

بررسی میکرو RNA های مولکولی به عنوان نشانگرهای زیستی دیابت نوع ۲

سلمان صادق‌زاده^۱، محمود دهقانی اشکذری^{۱*}، سید مرتضی سیفتی^۱،
محمد یحیی وحیدی مهرجردی^۲، سارا صادق‌زاده^۳

مقاله مروری

مقدمه: نشانگرهای زیستی فرآیند تشخیص زود هنگام بیماری و شناسایی افرادی که در معرض خطر عوارض ناشی از بیماری هستند، را تا حد زیادی بهبود می‌بخشد. دیابت شیرین گروهی از اختلالات متابولیک متنوع و پیچیده است. هر دو دیابت نوع ۱ (Type 1 Diabetes; T1D) و دیابت نوع ۲ (Type 2 Diabetes; T2D) با تغییرات متمایزی در مشخصات microRNAها (miRNAs) در خون همراه هستند، که گاهی اوقات چندین سال قبل از بروز بیماری قابل تشخیص است. اخیراً، توجه زیادی به نقش miRNAs به عنوان نشانگرهای زیستی در T2D شده است. هدف از این بررسی مطالعه مروری میزان بیان miRNAهای مختلف در گروه‌های پیش‌دیابتی (per-T2D، T2D و سالم بود).

نتیجه‌گیری: پس از ارزیابی مقالات متعدد، از جمله مقالات اصلی، متآنالیز و مطالعات مروری، مشخص شد که بیان miRNAهای خاص از نظر آماری در گروه‌های سالم، pre-T2D و T2D متفاوت است. علاوه بر این میزان بیان miRNAهای خاص در پیشگیری بیماری و اصلاح ساختار ژن مفید می‌باشد. این مطالعه نشان می‌دهد که سطح بیان miRNAها می‌تواند به عنوان ابزاری غیر تهاجمی و سریع برای تمایز افراد دیابتیک از همتایان سالم در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، بیان ژن، miRNA، نشانگر زیستی

ارجاع: صادق‌زاده سلمان، دهقانی اشکذری محمود، سیفتی سید مرتضی، وحیدی مهرجردی محمد یحیی، صادق‌زاده سارا. بررسی میکرو RNA های مولکولی به عنوان نشانگرهای زیستی دیابت نوع ۲. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۳): ۱۹-۴۶۰۷.

۱-مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، یزد، ایران.

۲-مرکز تحقیقات سلامت و ایمنی غذا، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۳- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۳۵۳۵۱۲۹، پست الکترونیکی: mdashkezary@gmail.com، صندوق پستی: ۸۹۴۱۶۹۸۴۸۰

مقدمه

دیابت شیرین گروهی از اختلالات متابولیک متنوع و پیچیده است که با نشانگرهای گلیسمی افزایش یافته مشخص می‌شود. دیابت نوع ۱ (Diabetes mellitus type 1, T1DM) و دیابت نوع ۲ (Diabetes mellitus type 2, T2DM). دو نوع بیماری متفاوت از نظر پاتوژنز و درمان هستند. در هر دو، نقص در ترشح انسولین و یا عمل انسولین منجر به هایپرگلیسمی می‌شود که از ویژگی‌های مهم مورد استفاده در اهداف تشخیصی و درمانی است. دیابت، و به‌ویژه T2D، در قرن بیست و یکم، با افزایش میزان چاقی، به عنوان یک مشکل مهم سلامتی باقی مانده است. تعداد افراد مبتلا همچنان در حال افزایش است و T2D در افراد جوان جمعیت نیز تشخیص داده می‌شود (۱). شیوع آن نیز در سرتاسر جهان در حال افزایش است که از پیش‌بینی‌های انجام شده در پایان قرن گذشته، فراتر رفته است. افزایش نرخ این بیماری به دلیل پیر شدن، بهبود میزان بقا، رشد جمعیت‌های اقلیت در معرض خطر، افزایش چاقی و شیوه زندگی کم تحرک است (۱). دیابت نوع دو می‌تواند اثرات ویران‌کننده‌ای بر روی عروق خونی داشته باشد که منجر به عوارض میکروواسکولار نظیر رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی و عوارض ماکروواسکولار نظیر سکته و پرفشاری خون شود. در صورتی که این عوارض درمان نشوند می‌توانند زندگی فرد را تهدید و کیفیت زندگی را کاهش دهند (۲،۳). تشخیص دیابت تنها با مستندات نشانگرهای قند خون غیر طبیعی تایید می‌شود. از چهار معیار برای تشخیص دیابت استفاده می‌شود: تست A1c بالا، گلوکز ناشتا پلاسما، گلوکز پلاسما ۲ ساعت پس از تست تحمل گلوکز ۷۵ گرم خوراکی (OGTT)، یا علائم دیابت با گلوکز پلاسمای تصادفی >200 میلی‌گرم در دسی‌لیتر است (۴). یکی از راه‌حل‌های این مشکل شناسایی افرادی است که در مرحله پیش‌دیابتی قرار دارند تا به‌توان با تغییر الگوی زندگی آن‌ها یا مداخلات دارویی، پیشرفت بیماری را به دیابت کاهش یا به تعویق انداخت. از این‌رو توسعه بیومارکرهای مولکولی برای تشخیص زودرس این بیماری ضروری است (۵). امروزه افراد در معرض خطر ابتلا به

