жизни, но и генетические факторы. Одними из них являются полиморфизмы генов *PNPLA3* (rs738409), *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730), связанные не только с риском развития НАЖБП, но и с негативной динамикой ее развития. Распространенность вышеназванных полиморфизмов в группе пациентов с метаболическим синдромом, проживающих на территории Красноярского края практически не изучалась. **Цель исследования:** оценить распространенность полиморфизмов генов *PNPLA3* (rs738409), *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730) в группе пациентов с метаболическим синдромом, проживающих на территории Красноярского края. **Материалы и методы.** В ходе работы была сформирована группа пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП (n=72), а так же контрольная группа (n=83), состоящая из практически здоровых добровольцев, полученные результаты были сравнены с показателями встречаемости для европеоидов. Выделение ДНК производилось из лейкоцитов цельной крови, ПЦР-РВ производилась с использованием гидролизных олигонуклеотидных зондов. **Результаты.** У практически здоровых добровольцев, проживающих на территории Красноярского края, не было выявлено различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизмов генов *PNPLA3*, *HFE* относительно известных данных о европеоидах. У пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП обнаружена высокая распространенность аллеля Т и генотипа АТ, низкая частота генотипа АА rs1800730 гена *HFE*, низкая частота встречаемости генотипа СG полиморфизма rs1799945 гена *HFE*.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, адипонутрин, *PNPLA3*, *HFE*.

Для цитирования: Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Полиморфные локусы генов *PNPLA3*, *HFE*, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени, у пациентов с метаболическим синдромом в Красноярском крае. *Медицинская генетика* 2023; 22(6): 32-37.

Автор для корреспонденции: Лагутинская Д.В.; e-mail: dlagut1210@gmail.com

Финансирование. Исследование осуществляется в рамках Госзадания № 0287-2021-0005 «Исследование молекулярно-генетических и регуляторно-метаболических механизмов функциональной активности клеток иммунной системы в норме и при иммунопатологических состояниях».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.06.2023

The frequencies of polymorphisms of *PNPLA3* and *HFE* genes associated with potentially non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Territory

Smirnova O.V.^{1,2}, Lagutinskaya D.V.^{1,2}

- 1 – Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” 3 g, Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
- 2 – Siberian Federal University 79, Svobodny pr., Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation

The aim of the study was to assess the prevalence of polymorphisms of the *PNPLA3* (rs738409), *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730) genes in a group of patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease living in the Krasnoyarsk Territory. In the

course of the work, groups of patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (n=72) and practically healthy volunteers (n=83) were formed. The data of the frequency of polymorphisms were obtained and compared with global frequencies. DNA extraction was performed from whole blood leukocytes; RT-PCR was performed using hydrolysis oligonucleotide probes.

Results. In practically healthy volunteers living in the Krasnoyarsk Territory, there were no differences in the frequency of alleles and genotypes of polymorphisms of the *PNPLA3*, *HFE*, genes compared to Caucasians.

In patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease, a high prevalence of the mutant allele T and the AT genotype, a low frequency of the AA genotype of the *HFE* gene (rs1800730), and a low occurrence of the CG genotype of the *HFE* gene polymorphism (rs1799945) were found.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, adiponutrin, *PNPLA3*, *HFE*.

For citation: Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V. The frequencies of polymorphisms of *PNPLA3* and *HFE* genes associated with potentially non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Territory. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(6): 32-37. (In Russ.)

Corresponding author: D.V. Lagutinskaya; **e-mail:** dlagut1210@gmail.com

Funding: The study is carried out according to State Order No. 0287-2021-0005.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Accepted: 01.06.2023

Введение

В настоящее время ожирение и ассоциированные с ним состояния (метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, нарушенный липидный профиль) принимают угрожающий размах эпидемии и поражают около 25% населения по всему миру [1]. Одной из форм манифестации вышеупомянутого метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — состояние, вызываемое избыточным накоплением жиров в гепатоцитах на фоне малого употребления алкоголя и отсутствующего вирусного поражения печени. Данное заболевание поражает клетки печени постепенно, что выражается в «тихом» и вялотекущем прогрессировании заболевания до стеатогепатита, а затем до фиброза с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [2]. «Золотым стандартом» диагностики выраженности НАЖБП является биопсия печени, которая, будучи инвазивной процедурой, несет в себе ряд рисков. Неинвазивные же методики (УЗИ и различные методы томографической визуализации), как правило, имеют низкую разрешающую способность и позволяют обнаружить только значительное жировое перерождение клеток печени [3, 4]. Поэтому крайне важными становятся неинвазивные методы исследования, которые могут иметь сопоставимую с биопсией чувствительность, но также могут нести и прогностическую функцию, выделяя группу тех пациентов, которые имеют высокий риск развития НАЖБП. Одним из таких методов может быть изучение генетических полиморфизмов. Несмотря на то, что генетические исследования активно входят в рутину лабораторной диагностики для ряда

