

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1 α و استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲: یک مطالعه مروری سیستماتیک و متآنالیز

سالار بختیاری^۱، آذر باباخانی^۲، محمد حسین ملکی^۳، مطهره ظاهر آراء^۴، الهام داودیان^۱، کوروش سایه میری^{۴*}، سید عبدالرضا مرتضوی طباطبائی^۵

^۱ گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
^۳ مرکز تحقیقات میکروبی شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
^۴ گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
^۵ مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

چکیده

سابقه و هدف: تغییر در فعالیت و محتوای PGC-1 α احتمالاً به دلیل پلی مورفیسم‌های آن اثرات گسترده‌ای بر روی فرایندهای متابولیک در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2D) دارد. نتایج متفاوت و متناقضی در مورد ارتباط پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1 α و T2D گزارش شده است. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط پلی مورفیسم Thr394Thr ژن PGC-1 α و T2D به روش مروری و متآنالیز انجام گرفت. **روش بررسی:** این مرور سیستماتیک به روش مرور مقالات و منابع انجام شد. برای یافتن مستندات از بانک‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed، Google scholar، SID، Magiran و Irandoc استفاده گردید. مقاله‌ها بر اساس ترکیب واژه‌های مهم و حساس T2DM، Type two diabetes، Type 2 diabetes، PGC1alpha، PGC-1، PPARGC1A، Thr394Thr polymorphism، rs2970847 مورد جستجو قرار گرفتند و در مقالات واجد شرایط، متآنالیز انجام گرفت. **یافته‌ها:** در بررسی ۷ مقاله واجد شرایط، کل گروه دیابتی ۲۱۴۶ نفر و کل گروه کنترل ۲۸۱۴ نفر بودند. برای ژنوتیپ GG پلی مورفیسم Thr394Thr، نسبت شانس ۰/۵۹ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۶۷-۰/۵۲)، برای ژنوتیپ GA، نسبت شانس ۱/۲۵ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۴۳-۱/۱۰) و برای ژنوتیپ AA، نسبت شانس ۱/۷۵ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۴۵-۲/۰۸) برآورد شد. ارتباط بین ژنوتیپ‌های GG و GA پلی مورفیسم rs2970847 و استعداد ابتلا به T2D از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$). **نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که بین پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1 α و تعداد ژنوتیپ‌های GA و AA خطر ابتلا به T2D ارتباط معنی‌داری وجود دارد و با تعداد ژنوتیپ‌های GG ارتباطی ندارد. **واژگان کلیدی:** T2D، PGC-1 α ، پلی مورفیسم Thr394Thr، rs2970847 متآنالیز.

مقدمه

در سراسر جهان درگیر کرده است. تخمین زده می‌شود که شیوع جهانی دیابت در بزرگسالان ۲۰ تا ۷۹ ساله ۶/۴٪ (تقریباً ۲۸۵ میلیون نفر) در سال ۲۰۱۰ بوده است و این رقم تا ۲۰۳۰ به ۷/۷٪ (تقریباً ۴۳۹ میلیون نفر) خواهد رسید. دیابت ملیتوس نتیجه یک تعامل پیچیده بین فاکتورهای

دیابت ملیتوس نوع ۲ (T2D) یکی از عوامل خطر اصلی بیماری‌های قلبی-عروقی بوده و بیش از ۲۰۰ میلیون نفر را

جهت تعیین گستره تحقیق در این مطالعه، مطالعات مورد-شاهدی و مطالعات متا-آنالیز قبلی در خصوص ارتباط PGC-1 α و T2D جمع آوری گردید. روش انتخاب مقاله‌ها به این شرح بود: (۱) مقاله‌ها مورد-شاهدی مرتبط و (۲) دارای اطلاعات کامل از ژنوتیپ‌ها و اطلاعات کافی از آلل‌ها. تمام جستجوها توسط دو نفر بصورت مستقل انجام شد.

