

ASSOCIATION OF *PPARGC1A* Gly482Ser POLYMORPHISM WITH OBESITY, TYPE 2 DIABETES AND METABOLIC SYNDROME DURING POSTMENOPAUSE

UDRUŽENOST Gly482Ser POLIMORFIZMA *PPARGC1A* GENA SA GOJAZNOŠĆU, TIPOM 2 DIJABETESA I METABOLIČKIM SINDROMOM U POSTMENOPAUZI

Ana Milanović¹, Aleksandra Pucar¹, Amin Mehmedović¹, Milica Kotur¹, Nela Maksimović^{1,2}, Tamara Filipović^{1,3}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za humanu genetiku, Beograd, Srbija

³ Institut za rehabilitaciju, Beograd, Srbija

Correspondence: milanovicana789@gmail.com

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome is a disorder that encompasses a range of symptoms such as central obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, and is associated with a stronger predisposition to the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes (T2D). The occurrence of metabolic syndrome depends on both environmental factors and genetic influences. Changes in the expression of the gene for peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1α (PGC-1α) are among the factors that may influence the development of insulin resistance, obesity, dyslipidemia, and consequently, metabolic syndrome and T2D.

Aim: The aim of this study was to examine the association of the Gly482Ser polymorphism in the PGC-1α gene with lipid status and the occurrence of obesity, T2D, and metabolic syndrome in the postmenopausal period.

Material and methods: The study included 112 postmenopausal women, aged 65.01 ± 6.16 years. Demographic and anthropometric (height, body mass index, waist-to-hip ratio) data, as well as biochemical analysis results (lipid status, glucose levels) were collected for all participants. Genotyping was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR) with a standardized TaqMan assay.

Results: The study found a statistically significant difference in the mean total cholesterol levels based on the participants' genotypes. Women with the AA genotype had significantly higher total cholesterol levels ($p = 0.030$). No statistically significant association was found between the Gly482Ser genotype and other parameters.

Conclusion: This study found an association between the AA genotype of the Gly482Ser polymorphism in the PGC-1α gene and higher total cholesterol levels in postmenopausal women.

Keywords:

metabolic syndrome,
postmenopause,
PGC-1α,
lipid status

Sažetak

Uvod: Metabolički sindrom predstavlja poremećaj koji obuhvata kompleks simptoma kao što su centralna gojaznost, insulinska rezistencija, dislipidemija i hipertenzija. Povezan je sa snažnijom predispozicijom za razvoj kardiovaskularnih oboljenja i tip 2 dijabetesa (engl. *type 2 diabetes* - T2D). Pojava metaboličkog sindroma zavisi od faktora spoljašnje sredine i genetičkih faktora. Promene u ekspresiji gena za koaktivator 1-alfa receptora gama aktiviranog proliferatorom peroksizoma (engl. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* - PGC-1 α) jedan su od faktora koji mogu uticati na pojavu insulinske rezistencije, gojaznosti, dislipidemije, te posledično i metaboličkog sindroma i T2D.

Cilj: Cilj ove studije bio je ispitivanje udruženosti polimorfizma Gly482Ser u genu za *PGC-1 α* sa lipidnim statusom i pojavom gojaznosti, T2D i metaboličkog sindroma u postmenopauzalnom periodu.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila 112 žena u postmenopauzi, starosti $65,01 \pm 6,16$ godina. Za sve ispitanice prikupljeni su demografski i antropometrijski (visina, indeks telesne mase, odnos obima struka i kukova) podaci, kao i rezultati biohemijskih analiza (lipidni status, glikemija). Genotipizacija je sprovedena metodom lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu (engl. *Real time polymerase chain reaction* - PCR), primenom standardizovanog TaqMan eseja za genotipizaciju.

Rezultati: Studijom je utvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrednostima ukupnog holesterola u odnosu na genotip ispitanica. Ispitanice sa AA genotipom su imale znatno više vrednosti ukupnog holesterola ($p = 0,030$). Analizom udruženosti Gly482Ser genotipa sa ostalim parametrima nije utvrđena statistički značajna povezanost.

