

Abstract

I. V. Marchenko,

D. A. Prasol,

*Sumy State University,**2 Rimsky-Korsakov st.,**Sumy 40007, Ukraine***ASSOCIATION OF K121Q POLYMORPHISM IN THE ECTONUCLEOTIDE PYROPHOSPHATASE/PHOSPHODIESTERASE 1 (ENPP1) GENE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES HAVING DIFFERENT BMI**

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease caused by complex interactions of genetic and environmental factors. The disease is characterized by elevated plasma glucose levels arising from the body's inability to respond to insulin it produces, i.e. insulin resistance, combined with impaired β -cell function to produce enough insulin to keep blood glucose levels normal, i.e. insulin deficiency. However, the exact pathogenesis of this disease is still unknown. Multiple lines of evidences support the view that genetic factors play an important role in the pathogenesis of T2DM. More than 100 genes have been described associations between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and T2DM. Among these candidate genes, ectoenzyme nucleotide pyrophosphate phosphodiesterase 1 (ENPP1), also known as PC-1, is located on the long arm of chromosome 6 (6q23.2) and encodes for a protein which is one of the factors determining the insulin sensitivity. An allelic polymorphism in exon 4 of ENPP1 (s1044498) has been designated K121Q and widely investigated in T2DM. This variation results in a lysine (K) to glutamine (Q) substitution at codon 121. Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1) is an II transmembrane glycoprotein that inhibits insulin signaling by direct interaction with the insulin receptor β -subunit. This inhibition is enhanced by the minor Q allele of the K121Q polymorphism (rs1044498) in the gene ENPP1.

Purpose is to establish the frequency of allelic variants of the ENPP1 gene for K121Q polymorphism in patients with T2DM in persons with normal and higher BMI.

Materials and Methods. Venous blood of 163 patients with T2DM and 110 healthy individuals (control group) was used for genotyping. Analysis of gene ENPP1 polymorphism K121Q (rs1044498) was examined by PCR-RFLP with the following restriction fragment length analysis of the allocation of them by electrophoresis in agarose gel. Statistical analysis was performed by using the software package SPSS-17. The value of $P < 0.05$ was considered as significant. The division of each of the two groups – the experimental and control – on two subgroups depending on the value of BMI (< 25 kg/m² and ≥ 25 kg/m²) provided an opportunity analyze the effects of polymorphic variants of the ENPP1 gene the development of type 2 diabetes in individuals with various levels of BMI. The comparison of the control group and the group of patients with type 2 diabetes as in patients with BMI < 25 kg/m² ($P = 0.721$), and in patients with IMT ≥ 25 kg/m² ($P = 0.134$) differences in the distribution of genotypes the analyzed polymorphism of the ENPP1 gene wasn't determined. In the distribution for the genotypes K121Q polymorphism of

the ENPP1 gene in patients with K/K genotype between the magnitude of significant due BMI and development of type 2 diabetes was found ($P = 0.013$). In homozygotes for the major allele with BMI ≥ 25 kg/m² and type 2 diabetes is developing significantly more than carriers of the minor allele (K/Q + Q/Q) ($\chi^2 = 2.912$; $P = 0.088$). As in the control group ($P = 0.785$) and in patients with type 2 diabetes ($P = 0.656$) in persons with different variants of genotypes (K/K and K/Q + Q/Q), the value of BMI was not significantly different. In comparing data between controls and patients with type 2 diabetes were received other results. Thus, in patients with K/K genotype ($P = 0.0004$) and in carriers of minor allele K/Q + Q/Q ($P = 0.0169$) in patients with type 2 diabetes, the value of BMI was significantly higher than in the control group. Therefore, elevated levels of BMI are proven risk factor for type 2 diabetes and discover its influence regardless of genotype on K121Q polymorphism of the ENPP1 gene.

Conclusions. There is no significant association between gene ENPP1 polymorphism K121Q and size BMI in patients with type 2 diabetes mellitus. In the group of patients with T2DM the value of BMI was significantly higher than in the control group, the people of K/K genotype ($P = 0.0004$), the minor allele carriers K/Q + Q/Q ($P = 0.0169$).

Keywords: ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, type 2 diabetes mellitus, allelic polymorphism.