заболеваний, в случае НАЖБП они не нашли широкого применения, несмотря на активную работу исследователей в данной сфере.

Ведущая роль во влиянии на возникновение и развитие НАЖБП отводится 15 генам, участвующим в метаболизме жиров и углеводов. Последние кандидатные и полногеномные ассоциативные исследования связывают гены *MBOAT7*, *TM6SF2*, *GCKR*, *PNPLA3* и *HFE* с формированием данного заболевания [5-7]. Так, полиморфизм гена *PNPLA3* (Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) rs738409 влияет на функциональную активность экспрессируемого им белка адипонутрина, который участвует в образовании липидных капель в клетках таким образом, что образуемые им капли имеют больший объем, что и приводит к избыточному накоплению жирных кислот в печени. Данное обстоятельство делает этот ген предиктором не только развития НАЖБП, но и его прогрессии [8-10].

В последние годы все больше внимания обращается на то, как нарушение метаболизма железа в гепатоцитах способствует развитию НАЖБП [11]. Показано, что полиморфизмы гена *HFE* (Homeostatic iron regulator) rs1800562, rs1799945, rs1800730 имеют корреляцию с риском развития крайне тяжелых осложнений НАЖБП — цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [12, 13].

Исследования влияния вышеуказанных полиморфизмов генов на возникновение и развитие НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом в популяции Красноярского края практически не проводились. Поэтому целью данной работы является поиск ассо-

циации полиморфизмов генов *PNPLA3* rs738409; *HFE* rs1800562, rs1799945, rs1800730 с развитием НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом, проживающих на территории Красноярского края.

Методы

Для проведения исследования были отобраны 72 пациента (группа МС с НАБЖ) терапевтического отделения клиники НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (г. Красноярск), также были привлечены 83 практически здоровых добровольца в 2021–2022 гг. Критериями отбора в группу пациентов с метаболическим синдромом являлось наличие НАЖБП в сочетании с компонентами метаболического синдрома (ожирение, гипертония, инсулинорезистентность и сахарный диабет II типа, дислипидемия). Все отобранные пациенты проходили лечение в стационаре, за ними осуществлялось динамическое наблюдение в течение всего времени их пребывания в клинике. Критериями исключения являлись злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе токсического поражения печени, вирусного гепатита В и С, отказ от участия в исследовании. Для группы практически здоровых добровольцев критериями исключения являлись наличие ожирения, НАЖБП, вирусного гепатита, алкоголизм и отказ от участия в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск (протокол № 3 от 13.03.23 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие перед забором цельной крови из локтевой вены в вакутейнеры с ЭДТА.

Для дальнейшей работы проводилась процедура выделения ДНК на основе магнитных частиц с помощью комплекта реактивов для выделения ДНК из клинического материала человека ДНК-КРОВЬ-М-100 (ООО «ТестГен», Россия). Оценка полиморфных вариантов генов *PNPLA3* rs738409; *HFE* rs1800562, rs1799945, rs1800730 была проведена методом ПЦР с гидролизными зондами для генотипирования полиморфных маркеров и мутаций (ООО «ТестГен», Россия) на амплификаторе LightCycler96 (Roche Molecular Systems, Inc.). Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100% воспроизводимость оригинальных результатов.

Для оценки встречаемости генотипов и аллелей проводился статистический анализ с использованием критерия отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала, также была проведена провер-

ка соответствия распределения полученных частот генотипов уравнению Харди-Вайнберга с использованием критерия χ^2 . Данную оценку проводили с помощью калькулятора для расчёта статистики в исследованиях «случай-контроль» (<http://84.201.145.131/index.php>).

Сравнение полученных частот аллелей проводилось с данными, представленными в базах данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) и Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>).

