


## Tip 1 ve Tip 2 Diyabet ile İlişkili miRNA'lar

### Type 1 and Type 2 Diabetes-Associated miRNAs

 Sema BOLKENT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyoloji AD,  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
İstanbul

Received: 07.10.2017  
Received in revised form: 12.02.2018  
Accepted: 16.03.2018  
Available online: 05.09.2018

Correspondence:  
Sema BOLKENT  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
bolkent@istanbul.edu.tr

**ÖZET** Diyabet hastalığı komplikasyonları ile birlikte ele alındığında dünyada milyonlarca insanın sıkıntı çektiği büyük sorun olarak görülmektedir. Diyabet hastalığının iki ana çeşidi Tip 1 Diyabet (T1D) ve Tip 2 Diyabet (T2D) olarak adlandırılır. T1D, genellikle otoimmün mekanizmaların neden olduğu pankreatik beta hücre harabiyetine bağlı olarak yetersiz insülin salınımı ile karakterize iken, T2D’te, insülin direnci nedeniyle gelişen beta hücre fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Mikro ribonükleik asitler (miRNA’lar) ~22 nükleotit uzunluğunda, protein kodlamayan, tüm hücre tiplerinde gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel olarak düzenleyen kısa RNA dizileridir. miRNA’lar hem normal hem de patolojik durumlarda önemli rol oynayan düzenleyicilerdir. miRNA’ların bozulmuş ekspresyonlarının diyabet hastalığı dahil birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu derleme T1D ve T2D ile ilişkili miRNA’ların rolüne odaklanmaktadır. miRNA’ların vücut sıvılarındaki varlığı, bu moleküllerin diyabetin prognozu ve tedavisinde önemli olabilecek potansiyel belirteçler olarak gündeme gelmesini sağlamıştır. Günümüzde insanda yaklaşık 2500’ün üzerinde miRNA tanımlanmıştır. Bu moleküller, mRNA parçalanması veya translasyonun durdurulması fonksiyonları ile çok sayıda olayda düzenleyici role sahiptirler. miRNA’lar diyabet gelişiminden sorumlu mekanizmaların anlaşılmasına önemli katkı sağlamıştır. Son çalışmalar endokrin pankreasın beta hücrelerinde insülin üretimi ve salınması ile miRNA’lar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. miRNA’lar aynı zamanda pankreatik beta hücrelerinin farklılaşması, çoğalması ve hayatta kalmasında önemli rol oynarlar. Bu derlemede, miRNA’ların T1D ve T2D hastalıklarının ön tanısında, prognozunda ve tedavisindeki olası rolleri hakkında güncel bilgiler ve T1D ve T2D’te miRNA aracılı gen ekspresyon düzenlemeleri detaylı olarak sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 1 diyabet; Tip 2 diyabet; miRNA; diyabette tedavi; pankreas; beta hücre

**ABSTRACT** Diabetes along with its complications is considered as a major problem and is causing millions of people to suffer worldwide. Type 1 Diabetes (T1D) and Type 2 Diabetes (T2D) are two main types of diabetes. T1D is an autoimmune disease that is caused by a reduction in insulin release from the beta cells of islets, whereas T2D is characterized by beta cell dysfunction in response to insulin resistance. Micro ribonucleic acids (miRNAs) are noncoding RNAs of ~22 nucleotides that regulate gene expression post-transcriptionally in all cell types. miRNAs are important regulators in both normal and pathological states. Dysregulated expression of miRNAs is associated with the pathogenesis of many diseases, including diabetes. This review focuses on the role of miRNAs associated with both T1D and T2D. The presence of miRNAs in body fluids suggests that they may be important players in the prognosis and treatment of diabetes. The current number of miRNAs exceeds 2500 in humans. These molecules have a regulator function by inhibition of translation or mRNA degradation in various events. miRNAs have contributed significantly to the understanding of the mechanisms responsible for the development of diabetes. Recent studies have demonstrated the association between miRNAs and the processes of insulin production and secretion in beta cells of endocrine pancreas. miRNAs also play important roles in differentiation, proliferation, and survival of pancreatic beta cells. This review brings together up-to-date knowledge about miRNAs and their role as potential biomarkers in pro-diagnosis, prognosis and treatment of T1D and T2D. miRNA-mediated modulation of gene expression in T1D and T2D is also presented in detail.