در هر مطالعه، تعداد مورد، تعداد شاهد و تعداد ژنوتیپ‌های GG (وحشی)، GA (هتروزیگوت) و AA (هموزیگوت) پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1 α در موردها و شاهدها بررسی، سال انتشار مقاله استخراج و وارد فرم جمع آوری داده‌ها شد. نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) در هر مطالعه محاسبه شد. با توجه به اینکه در برخی از مطالعات پلی مورفیسمی وجود نداشت، مقدار OR از رابطه $OR=ad/bc$ دچار مشکل می‌شد و از روش پتو (Peto) جهت محاسبه OR و ادغام نسبت‌های شانس استفاده شد. ناهمگونی مطالعات با استفاده از شاخص I^2 و Q بررسی شد. جهت بررسی ارتباط سال انجام مطالعه و مقدار OR از متارگرسیون استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزارهای STATA Ver12 آنالیز شدند. تمام مقادیر p به طور دوطرفه گزارش شد و $p < 0.05$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

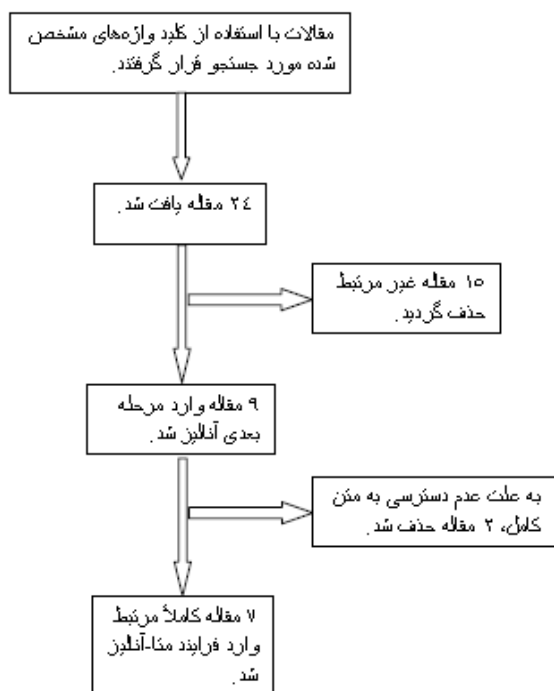
ژنتیکی و محیطی است. این بیماری به عنوان یک بیماری شدید متابولیک با پیش زمینه ارثی و با دو شاخصه مهم نقص در ترشح و عملکرد انسولین شناخته می‌شود. پیشرفت‌ها در زمینه شناسایی تغییرات ژنتیکی دیابت می‌تواند در زمینه کنترل این بیماری کمک کننده باشد (۴-۱).

PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α) یک کمک فعال کننده رونویسی است که دارای تأثیر مهمی بر جنبه‌های مختلف متابولیسم سلولی انرژی، بیوزن میتوکندری و تنفس سلولی، تنظیم تطبیقی ترموزن، توسعه سلول‌های چربی و متابولیسم چربی و گلوکز می‌باشد. این پروتئین نقش کلیدی در تنظیم گلوکز خروجی کبد از طریق کنترل گلوکونئوزن و همچنین افزایش جذب گلوکز در سلول‌های عضلانی با القای بیان ژن ترانسپورتر گلوکز-۴ (GLUT-4) ایفا می‌کند (۵). به دلیل نقش بارز PGC-1 α در متابولیسم گلوکز، این ژن به عنوان یک ژن کاندیدا برای T2D مطرح می‌باشد. بیان ژن PGC-1 α در افراد دیابتی و مستعد دیابت تا ۵۰٪ کاهش پیدا می‌کند (۶). مطالعات متعددی ارتباط پلی مورفیسم‌های Thr394Thr (rs2970847) و Gly482Ser در اگزون ۸ و Thr612Met در اگزون ۹ ژن PGC-1 α و افزایش ریسک ابتلا به دیابت نوع ۲ را نشان داده‌اند (۷، ۸)، اما در برخی از جمعیت‌ها این ارتباط دیده نشد (۹، ۱۰).