Corresponding author: vasilisa-gribova@yandex.ua

Резюме

**І. В. Марченко,
Д. А. Прасол,
Сумський державний
університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
м. Суми, Україна, 40007**

АСОЦІАЦІЯ К121Q-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕКТОНУКЛЕОТИД ПИРОФОСФАТАЗИ/ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 1 (ENPP1) У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ З РІЗНИМИ ВЕЛИЧИНАМИ ІМТ

Наведено результати дослідження K121Q-поліморфізму гена ENPP1 у 163 хворих із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу) і 110 здорових осіб (контрольна група) з різною величиною індексу маси тіла (ІМТ). Встановлено, що у хворих із ЦД 2-го типу незалежно від генотипу (K/K чи K/Q + Q/Q) за K121Q-поліморфізмом гена ENPP1 показник ІМТ достовірно вищий, ніж у осіб контрольної групи. Доведено, що не існує зв'язку між K121Q-поліморфізмом гена ENPP1 і величиною ІМТ у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ген ENPP1, поліморфізм генів.

Резюме

**І. В. Марченко,
Д. А. Прасол,
Сумської державний
університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
м. Суми, Україна, 40007**

АСОЦІАЦІЯ К121Q-ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА ЕКТОНУКЛЕОТИД ПИРОФОСФАТАЗИ / ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 1 (ENPP1) У ПАЦІЄНТІВ С САХАРНИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С РІЗНИМИ ВЕЛИЧИНАМИ ІМТ

Приведены результаты исследования K121Q-полиморфизма гена ENPP1 у 163 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) и 110 здоровых лиц (контрольная группа) с разным индексом массы тела (ИМТ). Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа независимо от генотипа (K/K или K/Q + Q/Q) по K121Q-полиморфным вариантам гена ENPP1 показатель ИМТ достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Доказано, что не существу-



ет связи между K121Q-полиморфизмом гена ENPP1 и величиной ИМТ у пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ген ENPP1, полиморфизм генов.

Автор, відповідальний за листування: vasilisa-gribova@yandex.ua

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) – це група метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія при ЦД 2-го типу супроводжується ураженням, дисфункцією або недостатністю різних органів та систем, зокрема очей, нирок, нервової системи, серця та кровоносних судин (за визначенням ВООЗ, 1999).

На сьогодні цукровий діабет 2-го типу розглядається як неоднорідне захворювання за етіологією, патогенезом, клінічним перебігом, здатністю до розвитку та прогресування ускладнень. Значні розбіжності відзначаються між пацієнтами з нормальною та підвищеною масою тіла (ВООЗ, 1999). Незважаючи на велику кількість експериментальних та клінічних досліджень, спрямованих на вивчення патогенезу цукрового діабету 2-го типу, багато факторів та механізмів розвитку хвороби та її судинних ускладнень залишаються до кінця не вивченими. Патогенез ЦД 2-го типу складний і характеризується дисфункцією β -клітин зі зменшенням секреції інсуліну, зниженням маси β -клітин, посиленням секреції глюкагону, зменшенням інкретинової відповіді, підвищенням продукції глюкози в печінці, посиленням реабсорбції глюкози, активацією процесів ліполізу, зниженням захоплення глюкози м'язами, дисфункцією нейротрансмітерів [1].

За останні 10 років доведено, що ЦД 2-го типу є гетерогенним та багатофакторним захворюванням [2, 10]. Незважаючи на чіткий спадковий характер ЦД 2-го типу, дотепер не вдалося виявити його зв'язок з будь-якими конкретними генетичними маркерами. На сьогоднішній день існує більше 100 генів-кандидатів у розвитку цукрового діабету 2-го типу [3, 12–15]. Одним із таких генів у розвитку цієї патології є ген ектонукдеотид пірофосфатази/фосфодіестерази 1 (ENPP1), що пору-