Результаты

В ходе работы были изучены данные о встречаемости полиморфных вариантов генов *PNPLA3* rs738409 и *HFE* rs1800562, rs1799945, rs1800730 в группе пациентов с НАЖБП относительно показателей европеоидов и данных, полученных в группе практически здоровых добровольцев. Частоты встречаемости аллелей и генотипов у европеоидов были получены в геномных базах данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) и Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>).

При проверке ожидаемого соответствия распределения частот генотипов уравнению Харди-Вайнберга не были найдены отклонения в группе практически здоровых добровольцев. Однако имелись изменения в группе пациентов для следующих полиморфизмов: *HFE* rs1799945 ($p=0,04$), *HFE* rs1800730 ($p=0,04$).

Далее было проведено сравнение встречаемости аллелей полиморфизмов *PNPLA3* rs738409; *HFE* rs1800562, rs1799945, rs1800730 у больных с НАЖБП относительно практически здоровых добровольцев и данных, показанных для европеоидов (табл. 1).

Для полиморфизмов rs738409 *PNPLA3*; rs1800562 и rs1799945 *HFE* не было найдено статистически значимых различий во встречаемости аллелей во всех исследуемых группах. Было найдено статистически значимое различие в частоте обоих аллелей А и Т полиморфизма rs1800730 гена *HFE*. У пациентов с НАЖБП доля аллеля А составила 83%, в группе с практически здоровых добровольцев частота аллеля была 97%. Частота аллеля Т у пациентов с НАЖБП была 16,9%, то есть приблизительно в 6 раз выше в сравнении с практически здоровыми добровольцами и с европеоидами. Таким образом, было выявлено значительное увеличение доли аллеля Т полиморфизма rs1800730 в группе пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми добровольцами и данными о встречаемости у европеоидов.

На следующем этапе нами была оценена встречаемость генотипов полиморфизмов *PNPLA3* rs738409; *HFE* rs1800562, rs1799945, rs1800730. В первую очередь,

следует отметить, что для некоторых полиморфизмов (*PNPLA3* rs738409 и *HFE* rs1800562) не было обнаружено статистически значимых различий во встречаемости генотипов во всех исследуемых группах.

Для полиморфизма rs1800730 гена *HFE* были обнаружены следующие различия. Встречаемость генотипа AA в группе пациентов с НАЖБП была в 1,3 раза ниже, чем в группе практически здоровых добровольцев. Было выявлено, что гетерозиготы AT встречались в 3 раза чаще в группе пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП по сравнению с группой контроля. При этом, генотип TT практически не встречался в группе контроля, поэтому сложно оценить его частоту в сравнении с группой пациентов.

Для полиморфизма rs1799945 гена *HFE* были отмечены следующие особенности. Статистически значимые различия были отмечены только для геноти-

па CG, частота встречаемости которого была в 2 раза меньше среди пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП по сравнению с группой контроля. Генотипы CC и GG не показали статистически значимых различий во встречаемости ни в одной из групп.

Таким образом, можно предположить, что полиморфизм гена *HFE* rs1800730 связан с развитием метаболического синдрома и НАЖБП, а полиморфизм rs1799945 обладает протективным эффектом.

Обсуждение

У практически здоровых добровольцев, проживающих на территории Красноярского края, не было выявлено различий в частоте минорных аллелей полиморфизмов генов *PNPLA3* (rs738409), *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730) относительно европейской попу-

Таблица 1. Распространенность полиморфных вариантов генов *PNPLA3* (rs738409), *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730).

Table 1. Allele prevalence of *PNPLA3* (rs738409), *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730) genes.

