ANÁLISE DA RELAÇÃO DO POLIMORFISMO +482G/A DO GENE *PPARGC1A* COM A DIABETES MELLITUS TIPO 2

Rayssa Gomes dos Santos, Igor Martins Alves Melo, Renata de Azevedo Canevari

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, rayssagds123@gmail.com, igormartinsam@gmail.com, rcanevari@univap.br.

Resumo

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um distúrbio multifatorial de hiperglicemia crônica. Dentre os fatores genéticos relacionados à predisposição à DM2 destaca-se o gene *PPARGC1A*, que apresenta o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) +482G/A. Este estudo teve como objetivo investigar a associação do SNP +482G/A (rs8192678) do gene *PPARGC1A* com a predisposição à DM2 em uma amostra da população brasileira. O sangue de 192 voluntários foi coletado para a realização da análise de parâmetros bioquímicos (glicemia, hemoglobina glicada, insulina, HOMA-IR, colesterol total e triglicerídeos) e de genotipagem pela qPCR (ensaio *TaqMan SNP Genotyping Assays*). Pela análise de genotipagem foram identificados 85 indivíduos GG, 80 GA e 27 AA com ausência de associação com a DM2 ($p = 0,392$). Contudo, o genótipo AA foi associado a níveis de colesterol reduzidos ($p = 0,021$), sugerindo influência do SNP +482G/A no perfil lipídico dos participantes. O aumento do número amostral é necessário para fortalecer os resultados observados e esclarecer o papel desse SNP no perfil lipídico e na fisiopatologia da DM2.

Palavras-chave: Polimorfismo. *PPARGC1A*. Predisposição. Diabetes.

Área do Conhecimento: Biomedicina.

Introdução

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico multifatorial que se caracteriza pela hiperglicemia crônica, decorrente da resistência à insulina e perda progressiva da função das células beta pancreáticas (Harreiter e Roden, 2023) e representa mais de 90% dos casos de DM no mundo (International Diabetes Federation, 2025). Quando associada à obesidade e dislipidemia, a DM2 gera elevado impacto na economia e na saúde, reforçando a importância do diagnóstico precoce (American Diabetes Association, 2015; Nilson *et al*., 2020). No Brasil, a diabetes também representa um importante problema de saúde pública, colocando o país na quinta posição mundial em número de pessoas entre 65 e 99 anos vivendo com a doença, com aproximadamente 5,2 milhões de indivíduos em 2024 e projeção de 10,6 milhões até 2050 (International Diabetes Federation, 2025).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, a DM2 deve ser diagnosticada por meio da glicemia em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e teste oral de tolerância à glicose (Rodacki *et al*., 2024; Bertoluci *et al*., 2025). Além disso, alterações no perfil lipídico, especialmente redução dos níveis de HDL e aumento dos triglicerídeos, também estão associadas à resistência insulínica e ao desenvolvimento da doença (Drew *et al*., 2012; Cochran *et al*., 2021). Apesar de essenciais, esses exames bioquímicos apresentam limitações fisiológicas e menor sensibilidade para detecção precoce da doença (Goldstein *et al*., 2004; Golbert *et al*., 2019). Nesse contexto, torna-se necessário o desenvolvimento de técnicas alternativas capazes de identificar a predisposição à DM2 antes que alterações séricas se tornem detectáveis pelos exames bioquímicos convencionais.

Dentre as estratégias preditivas, a identificação de variantes genéticas associadas à suscetibilidade à DM2 tem se destacado, uma vez que a predisposição genética, em interação com fatores ambientais, aumenta significativamente o risco de desenvolvimento dessa doença (Tuomi *et al*., 2014). Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são variantes genéticas distribuídos pelo genoma e estão diretamente relacionados à suscetibilidade a doenças, incluindo a DM2 (Mahajan *et al*., 2018). Esses polimorfismos podem contribuir para a identificação de indivíduos geneticamente predispostos antes do surgimento de alterações metabólicas detectáveis nos exames bioquímicos.