T2D با استفاده از فاکتورهای سرمی که به راحتی در دسترس هستند از جمله سطوح گلوکز، کلسترول، لیپوپروتئین‌های تری‌اسیل‌گلیسرول، HbA1c شناخته می‌شوند. علاوه بر این، از خصوصیات بدنی و سبک زندگی شامل (body mass index) BMI، نسبت دور کمر به لگن، فشار خون، جنسیت، مصرف مواد غذایی، عدم تحرک بدنی و استعمال سیگار نیز می‌توان برای ارزیابی خطر ابتلا به T2D استفاده کرد (۶). اگرچه مولکول‌های زیستی مانند سیتوکین‌ها، آدیپوکین‌ها، فریتین و پروتئین واکنشی C، به عنوان نشانگرهای تجاری سودمند، رواج یافته‌اند، با این حال تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای نسبت به نشانگرهای تجاری قدیمی ندارند (۷). میکرو RNAها (*miRNAs*) مولکول‌های RNA کوچک غیر کدشونده ۲۱ تا ۲۳ نوکلئوتیدی هستند که بیان ژن را تنظیم می‌کنند. آن‌ها ابتدا در کرم الگانس در سال ۱۹۹۳ و سپس در مهره‌داران و گیاهان کشف شدند. امروزه هزاران *miRNAs* شناسایی شده‌اند و آن‌ها را یکی از فراوان‌ترین مولکول‌های تنظیم‌کننده ژن در موجودات پرسلولی می‌دانند. این *RNA*های غیرکدشونده به صورت خاموش‌کننده‌های ژن خاص توسط جفت شدن باز با ۳ ناحیه ترجمه نشده (UTR) از *RNA*های پیام‌رسان هدف (*mRNAs*) رفتار می‌کنند. *miRNAs* در بافت‌ها و مایعات بدن از قبیل سرم، خون، اوره و بزاق وجود دارند. این مولکول‌ها در خون محیطی پایدار بوده و از فعالیت ریبونوکلاز (*RNase*) حفظ می‌شوند (۸،۹). هایپرگلیسمی یکی از نشانه‌های دیابت نوع ۱ و ۲ است. در افراد سالم، سلول‌های β پانکراس پالس‌های منظمی از هورمون را آزاد کرده و وارد جریان خون می‌کنند. این پالس‌ها میزان قند منتشر شده توسط کبد را محدود کرده و همچنین بافت‌های بدن را به سمت جذب گلوکز منتشر شده سوق می‌دهند. با این حال، در افراد مبتلا به قند خون بالا (یک مشخصه از دیابت نوع ۲) گلوکز مازاد، سلول‌های بتا را که کنترل ریتم پالس‌های انسولین را بر عهده دارند، سرکوب کرده و در نتیجه تولید انسولین کاهش می‌یابد. افزایش مدت زمان قرارگرفتن سلول β رده سلولی MIN6 پانکراس در معرض گلوکز بالا، منجر به تغییر در بیان یک مجموعه بزرگ از *miRNAs* می‌شود (۱۰).

روش بررسی

در این مطالعه از ۵۷ منبع از جمله مقالات اصلی، متاآنالیز و مطالعات مروری که در بین سال‌های ۲۰۰۴ الی ۲۰۲۱ در ارتباط با بیماری دیابت شیرین T2D و بیومارکرهای مربوط به آن به چاپ رسیده‌اند استفاده شده است. این منابع با استفاده از جست و جوی کلید واژه‌های "دیابت شیرین Type 2 (Diabetes Mellitus)", "نشانگر زیستی (Biomarker)", "*miRNA*", "دیابت (Diabetes Mellitus)", "پانکراس (Pancreas)" و "بیان ژن (Gene Expression)" در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Google scholar، Elsevier، Uptodate، SID، سیویلیکا (CIVILICA) و ایرانداک (پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات) به دست آمده‌اند. داده‌های جمع آوری شده به صورت جدول (جدول ۱) ارائه شده است.

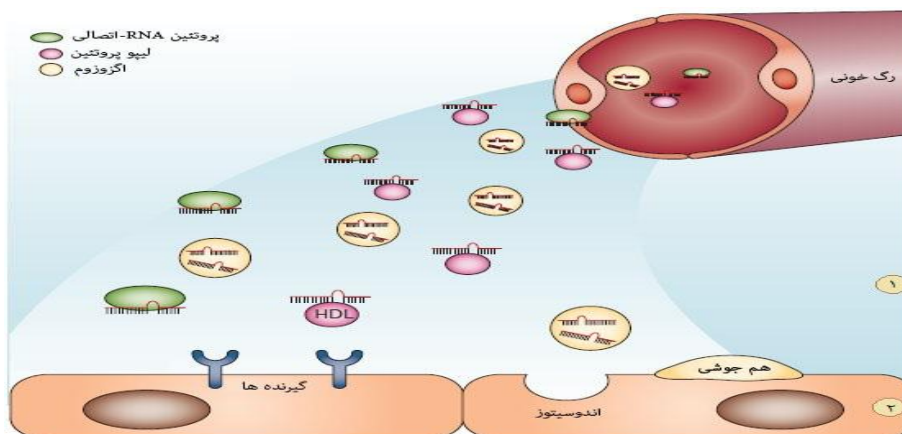
۱. نقش *miRNA* در پاتوژنز دیابت

سلول‌های β پانکراس و بافت‌های مورد هدف انسولین مجموعه‌ای کاملاً مشخص از *miRNA*ها را بیان می‌کنند که به طور گسترده در بافت‌های بدن انسان توزیع شده‌اند. ثابت شده است که بیان *miRNA*های سلول‌های بتا و بافت‌های هدف انسولین در بیماران مبتلا به T1D و T2D دچار تغییر شده که احتمالاً به دلیل عملکرد ناقص این بافت‌ها تحت شرایط بیماری است. یک استثنا قابل توجه *miR-375* است، یک *miRNA* غنی‌شده در جزایر لوزالمعده که بیان ژن‌های دخیل در ترشح هورمون و گسترش توده سلول‌های β را در پاسخ به مقاومت به انسولین، تنظیم می‌کند (۱۱، ۱۲). مشخصات بیان *miRNA* سلول‌های β و بافت‌های هدف انسولین در بیماران مبتلا به T1D و T2D متغییر است، که احتمالاً به اختلال عملکرد این بافت‌ها در شرایط بیماری کمک می‌کند. در مطالعه‌ای که بر روی موش‌های بیمار و سالم انجام شد، سلول‌های جزایر

لانگهانس موش‌های دیابتی، حاوی سطوح افزایش‌یافته‌ای از چندین *miRNA* از جمله *miR-21*، *miR-34a*، *miR-29* و *miR-146a* است که تأثیرات مخربی بر عملکرد سلول β دارند (۱۲). تغییراتی در مشخصات *miRNA* مربوط به دیابت در بافت‌های انسانی نیز گزارش شده‌است (۱۳). در این بررسی، ما بر روی نشانگرهای زیستی مولکولی تشخیصی *microRNA*های درگیر در T2D تمرکز کردیم تا زمینه‌های جدیدی را برای مطالعات تجربی بیشتر فراهم کنیم که در جدول ۱ ارائه شده‌اند.

۲. نقش کاربردی برای گردش *miRNA*ها چیست؟

علاوه بر تنظیم بیان ژن در داخل سلول‌های تولید کننده، چندین *miRNA* در خون و سایر مایعات بدن در ارتباط با پروتئین‌ها، میکروویکول‌ها و یا کمپلکس‌های لیپوپروتئین یافت می‌شود (شکل ۱). مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که *miRNA*های منتقل شده توسط اگزوزوم‌ها یا *high-density lipoprotein (HDL)* می‌توانند به شکل فعال به سلول‌های گیرنده منتقل شوند (۱۷-۱۴). این مشاهدات امکان دخالت *miRNA*ها در ارتباط با فرآیندهای سلولی را افزایش می‌دهد. *miRNA*های بیرون سلولی (گردش کننده در خون) در برابر درمان با ریبونوکلائازها، چرخه‌های انجماد/ذوب و سایر شرایط آزمایشی شدید، بسیار پایدار و مقاوم هستند (۱۸، ۱۹). *miRNA*های بیرون سلولی دارای چندین مزیت دیگر به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه هستند: آن‌ها نه تنها در خون بلکه در سایر مایعات بیولوژیکی به راحتی در دسترس هستند (مانند ادرار، بزاق، مایع آمنیوتیک و شیر مادر). آن‌ها را می‌توان با روش کمی بسیار حساس و خاص *real-time PCR* تشخیص داد، و اکثر آن‌ها از نظر تکاملی محافظت می‌شوند (۲۱-۱۸).