با توجه به مطالب فوق، هنوز ارتباط یا عدم ارتباط بین پلی مورفیسم rs2970847 و ریسک T2DM به طور مشخص نشان داده نشده است. لذا، این مطالعه با هدف بررسی این ارتباط از طریق متا-آنالیز منابع موجود انجام شد.

مواد و روشها

داده‌ها بر اساس جستجو در پایگاه‌های الکترونیکی از جمله PubMed، Magiran، SID، Scopus، Sciencedirect و Google scholar جمع آوری شدند. سازوکار جستجوی مقاله‌ها به طور عمده با استفاده از جستجوی سیستماتیک کلید واژه‌های انگلیسی و فارسی با همه ترکیبات احتمالی کلمات مهم، اصلی و حساس انجام شد. مقاله‌ها بر اساس کلید واژه‌های $\text{Thr394Thr polymorphism rs2970847}$ ، PGC1alpha ، PGC-1 ، PPARGC1A ، Type 2 diabetes ، T2DM ، Type two diabetes مورد جستجو قرار گرفتند.



شکل ۱- فرایند انتخاب مقالات واجد شرایط

جدول ۱- مشخصات مقالات مورد بررسی

| اسم نویسنده اول | سال انتشار | کشور | T2D (۲۱۴۶) | کنترل (۲۸۱۴) | OR (95%CI) | | |
|-----------------|------------|-------|------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| | | | | | AA OR(95%CI) | GA OR(95%CI) | GG OR (95% CI) |
| Bhat A | ۲۰۰۷ | هند | ۱۹۹ | ۲۱۳ | ۳/۱۴۰* | ۱/۴۵۰ | ۰/۵۲۴ |
| Bhat A | ۲۰۰۷ | هند | ۱۵۲ | ۲۵۸ | ۲/۱۵۱* | ۱/۵۶۸* | ۰/۵۴۶ |
| Zhang SL | ۲۰۰۷ | چین | ۲۶۳ | ۲۸۲ | ۱/۰۷۷ | ۰/۸۰۹ | ۱/۱۹۳ |
| Vimaleswaran KS | ۲۰۰۵ | هند | ۵۱۵ | ۸۸۲ | ۰/۷۲۳ | ۱/۸۳۰* | ۰/۵۸۳ |
| Vimaleswaran KS | ۲۰۰۶ | هند | ۸۲ | ۸۲ | ۱/۰۰۰ | ۲/۸۰۳* | ۰/۳۵۹ |
| Rai E | ۲۰۰۷ | هند | ۷۶۲ | ۹۲۴ | ۱/۸۰۵ | ۱/۰۰۰ | ۰/۵۱۲ |
| Bakhtiyari S | چاپ نشده | ایران | ۱۷۳ | ۱۷۳ | ۱/۰۰۰ | ۱/۹۱۶ | ۰/۵۱۵ |

* تعمیم پذیری دارد.

یافته‌ها

فرایند انتخاب مقالات واجد شرایط مطابق شکل ۱ بود که نشان می‌دهد با جستجوی منابع، ۲۴ مقاله یافت شد. با مطالعه عنوان مقالات، ۱۵ مقاله غیر مرتبط حذف شد. ۲ مقاله دیگر به علت عدم دسترسی به متن کامل آنها از مطالعه حذف گردید. در نهایت ۷ مقاله که شرایط ورود به مطالعه را داشتند مورد متا-آنالیز قرار گرفتند.