O gene *PPARGC1A* (Coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma), localizado no locus 4p15.2, tem sido descrito estar relacionado ao desenvolvimento de DM2. Esse gene codifica a proteína PGC-1α, um coativador transcricional que regula o metabolismo energético e a homeostase glicêmica (Esterbauer *et al*., 1999; Rowe e Arany, 2014; Cheng, Ku e Lin, 2018). Alterações em sua expressão têm sido associadas ao maior risco de desenvolvimento da DM2 em algumas populações (Ek *et al*., 2001; Bhat *et al*., 2007; Zhu *et al*., 2009; Wu *et al*., 2014; Jemaa *et al*., 2015; Wu *et al*., 2016; Csép, 2017; Zhu *et al*., 2017; Costa-Urrutia *et al*., 2018; Saremi *et al*., 2019; Santos *et al*.,

2020; Varillas-Delgado, 2024). O SNP +482G/A (rs8192678) está localizado no éxon 8 do gene *PPARGC1A*. A substituição do alelo G pelo alelo A deste gene promove a substituição do aminoácido glicina pela serina na proteína PGC-1α, o que leva ao comprometimento do metabolismo energético e sensibilidade à insulina, além de estar associado a alterações em parâmetros glicêmicos e lipídicos (Vohl *et al*., 2005; Taghvaei, Saremi e Babaniamansour, 2021). Estudos realizados em diferentes populações apresentaram resultados divergentes em relação à associação desse SNP com a predisposição à DM2. A maioria dos estudos relaciona o alelo A a um maior risco de desenvolvimento da DM2 (Ek *et al*., 2001; Bhat *et al*., 2007; Rai *et al*., 2007; Zhang *et al*., 2007; Su *et al*., 2008; Zhu *et al*., 2009; Jemaa *et al*., 2015; Costa-Urrutia *et al*., 2018). Apenas dois estudos não observaram associação significativa, sugerindo maior influência de fatores étnicos e ambientais (Chen *et al*., 2004; Csép, 2017). No Brasil, não há estudos publicados que avaliem diretamente a relação do SNP +482G/A do gene *PPARGC1A* com a DM2.

Considerando estes aspectos, esse estudo teve como objetivo avaliar a associação do SNP +482G/A do gene *PPARGC1A* com a suscetibilidade à DM2, perfil lipídico e glicêmico em uma amostra da população brasileira, no sentido de contribuir com a identificação de potenciais marcadores de predisposição envolvidos na DM2.

Metodologia

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVAP (Parecer nº 8.345.826) e utilizou amostras de sangue venoso de 192 indivíduos voluntários brasileiros. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e responderam a um questionário clínico/pessoal. Após jejum mínimo de 8 horas, foram coletadas amostras de sangue e realizadas dosagens bioquímicas (glicemia, HbA1c, insulina e HOMA-IR, colesterol total e triglicerídeos) e genotipagem do SNP +482G/A do gene *PPARGC1A*. A análise dos parâmetros glicêmicos (glicemia e HbA1c) e dos históricos clínicos permitiu a separação das amostras em dois grupos (caso e controle) baseada nos parâmetros da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). O grupo caso foi constituído por 86 indivíduos, dos quais 24 apresentaram DM2, determinada pela glicemia em jejum $\geq$ 126 mg/dL ou hemoglobina glicada $\geq$ 6,5%; 27 possuíam diagnóstico prévio de DM2 e faziam uso de medicamentos para controle glicêmico; e 35 foram classificados como pré-diabéticos, considerando os valores de hemoglobina glicada $\geq$ 5,7%. O grupo controle foi constituído por 106 indivíduos com idade superior a 40 anos, sem alterações glicêmicas, apresentando glicemia em jejum < 100 mg/dL e HbA1c < 5,7%.