шує аутофосфорилування інсулінового рецептора, як наслідок, відбувається припинення подальшого каскаду реакцій, необхідних рецептору інсуліну і для дії інсуліну [5]. Ген ENPP1 у людини міститься у хромосомі 6(6q22–23q), має 25 екзонів і 24 інтрони [4, 11]. Ген містить 87140 пар основ. Досліджуваний поліморфізм K121Q (rs1044498) гена ENPP1 знаходиться у 4-му екзоні. Суть алельного поліморфізму K121Q полягає в тому, що у 43213-й позиції гена азотиста основа аденіну заміщена на цитозин. Це призводить до заміни лізину (K) на глютамін (Q) у 121-му положенні молекули ENPP1 [6]. Є дані про зв'язок K121Q гена ENPP1 із розвитком ЦД 2-го типу в китайській, корейській, індійській, південноафриканській популяціях [7, 8, 9]. Щодо української популяції, то дані відсутні. Тому метою дослідження стало визначення розподілу алельних варіантів K121Q-поліморфізму гена ENPP1 у хворих із цукровим діабетом 2-го типу з нормальною і підвищеною величиною індексу маси тіла (ІМТ) в українській популяції.

Матеріали і методи. У дослідженні використано кров 163 хворих із ЦД 2-го типу (53,4 % жінок і 46,6 % чоловіків) із середнім віком ($54,02 \pm 0,74$) року. Контрольна група складалася зі 110 пацієнтів, у яких відсутність ЦД 2-го типу підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних і дослідження ряду біохімічних показників крові.

Дослідження проводили із додержанням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964 з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти підписали інформовану угоду на участь у дослідженнях з подальшим забором венозної крові на генетичний аналіз.



Таблиця 1 – Загальна клінічна характеристика пацієнтів із ЦД 2-го типу та осіб контрольної групи

Показники	Хворі на ЦД 2-го типу (n = 163)	Контрольна група (n = 110)	P*
Вік, років	54,02 ± 0,74	65,2 ± 0,64	< 0,001
Маса тіла, кг	83,48 ± 1,14	74,33 ± 1,1	< 0,001
Зріст, см	168,2 ± 0,62	165,7 ± 0,96	0,035
ІМТ, кг/м ²	29,5 ± 0,35	27,1 ± 0,41	< 0,001
САТ, мм рт. ст.	150,8 ± 1,67	124,6 ± 0,97	< 0,001
ДАТ, мм рт. ст.	89,8 ± 0,88	80,2 ± 0,7	< 0,001
АТ пульсовий	61,04 ± 1,26	44,4 ± 0,73	< 0,001
Глюкоза крові, ммоль/л	8,69 ± 0,2	5,25 ± 0,74	< 0,001

Примітки: n – кількість пацієнтів; ІМТ – індекс маси тіла; АТ – артеріальний тиск; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; P – статистична значимість відмінностей; * – за χ^2 -критерієм

Для генотипування використовували венозну кров. ДНК із неї виділяли, використовуючи набори «Ізоген» (Росія). Ампліфікацію проводили у суміші специфічних праймерів: прямого (sense) 5' CTGTGTTCACTTTGGACATGTTG 3' і зворотного (antisense) 5' GACGCTGGAAGATACCAGGCTG 3', 50–100 нг ДНК, 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного із праймерів і 0,75 ОД Тақ-полімерази («Thermo Scientific», США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація 33 циклів: денатурація – 94 °С (50 с), гібридизація праймерів – 64,5 °С (45 с), елонгація – 72 °С (1 хв). По-

тім 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °С упродовж 18 годин із 5 ОД рестриктази Eco47I (AvaII) («Thermo Scientific», США). Наявність у 43213-й позиції гена *ENPP1* аденіну перешкоджає рестрикції, а при заміні аденіну на цитозин рестриктаза Eco47I розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина – 238 п. о) на два фрагменти: 148 і 90 пар основ (рис. 1). Ампліфікати вивченого фрагмента гена *ENPP1* після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13 А; 200 V) проводили упродовж 25 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія).