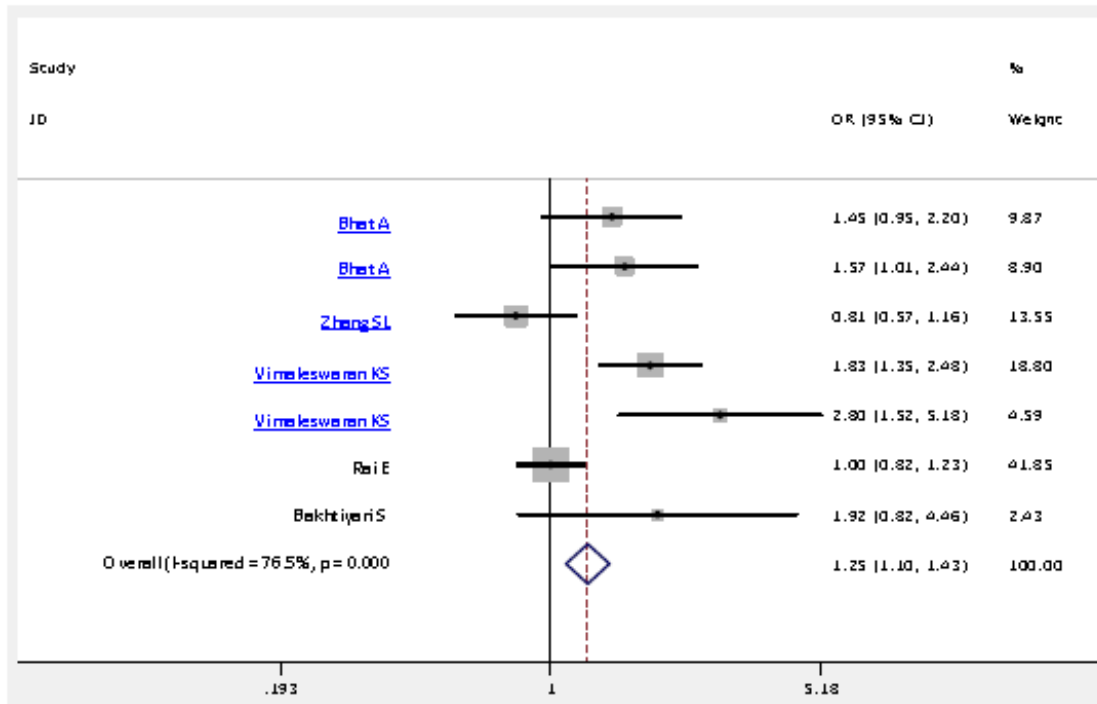
خصوصیات این ۷ مقاله در جدول ۱ ارائه گردیده و نشان می‌دهد، ۲۱۴۶ مورد T2D و ۲۸۱۴ شاهد برای بررسی ارتباط پلی مورفیسم Thr394Thr ژن PGC-1α و T2D در فرایند قرارگرفتند، که شامل ۱۱۲۱ مورد T2D و ۱۸۰۳ شاهد با ژنوتیپ GG، ۶۲۱ مورد T2D و ۶۷۲ شاهد با ژنوتیپ GA و ۴۰۴ مورد T2D و ۳۴۰ شاهد با ژنوتیپ AA بودند.

متا-آنالیز با استفاده از تمام داده‌های موجود در نمودار ۱ برای بررسی ارتباط ژنوتیپ GA پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1α و ریسک ابتلا به T2D ارائه شده است. با توجه به شاخص I² می‌توان نتیجه گرفت که نتایج مطالعات ناهمگن هستند و برای ترکیب ORها در مطالعات از مدل اثرات تصادفی استفاده شد که OR= ۱/۲۵۲ با فاصله اطمینان ۰/۹۵٪ (۱/۰۹۸-۱/۴۲۸) برآورد شد. همچنین با توجه به اینکه فاصله اطمینان (در نمودار با علامت لوزی نشان داده شده است) خط ۱ را قطع نمی‌کند، در کل بین ژنوتیپ GA پلی مورفیسم

rs2970847 ژن PGC-1α و ریسک ابتلا به T2D رابطه معنی داری وجود دارد (P<۰/۰۵).