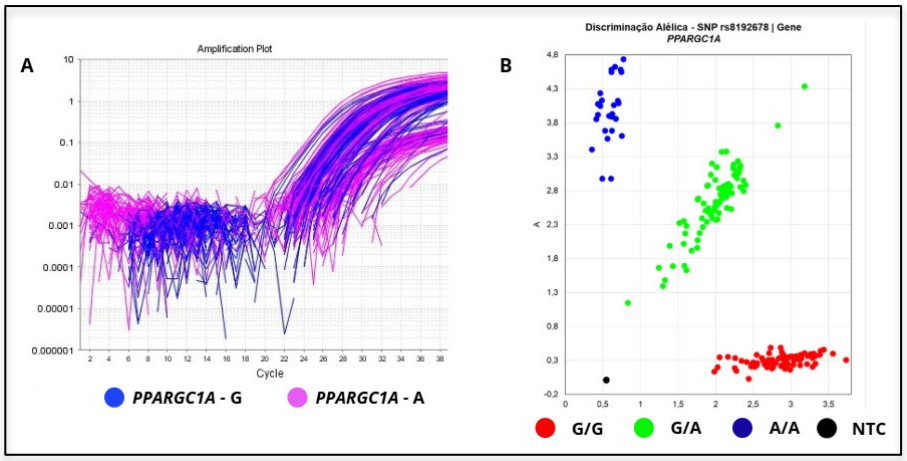
A extração do DNA genômico foi realizada a partir da papa leucocitária por meio do Kit *QIAmp DNA Blood Mini* (Qiagen), seguida da avaliação de sua integridade e pureza por eletroforese em gel de agarose a 1,0% e quantificação em espectrofotômetro NanoDrop (*NanoDrop 1000 Spectrophotometer, Thermo Scientific*). A genotipagem do SNP +482G/A (rs8192678) do gene *PPARGC1A* foi realizada pela técnica de PCR em tempo real (qPCR) utilizando o ensaio *TaqMan SNP Genotyping Assay* (Thermo Fisher Scientific) em sistema de detecção *7500 Real-Time PCR System* (Applied Biosystems™). Esse SNP está localizado no éxon 8 do gene *PPARGC1A* na sequência "GACAAGACC[G/A]GTGAACTGAGGGAC". As reações, preparadas em placas de 96 poços, possuíram volume final de 20 µL, contendo 10 µL de *TaqMan* Universal Master Mix 2X, 1 µL do ensaio *TaqMan* 20X contendo sondas alelo-específicas marcadas com os fluoróforos VIC (alelo G) e FAM (alelo A) (ID do ensaio: C_1643192_20), 8 µL de água livre de nucleases e 1 µL de DNA genômico (20 ng/µL). Em cada ensaio foi incluído um controle negativo (NTC), com a finalidade de monitorar possíveis contaminações. As condições de amplificação consistiram em uma etapa inicial de ativação da DNA polimerase a 95 °C por 10 minutos, seguida de 40 ciclos de desnaturação a 95 °C por 15 segundos e anelamento/extensão a 60 °C por 1 minuto. A discriminação alélica foi realizada automaticamente pelo software do equipamento com base na intensidade relativa dos sinais fluorescentes emitidos pelas sondas. As amostras foram agrupadas em grupos correspondentes aos genótipos GG, GA e AA, permitindo a determinação precisa do genótipo de cada indivíduo analisado.

O Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (EHW) foi avaliado em ambos os grupos caso e controle utilizando o teste do Qui-quadrado (X^2), a fim de verificar se as frequências genotípicas observadas estavam de acordo com as esperadas e identificar possíveis desvios relacionados a erros de genotipagem ou vieses na seleção da amostra. As frequências genotípicas e alélicas, bem como as dosagens bioquímicas, foram comparadas entre os grupos caso e controle. Para a análise de associação do SNP +482G/A com a DM2 foi aplicada a análise de regressão logística binomial, ajustada por idade e gênero, sob os modelos genéticos aditivo (GG vs GA vs AA), dominante (GG vs GA + AA) e recessivo (GG + GA vs AA), sendo os resultados expressos em *odds ratio* (OR), intervalos de confiança de 95% (IC95%) e valores de *p*. Adicionalmente, foi avaliado se há associações significativas entre a presença de DM2 e pré-diabetes com os parâmetros bioquímicos pela análise de regressão linear, considerando os mesmos modelos genéticos. Todas as análises foram realizadas no software Jamovi e valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

As amostras de DNA genômico apresentaram concentrações e níveis de integridade adequadas para a realização das etapas de amplificação e genotipagem. A genotipagem pela qPCR utilizando os ensaios *TaqMan* permitiu a obtenção da curva de amplificação de todas as amostras (Figura 1A) e a discriminação alélica eficiente dos alelos G e A para identificação dos genótipos do SNP +482G/A do gene *PPARGC1A* (Figura 1B).

Figura 1 – Genotipagem do polimorfismo +482G/A do gene *PPARGC1A* por qPCR no total de 192 amostras. **A.** Curvas de amplificação obtidas por *qPCR SNP Genotyping* utilizando sondas *TaqMan*®. **B.** Gráfico de discriminação alélica baseado nos sinais de fluorescência normalizados dos fluoróforos específicos para cada alelo, permitindo a identificação e separação das amostras em três agrupamentos correspondentes aos genótipos GG, GA e AA.



Fonte: Os autores (2026).