Zaključak: Ova studija je utvrdila povezanost AA genotipa polimorfizma Gly482Ser u genu za *PGC-1 α* sa višim vrednostima ukupnog holesterola kod žena u postmenopauzi.

Ključne reči:

metabolički sindrom,
postmenopauza,
PGC-1 α ,
lipidni status

Uvod

Postmenopauza je definisana kao period u životu žena koji počinje 12 meseci nakon poslednjeg menstrualnog krvarenja. U tom periodu dolazi do promena hormonskog statusa koje su povezane sa porastom ukupne telesne mase i nakupljanjem masti u abdominalnom području (1). Shodno tome, menopauza povećava rizik od pojave metaboličkog sindroma koji se javlja kod oko 40% žena u postmenopauzi (2). Razlog je uticaj menopauze na pojedinačne komponente metaboličkog sindroma kao što su: povećanje centralne gojaznosti sa promenama u distribuciji masnog tkiva, potencijalno povećanje insulinske rezistencije, promene u koncentraciji lipida u serumu i pojava hipertenzije (1).

Gojaznost je hronična bolest i predstavlja nakupljanje visceralne masti koja nastaje usled viška kalorijskog unosa, tj. kada proizvodnja energije premašuje njenu potrošnju. Praćena je promenama na hormonskom, inflamatornom i endotelnom nivou. Genetički faktori igraju ključnu ulogu u određivanju predispozicije pojedinca za povećanje telesne mase i gojaznost (3). U proteklih nekoliko godina identifikovano je više genskih varijanti koje imaju uticaj na sklonost ka nastanku gojaznosti (4).

Metabolički sindrom predstavlja čest metabolički poremećaj koji obuhvata centralnu gojaznost, insulinsku rezistenciju, dislipidemiju i hipertenziju, te značajno doprinosi većem riziku od kardiovaskularnih bolesti (engl. *cardiovascular diseases* - CVD) i tipa 2 dijabetesa (engl. *type 2 diabetes* - T2D) (1).

Metaboličke bolesti se povezuju sa lošom ishranom,

starenjem i pasivnim načinom života. Iako ovi faktori značajno utiču na sklonost ka obolevanju i povećanje rizika od razvoja metaboličkih poremećaja, postoji široka saglasnost o značajnom uticaju naslednih faktora (5).

Uprkos postojanju ubedljivih dokaza o ulozi genskih polimorfizama u povećavanju rizika za pojavu metaboličkog sindroma i pratećih oboljenja, njihova identifikacija pokazala se izazovnom. Jedan od gena koji se dovodi u vezu sa rizikom od metaboličkih bolesti jeste koaktivator 1-alfa receptora gama aktiviranog proliferatorom peroksizoma (engl. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* - PGC-1 α) (6).

Koaktivator PGC-1 α je deo male familije transkripcionih koaktivatora. Gen *PPARGC1A* lociran je na hromozomu 4p15.2 (6). Ovaj koaktivator utiče na ekspresiju gena tako što se veže i koaktivira različite transkripcione faktore i jedarne receptore i time reguliše metabolizam lipida i oksidaciju dugolančanih masnih kiselina, povećavajući ekspresiju nekoliko gena ciklusa trikarboksilne kiseline. Pored toga, PGC-1 α reguliše ekspresiju mitohondrijskih gena za kontrolu replikacije DNK mitohondrija i ćelijskog oksidativnog metabolizma (7).

Cilj ovog istraživanja bio je analiziranje povezanosti polimorfizma Gly482Ser u *PPARGC1A* genu sa lipidnim statusom i pojavom gojaznosti, T2D i metaboličkog sindroma u populaciji žena nakon menopauze.