سوگرایی انتشار (Publication bias) در نتایج به دست آمده در نمودار ۲ ارائه گردیده و نشان می‌دهد که در این نوع مطالعات سوگرایی تأثیر نداشته است و به صورت تقارن در نمودار کیفی نشان داده شده است. اندازه دایره‌ها وزن مطالعات را نشان می‌دهد (دایره‌های بزرگتر تعداد نمونه بیشتری دارند). همچنین برای بررسی ارتباط ژنوتیپ AA پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1α و خطر ابتلا به T2D متا-آنالیز انجام گردید که نتایج آن در ۳ آورده شده است. با توجه به شاخص I² میتوان نتیجه گرفت که نتایج مطالعات ناهمگن هستند و برای ترکیب ORها در مطالعات از مدل اثرات تصادفی استفاده شد که OR= ۱/۷۴۶ با فاصله اطمینان ۰/۹۵٪ (۱/۴۵۴-۲/۰۸۲) برآورد شد. همچنین با توجه به اینکه فاصله اطمینان خط ۱ را در بر نمی‌کند، در کل بین ژنوتیپ AA پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1α و خطر ابتلا به T2D رابطه معنی داری وجود دارد (P<۰/۰۵).

در نمودار ۴ سوگرایی انتشار (Publication bias) در نتایج به دست آمده برای ژنوتیپ AA تأثیر نداشته است که به صورت تقارن در نمودار کیفی نشان داده شده است. اندازه دایره‌ها وزن مطالعات را نشان می‌دهد (دایره‌های بزرگتر تعداد نمونه بیشتری دارند).

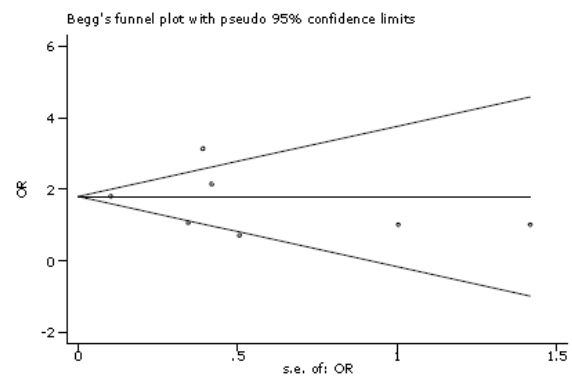


نمودار ۱- متآنالیز مقالات ارتباط بین ژنوتیپ GA پلی مورفیسم 552970847 با ریسک ابتلا به دیابت نوع ۲

PGC-1 α و سایر کمک فعال کننده‌ها که به عنوان تنظیم کننده‌های کلیدی بیوژنز و عملکرد میتوکندریایی شناسایی شده‌اند، از طریق برهمکنش با فاکتور تنفسی میتوکندری (Nuclear respiratory factor) و سایر گیرنده‌های هسته‌ای فاکتورهای نسخه‌برداری عمل می‌کنند (۱۱).

بیان PGC-1 α در افراد مستعد به دیابت و دیابتی تا ۵۰٪ کاهش پیدا می‌کند (۱۲). ممکن است فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در کاهش بیان PGC-1 α نقش داشته باشند. پلی مورفیسم‌های PGC-1 α با چاقی و T2D مرتبط می‌باشند (۱۳-۱۵). مطالعات متعددی ارتباط پلی مورفیسم‌های rs2970847 و Gly482Ser در اگزون ۸ و Thr612Met در اگزون ۹ PGC-1 α را با افزایش ریسک T2D در جمعیت‌های قفقازی و آسیایی نشان داده‌اند (۵). در یک مطالعه در جمعیت هندو و آسیایی نشان داده شد که پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1 α در ارتباط با دیابت نوع ۲ و نیز توده چربی احشایی و زیرپوستی می‌باشد (۱۶). در مطالعه‌ای دیگر در جمعیت هندوستان شمالی نشان داده شد که ژنوتیپ‌های rs2970847 و Gly482Ser در ارتباط با دیابت نوع ۲ در این جمعیت بود (۱۷).