Na genotipagem do SNP +482G/A do gene *PPARGC1A*, observou-se nas 192 amostras analisadas predominância do alelo G em ambos os grupos avaliados, sendo o genótipo GA o mais frequente nos indivíduos do grupo caso e o genótipo GG o mais frequente no grupo controle. No grupo caso (n = 86), foram identificados 34 indivíduos com o genótipo GG (39,53%), 40 GA (46,51%) e 12 AA (13,95%). No grupo controle (n = 106), 51 indivíduos apresentaram o genótipo GG (48,11%), 40 o genótipo GA (37,74%) e 15 o genótipo AA (14,15%). A distribuição genotípica observada no grupo caso (p = 0,9658) e grupo controle (p = *0,1305*) não apresentou desvio significativo do equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (Tabela 1).

Tabela 1 - Frequências genotípicas e alélicas para a análise do equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (EHW) do SNP +482G/A do gene *PPARGC1A* nos grupos caso e controle em um total de 192 indivíduos.

Grupo	n	Valor de *p*	Alelo	Frequência alélica	Genótipo	Frequência genotípica
Controle	106	0,1305	G A	0,6698 0,3302	GG GA AA	0,4811 0,3774 0,1415
Caso	86	0,9658	G A	0,6279 0,3721	GG GA AA	0,3953 0,4651 0,1395

Fonte: Os autores (2026).

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o SNP +482G/A e a suscetibilidade à pré-diabetes e DM2 nos modelos aditivo (p = *0,392*), recessivo (p = *0,833*) e dominante (p = *0,174*). O genótipo AA foi associado a menores níveis de colesterol total em comparação aos genótipos GG/GA no modelo recessivo (p = 0,021). No modelo aditivo, observou-se uma tendência de redução do colesterol total conforme o número de alelos A (p = *0,051*), enquanto, no modelo dominante, não foi identificada associação significativa (p = 0,255). Também não foram observadas associações significativas entre o SNP +482G/A e os níveis de glicose, HbA1c, insulina, HOMA-IR ou triglicerídeos em nenhum dos três modelos genéticos, conforme análise por regressão linear (Tabela 2).

Tabela 2 – Associação do SNP +482G/A com parâmetros bioquímicos nos modelos genéticos aditivo, dominante e recessivo por regressão linear.

Parâmetros	Aditivo		Dominante		Recessivo	
	β (IC95%)	*p*	β (IC95%)	*p*	β (IC95%)	*p*
Glicose	2,39 (–5,28 a 10,1)	0,540	–1,86 (–12,7 a 8,89)	0,735	5,92 (–9,56 a 21,4)	0,452
HbA1c	0,173 (–0,085 a 0,431)	0,188	–0,237 (–0,602 a 0,128)	0,201	0,220 (–0,3030 a 0,743)	0,407
HOMA-IR	0,147 (–0,559 a 0,853)	0,682	–0,304 (–1,30 a 0,695)	0,549	–0,020 (–1,44 a 1,40)	0,978
Insulina	0,672 (–1,14 a 2,48)	0,465	–1,23 (–3,79 a 3,89)	0,345	0,242 (–3,41 a 3,89)	0,896
Colesterol total	–8,48 (–17,0 a 0,052)	0,051	7,02 (–5,11 a 19,2)	0,255	**–20,2 (–37,3 a –3,04)**	**0,021***
Triglicerídeos	–1,49 (–6,5 a 13,5)	0,845	1,88 (–19,3 a 23,1)	0,861	–2,21 (–32,5 a 28,1)	0,886

HbA1C: Hemoglobina glicada. β = coeficiente de regressão; IC95% = intervalo de confiança de 95%. Modelo aditivo: GG *vs* GA *vs* AA; modelo dominante: GG *vs* GA + AA; modelo recessivo: GG + GA *vs* AA. ***p* < 0,05**

Fonte: Os autores (2026).