شکل ۱: *miRNA*های موجود در خون با کمپلکس‌های پروتئینی مانند *Argonaute-2* یا با ذرات *HDL* همراه می‌شوند، یا به داخل وزیکول‌های متصل به غشا مانند آگزوزوم‌ها منتقل می‌شوند (۱). شواهد نشان می‌دهد که *miRNA*های بیرون سلولی می‌توانند به صورت فعال از طریق مکانیسم‌های مختلف، از جمله جذب با واسطه گیرنده، اندوسیتوز یا ادغام آگزوزوم‌ها با غشای پلاسمایی سلول‌های دریافت‌کننده، جذب شوند (۲). انتقال *miRNA*ها بین سلول‌های واقع در فاصله دور، یک حالت ارتباطی بالقوه جدید را تشکیل می‌دهد. مخفف: *miRNA* *microRNA* (۱۷).

۳. *MiRNA*ها به عنوان نشانگرهای زیستی دیابت شیرین

نوع ۲

ایده استفاده از *miRNA*های موجود در خون به عنوان نشانگرهای زیستی نسبتاً جدید است و اولین بار برای تشخیص انواع مختلف سرطان و بیماری خود ایمنی مطرح شد (۲۳، ۲۲، ۱۸). در حال حاضر با تجزیه و تحلیل مطالعات انجام شده بر روی مشخصات *miRNA*ها در سرم و پلاسما یا سلول‌های خونی، رویکردهای جدیدی برای پیش‌بینی پیشرفت دیابت شیرین ایجاد شده‌است. Zampetaki و همکارانش (۲۴) اولین کسانی بودند که مشخصات بیان *miRNA*های خون را که مربوط به T2D بود شناسایی کردند. آن‌ها در مطالعه خود نمونه‌های خون بیش از ۸۰۰ نفر را که به‌طور تصادفی از جمعیت برونک (استان بولزانو، ایتالیا) انتخاب شده بودند، را تجزیه و تحلیل کردند و زیرمجموعه‌ای از پنج *miRNA* شامل *miR-15a*، *miR-28-3p*، *miR-29b*، *miR-223* و *miR-126* را شناسایی کردند که در ۸۰ شرکت‌کننده با pre-T2D یا T2D اختلال در تنظیم را نشان داد. محتوای *miRNA* سرم بیماران مبتلا به پیش‌دیابت و یا افرادی که به تازگی با T2D تشخیص داده شده‌اند نیز توسط سایر گروه‌ها، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. Kong و همکارانش (۲۵) افزایش بیان هفت *miRNA* مرتبط با دیابت (*miR-9*، *miR-29a*، *miR-30d*)

، *miR-34a*، *miR-124a*، *miR-146a* و *miR-375*) را در بیماران مبتلا به T2D در مقایسه با بیمارانی که پیش‌دیابت داشتند یا مستعد ابتلا به T2D بودند را تشخیص دادند. با این حال، هیچ تفاوتی بین افراد دارای تحمل طبیعی گلوکز و افراد مبتلا به پیش‌دیابت مشاهده نشد، که نشان می‌دهد سطح این *miRNA*ها در سرم برای پیش‌بینی حساسیت به T2D مناسب نیست. در تحقیقی که در سال ۲۰۱۲ منتشر شد، Karolina و همکاران (۲۶) *miRNA*های موجود در خون و آگزوزوم ۲۶۵ بیمار با شرایط مختلف سلامتی مرتبط با سندرم متابولیک را اندازه‌گیری کردند. آن‌ها تنظیم افزایشی *miR-27a*، *miR-150*، *miR-192*، *miR-320a* و *miR-375* را در بیماران مبتلا به T2D تشخیص داده و ارتباط قوی بین افزایش سطح گلوکز ناشتا و افزایش سطح *miR-27a* و *miR-320a* را مشاهده کردند. این مطالعات پیشگام پتانسیل *miRNA*ها را به عنوان نشانگرهای زیستی برای T2D نشان می‌دهد. این جستجوی پیشگامانه آینده *miRNAs* به عنوان نشانگرهای تجاری برای T2D را نشان می‌دهد. پس از آن، مطالعات مختلف *miRNA*های مختلفی از جمله *miR-126*، *miR-375* و *miR-23a* را به عنوان نشانگرهای تجاری بالقوه برای شناخت T2D در جمعیت عمومی پیشنهاد داده‌اند (۳۰-۲۷). در بررسی که Ortega و همکاران در سال ۲۰۱۴ بر روی پروفایل *miRNA*های

$mir-181$ بیان کاهش یافته $(\text{fold change} = 0.34 \pm 0.12)$ (۵). بیان کاهش یافته $mir-181$ در افراد مبتلا به دیابت نوع دو و پیش‌دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم نشان‌دهنده این است که $mir-181b$ پتانسیل استفاده به عنوان بیومارکر در دیابت نوع دو را دارا است. صادق‌زاده و همکاران به مطالعه تاثیر میزان بیان $miR-222$ و $miR-15a$ در گروه‌های پیش‌دیابتی (per-T2D)، دیابتی و سالم پرداختند. بدین منظور، نود نفر از مرکز دیابت یزد که به‌طور مساوی شامل افراد سالم، pre-T2D و T2D بودند، انتخاب شدند. میزان بیان $miRNA$ در نمونه‌های پلاسمای جمعیت مورد نظر با روش PCR Real-time انجام شد. بیان $miR-222$ در نمونه‌های pre-T2D به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل ($P < 0.001$) تنظیم افزایشی شد، در حالی‌که اختلاف معنی‌داری در افراد pre-T2D نسبت به گروه T2D مشاهده نشد ($P < 0.05$). بیان $miR-15a$ از نظر آماری در گروه‌های pre-T2D و T2D تنظیم کاهشی داشت ($P < 0.05$) (۳۶).