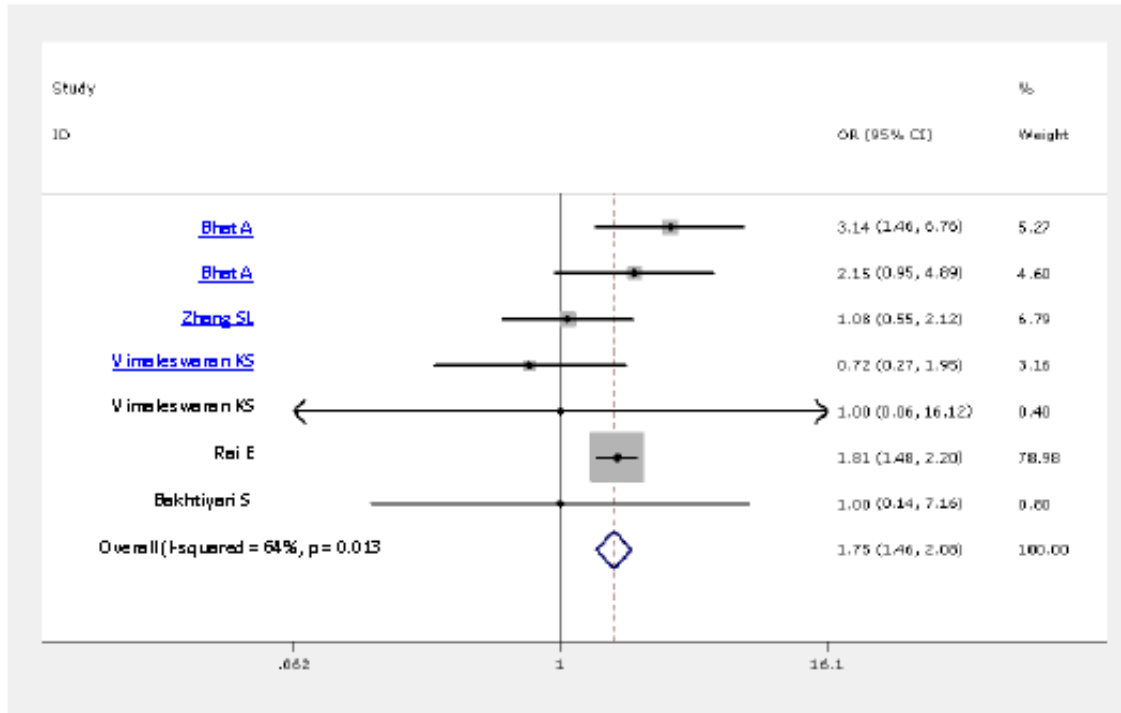
برای ارتباط ژنوتیپ GG پلی مورفیسم مورد بررسی با دیابت نوع ۲ میزان OR در نمونه‌های مورد مطالعه برابر ۵۹٪ بود و فاصله اطمینانی آن با احتمال ۹۵٪ برابر ۵۲٪ تا ۶۷٪ بود که به طبع ارتباط دیده نشده است.



نمودار ۲- سوگرایی انتشار مقالات برای ارتباط ژنوتیپ GA پلی مورفیسم مورد بررسی با دیابت نوع ۲

بحث

تحقیقات نشان داد که بین ژنوتیپ جهش یافته GA و AA پلی مورفیسم مورد بررسی با ابتلا به دیابت ۲ ارتباط وجود دارد.