**Keywords:** Type 1 diabetes; Type 2 diabetes; miRNA; diabetes treatment; pancreas; beta cell

**1993** yılında ilk kez *Caenorhabditis elegans*'da keşfedilen miRNA'lar virüsler, bitkiler ve hayvanlarda bulunan, gen ekspresyonunu düzenleyen RNA molekülleridir. Gen ekspresyonunu transkripsiyon sonrası düzenleyen, ~20-22 nükleotit uzunluğundaki miRNA'lar, kodlama yapmayan küçük RNA'lardır. miRNA'lar, primer transkript (pri-miRNA) olarak RNA polimeraz II enzimi tarafından genomik DNA'dan sentezlenir. Nükleusta miRNA oluşumunun ilk aşamasında, RNA polimeraz II ile çift zincirli saç tokası şeklindeki pri-miRNA molekülü sentezlenir. Daha sonra bir endonükleaz olan Drosha ile primer miRNA molekülü (pri-miRNA), 70 nükleotit uzunluğunda olan öncül miRNA'ya (pre-miRNA) dönüşür. Pre-miRNA exportin-5 aracılığı ile sitoplazmaya taşınır. Sitoplazmada bulunan RNaz III enzimi olan Dicer ATP bağımlı bir etkileşim ile pre-miRNA'ya bağlanarak, ucundaki kıvrımlı kısmı koparır, ve ~22 nükleotit uzunluğunda kısa miRNA parçacıkları halinde keser. Bu miRNA'lar RISC=RNA ile indüklenen susturum kompleksine aktarılır. RISC kompleksinin içinde yer alan bir RNaz olan Argonaat'ın etkisiyle 5' ucu daha kararlı olan iplik seçilir. miRNA dizisi hedef mRNA dizisiyle tamamen eşleşirse, Argonaat protein ailesinin bir üyesi olan Ago2'nin katalitik bölgesi mRNA'nın yıkımına neden olur. Eğer miRNA'nın ilk 2-8 nükleotiti ile eşleşme kısmı ise translasyonel bir baskılama olur. Genomun intron veya ekzon bölgelerinden kodlanan her bir miRNA yüzlerce mRNA (haberci RNA) hedefine sahip olabilir.<sup>1</sup> Çoğu mRNA'nın 3'-UTR (çevrilmeyen bölge) kısmı bir veya daha fazla miRNA için bağlanma yeri içerdiğinden tek bir mRNA muhtemelen birden fazla miRNA ile düzenlenebilir. Ayrıca mRNA ve miRNA etkileşiminde çoğu miRNA'ların küçük dizi değişikliklerine sahip olması nedeni ile hedef mRNA'lara bağlanma olasılıklarının arttığı düşünülmektedir. Hücre içi miRNA yerine dolaşımdaki bazı RNA'ların daha stabil ve kolay tespit edilebilmeleri nedeniyle hastalıkların tespitinde hedef bir biyomolekül olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.<sup>2,3</sup> Bu küçük kodlanmayan RNA'ları serum, plazma, idrar,

tükürük ve serebrospinal sıvılarda tespit etmek mümkündür.<sup>4,5</sup> Serum miRNA profilleri invaziv olmayan yeni bir yaklaşım olarak diyabet tedavisinde bir potansiyele sahip olsa da, sayısı 2500'ün üzerinde olan miRNA'ların çok azı serumda tespit edilebilmektedir. Bunun nedeni olarak serum/plazma örneklerinde hemolizden dolayı az miktarda miRNA bulunduğu gösterilmektedir. Oysa kanda miRNA'lar parçalanmalarını önleyecek mikro partiküller ve eksozomlar (50-90 nm membran vezikülleri) ile birlikte bulunurlar.<sup>6,7</sup> Diyabet hastalığının gelişimi ile ilgili moleküler sinyal yollarının kontrolünde, miRNA'ların rolü olduğu düşünülmektedir. Diyabet öncesinde hastaların kanında beta hücresine özgü miRNA'ların birikmesi miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılabilmesini göstermektedir.<sup>8-10</sup> Diyabet hastalığında miRNA'lar insülin üretimi, salınımı ve insülin direnci gibi çeşitli fonksiyonlarla ilişki göstermelerinin yanı sıra bazı genlerin yukarı veya aşağı regülasyonu ile de ilişkilidirler.<sup>11,12</sup>