Materijal i metode

Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 112 žena u postmenopauzalnom periodu, uzrasta 46 - 80 (prosečna starost $65,01 \pm 6,16$) godina. Sve žene su bile pacijentkinje Instituta za rehabilitaciju pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Prikupljeni su demografski i antropometrijski (visina, telesna masa, obim struka i kukova, indeks telesne mase - ITM) podaci i biohemijski parametri: lipidni status - ukupni holesterol (engl. *total cholesterol* - TC), holesterol lipoproteina visoke gustine (engl. *high-density lipoprotein cholesterol* - HDL-C), holesterol lipoproteina niske gustine (engl. *low-density lipoprotein cholesterol* - LDL-C), trigliceridi (engl. *triglycerides* - TG) i glukoza našte. Podaci su prikupljeni primenom standardizovanih upitnika i kliničkim pregledima (telesna masa i visina). Obim struka (cm) određen je pozicioniranjem trake za merenje na sredinu između rebarnog luka i gornje ivice ilijačne kosti. Indeks telesne mase je dobijen kao količnik telesne mase (kg) i kvadrata visine (m^2). Prisustvo metaboličkog sindroma je definisano na osnovu kriterijuma Američke asocijacije za srce (engl. *American Heart Association* - AHA) iz 2021. godine (8).

Sve učesnice u studiji dale su saglasnost potpisivanjem informisanog pristanka, a protokol studije odobren je od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Molekularno-genetička analiza

Analize molekularne genetike sprovedene su u okviru Instituta za humanu genetiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izolacija genomske DNK izvršena je iz 5 mL periferne krvi prema Mileru (*Miller*) (9). Genotipovi PGC-1 α su detektovani primenom metode lančane reakcije polimeraze (PCR) u realnom vremenu, na aparatu Applied Biosystems 7500 real-time PCR (*Applied Biosystems, Foster City, CA*) korišćenjem standardizovanih TaqMan eseja za genotipizaciju. Rezultati su analizirani upotrebom softvera *Applied Biosystems 7500 v2.0.6* (*Applied Biosystems, Foster City, CA*). Amplifikacija PCR je uključivala početnu denaturaciju na temperaturi 95°C u trajanju od 10 minuta, a zatim 40 ciklusa od 15 sekundi na 92°C i 1 minut na 60°C. U okviru *PPARGC1A* Gly482Ser polimorfizma, alel G kodira glicin (Gly), a alel A serin (Ser), pa su genotipovi definisani kao: GG (homozigot za glicin), GA (heterozigot) i AA (homozigot za serin) (10). Analiza povezanosti ispitivanih parametara i polimorfizma Gly482Ser u *PPARGC1A* genu izvršena je između nosilaca GG genotipa i nosilaca A alela (AA i GA), kao i između nosilaca AA genotipa i nosilaca G alela (GG i GA). Sličan pristup korišćen je i u prethodnim studijama (11-13).

Statistička analiza

Kvantitativni podaci su predstavljeni kao prosečne vrednosti sa standardnom devijacijom. Povezanost genotipova i ITM, nivoa glukoze našte i nivoa lipida u serumu testirana je Studentovim t-testom i Man-Vitnijevim (*Mann-Whitney*) testom (zavisno od raspodele varijabli). Radi verifikacije dobijenih statistički značajnih rezultata primenjena je multipla linearna regresiona analiza. Prilikom

ispitivanja parametara sa binarnom raspodelom primenjeni su Hi kvadrat test ili Fišerov (*Fisher*) test. Statistički softverski paket SPSS 17 upotrebljen je za statističku analizu.

Rezultati

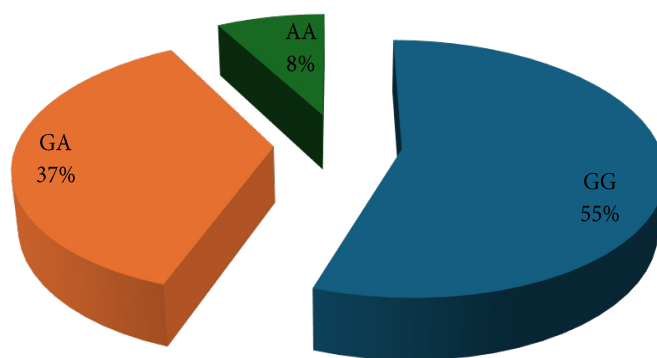
Studijom je obuhvaćeno 112 žena u postmenopauzi, prosečne starosti 65 ± 6 godina. Demografski, antropometrijski, klinički i biohemijski podaci o ispitanicama prikazani su u **tabeli 1**.