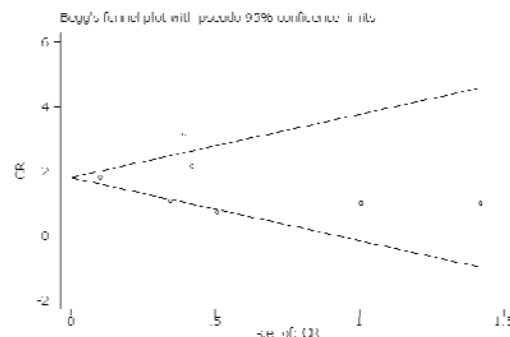
نمودار ۳- متاآنالیز مقالات ارتباط بین ژنوتیپ AA پلی مورفیسم مورد بررسی با دیابت نوع ۲

در مطالعه Hara و همکاران در سال ۲۰۰۲ سه پلی مورفیسم از ژن PGC-1α شناسایی کردند (Thr394Thr, IVS4-11T>C) و Gly482Ser که افراد حامل پلی مورفیسم تفاوت قابل ملاحظه‌ای در انسولین ناشتا و ایندکس مقاومت به انسولین نسبت به افراد شاهد داشتند. همچنین معلوم گردید که پلی مورفیسم‌های Thr394Thr و Gly482Ser با دیابت نوع ۲ به طور معنی‌داری ارتباط دارند (۲۰).

در مطالعه‌ای که توسط Zhang و همکاران در سال ۲۰۰۷، ارتباط بین پلی مورفیسم‌های ژن PGC-1α (Thr394Thr, Gly482Ser و Thr528Thr) و دیابت نوع ۲ در جمعیت چین جنوبی بررسی گردید. نتایج نشان داد که تنها Gly482Ser دارای یک توزیع به طور معنی‌دار متفاوت بین بیماران دیابتیک و افراد سالم بوده و با دیابت نوع ۲ ارتباط داشت (۲۱).

با استفاده از مطالعات در جمعیت‌های مختلف، این مطالعه متا-آنالیز نشان داد که بین ژنوتیپ‌های جهش یافته (GA و AA) پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1α و ریسک ابتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.05$). با این وجود، در تحقیقات آینده به منظور تأیید ارتباط این پلی مورفیسم با خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ باید مطالعات در

در مطالعه‌ای که توسط Kim و همکاران در ۲۰۰۵ انجام شد، ارتباط قوی بین پلی مورفیسم‌ها و یا هاپلوتیپ‌های PGC-1α و دیابت نوع ۲ مشاهده نشد؛ در حالیکه برخی از پلی مورفیسم‌های آن با سن افراد دیابتی در ارتباط بود. نتایج این مطالعه نشان داد که پلی مورفیسم‌های پروموتور PGC-1α علاوه بر سن، در تشخیص و شروع زود هنگام دیابت نوع ۲ در جمعیت کره‌ای موثر است (۱۸). ارتباط پلی مورفیسم‌های PGC-1α و دیابت نوع ۲ در جمعیت‌های دانمارکی، بریتانیایی و ژاپنی به اثبات رسیده است (۱۹).



نمودار ۴- کیفی سوگرایی انتشار برای ارتباط ژنوتیپ AA پلی مورفیسم rs2970847 ژن PGC-1α و ریسک ابتلا به T2D

قدردانی و تشکر

بدین وسیله از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی ایلام که با تصویب و تأمین هزینه‌های این طرح (شماره ۹۱۸۰۴۰/۱۱۴)، ما را در انجام این پروژه تحقیقاتی یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

مقیاس وسیع صورت پذیرد. همچنین از آنجایی که در این مطالعه تنها جمعیت آسیایی مورد بررسی قرار گرفت، باید این پلی‌مورفیسم در جمعیت‌های افریقایی، امریکایی و اروپایی مطالعه شود و سپس با استفاده از اطلاعات تمام جمعیت‌های مذکور متا-آنالیز انجام گردد.