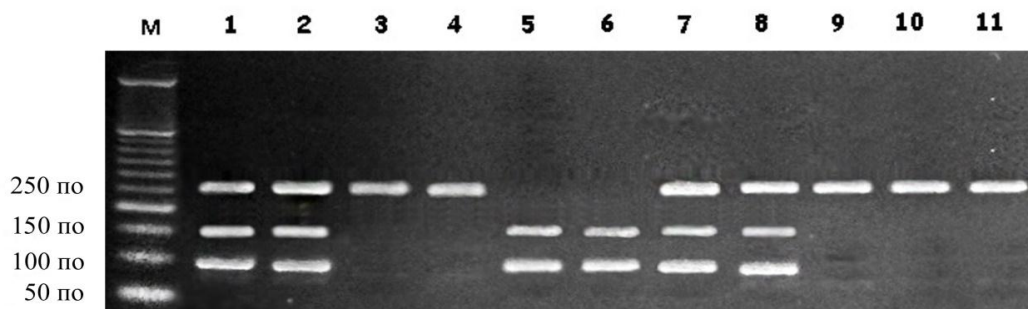


Рисунок 1 – Результати рестрикційного аналізу K121Q-поліморфізму гена *ENPP1*: М – маркер молекулярної маси (по – пари нуклеїнових основ); доріжки 3, 4, 9, 10, 11 відповідають К/К-генотипу; доріжки 1, 2, 7, 8 – К/Q-генотипу; 5, 6 – Q/Q-генотипу

Одержані результати опрацьовували статистично із використанням пакета програм SPSS 17.0. При цьому достовірність відмінно-

стей визначали за χ^2 -критерієм Пірсона та t-критерієм Стьюдента. Значення P < 0,05 вважали достовірним.

Результати та їх обговорення. Доведено, що одним із факторів ризику ЦД 2-го типу є підвищений ІМТ. Тому, в дослідженні ми проаналізували зв'язок К121Q-поліморфного варіанта гена *ENPP1* у хворих на ЦД 2-го типу з різними величинами індексу маси тіла. Поділ кожної з двох груп – дослідної і контрольної – на дві підгрупи залежно від величини ІМТ (< 25 кг/м² і ≥ 25 кг/м²) дав можливість проана-

лізувати вплив поліморфних варіантів гена *ENPP1* на розвиток ЦД 2-го типу в осіб із нормальним і підвищеним рівнем цього показника. Як випливає з таблиці 2, немає достовірної різниці в розподілі генотипів за досліджуваним поліморфізмом гена *ENPP1* серед контрольної групи і хворих на ЦД 2-го типу як в осіб із ІМТ < 25 кг/м² (P = 0,721), так і в осіб із ІМТ ≥ 25 кг/м² (P = 0,134).

Таблиця 2 – Зв'язок К121Q-поліморфізму гена *ENPP1* з розвитком ЦД 2-го типу в осіб із різною величиною ІМТ

Індекс маси тіла	Генотип	Контроль, n (%)	ЦД 2 типу, n (%)
ІМТ < 25 кг/м ²	К/К	26 (81,3)	17 (77,3)
	К/Q + Q/Q	6 (18,7)	5 (22,7)
	Разом	32 (100)	22 (100)
$\chi^2 = 0,127; P = 0,721$			
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	К/К	57 (73,1)	89 (63,1)
	К/Q + Q/Q	21 (26,9)	52 (36,9)
	Разом	78 (100)	141 (100)
$\chi^2 = 2,240; P = 0,134$			

Примітки: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм

При розподілі за генотипами (табл. 3) за К121Q-поліморфізмом гена *ENPP1* в осіб із К/К-генотипом було встановлено достовірність зв'язку між величиною ІМТ та розвитком ЦД 2-го типу (P = 0,013). Так, пацієнтів із К/К-генотипом практично здорових осіб із ІМТ < 25 кг/м² було 31,3 %, а із ІМТ ≥ 25 кг/м² –

68,7 %. У хворих на ЦД 2-го типу з генотипом К/К співвідношення за ІМТ становило 16 % і 84 % відповідно. У гомозигот за основним алелем із ІМТ ≥ 25 кг/м² ЦД 2-го типу розвивається достовірно частіше, ніж у носіїв мінорного алеля (К/Q + Q/Q) (P = 0,088).

Таблиця 3 – Частота осіб з різними величинами ІМТ у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за К121Q-поліморфізмом гена *ENPP1*

Генотип	ІМТ	Контроль, n (%)	ЦД 2-го типу, n (%)
К/К	< 25 кг/м ²	26 (31,3)	17 (16)
	> 25 кг/м ²	57 (68,7)	89 (84)
	Разом	83 (100)	106 (100)
$\chi^2 = 6,19; P = 0,013$			
К/Q + Q/Q	< 25 кг/м ²	6 (22,2)	5 (8,8)
	> 25 кг/м ²	21 (77,8)	52 (91,2)
	Разом	27 (100)	57 (100)
$\chi^2 = 2,912; P = 0,088$			