Tabela 1. Demografski, biohemijski parametri i faktori rizika kod ispitanica uključenih u studiju

Demografski i biohemijski parametri	n = 112 srednja vrednost $\pm$ SD
Starost (godine)	$65,02 \pm 6,16$
ITM (kg/m^2)	$26,36 \pm 4,15$
Odnos obima struka i kukova	$0,88 \pm 0,12$
Glukoza (mmol/l)	$5,52 \pm 0,84$
Ukupni holesterol (mmol/l)	$5,79 \pm 0,98$
HDL (mmol/l)	$1,50 \pm 0,35$
LDL (mmol/l)	$3,52 \pm 1,03$
Trigliceridi (mmol/l)	$1,70 \pm 0,89$
Faktori rizika	n (%)
Metabolički sindrom	43 (38,4%)
Hipertenzija	67 (59,8%)
Dijabetes	8 (10,5%)
Kardiovaskularne bolesti	16 (21,1%)
Aktivni pušači	25 (32,9%)
Sedentarni način života	62 (81,6%)

ITM – indeks telesne mase; HDL – lipoprotein velike gustine; LDL – lipoprotein male gustine

Analizirani su genotipovi koji odgovaraju varijaciji gena od interesa, a identifikovana su tri tipa: GG, GA i AA. Nakon molekularno-genetičkih analiza utvrđena je sledeća učestalost genotipova: GG genotip je detektovan kod 62 (55%) ispitanice, GA genotip kod 41 (37%), dok je AA genotip detektovan kod njih 9 (8%) (**grafikon 1**). Učestalost G alela iznosila je 73,7%, a A alela 26,3%.



Grafikon 1. Distribucija genotipova Gly482Ser polimorfizma u genu *PPARGC1A*

Ispitanice sa AA genotipom pokazale su statistički značajno veće vrednosti ukupnog holesterola u poređenju sa ispitanicama sa G alelom ($p = 0,030$). Ovaj rezultat je potvrđen i nakon multivarijantne linearne regresione analize u kojoj su, kao kovarijante, korišćene godine ispitanica, primena terapije za sniženje holesterola, nivo glukoze i ITM ($\beta = 0,216$; $p = 0,028$). Kod ostalih analiziranih parametara nije uočena statistički relevantna razlika u srednjim vrednostima u zavisnosti od genotipa, ni po dominantnom ni po recesivnom modelu (**tabela 2**).

U ovoj studiji ispitivana je i udruženost polimorfizma Gly482Ser sa pojavom metaboličkog sindroma i T2D kod žena u postmenopauzi i nije uočena statistički značajna udruženost (**tabela 3**).

Diskusija

Metabolički sindrom, nazvan i sindrom X, sindrom insulinske rezistencije, Rivenov (*Reaven*) sindrom i „smrtonosni kvartet“, Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše kao patološko stanje koje karakterišu abdominalna gojaznost, insulinska rezistencija, hipertenzija i hiperlipidemija (14). Iako je metabolički sindrom prvobitno bio više prisutan u ekonomski razvijenim regionima, širenjem zapadnog stila života širom sveta u današnje vreme postao je globalni problem. Dva glavna faktora koja doprinose masovnom širenju ove bolesti su povećana konzumacija brze hrane bogate kalorijama i smanjenje fizičke aktivnosti, tj. usvajanje sedentarnog načina života (14).

Učestalost metaboličkog sindroma je u korelaciji sa incidencijom gojaznosti i incidencijom T2D (jedan od ishoda metaboličkog sindroma). Prema globalnom istraživanju gojaznosti u 195 država sveta, sprovedenom 2015. godine, 604 miliona odraslih i 108 miliona dece bilo je gojazno. Od 1980. godine prevalencija gojaznosti se

udvostručila u 73 države i povećala u većini drugih država sveta (14).