Discussão

A associação do SNP +482G/A (rs8192678), localizado no éxon 8 do gene *PPARGC1A,* com a suscetibilidade à DM2 nunca foi avaliada em uma amostra da população brasileira, sendo este o primeiro estudo para o nosso conhecimento. Considerando que o gene *PPARGC1A* codifica a PGC-1α, uma importante proteína envolvida na regulação do metabolismo energético e da homeostase glicêmica e lipídica, compreende-se porque o alelo A do SNP +482G/A, que promove a alteração do aminoácido Glicina por Serina, tem sido associado à suscetibilidade à DM2 em diferentes populações (Rowe e Arany, 2014; Cheng, Ku e Lin, 2018; Wu *et al*., 2016). Embora, em nosso estudo, a frequência do alelo A tenha sido maior no grupo caso do que no grupo controle, não foi observada associação estatisticamente significativa deste SNP +482G/A com a predisposição à DM2 em nenhum dos modelos genéticos avaliados (aditivo, dominante e recessivo). Em nossa amostra, o alelo G foi o mais frequente (65%) em ambos os grupos, em concordância com as frequências globais descritas, sendo 68,7% para o alelo G e 31,3% para o alelo A (NCBI dbSNP, 2026). Além disso, a distribuição genotípica nos grupos controle (*p = 0,1305*) e caso *(p = 0,9658)* permaneceu em equilíbrio genético, indicando que as frequências observadas foram compatíveis com as esperadas sob condições de equilíbrio populacional.

Nossos resultados estão de acordo com estudos que avaliaram se o SNP +482G/A do gene *PPARGC1A* está relacionado com a DM2 na população chinesa (Chen *et al*., 2004; Su *et al*., 2008; Zhu *et al*., 2009; Wu *et al*., 2014), francesa (Lacquemant *et al*., 2002) e coreana (Kim *et al*., 2005) que também não identificaram associação significativa do SNP +482G/A do gene *PPARGC1A* com a suscetibilidade à DM2. Em contrapartida, a associação do alelo A com maior suscetibilidade a essa doença foi relatada em populações dinamarquesa (Ek *et al*., 2001), eslovena (Kunej *et al*., 2004), indiana (Bhat *et al*., 2007), chinesa (Andrulionytė *et al*., 2004; Zhang *et al*., 2007), tunisiana (Jemaa *et al*., 2015), romena (Csép, 2017) e mexicana (Costa-Urrutia *et al*., 2018). A presença ou ausência de relação do SNP +482G/A com a DM2 nesses estudos pode estar relacionada com a diversidade da composição genética e ancestralidade das populações, bem como com a interação com fatores ambientais e comportamentais (Tuomi *et al*., 2014), reforçando a natureza multifatorial e complexa da DM2.

Embora a PGC-1α desempenhe papel relevante na regulação do metabolismo energético, homeostase glicêmica e na ação da insulina (Wu *et al*., 2016), não foram observadas associações significativas entre o SNP +482G/A e os parâmetros bioquímicos (glicemia, HbA1c, insulina, HOMA-IR e triglicerídeos) na amostra avaliada. Santos *et al*. (2020), ao avaliarem indivíduos chilenos, também não observaram associação desse SNP com os níveis de insulina. Contudo, outros estudos relacionaram o SNP +482G/A com alterações nos níveis e na resistência à insulina (Sookoian *et al*., 2005; Weng *et al*., 2010; Ha *et al*., 2015).

Embora o metabolismo glicêmico seja fortemente influenciado pelo estilo de vida, fatores genéticos também desempenham papel importante na regulação metabólica e no desenvolvimento de doenças. Em nosso estudo, foi observado que indivíduos com o genótipo AA apresentaram menores níveis de colesterol total em comparação com os indivíduos que possuem o alelo G (genótipos GG/GA).

De acordo com nossos resultados, outros trabalhos verificaram que este SNP está relacionado com alterações na atividade da PGC-1α no perfil lipídico, como colesterol e triglicerídeos (Vohl *et al*., 2005; Vázquez-Del Mercado *et al*., 2015; Tobina *et al*., 2017; Ramos-Lopez *et al*., 2018; Muntean *et al*., 2022). No modelo aditivo, embora tenha sido observada redução dos níveis de colesterol total na presença do alelo A, essa associação não foi estatisticamente significativa, possivelmente devido ao reduzido número de amostras. Esse resultado indica uma possível associação dessa variante genética com o metabolismo lipídico.

Dessa forma, considerando o papel da PGC-1α no metabolismo energético (Cheng, Ku e Lin, 2018), os resultados do nosso estudo sugerem uma relação do SNP +482G/A com o perfil lipídico, mesmo na ausência de associação significativa com a DM2. A ampliação do tamanho amostral, especialmente do número de indivíduos com o genótipo AA, é necessária para aumentar o poder estatístico e confirmar os nossos resultados.