Примітки: n – кількість осіб; P – статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм



Як у контрольній групі ($P = 0,785$), так і у хворих із ЦД 2-го типу ($P = 0,656$) в осіб із різними варіантами генотипів (К/К і К/К + Q/Q) величина ІМТ достовірно не відрізнялась (табл. 4). При проведенні порівняння даних між контролем і хворих із ЦД одержано інші результати. Так, у осіб як із К/К-генотипом ($P = 0,0004$), так і у носіїв мінорного алеля

К/К + Q/Q ($P = 0,0169$) у хворих із ЦД 2-го типу величина ІМТ достовірно вища, ніж у групі контролю. Таким чином, підвищений рівень показника ІМТ є доведеним фактором ризику виникнення ЦД 2-го типу і виявляє свій вплив незалежно від генотипу за К121Q-поліморфізмом гена *ENPP1*.

Таблиця 4 – Величини ІМТ у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за К121Q-поліморфізмом гена *ENPP1*

ІМТ, кг/м ²	Група	К/К ($M \pm m$)	К/К + Q/Q ($M \pm m$)	F	P
	Контрольна	27,077 ± 0,48	27,336 ± 0,75	0,172	0,785
ЦД 2-го типу	29,603 ± 0,49	29,31 ± 0,43	6,551	0,656	
P ₁		0,0004	0,0169		

Примітки: P – значущість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу (P) і між контролем та ЦД 2-го типу за t-критерієм Стьюдента (P₁); F – критерій Фішера

У проведених дослідженнях у мешканців України не було виявлено асоціації між К121Q-поліморфізмом гена *ENPP1* і величиною ІМТ у практично здорових осіб ($P > 0,05$). Деякі автори отримали схожі результати. Згідно з N. Matsuoka et al. поліморфізм К121Q гена *ENPP1* не асоційований із підвищеним ІМТ у кавказькій та афро-американській популяціях. Так, розподіл генотипів (К/К, К/К та Q/Q) у мешканців Кавказу, що не страждають ожирінням, становив: 59,2, 36,1 і 4,7 % відповідно. Серед тих, хто мав ІМТ ≥ 25 кг/м², частота генотипів була 70,2, 24,6 і 5,2 % відповідно ($P = 0,16$). В афро-американській популяції серед тих, хто мав нормальну вагу, осіб із К/К-, К/К- та Q/Q-генотипами було: 5,9, 32,2 і 61,8 %; серед тих, хто страждає на ожиріння, різні варіанти генотипів становили: 9,5, 39,6 і 50,9 % відповідно ($P = 0,30$). Проте автори зазначають, що в осіб, які мали генотип К/К, індекс маси тіла був ви-

щим, ніж у осіб, які мали К/К- та Q/Q-генотипи ($P < 0,001$) [19]. У своїх дослідженнях Namaguchi K et al. у домініканській популяції ($P > 0,05$) [16], Rasmussen S. K. et al. у датській популяції ($P > 0,05$) [17], González-Sánchez J. L. et al. в іспанській популяції ($P > 0,05$) [18] не встановили асоціації між К121Q-поліморфізмом гена *ENPP1* із ожирінням у хворих на ЦД 2-го типу, але діапазон величини ІМТ у цих дослідженнях був між 24 і 28 кг/м². Окрім того, автори зазначають, що підвищення ІМТ на 1,3 кг/м² виявило збільшення ризику виникнення таких захворювань, пов'язаних з ожирінням, як ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2-го типу. Jacobsen V. K. et al. при дослідженні 9982 мешканців Норвегії віком ($35,5 \pm 8,6$) року із ІМТ ($23,5 \pm 3,1$) кг/м², показали що підвищення величини ІМТ на 1 кг/м² упродовж 15 років в 1,2 раза збільшує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу.

Висновки

Не існує достовірного зв'язку між К121Q-поліморфізмом гена *ENPP1* і величиною ІМТ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. У групі пацієнтів із

ЦД 2-го типу величина ІМТ достовірно вища, ніж у групі контролю, як в осіб із К/К-генотипом ($P = 0,0004$), так і у носіїв мінорного алеля К/К + Q/Q ($P = 0,0169$).