REFERENCES

- Huang QY, Cheng MR, Ji SL. Linkage and association studies of the susceptibility genes for type 2 diabetes. *Yi Chuan Xue Bao* 2006; 33:573-89.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:4-14.
- Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Domsday scenario be averted? *J Intern Med* 2000; 247:301-10.
- Patlak M. New weapons to combat at ancient disease: treating diabetes. *FASEB J* 2002;16:1853.
- Barroso I, Luan J, Middelberg RP, Harding AH, Franks PW, Jakes RW, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involve in beta cell function as well as insulin action. *PLoS Biol* 2003; 141-54.
- Barroso I, Luan J, Sandhu MS, Franks PW, Crowley V, Schafer AJ, et al. Meta-analysis of the Gly482Ser variant in PPARGC1A in type 2 diabetes and related phenotypes. *Diabetologia* 2006; 49:501-505.
- Ek J, Andersen G, Urhammer SA, Gaede PH, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, et al. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 2220-26.
- Andersen G, Hansen T, Gharani N, Frayling TM, Owen KR, Sampson M, et al. A common Gly482Ser polymorphism of PGC-1 is associated with type 2 diabetes mellitus in two European populations (Abstract). *Diabetes* 2002; 51:A49.
- Chen S, Yan W, Huang J, Yang W, Gu D. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha polymorphism is not associated with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus in Chinese population. *Hypertens Res* 2004; 27:813-20.
- Wang YB, Yu YC, Li Z, Wang C, Wang JY, Wu GT. Study on the relationship between polymorphisms of peroxisome proliferators-activated receptor-gamma coactivator-1alpha gene and type 2 diabetes in Shanghai Hans in China. *Chin J Med Genetics (Chin)* 2005; 22: 453-56.
- Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocr Rev* 2006; 27: 728-35.
- Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8466-71.
- Esterbauer H, Oberkofler H, Linnemayr V, Iglseider B, Hedegger M, Wolfsgruber P. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene locus: associations with obesity indices in middle-aged women. *Diabetes* 2002; 51: 1281-86.
- Ling C, Poulsen P, Carlsson E, Ridderstrale M, Almgren P, Wojtaszewski J. Multiple environmental and genetic factors influence skeletal muscle PGC-1alpha and PGC-1beta gene expression in twins. *J Clin Invest* 2004; 114: 1518-26.
- Oberkofler H, Linnemayr V, Weitgasser R, Klein K, Xie M, Iglseider B. Complex haplotypes of the PGC-1alpha gene are associated with carbohydrate metabolism and type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1385-93.
- Vimaleswaran KS, Radha V, Anjana M, Deepa R, Ghosh S, Majumder PP, et al. Effect of polymorphisms in the PPARGC1A gene on body fat in Asian Indians. *Int J Obes* 2006; 30:884-91.
- Bhat A, Koul A, Rai E, Sharma S, Dhar MK, Bamezai RN. PGC-1alpha Thr394Thr and Gly482Ser variants are significantly associated with T2DM in two North Indian populations: a replicate case-control study. *Hum Genet* 2007; 121:609-14.

18. Kim JH, Shin HD, Park BL, Cho YM, Kim SY, Lee HK, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha promoter polymorphisms are associated with early-onset type 2 diabetes mellitus in the Korean population. *Diabetologia* 2005; 48:1323-30.
19. Oberkofler H, Linnemayr V, Weitgasser R, Klein K, Xie M, Iglseder B, et al. Complex haplotypes of the pgc-1alpha gene are associated with carbohydrate metabolism and type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1385-93.
20. Hara K, Tobe K, Okada T, Kadowaki H, Akanuma Y, Ito C, et al. A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:740-43.
21. Zhang SL, Lu WS, Yan L, Wu MC, Xu MT, Chen LH, Association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha gene polymorphisms and type 2 diabetes in southern Chinese population: role of altered interaction with myocyte enhancer factor 2C. *Chin Med J* 2007; 120:1878-85.