Ova studija je ispitala korelaciju između Gly482Ser (rs8192678) polimorfizma u genu za PGC-1 α i ITM, nivoa glikemije, vrednosti lipidnih parametara, T2D i metaboličkog sindroma kod žena u postmenopauzi. Transkripcioni koaktivator PGC-1 α ima ulogu u regulaciji brojnih procesa u ćelijama kao što su glukoneogeneza i β -oksidacija masnih kiselina u jetri. Uz to, PGC-1 α je ključni faktor u biogenezi mitohondrija (6). Posledica neadekvatne funkcije mitohondrija jeste nastanak insulinske rezistencije i T2D, implicirajući da narušena ekspresija i funkcija PGC-1 α može imati sličan efekat (15). Unutar *PPARGC1A* gena opisan je i polimorfizam Gly482Ser (rs8192678), koji rezultira zamenom guanina adeninom (G > A) tj. glicina serinom na poziciji 482. Studija Majlsa (*Myles*) i sar. pokazuje da je kod nosilaca A alela (GA ili AA genotipa) smanjena ekspresija proteina, i to za 60%, u odnosu na nosioce GG genotipa (11).

U ovoj studiji, srednje vrednosti ukupnog holesterola statistički su se značajno razlikovale u zavisnosti od genotipa. Prisustvo AA genotipa bilo je udruženo sa povećanim vrednostima ukupnog holesterola. S druge strane, rezultati studije koju su sprovedli Lijang (*Liang*) i Vord (*Ward*) 2006. godine pokazali su povezanost prisustva A alela (GA i AA) sa poremećajima lipidnog metabolizma, što našom studijom nije utvrđeno (12).

Dosadašnja istraživanja su ukazala na korelaciju između ovog polimorfizma i povećanog rizika za obolevanje od T2D i pojavu gojaznosti, što ovim istraživanjem nije potvrđeno. Rezultatima metaanalize iz 7 nezavisnih studija, koje su obuhvatile pacijente iz populacije kavkazoidnog stanovništva, ukazano je na korelaciju ovog polimorfizma i T2D, tačnije pacijenti sa AA genotipom bili su pod povećanim rizikom od nastanka i razvoja T2D, poredeći

Tabela 2. Prosečne vrednosti analiziranih parametara u odnosu na *PPARGC1A* genotip

Genotip	GG	GA + AA	p	GG + GA	AA	p
ITM (kg/m ²)	26,17 $\pm$ 3,89	26,59 $\pm$ 4,48	0,601	26,55 $\pm$ 4,13	24,22 $\pm$ 3,94	0,107
Odnos obima struka i kukova	0,87 $\pm$ 0,14	0,88 $\pm$ 0,10	0,568	0,88 $\pm$ 0,12	0,85 $\pm$ 0,06	0,495
Glukoza (mmol/l)	5,41 $\pm$ 0,78	5,65 $\pm$ 0,91	0,138	5,48 $\pm$ 0,82	5,95 $\pm$ 1,07	0,107
Trigliceridi (mmol/l)	1,62 $\pm$ 0,74	1,81 $\pm$ 1,05	0,264	1,67 $\pm$ 0,89	2,10 $\pm$ 0,85	0,164
Ukupni holesterol (mmol/l)	5,63 $\pm$ 0,87	5,98 $\pm$ 1,07	0,062	5,73 $\pm$ 0,96	6,47 $\pm$ 0,94	0,030
HDL (mmol/l)	1,52 $\pm$ 0,35	1,47 $\pm$ 0,35	0,385	1,50 $\pm$ 0,35	1,52 $\pm$ 0,39	0,834
LDL (mmol/l)	3,49 $\pm$ 1,00	3,56 $\pm$ 1,07	0,737	3,53 $\pm$ 1,01	3,44 $\pm$ 1,28	0,794

ITM – Indeks telesne mase; HDL – lipoprotein velike gustine; LDL – lipoprotein male gustine

Tabela 3. Udruženost *PPARGC1A* genotipa sa pojavom T2D i metaboličkog sindroma

Genotip		GG	GA + AA	p	GG + GA	AA	p
Metabolički sindrom	ne	40 (64,5)	29 (58,0)	0,481	64 (62,1)	5 (55,5)	0,697
	da	22 (35,5)	21 (42,0)		39 (37,9)	4 (44,5)	
T2D	ne	53 (88,3)	42 (84,0)	0,510	88 (87,1)	7 (77,8)	0,354
	da	7 (11,7)	8 (16,0)		13 (12,9)	2 (22,2)	

T2D- tip 2 dijabetesa

sa nosiocima G alela (13). Baroso (*Barroso*) i saradnici su, analizirajući 8536 ispitanika, dokazali manji linearni efekat Gly428Ser polimorfizma u nastanku T2D (16).