۴. $microRNA$ های عمده‌ای که در T2D نقش دارند

۴-۱. $miR-375$

$miR-375$ بر روی کروموزوم ۲ انسان بین ژن‌های $CCDC108$ و $CRYBA2$ قرار دارد (۳۷). $miR-375$ به عنوان $miRNA$ ضروری برای هموستاز طبیعی گلوکز، تکثیر سلول‌های β و گردش سلول‌های α و β در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر این، به عنوان $miRNA$ سلول جزایر لوزالمعده که، $mRNA$ میوتروفین را هدف قرار می‌دهد، شناسایی شده است. میوتروفین به‌طور فعال در ادغام دانه‌های ترش‌حی با غشای سلولی شرکت می‌کند (۳۸). بنابراین، $miR-375$ می‌تواند به‌طور مستقل ترشح انسولین ناشی از گلوکز را مهار کند. همچنین، سطح بیان $miR-375$ به دلیل افزایش قند خون بالا و مرگ سلول β افزایش می‌یابد، بنابراین سطح بیان $miR-375$ برای پیش‌بینی مرگ سلول β مناسب است (۳۹،۴۰). تحقیقات اخیر نشان داده‌است که $miR-375$ به عنوان یک عامل موثر نقش مهمی در تمایز چربی $T3-LI3$ از طریق مسیر سیگنالینگ $ERK-PPAR\gamma 2-ap2$ دارد (۴۱). در مطالعه بالینی که اخیراً منتشر شده‌است، اهمیت $miR-375$ در بیماران

در خون افراد دیابتی انجام دادند متوجه شدند که این $miRNA$ های $mir-222$ و $mir-126$ به ترتیب دارای افزایش و کاهش در بیان را نشان دادند. تیمار افراد با داروی متفورمین باعث کاهش معنادار در $mir-222$ شد (۳۱). در سال ۲۰۱۴ Lio و همکاران به بررسی بیان $miR-126$ در ۳۲۰ فرد دیابتی، پیش‌دیابتی و سالم پرداختند. میزان بیان این $miRNA$ در خون افراد دیابتی در مقایسه با افراد پیش‌دیابتی به‌طور معناداری کاهش پیدا کرده بود. در این افراد بعد از کنترل رژیم و ورزش بیان این $miRNA$ افزایش معناداری پیدا کرده بود. همچنین با بررسی قدرت بیومارکری این $miRNA$ متوجه شدند که افراد دیابتی و سالم را با قدرت ۸۲ درصد از هم تمیز می‌دهد (۳۲). در مطالعه‌ای که Olivieri و همکاران (۳۳) بر روی ۳۸۰ فرد دیابتی و سالم انجام دادند متوجه شدند که بیان $miR-126$ و $miR-21$ در افراد دیابتی کم‌تر از افراد سالم است. هم‌چنین با بررسی بیان این دو ژن در افراد دارای عارضه‌های ثانویه دیابت نظیر رتینوپاتی و نوروپاتی، مشخص شد که بیان ژن‌های مذکور در این افراد نسبت به افراد دیابتی دارای کاهش بدون عارضه است. هم‌چنین در مطالعه‌ای که سامانیان و همکاران (۳۴) در سال ۲۰۱۹ بر روی سلول‌های لنفوسیت خونی افراد دیابتی در ایران انجام دادند، متوجه شدند که $mir-15a$ و $mir-126$ کاهش پیدا کرده‌است. از سوی دیگر، ژن‌های هدف این $miRNA$ ها، یعنی $PRKCB$ و $SP1$ با افزایش بیان همراه شدند که باعث افزایش در میزان ناپایداری و شکست دوره‌های DNA می‌شود. این محققان نتیجه گرفتند که کاهش بیان $miRNA$ های مذکور نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت دیابت از طریق کمک به ایجاد شکست‌های دوره‌های می‌کند. Candia و همکاران با بررسی پروفایل $miRNA$ ها در افراد پیش‌دیابتی و دیابتی متوجه شدند که $mir-222$ و $mir-148$ در افراد دیابتی کاهش نشان داده‌اند و با میزان $HBA1C$ رابطه مستقیم دارند (۳۵). آقایی و همکاران در سال ۲۰۱۹ با بررسی میزان بیان ژن $miR-181b$ در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در جمعیت یزد نشان دادند که در میزان بیان این ژن در گروه‌های سالم و بیمار تحت مطالعه، تفاوت معنی‌داری وجود دارد (برای افراد سالم $\text{fold change} = 1.05 \pm 0.38$ و برای افراد پیش‌دیابتی

متمایز کننده بالقوه استفاده شود. با توجه به نتایج، میزان بیان *miR-126* نیز می‌تواند به عنوان نشانگر زیستی مورد استفاده قرار گیرد (۴۸).

۴-۴. *miR-15a*

miR-15a بر روی کروموزوم ۱۳ در انسان و در رشته معکوس قرار دارد و دارای جهت رونویسی مشابه با ژن میزبان *DLEU2* است. فرم اولیه این ژن دارای ۸۳ جفت باز است. این *miRNA* در بافت‌های زیادی از جمله کبد و چربی بیان می‌گردد. ساختار ثانویه این ژن در شکل ۱ نشان داده شده است (۴۹). تنظیم افزایشی *miR-15a* با هدف قراردادن فاکتور رشد اندوتلیال عروقی *VEGFA A* که با ایسکمی میوکارد / آسیب مجدد خونرسانی در موش همراه است، آنژیوژنز را در سلول‌های پروآنژیوژنیک در شرایط *in vitro* کاهش می‌دهد (۵۰). علاوه بر این، مهار *miR-15* در سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی باعث افزایش فعالیت پروآنژیوژنیک در مدل‌های حیوانی و مطالعات آزمایشگاهی می‌شود (۵۱). در مطالعه‌ای گزارش شده است که پس از قرار گرفتن طولانی مدت در معرض گلوکز، با تنظیم *miR-15a* می‌توان بیان ژن انسولین در سلول‌های انسولین موش را ارتقاء داد (۵۲). علاوه بر این، کاهش سطح *miR-15a* در ماهیچه‌های اسکلتی از بیماران T2D هیپرگلیسمی، نیز در جمعیت دانمارک گزارش شده است (۵۳). نتایج نشان می‌دهند که *miR-15a* یکی از نشانگرهای زیستی جدید برای تشخیص بیماران T2D است.

۴-۵. *miR-222*

این ژن بر روی کروموزوم X و در رشته ریورس قرار دارد که فرم اولیه و نابالغ آن دارای ۱۱۰ جفت باز است (۴۹). این *miRNA* در بافت‌های زیادی از جمله معده و خون بیان می‌گردد. بیان غیر طبیعی *miR-222* در موارد چاقی، سرطان و آنوکسی مشاهده می‌شود (۵۴-۵۶). مطالعات نشان داده‌اند که بیان *miR-221/222* در موش‌ها و افراد مبتلا به کبد چرب تنظیم افزایشی شده است (۵۴). آن‌ها هم‌چنین با شاخص مقاومت به انسولین ارتباط مثبت دارند (۵۵). تحقیقات نشان داده‌اند که *miR-222* به شدت در کبد موش‌های چاق بیان

مبتلا به دیابت نوع ۲ و بستگان درجه اول آن‌ها با تحمل طبیعی گلوکز (FD-NGT) و افراد مبتلا به T2D بیان شده است. در مقایسه با گروه کنترل، اختلاف معنی‌داری در بیان *miR-375* در گروه‌های T2D و pre-T2D مشاهده شد و تنظیم افزایشی نشان داد. بنابراین، *miR375* به عنوان یک نشانگر زیستی پایدار برای پیش‌بینی اولیه T2D در بین افراد در معرض خطر می‌باشد (۴۲).