References (список літератури)

- DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
- Grigorescu F, Attaoua R, Ait El Mkaem S, Radian Ş. Susceptibility genes for insulin



- resistance and type 2 diabetes. In Cheța D (ed). Genetics of diabetes. The Truth Unveiled. Ed Acad. Rom, București & S. Karger AG, Basel. 2010;131–192.
3. Hirschhorn JN, Altshuler D (2002) Once and again-issues surrounding replication in genetic association studies.
 4. Dong H, Maddux BA, Altomonte J, Meseck M, Accili D, et al. (2005) Increased hepatic levels of the insulin receptor inhibitor, PC-1/NPP1, induce insulin resistance and glucose intolerance. *Diabetes* 54: 367-372.
 5. Goldfine ID, Maddux BA, Youngren JF, Reaven G, Accili D, Trischitta V, Vigneri R, Frittitta L. The role of membrane glycoprotein plasma cell antigen 1 ectonucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 in the pathogenesis of insulin resistance and related abnormalities. *Endocrine Rev.* – 2008. – №29. – С.62–75.
 6. R. Gijsbers, H. Ceulemans, and M. Bollen, “Functional characterization of the non-catalytic ectodomains of the nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase NPP1,” *The Biochemical Journal*, vol. 371, no. 2, pp. 321–330, 2003.
 7. Prakash J, Mittal B, Awasthi S, Agarwal CG, Srivastava N.J *Genet K121Q ENPP1/PC-1 gene polymorphism is associated with insulin resistance in a North Indian population.* – 2013. – Dec ;92(3):571–6.
 8. Li YY. ENPP1 K121Q polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese population: a meta-analysis including 11,855 subjects. – *Metabolism.* – 2012. – May;61(5):625–33.
 9. El Achhab Y, Meyre D, Bouatia-Naji N, Ber-raho M, Deweilder M, Vatin V, Delplanque J, Serhier Z, Lyoussi B, Nejjari C, Froguel P, Chikri M. Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with type 2 diabetes and obesity in the Moroccan population. – *Diabetes Metab.* –2009. –Feb;35(1):37–42.
 10. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes // *Diabetologia.* – 2005. – № 48. – P. 3–19.
 11. Belli SI, van Driel IR, Goding JW. Identification and characterization of a soluble form of the plasma cell membrane glycoprotein PC-1 (5'-nucleotide phosphodiesterase). *Eur J Biochem.* – 1993. – №217. – С.421–428.
 12. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010;42(7):579–589. doi: 10.1038/ng.609
 13. Scott RA, Lagou V, Welch RP. Large-scale association study using the MetaboChip array reveals new loci influencing glycemic traits and provides insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet.* 2012;44(9):991–1005. doi: 10.1038/ng.2385.
 14. Franks PW. Genetic risk scores ascertained in early adulthood and the prediction of type 2 diabetes later in life. *Diabetologia.* 2012; 55(10):2555–2558. doi: 10.1007/s00125-012-2683-1.
 15. Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS. *J Diabetes Metab.* 2012; 3(05):2–17. doi: 10.4172/2155-6156.1000198.
 16. Hamaguchi K, Terao H, Kusuda Y, Yamashita T, Hazoury Bahles JA & Cruz LLM et al.. The PC-1 Q121 allele is exceptionally prevalent in the Dominican Republic and is associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1359–1364.
 17. Rasmussen SK, Urhammer SA, Pizzuti A, Echwald SM, Ekstrøm CT & Hansen L et al.. The K121Q variant of the human PC-1 gene is not associated with insulin resistance or type 2 diabetes among Danish Caucasians. *Diabetes* 2000; 49: 1608–1611.
 18. González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Kubaszek A, Laakso M & Serrano-Ríos M. K121Q PC-1 gene polymorphism is not associated with insulin resistance in a Spanish population. *Obes Res* 2003; 11: 603–605.
 19. Matsuoka N, Patki A, Tiwari HK, Allison DB, Johnson SB, Gregersen PK, Leibe RL, Chung WK, Association of K121Q polymorphism in ENPP1(PC-1) with BMI in Caucasian and African-American adults. *International Journal of Obesity* (2006) 30, 233–237.

(received 01.12.2015, published online 28.12.2015)

(одержано 01.12.2015, опубліковано 28.12.2015)