Indeks telesne mase bio je neznatno različit između ispitivanih grupa, što je u saglasnosti sa rezultatima Ambaj L (*Ambye L*) i saradnika iz 2005. godine, koji nisu utvrdili povezanost polimorfizma Gly428Ser i povećanih vrednosti ITM kod postmenopausalnih žena u Danskoj populaciji (17).

Moguće je da su uočene razlike u rezultatima objavljenim u različitim studijama posledica malog broja analiziranih ispitanika, specifičnosti ispitivanih populacija, kao i odsustva analize negenetičkih faktora koji utiču na ispitivane parametre.

Najveća prednost ove studije je odabir ispitanika - žena u postmenopauzi, populacije koja predstavlja ključnu grupu kada je reč o razvoju metaboličkih poremećaja, poput gojaznosti i T2D. Najveće ograničenje ove studije je mali broj uključenih ispitanika.

Zaključak

Ova studija je utvrdila značajnu povezanost AA genotipa polimorfizma Gly482Ser u genu za PGC-1 α sa višim vrednostima ukupnog holesterola u postmenopausalnom periodu. Neophodno je sprovesti ispitivanje na većem broju učesnika kako bi se potvrdili dobijeni rezultati.

Literatura

1. Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic Syndrome During Menopause. *Current Vascular Pharmacology*. 2019; 17(6):595-603.
2. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008; 60(1):10-18.
3. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'i H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017; 13(4):851-63.
4. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017; 340(2):87-108.
5. Vandenbeek R, Khan NP, Estall JL. Linking Metabolic Disease With the PGC-1 α Gly482Ser Polymorphism. *Endocrinology*. 2018; 159(2):853-65.
6. Esterbauer H, Oberkofler H, Krempler F, Patsch W. Human peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 (*PPARGC1*) gene: cDNA sequence, genomic organization, chromosomal localization, and tissue expression. *Genomics*. 1999; 62(1):98-102.
7. Wu HH, Liu NJ, Yang Z, Tao XM, Du YP, Wang XC, et al. Association and interaction analysis of *PPARGC1A* and serum uric acid on type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6(1):107.
8. American Heart Association. Symptoms and diagnosis of metabolic syndrome. Pristupljeno: januar 2022. Dostupno na: <https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/symptoms-and-diagnosis-of-metabolic-syndrome>.
9. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; 16(3):1215.
10. Huang M, Claussnitzer M, Saadat A, Coral DE, Kalamajski S, Franks PW. Engineered allele substitution at *PPARGC1A* rs8192678 alters human white adipocyte differentiation, lipogenesis, and PGC-1 α content and turnover. *Diabetologia*. 2023; 66(7):1289-305.
11. Myles S, Lea RA, Ohashi J, Chambers GK, Weiss JG, Hardouin E, et al. Testing the thrifty gene hypothesis: The Gly482Ser variant in *PPARGC1A* is associated with BMI in Tongans. *BMC Med Genet*. 2011; 12:10.
12. Liang H, Ward WF. PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ*. 2006; 30(4):145-51.
13. Xia W, Chen N, Peng W, Jia X, Yu Y, Wu X, et al. Systematic Meta-analysis Revealed an Association of PGC-1 α rs8192678 Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis Markers*. 2019; 2970401.
14. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(2):12.
15. Rowe GC, Arany Z. Genetic models of PGC-1 and glucose metabolism and homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014; 15(1):21-9.
16. Barroso I, McCarthy MI. The Genetic Basis of Metabolic Disease. *Cell*. 2019; 177(1):146-61.
17. Ambye L, Rasmussen S, Fenger M, Jørgensen T, Borch-ohnsen K, Madsbad S, et al. Studies of the Gly482Ser polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) gene in Danish subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 67(2):175-9.