۴-۲. *miR-200*

خانواده *miR-200* متشکل از ۵ عضو است که رونویسی آن‌ها را می‌توان به عنوان ۲ پلی سیسترونیک جداگانه *pri-miRNA* مشاهده کرد. *miR200a/b* و *miR-429* در یک خوشه در کروموزوم ۱ قرار دارند، در حالیکه *miR-200c* و *miR-141* بخشی از خوشه دیگر در کروموزوم ۱۲ هستند (۴۳). *miR-200* یکی از *miRNA*های مهم در مسیر پیام‌رسانی انسولین است که *FOG2* را هدف قرار می‌دهد. *miR-200* باعث پیام‌رسانی صحیح مسیر انسولین شده و از ایجاد اختلال در این مسیر، جلوگیری می‌کند (۴۴). *miR-200b* می‌تواند *Zeb1* را هدف گرفته و فعالیت آن را مسدود کند، که منجر به آپوپتوز سلول β می‌شود. بنابراین، تغییر بیان *miR-200* ممکن است با T2D همراه باشد (۴۳، ۴۵).

۴-۳. *miR-126*

miR-126 محصول داخلی اینترون ژن *Egfl7*، که در جایگاه *9q34* واقع شده است. سلول‌های اندوتلیال غنی از *miR-126* هستند. علاوه بر این، *miR-126* با هدف قرار دادن *ADAM-9* در افروسیتوز که فرآیند حذف سلول‌های آپوپتوتیک توسط سلول‌های فاگوسیتی است، نقش مهمی ایفا می‌کند (۴۶، ۴۷). در مطالعه‌ای سطح سرمی *miR-126* بیماران دیابتی، پیش‌دیابتی و افراد غیردیابتی را به عنوان کنترل تجزیه و تحلیل کردند و دریافتند که *miR-126* در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد پیش‌دیابتی به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته‌است. نتایج آن‌ها نشان داد که میزان بیان *miR-126* در افراد غیردیابتی بیشتر از ۲ گروه قبلی بود (۳۲). بنابراین، سطوح بیان *miR-126* ممکن است به عنوان یک نشانگر

شده از مغز استخوان پس از پیوند مغز استخوان در موش‌های صحرایی دیابتی شده ناشی از استرپتوزوتوسین منجر به بازسازی سلول‌های بتا و بهبود هیپرگلیسمی می‌شود (۵۷). مطالعات انجام گرفته بر روی میزان بیان *miR-126* نشان می‌دهد که این *miRNA* می‌تواند به عنوان نشانگر زیستی در دیابت شیرین مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین، دیابت قندی منجر به تغییراتی در میزان بیان برخی از *miRNA*ها در خون و مایعات بدن شود و به می‌تواند به عنوان یک بیومارکر زیستی در تشخیص زودهنگام افراد در معرض خطر ابتلا به دیابت مورد استفاده قرار بگیرد.

شده است و خاموش کردن *miR-222* می‌تواند بیان *CAVI* را تنظیم افزایشی کند، حساسیت به انسولین را بهبود بخشد و قند خون را کاهش دهد. *CAVI* یکی از پروتئین‌های داربست اصلی غشای سیتوپلاسمی است که می‌تواند گیرنده‌های انسولین را تثبیت کرده و عملکرد فاکتور رونویسی گلوکز ۴ را تقویت کند. با توجه به بیان *miR-222* شی و همکاران افزایش در بیان *miR-222* در بافت‌های آدیپوز امتال از بیماران مبتلا به دیابت حاملگی در جمعیت چینی مشاهده کردند. Li و همکاران (۵۶) تنظیم افزایشی میزان *miR-222* را در نمونه‌های سرمی زنان T2D در جمعیت چین نشان دادند. علاوه بر این، Tsukita و همکاران نشان دادند که *miR-222* ترشح

جدول ۱: *miRNA*های گزارش شده در دیابت نوع ۲ (T2D)

نام نویسنده و سال انتشار (مرجع)	یافته‌ها	شیوه آنالیز	نوع مطالعه	منبع	اهمیت بیولوژیکی	نوع <i>miRNA</i>
L. Kong et. al (۲۵) ۲۰۱۱	تنظیم افزایشی در T2D نسبت به NGT*	qRT-PCR	مورد-شاهدی	سرم/ ۵۶ فرد	هدف قرار دادن پروتئین ۳- فسفونوزیتید	<i>miR-375</i>
H. Chigusa et. al (۳۰) ۲۰۱۵	تنظیم افزایشی در T2D نسبت به NGT*	qPCR	تحلیلی-مقطعی	سرم/موش چاق	وابسته به کیناز ۱- و تنظیم پاسخ بیولوژیکی ناشی از گلوکز	<i>miR-375</i>
X. Wu et. al (۴۲) ۲۰۲۱	تنظیم افزایشی در T2D نسبت به NGT*	qRT-PCR	مورد-شاهدی	سرم/ ۵۶ فرد Hun Chinese	مشارکت در فیبروز از طریق سیگنالینگ TGF-β	<i>miR-200 family</i>
B.F. Belgardt et. al (۴۳) ۲۰۱۵	تنظیم کاهشی داروی ضد آپوپتوز محافظت شده	qPCR	تحلیلی-مقطعی	سرم/ سلول‌های اپیتلیال موش نر	مشارکت در فیبروز از طریق سیگنالینگ TGF-β	<i>miR-200 family</i>
T. Yu et. al (۴۵) ۲۰۱۶	کاهش بیان اکلودین	qRT-PCR	کوهورت	سرم/ مدل موش DM القا شده با استرپتوزوسین	سیگنالینگ TGF-β	<i>miR-200 family</i>
A. Zampetaki et. al (۲۴) ۲۰۱۰	کاهش بیان	Microarray profiling	تحلیلی-مقطعی	پلاسما/ ۸۰۰ نفر از Bruneck cohort	ایفای نقش مهمی در افروسیتوز با هدف قرار دادن ADAM-9	<i>miR-126</i>
L. Yang et. al (۳۲) ۲۰۱۴	افزایش بیان	qPCR	مورد-شاهدی	سرم/ ۱۶۰ فرد دیابتی	هدف قرار دادن ADAM-9	<i>miR-126</i>