Conclusão

O SNP +482G/A (rs8192678) do gene *PPARGC1A* não apresentou associação significativa com a predisposição à DM2. Contudo, o genótipo AA foi associado a menores níveis de colesterol total, sugerindo influência desse SNP sobre o metabolismo lipídico. Considerando o tamanho amostral e a heterogeneidade da população brasileira, estudos com um maior número de amostras e análises estatísticas mais robustas são necessários para confirmar esses achados e esclarecer o possível papel do SNP +482G/A do gene *PPARGC1A* no metabolismo e na predisposição à DM2.

Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care, v. 38, n. Supplement_1, p. S8–S16, 2015.
ANDRULIONYTÈ, L. *et al*. Common polymorphisms of the PPAR-γ2 (Pro12Ala) and PGC-1α (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOPNIDDM trial. Diabetologia, v. 47, n. 12, p. 2176–2184, 2004.
BERTOLUCI, M. C. *et al*. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Edição 2025. [s.l.] Conectando Pessoas, 2025.
BHAT, A. *et al*. PGC-1α Thr394Thr and Gly482Ser variants are significantly associated with T2DM in two North Indian populations: a replicate case-control study. Hum Genet, v. 121, n. 5, p. 609–614, 2007.
CHEN, S. *et al*. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ Coactivator-1α Polymorphism Is Not Associated with Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Population. Hypertens Res, v. 27, n. 11, p. 813–820, 2004.
CHENG, C.-F.; KU, H.-C.; LIN, H. PGC-1α as a Pivotal Factor in Lipid and Metabolic Regulation. Int J Mol Sci, v. 19, n. 11, p. 3447, 2018.
COCHRAN, B. J. *et al*. High Density Lipoproteins and Diabetes. Cells, v. 10, n. 4, p. 850, 2021.
COSTA-URRUTIA, P. *et al*. Genetic susceptibility to pre diabetes mellitus and related association with obesity and physical fitness components in Mexican-Mestizos. Prim Care Diabetes, v. 12, n. 5, p. 416–424, 2018.
CSÉP, K. The *PPARGC1A* - Gly482Ser Polymorphism (RS8192678) and the Metabolic Syndrome in a Central Romanian Population. Acta Endocrinol (Buchar), v. 13, n. 2, p. 161–167, 2017.
DREW, B. G. *et al*. The emerging role of HDL in glucose metabolism. Nat Rev Endocrinol, v. 8, n. 4, p. 237– 245, 2012.
EK, J. *et al*. Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus. Diabetologia, v. 44, n. 12, p. 2220–2226, 2001.
ESTERBAUER, H. *et al*. Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Coactivator 1 (PPARGC1) Gene: cDNA Sequence, Genomic Organization, Chromosomal Localization, and Tissue Expression. Genomics, v. 62, n. 1, p. 98–102, 1999.
GOLBERT, A. *et al*. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019–2020. ed. [s.l.] Clannad - Editora científica, 2019. v. 9
GOLDSTEIN, D. E. et al. Tests of Glycemia in Diabetes. Diabetes Care, v. 27, n. 7, p. 1761–1773, 2004.
HA, C.-D. et al. Relationship of PGC-1α Gene Polymorphism With Insulin Resistance Syndrome in Korean Children. Asia Pac J Public Health, v. 27, n. 2, p. NP544–NP551, 2015.
INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 11. ed., 2025.
JEMAA, Z. *et al*. The Gly482Ser polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator1α (PGC-1α) is associated with type 2 diabetes in Tunisian population. Diabetes Metab Syndr, v. 9, n. 4, p. 316–319, 2015.
KIM, J. H. 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, v. 48, n. 7, p. 1323–1330, 2005.
LACQUEMANT, C. et al. No association between the G482S polymorphism of the proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) gene and Type II diabetes in French Caucasians. Diabetologia, v. 45, n. 4, p. 602–3; author reply 604, abr. 2002.
MAHAJAN, A. *et al*. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. Nat Genet, v. 50, n. 11, p. 1505–1513, 2018.
MUNTEAN, C. et al. Effects of PPARG and PPARGC1A gene polymorphisms on obesity markers. Front Public Health, v. 10, p. 962852, 2022.
NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). dbSNP: Reference SNP (rs) Report – rs8192678. Bethesda: National Library of Medicine, 2026.
RAI, E. et al. Interaction between the UCP2–866G/A, mtDNA 10398G/A and PGC1α p.Thr394Thr and