Генотип	МС с НАБЖ (1)		Контроль (2)		Европеиды (3)		OR (95%CI)	p
	n=72		n=83		n=72			
<i>PNPLA3</i> rs738409								
	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)		
C	0,799	115	0,764	110	0,750	108		p _{1,2} =0,48 p _{1,3} =0,32 p _{2,3} =0,08
G	0,201	29	0,236	34	0,250	36	OR _{1,2} =0,82 (0,47 – 1,43) OR _{1,3} =0,76 (0,43 – 1,32) OR _{2,3} =0,93 (0,54 – 1,59)	
<i>HFE</i> rs1800562								
	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)		
C	0,957	132	0,965	139	0,979	141		p _{1,2} =0,7 p _{1,3} =0,28 p _{2,3} =0,47
T	0,043	6	0,035	6	0,021	3	OR _{1,2} =1,26 (0,38 – 4,24) OR _{1,3} =2,14 (0,52 – 8,72) OR _{2,3} =1,69 (0,40 – 7,21)	
<i>HFE</i> rs1800730								
	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)		
A	0,831	118	0,972	140	0,958	138		p _{1,2} =0,00006 p _{1,3} =0,0004 p _{2,3} =0,52
T	0,169	24	0,028	4	0,042	6	OR _{1,2} =7,12 (2,40 – 21,10) OR _{1,3} =4,68 (1,85 – 11,83) OR _{2,3} =0,66 (0,18 – 2,38)	
<i>HFE</i> rs1799945								
	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)		
C	0,831	118	0,826	119	0,813	117		p _{1,2} =0,92 p _{1,3} =0,68 p _{2,3} =0,76
G	0,169	24	0,174	25	0,188	27	OR _{1,2} =0,97 (0,52 – 1,79) OR _{1,3} =0,88 (0,48 – 1,62) OR _{2,3} =0,91 (0,50 – 1,66)	

ляции, что позволяет говорить о том, что данная популяция не имеет выраженных особенностей в сравнении с европеоидами.

У пациентов с НАЖБП и метаболическим синдромом обнаружена высокая распространённость аллеля Т и генотипа АТ полиморфизма rs1800730 гена *HFE*, низкая частота встречаемости генотипа СG полиморфизма rs1799945 гена *HFE*.

Экспрессия гена *HFE* влияет на депонирование железа, при мутациях приводя к избыточному накоплению железа в макрофагах и других соматических клетках. Избыток железа в гепатоцитах способен нарушить редокс-статус клетки, содействует появлению активных форм кислорода, стимулирует перекисное окисление липидов мембран клеток, усиливает окислительный стресс, способствуя развитию локального воспалительного процесса в печени, что может усугублять НАЖБП и приводить в дальнейшем к развитию гепатоцеллюлярной кар-

циномы [14-16]. Встречаемость полиморфных вариантов гена *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730) в группе контроля соответствовала их встречаемости в европейской популяции, для которой характерна повышенная частота мутантных аллелей в сравнении с представителями других рас. Вероятно, нарушение метаболизма железа является патогенетическим механизмом прогрессирования НАЖБП при метаболическом синдроме, что является отличительной особенностью европеоидов относительно других популяций [13].

Не было выявлено статистически значимых различий в распространённости полиморфизмов генов *HFE* (rs1800562) и *PNPLA3* (rs738409). В нашем исследовании была доказана патогенетическая роль гена *HFE* в развитии и прогрессировании НАЖБП при метаболическом синдроме, при этом различия были найдены в других полиморфных локусах этого гена. Отсутствие результатов по полиморфизму *HFE* (rs1800562),

Таблица 2. Распространённость генотипов полиморфизмов генов *PNPLA3* (rs738409), *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730).

Table 2. Prevalence of genotypes of the *PNPLA3* (rs738409), *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730) genes.

Генотип	МС с НАБЖ (1) n=72		Контроль (2) n=83		OR (95%CI)	p
<i>PNPLA3</i> rs738409						
	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)		0,43
CC	0,681	49	0,597	49	OR _{1,2} =1,44 (0,73 – 2,85)	
CG	0,236	17	0,333	28	OR _{1,2} =0,62 (0,30 – 1,29)	
GG	0,083	6	0,069	6	OR _{1,2} =1,22 (0,35 – 4,19)	
<i>HFE</i> rs1800562						
	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)		0,35
CC	0,913	63	0,944	75	OR _{1,2} =0,62 (0,17 – 2,29)	
CT	0,087	6	0,042	6	OR _{1,2} =2,19 (0,53 – 9,13)	
TT	0	0	0,014	2	OR _{1,2} =0,34 (0,01 – 8,56)	
<i>HFE</i> rs1800730						
	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)		0,003
AA	0,746	53	0,944	78	OR_{1,2}=0,17 (0,06 – 0,54)	
AT	0,169	12	0,056	5	OR_{1,2}=3,46 (1,06 – 11,30)	
TT	0,085	6	0,000	0	OR _{1,2} =14,39 (0,80 – 260,43)	
<i>HFE</i> rs1799945						
	Частота	n, (abc)	Частота	n, (abc)		0,03
CC	0,746	53	0,667	55	OR _{1,2} =1,47 (0,71 – 3,04)	
CG	0,169	12	0,319	27	OR_{1,2}=0,43 (0,20 – 0,96)	
GG	0,085	6	0,014	1	OR _{1,2} =6,55 (0,77 – 55,91)	