		پلاسما/ ۱۹۳ فرد دیابتی	مورد-شاهدی	<i>qRT-PCR</i>	کاهش بیان	<i>O. Fabiola et. al</i> ۲۰۱۵ (۳۳)
<i>miR-15a</i>	تنظیم کننده ی بیان ژن انسولین	پلاسما/ ۹۰ نفر از یزد، ایران	مورد-شاهدی	<i>qRT-PCR</i>	کاهش بیان	<i>S. Sadeghzadeh et. al</i> ۲۰۲۰ (۳۶)
<i>miR-222</i>	تنظیم بیان <i>CAVI</i>	پلاسما/ ۹۰ نفر از یزد، ایران	مورد-شاهدی	<i>qRT-PCR</i>	افزایش بیان	<i>S. Sadeghzadeh et. al</i> ۲۰۲۰ (۳۶)

سلولی از جمله تنظیم چرخه سلولی، آپوپتوز و تمایز، تأثیر می‌گذارد و اثر قابل توجهی در سلامت و توسعه بیماری دارد. یافته‌های توصیف شده در این مقالات تأیید می‌کند که *miRNA*ها نشانگرهای زیستی جدیدی برای دیابت هستند. شناسایی نشانگرهای زیستی جدید می‌تواند به درک بهتر وقایع پاتوژنز درگیر در دیابت کمک کند و همچنین برای تشخیص T2D در مراحل اولیه موثر باشد. در واقع، تغییرات در سطح زیر مجموعه‌ای از این مولکول‌های *RNA* کوچک در مایعات بدن، سرنخ‌های جدیدی برای شناسایی زودهنگام افرادی که در معرض خطر ابتلا به دیابت و عوارض مرتبط با این اختلال هستند را نوید می‌دهد. بنابراین، اثربخشی آن‌ها در پیش‌بینی وقوع دیابت یا عوارض ناشی از آن باید به‌طور سیستماتیک با نشانگرهای زیستی موجود مقایسه شود. بر اساس داده‌های فعلی، *miRNA*های بیرون سلولی شاید بتوانند در آینده جایگزین یا مکمل سایر اندازه‌گیری‌های معمول شوند.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

نتیجه‌گیری

دیابت قندی یک اختلال متابولیک است و تعداد افرادی که از این سندرم رنج می‌برند در سراسر جهان به سرعت در حال افزایش است و منجر به پیامدهای نامطلوب سلامتی و اقتصادی-اجتماعی می‌شود. از این رو کشف نشانگرهای زیستی جدید برای شناسایی افراد در معرض خطر و در نتیجه مدیریت مناسب آن به شدت مورد نیاز است. جدیدترین روند کشف نشانگرهای زیستی، جستجوی نشانگرهای زیستی حساس است که می‌تواند برای تمایز افراد مبتلا از همتایان سالم خود، اعمال شود و مراحل مختلف بیماری را مشخص کند. یکی دیگر از مزایای موثر نشانگرهای زیستی، در دسترس بودن آن‌ها است به طوری که می‌توانند به راحتی از مایعات بدن مانند بزاق، ادرار یا خون به دست آیند. تحقیقات بی‌شماری ثابت کرده‌اند که *miRNA*ها در بافت‌ها و انواع مختلف سلول بیان می‌شوند. علاوه بر این، نقش *miRNA*ها در تنظیم مسیرهای متابولیکی مهم برای تمایز چربی، هموستاز انرژی، متابولیسم چربی، ترشح انسولین و التهاب ناشی از گلوکز اثبات شده‌است. بنابراین، اختلال در تنظیم بیان *miRNA*ها بر انواع عملکردهای مهم

References:

- 1-Ringborg A, Lindgren P, Martinell M, Yin DD, Schon S, Stalhammar J. *Prevalence and Incidence of Type 2 Diabetes and its Complications 1996-2003-Estimates from a Swedish Population-Based Study*. Diabetic Med 2008; 25(10): 1178-86.
- 2-Taylor KS, Heneghan CJ, Farmer AJ, Fuller AM, Adler AI, Aronson JK, et al. *All-cause and Cardiovascular Mortality in Middle-aged People with Type 2 Diabetes Compared with People*

- without Diabetes in a Large UK Primary Care Database.* Diabetes Care 2013; 36(8): 2366-71.
- 3-Kennon B, Leese GP, Cochrane L, Colhoun H, Wild S, Stang D, et al. *Reduced Incidence of Lower-Extremity Amputations in People with Diabetes in Scotland: a Nationwide Study.* Diabetes Care 2012; 35(12): 2588-90.
- 4-Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D, et al. *Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010.* N Engl J Med 2014; 370(16): 1514-23.
- 5-Aghaei Zarch SM, Vahidi Mehrjardi MY, Babakhanzadeh E, Nazari M, Talebi M, Zeniali F, et al. *MiR-181b Expression Levels as Molecular Biomarker for Type 2 Diabetes.* J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(176): 195-201. [Persian]
- 6-Schulze MB, Weikert C, Pischon T, M. Bergmann M, Al-Hasani H, Schleicher E, et al. *Use of Multiple Metabolic and Genetic Markers to Improve the Prediction of Type 2 Diabetes: the EPIC-Potsdam Study.* Diabetes Care 2009; 32(11): 2116-9.
- 7-Müller G. *Microvesicles/ Exosomes as Potential Novel Biomarkers of Metabolic Diseases.* Diabetes Metab Syndr Obes 2012; 5: 247-82.
- 8-Bartel DP. *MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function.* Cell 2004; 116(2): 281-97.
- 9-Chang TC, Mendell JT. *MicroRNAs in Vertebrate Physiology and Human Disease.* Annu Rev Genomics Hum Genet 2007; 8: 215-39.
- 10-Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, Kuwajima S, Ma XE, Macdonald P, et al. *A Pancreatic Islet-specific microRNA Regulates Insulin Secretion.* Nature 2004; 432(7014): 226-30.
- 11-Poy MN, Hausser J, Trajkovski M, Braun M, Collins S, Rorsman P, et al. *miR-375 Maintains Normal Pancreatic α - and β -cell Mass.* Proc Natl Acad Sci 2009; 106(14): 5813-8.
- 12-Roggli, E, Gattesco S, Caille D, Briet C, Boitard C, Meda P, and Regazzi R. *Changes in microRNA Expression Contribute to Pancreatic β -cell Dysfunction in Prediabetic NOD Mice.* Diabetes 2012; 61(7): 1742-51.
- 13-Roggli, E, Britan A, Gattesco S, Lin-Marq N, Abderrahmani A, Meda P, et al. *Involvement of microRNAs in the Cytotoxic Effects Exerted by Proinflammatory Cytokines on Pancreatic β -cells.* Diabetes 2010; 59(4): 978-986.
- 14-Jason DA, Chevillet JR, Kroh ME, Ruf KI, Pritchard CC, Gibson FD, et al. *Argonaute2 Complexes Carry a Population of Circulating microRNAs Independent of Vesicles in Human Plasma.* Precede National Academy Sci 2011; 108(12): 5003-8.
- 15-Derrick JG, Ciaudo C, Erhardt M, and Voinnet O. *Multivesicular Bodies Associate with Components of miRNA Effector Complexes and Modulate miRNA Activity.* Nat Cell Biol 2009; 11(9): 1143-9.
- 16-Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. *MicroRNAs are Transported in Plasma and Delivered to Recipient Cells by High-density Lipoproteins.* Nature Cell Biology 2011; 13(4): 423-33.
- 17-Claudiane G, Regazzi R. *Circulating microRNAs as Novel Biomarkers for Diabetes Mellitus.* Nat Rev Endocrinol 2013; 9(9): 513-21.