p.Gly482Ser polymorphisms in type 2 diabetes susceptibility in North Indian population. Hum Genet, v. 122, n. 5, p. 535–540, 2007.
RAMOS-LOPEZ, O. et al. Association of the Gly482Ser PPARGC1A gene variant with different cholesterol outcomes in response to two energy-restricted diets in subjects with excessive weight. Nutrition, v. 47, p. 83– 89, 2018.
RODACKI, M. *et al*. Diagnóstico de diabetes mellitus. In: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. [s.l.] Conectando Pessoas, 2024.
ROWE, G. C.; ARANY, Z. Genetic models of PGC-1 and glucose metabolism and homeostasis. Rev Endocr Metab Disord, v. 15, n. 1, p. 21–29, 2014.
SANTOS, J. L. *et al*. *PPARGC1A* Gene Promoter Methylation as a Biomarker of Insulin Secretion and Sensitivity in Response to Glucose Challenges. Nutrients, v. 12, n. 9, p. 2790, 2020.
SAREMI, L. *et al*. Association between *PPARGC1A* single nucleotide polymorphisms and increased risk of nonalcoholic fatty liver disease among Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. Turk J Med Sci, v. 49, n. 4, p. 1089–1094, 2019.
SOOKOIAN, S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its coactivator-1 alpha may be associated with features of the metabolic syndrome in adolescents. J Mol Endocrinol, v. 35, n. 2, p. 373–380, 2005.
SU, Y. Association study between *PPARGC1A* Thr394Thr/ Gly482Ser polymorphisms and type 2 diabetes. Hereditas (Beijing), v. 30, n. 3, p. 304–308, 2008.
TAGHVAEI, S.; SAREMI, L.; BABANIAMANSOUR, S. Computational Analysis of Gly482Ser Single-Nucleotide Polymorphism in *PPARGC1A* Gene Associated with CAD, NAFLD, T2DM, Obesity, Hypertension, and Metabolic Diseases. PPAR Res, v. 2021, p. 1–12, 2021.
TOBINA, T. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 gene Gly482Ser polymorphism is associated with the response of low-density lipoprotein cholesterol concentrations to exercise training in elderly Japanese. J Physiol Sci, v. 67, n. 5, p. 595–602, 2017.
TUOMI, T. et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. Lancet, v. 383, n. 9922, p. 1084–1094, 2014.
VARILLAS-DELGADO, D. Role of the *PPARGC1A* Gene and Its rs8192678 Polymorphism on Sport Performance, Aerobic Capacity, Muscle Adaptation and Metabolic Diseases: A Narrative Review. Genes, v. 15, n. 12, p. 1631, 2024.
VÁZQUEZ-DEL MERCADO, M. et al. The 482Ser of PPARGC1A and 12Pro of PPARG2 Alleles Are Associated with Reduction of Metabolic Risk Factors Even Obesity in a Mexican-Mestizo Population. BioMed Res Int, v. 2015, p. 1–14, 2015.
VOHL, M.-C. et al. Effects of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ co-activator-1 Gly482Ser variant on features of the metabolic syndrome. Mol Genet Metab, v. 86, n. 1–2, p. 300–306, 2005.
WENG, S.-W. et al. Gly482Ser polymorphism in the peroxisome proliferator–activated receptor γ coactivator– 1α gene is associated with oxidative stress and abdominal obesity. Metabolism, v. 59, n. 4, p. 581–586, 2010.
WU, H. *et al*. PGC-1α, glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol, v. 229, n. 3, p. R99–R115, 2016.
WU, H. H. *et al*. Association and interaction analysis of *PPARGC1A* and serum uric acid on type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population. Diabetol and Metab Syndr, v. 6, n. 1, p. 107, 2014.
ZHANG, S. *et al*. 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, v. 120, n. 21, p. 1878–85, 2007.
ZHU, L. *et al*. *PPARGC1A* rs3736265 G>A polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes mellitus and fasting plasma glucose level. Oncotarget, v. 8, n. 23, p. 37308–37320, 2017.
ZHU, S. *et al*. Evaluation of the association between the *PPARGC1A* genetic polymorphisms and type 2 diabetes in Han Chinese population. Diabetes Res Clin Pract, v. 86, n. 3, p. 168–172, 2009.

Agradecimentos

Agradecemos de forma especial a todos os voluntários que participaram da pesquisa. O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processos Auxílio Pesquisa n° 2023/16314-6 e Bolsa iniciação científica nº 2025/23061-2) e contou com o apoio fundamental da Equipe do GeneLab – IP&D.