вероятно, связано с этническими особенностями проживающих в Красноярском крае европеоидов. По результатам более ранних исследований важная роль при НАЖБП отведена гену *PNPLA3* и его полиморфизму rs738409, ответственному за формирование липидных капель в гепатоцитах [17]. Отсутствие статистически значимых различий в нашем исследовании, возможно, связано с малой выборкой больных и с отсутствием деления больных по степени выраженности дислипидемии.

Заключение

Полиморфизмы генов *PNPLA3* и *HFE* были впервые изучены в популяции европеоидов с метаболическим синдромом и НАЖБП, проживающих на территории Красноярского края. Была установлена ассоциация между наличием минорных вариантов полиморфизмов rs1799945 и rs1800730 гена *HFE* и НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом.

В Восточной Сибири распространены аллель T и генотип AT полиморфизма гена *HFE* (rs1800730) среди пациентов с НАЖБП при метаболическом синдроме. Эспрессируемые белки полиморфных локусов гена *HFE* вызывают нарушения обмена железа и развитие НАЖБП. Изучение полиморфных локусов генетических предикторов развития НАЖБП при метаболическом синдроме позволит выявить и сформировать группу больных с высоким риском развития тяжелых осложнений для их ранней диагностики и профилактики.

Литература/References

- Madaleine G., Majumdar A. Metabolic associated fatty liver disease: Addressing a new era in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2020;12(12):1168-1181. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i12.1168>
- Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Qian L., Dhyani M., Grajo J., et al. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2018;10(8):530-542. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i8.530>
- Yki-Jarvinen H., Luukkonen P., Hodson L., Moore J. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(11):770-786. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00472-y>
- Speliotes E., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Variants Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease That Have Distinct Effects on Metabolic Traits. *PLoS Genet.* 2011;7(3):e1001324. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324>
- Basyte-Bacevice V., Skieceviciene J., Valantiene I., et al. TM6SF2 and MBOAT7 Gene Variants in Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1277. <https://doi.org/10.3390/ijms20061277>
- Kumari M., Schoiswohl G., Chitruju C., et al. Adiponutrin Functions as a Nutritionally Regulated Lysophosphatidic Acid Acyltransferase. *Cell Metab.* 2012;15(5):691-702. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.008>
- Xia M., Lin H., Chen L., et al. The PNPLA3 rs738409 C>G variant interacts with changes in body weight over time to aggravate liver steatosis, but reduces the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019; 62:644-654. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4805-x>
- Delik A., Akkiz H., Sadik D. The effect of PNPLA3 polymorphism as gain in function mutation in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol.* 2020; 39(1):84-91. <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01026-x>
- Corridani E., Buzzetti E., Dongiovanni P., et al. Ceruloplasmin gene variants are associated with hyperferritinemia and increased liver iron in patients with NAFLD. *J Hepatol.* 2021;75(3):506-513. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.014>
- Billesbolle C., Azumaya C., Kretsch R., et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature.* 2020;586(7831):807-811. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2668-z>
- Ye Q., Qian B., Yin W., et al. Association between the HFE C282Y, H63D Polymorphisms and the Risks of Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 5,758 Cases and 14,741 Controls. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163423>
- Nelson J., Brunt E., Kowdley K. Lower serum hepcidin and greater parenchymal iron in nonalcoholic fatty liver disease patients with C282Y HFE mutations. *Hepatology.* 2012;56(5):1730-1740. <https://doi.org/10.1002/hep.25856>
- Lebron J., Bennett M., Vaughn D., et al. Crystal Structure of the Hemochromatosis Protein HFE and Characterization of Its Interaction with Transferrin Receptor. *Cell.* 1998;93(1):111-123. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81151-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81151-4)
- Katsarou M.S., Papasavva M., Latsi R., Drakoulis N. Chapter Ten - Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. In: Litwack G, editor. *Iron Metabolism: Hepcidin.* California: Academic Press; 2019. p. 201-222. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.01.010>
- Delik A., Akkiz H., Sadik D., et al. The effect of PNPLA3 polymorphism as gain in function mutation in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(1):84-91. <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01026-x>