- 18- Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. *Analysis of Circulating MicroRNA Biomarkers in Plasma and Serum Using Quantitative Reverse Transcription-PCR (Qrt-PCR)*. Methods 2010; 50(4): 298-301.
- 19- Patrick SM, Parkin KR, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. *Circulating microRNAs as Stable Blood-based Markers for Cancer Detection*. Prec Natil Acad Sci USA 2008; 105(30): 10513-8.
- 20- Shlomit G, Meiri E, Yogeve Y, Benjamin S, Lebanony D, Yerushalmi N, et al. *Serum microRNAs are Promising Novel Biomarkers*. PLoS One 2008; 3(9): e3148.
- 21- Andreas K, Leidinger P, Bauer A, ElSharawy A, Haas J, Backes C, et al. *Toward the Blood-Borne miRNome of Human Diseases*. Nat Methods 2011; 8(10): 841-3.
- 22- Xi C, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, et al. *Characterization of microRNAs in Serum: A Novel Class of Biomarkers for Diagnosis of Cancer and other Diseases*. Cell Res 2008; 18(10): 997-1006.
- 23- Charles HL, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, Banham AH, et al. *Detection of Elevated Levels of Tumour-Associated microRNAs in Serum of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma*. Br J Haematol 2008; 141(5): 672-5.
- 24- Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. *Plasma microRNA Profiling Reveals Loss of Endothelial miR-126 and Other microRNAs in Type 2 Diabetes*. Circulation Res 2010; 107(6): 810-7.
- 25- Kong L, Zhu J, Han W, Jiang X, Xu M, Zhao Y, et al. *Significance of Serum microRNAs in Pre-diabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Clinical Study*. Acta Diabetol 2011; 48(1): 61-9.
- 26- Karolina DS, Tavintharan S, Armugam A, Sepramaniam S, T Pek SL, TK Wong M, et al. *Circulating miRNA Profiles in Patients with Metabolic Syndrome*. J Clinic Endocrinol Metab 2012; 97(12): E2271-6.
- 27- Zhangping Y, Chen H, Si H, Li X, Ding X, Sheng Q, et al. *Serum Mir-23a, a Potential Biomarker for Diagnosis of Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes*. Acta Diabetologica 2014; 51(5): 823-31.
- 28- Zhang T, Li L, Shang Q, Lv C, Wang C, Su B. *Circulating miR-126 is a Potential Biomarker to Predict the Onset of Type 2 Diabetes Mellitus in Susceptible Individuals*. Biochem Biophys Res Commun 2015; 463(1-2): 60-3.
- 29- Noha AR, Sabbah NA, Saad MS. *Role of microRNA 126 in Screening, Diagnosis, and Prognosis of Diabetic Patients in Egypt*. IUBMB Life 2016; 68(6): 452-8.
- 30- Chigusa H, Nakatsuka A, Eguchi J, Teshigawara S, Kanzaki M, Katayama A, et al. *Identification of Circulating Mir-101, Mir-375 and Mir-802 as Biomarkers for Type 2 Diabetes*. Metabolism 2015; 64(4): 489-97.
- 31- Francisco JO, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, Rovira O, Guerra E, Esteve E, et al. *Profiling of Circulating MicroRNAs Reveals Common MicroRNAs Linked To Type 2 Diabetes That Change with Insulin Sensitization*. Diabetes Care 2014; 37(5): 1375-83.
- 32- Yang L, Gao G, Yang C, Zhou K, Shen B, Liang H, Jiang X. *The role of circulating microRNA-126 (miR-126): a Novel Biomarker for Screening Prediabetes*

- and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus*. Int J Mol Sci 2014; 15(6): 10567-77.
- 33- Olivieri F, Spazzafumo L, Bonafè M, Recchioni R, Prattichizzo F, Marcheselli F, et al. *MiR-21-5p and miR-126a-3p Levels in Plasma and Circulating Angiogenic Cells: Relationship with Type 2 Diabetes Complications*. Oncotarget 2015; 6(34): 35372-82.
- 34- Samanian S, Mozdarani H, Behmanesh M, Nasli-Esfahani E. *Association of Intrinsic and Induced Genomic Instability in Peripheral Blood Lymphocytes of Type 2 Diabetes Patients with Expression Level of Genes PRKCB and SP1 and microRNAs (miR-126 and miR-15a-3p)*. Acta Medica Mediterranea 2019; 35(2): 777-82.
- 35- Paola DC, Spinetti G, Specchia C, Sangalli E, La Sala L, Uccellatore A, et al. *Unique Plasma microRNA Profile Defines Type 2 Diabetes Progression*. PLoS One 2017; 12(12): e0188980.
- 36- Sadeghzadeh S, Dehghani-Ashkezari M, Seifati SM, Vahidi-Mehrjardi MY, Dehghan-Tezerjani M, Sadeghzadeh S, et al. *Circulating miR-15a and miR-222 as Potential Biomarkers of Type 2 Diabetes*. Diabetes Metab Syndr Obes 2020; 13: 3461-9.
- 37- Chakraborty C, Priya-DossCG, Bandyopadhyay S, Agoramoorthy G. *Influence of miRNA in Insulin Signaling Pathway and Insulin Resistance: Micro-molecules with a Major Role in Type-2 Diabetes*. Wiley Interdiscip Rev RNA 2014; 5(5): 697-712.
- 38- Banerjee J, Nema V, Dhas Y, Mishra N. *Role of Micrnas in Type 2 Diabetes and Associated Vascular Complications*. Biochimie 2017; 139: 9-19.
- 39- Kato M, Natarajan R. *MicroRNAs in Diabetic Nephropathy: Functions, Biomarkers, and Therapeutic Targets*. Ann N Y Acad Sci 2015; 1353(1): 72-88.
- 40- Plaisance V, Waeber G, Regazzi R, Abderrahmani A. *Role of microRNAs in Islet Beta-cell Compensation and Failure During Diabetes*. J Diabetes Res 2014; 2014: 618652.
- 41- Ling HY, Wen GB, Feng SD, Tuo QH, Ou HS, Yao CH, et al. *MicroRNA-375 Promotes 3T3-L1 Adipocyte Differentiation through Modulation of Extracellular Signal-regulated Kinase Signalling*. Clin Exp Pharmacol Physiol 2011; 38(4): 239-46.
- 42- Wu X, Li Y, Man B, Li D. *Assessing MicroRNA-375 Levels in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients and their First-Degree Relatives with T2DM*. Diabetes, Metab Syndr Obes 2021; 14: 1445-51.
- 43- Belgardt BF, Ahmed K, Spranger M, Latreille M, Denzler R, Kondratiuk N, et al. *The microRNA-200 Family Regulates Pancreatic Beta Cell Survival in Type 2 Diabetes*. Nat Med 2015; 21(6): 619-27.
- 44- Guo L, Wang J, Yang P, Lu Q, Zhang T, Yang Y. *Micro RNA-200 Promotes Lung Cancer Cell Growth through FOG2-Independent AKT Activation*. IUBMB Life 2015; 67(9): 720-25.
- 45- Yu T, Lu XJ, Li JY, Shan TD, Huang CZ, Ouyang H, et al. *Overexpression of miR-429 Impairs Intestinal Barrier Function in Diabetic Mice by Down-Regulating Occludin Expression*. Cell Tissue Res 2016; 366(2): 341-52.
- 46- Musiyenko A, Bitko V, Barik S. *Ectopic Expression of miR-126*, an Intronic Product of the Vascular Endothelial EGF-like 7 Gene, Regulates Prostein Translation and Invasiveness of Prostate Cancer LNCaP Cells*. J Mol Med 2008; 86(3): 313-22.
- 47- Chen H, Miao R, Fan J, Han Z, Wu J, Qiu G, et al. *Decreased Expression of miR-126 Correlates with*

- Metastatic Recurrence of Hepatocellular Carcinoma.** Clin Exp Metastasis 2013; 30(5): 651-8.
- 48- Dehghani M, Aghaei-Zarch SM, Vahidi-Mehrjardi MY, Nazari M, Babakhanzadeh E, Ghadimi H, et al. **Evaluation of miR-181b and miR-126-5p Expression Levels in T2DM Patients Compared to Healthy Individuals: Relationship with NF- κ B Gene Expression.** Endocrinol Diabetes Nutr 2020; 67(7): 454-60.
- 49- Hsu SD, Lin FM, Wu WY, Liang C, Huang WC, Chan WL, et al. **miRTarBase: a Database Curates Experimentally Validated microRNA-Target Interactions.** Nucleic Acids Res 2011; 39(suppl_1): D163-D9.
- 50- Sun CY, She XM, Qin Y, Chu ZB, Chen L, Ai LS, et al. **miR-15a and miR-16 affect the Angiogenesis of Multiple Myeloma by Targeting VEGF.** Carcinogenesis 2013; 34(2): 426-35.
- 51- Yin KJ, Olsen K, Hamblin M, Zhang J, Schwendeman SP, Chen YE. **Vascular Endothelial Cell-specific microRNA-15a Inhibits Angiogenesis in Hindlimb Ischemia.** J Biol Chem 2012; 287(32): 27055-64.
- 52- Rawal S, Munasinghe PE, Nagesh PT, Sheng-Lew JK, Jones GT, Williams MJA, et al. **Down-regulation of miR-15a/b Accelerates Fibrotic Remodelling in the Type 2 Diabetic Human and Mouse Heart.** Clin Sci 2017; 131(9): 847-63.
- 53- Houshmand-Oeregaard A, Schrölkamp M, Kelstrup L, Hansen NS, Hjort L, Thuesen ABC, et al. **Increased Expression of microRNA-15a and microRNA-15b in Skeletal Muscle from Adult Offspring of Women with Diabetes in Pregnancy.** Hum Mol Genet 2018; 27(10): 1763-71.
- 54- Stinson S, Lackner MR, Adai AT, Yu N, Kim HJ, O'Brien C, et al. **TRPS1 Targeting by miR-221/222 promotes the Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Breast Cancer.** Sci Signaling 2011; 4(177): ra41.
- 55- Shi Z, Zhao C, Guo X, Ding H, Cui Y, Shen R, Liu J. **Differential Expression of microRNAs in Omental Adipose Tissue from Gestational Diabetes Mellitus Subjects Reveals miR-222 as a Regulator of ER α Expression in Estrogen-Induced Insulin Resistance.** Endocrinology 2014; 155(5): 1982-90.
- 56- Li MY, Pan SR, Qiu AY. **Roles of Microrna-221/222 in Type 2 Diabetic Patients with Post-Menopausal Breast Cancer.** Genet Mol Res 2016; 15(2): 10-4238.
- 57- Tsukita S, Yamada T, Takahashi K, Munakata Y, Hosaka S, Takahashi H, et al. **MicroRNAs 106b and 222 Improve Hyperglycemia in a Mouse Model of Insulin-Deficient Diabetes via Pancreatic β -cell Proliferation.** EBio Medicine 2017; 15: 163-72.

Investigating the Molecular miRNAs as Biomarkers of Type 2 Diabetes

Salman Sadeghzadeh¹, Mahmood Dehghani Ashkezari^{*1}, Seyed Morteza Seifati¹,
Mohammad Yahya Vahidi Mehrjardi², Sara Sadeghzadeh³

Review Article

Introduction: Biomarkers would significantly improve the early detection of the disease and identification of individuals at risk of emerging complications. Diabetes mellitus is a group of diverse and complex metabolic disorders. Both type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D) mellitus are associated with distinct alterations in the profile of MicroRNAs (miRNAs) in the blood, which are sometimes detectable several years before the disease manifests. Lately, considerable attention has been paid to the role of miRNAs as biomarkers for T2D. The aim of this study was to review the expression of different miRNAs in pre-diabetic (per-T2D), T2D and healthy groups.

Conclusion After evaluating several articles, including main articles, meta-analysis and review studies, it was found that the expression of micRNAs was statistically different in healthy, pre-T2D and T2D groups. In addition, the expression of specific miRNAs is useful in preventing disease and modifying gene structure. This study indicated that the plasma expression level of miRNAs could be considered as a non-invasive and fast tool for the separation of pre-T2D individuals from their healthy counterparts.

Keywords: Type 2 Diabetes, Gene Expression, miRNAs, Biomarker.

Citation: Sadeghzadeh S, Dehghani Ashkezari M, Seifati S.M, Vahidi Mehrjardi M.Y, Sadeghzadeh S. **Investigating the molecular miRNAs as Biomarkers of Type 2 Diabetes.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 30(3): 4607-19.

¹Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran.

²Research Center for Food Hygiene and Safety, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

³Department of Genetic, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09133535129, email: mdashkezary@gmail.com