## ■ DİYABET HASTALIĞINDA YENİ OYUNCULAR: miRNA'LAR

miRNA'lar sinyal iletimi, farklılaşma, çoğalma, hayatta kalma gibi hücresel işlevleri kontrol eden mRNA'ları düzenleyerek çeşitli biyolojik fonksiyonlarda rol oynarlar. Diyabet gelişiminde rol oynayan sitokinler, serbest yağ asitleri ve glukoz seviyesi ile ilişkili çok sayıda miRNA bulunmuştur. miRNA'lar hem biyolojik hem de patolojik şartlarda hedef genlerin ekspresyonunu düzenleyerek iş görürler. miRNA genlerinin çoğu protein kodlayan genlerin intronlarında veya kodlama yapmayan RNA'ların intron veya ekzonlarında bulunurlar. miRNA'lar kültüre hücrelerden, serum/plazma, idrar, serebrospinal sıvı ve taze dokudan elde edilerek çeşitli tekniklerle, örneğin Northern blot, Southern blot, ters transkriptaz kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) ve mikrodizin gibi yöntemlerle incelenebilir.<sup>13,14</sup> Farklı miRNA analiz yöntemleri kullanılarak elde edilen sonuçların standardizasyonu için, aynı yöntem ile elde edilen miRNA'lar sınıflandırılmalıdır. Ayrıca çalışılan miRNA tipleri örneğin pre-miRNA, uygun

miRNA gibi, sonuçlarda bildirilmelidir. Çünkü pri-miRNA veya pre-miRNA'ların olgun miRNA'lardan farklı fonksiyona sahip olup olmadıklarını henüz bilmiyoruz. Eğer T1D ve T2D hastalarında bu farklı miRNA seviyelerinin nasıl değiştiği açıklanırsa, diyabet gelişiminde miRNA ile ilişkili tedavi seçeneklerine katkısı olabilir. Hem diyabet öncesi hem de T2D durumunda glukoz konsantrasyonunun artması ile orantılı artan on miRNA (miR-26a-5p, -26b-5p, 29b-3p, -29c-3p, -125b-1-3p, -130b-3p, -140-5p, -192-5p, -221-3p ve -320a) bildirilmiştir.<sup>15</sup> Son çalışmalar miRNA'ların Langerhans adacık transkriptomunun önemli düzenleyicileri olduğunu göstermiştir.<sup>16</sup> T1D ve T2D göstergesi olan hiperglisemi durumunda miR-124a, miR-107 ve miR-30d yukarı regülasyonda görev alırken miR-296, miR-484 ve miR-690'ın aşağı regülasyonda etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup>

miRNA'lar somatik hücrelerin farklılaşmasında ve dokuya özgü ekspresyon yapılmasında anahtar düzenleyicilerdir. Çok az miRNA dokuya özgüdür; örneğin, beta hücresindeki toplam miRNA'ların %10'u miR-375'tir.<sup>1</sup> T1D ve T2D hastaları için pankreasta insülin salgılayan beta hücresinin kontrolünü sağlayan miR-375'in dolaşımında saptanacak önemli bir belirteç olduğu belirtilmektedir.<sup>18</sup> Çünkü miR-375, Langerhans adacık ve beta hücrelerinde en bol bulunan miRNA çeşididir. Ayrıca miR-375 insülin salgılanmasının negatif düzenleyicisi olduğundan, dolaşımında yüksek seviyede miR-375 bulunması beta hücre hasarını düşündürmektedir. Pankreas adacıklarında yüksek oranda eksprese edilen miR-375 normal alfa ve beta hücre kitlesi ile glukoz homeostazı için gereklidir.<sup>19</sup> Beta hücre çoğalması ve büyümesinde aday hedef genler Cav1, Id3, Smarca2, Aifm1, Rasd1, Rgs16, Eef1e1, C1qbp, HuD, ve Cadm1'dir. Bu genlerin, miR-375 geninin işlevsiz hale getirildiği (knockout) farelerde yukarı regülasyonu gösterilmiştir.<sup>18</sup> İnsan embriyonik kök hücrelerinin adacığa benzer hücre kümelerine farklılaşması esnasında adacığa özgü dört çeşit miRNA'nın (miR-7, miR-375, miR-34a ve miR146a) farklı ekspresyonları gözlenmiştir. miR-375 ve miR-7 ekspresyonunun 4. günden itibaren artış gösterdiği, 8. günde en yüksek seviyeye ulaştığı, farklılaşmanın sonuna kadar geçen sürede

ise azalma gösterdiği saptanmıştır. miR-146a'nın ise tüm farklılaşma süresince azalma eğiliminde olduğu, miR-34a'nın ise başlangıçta azaldığı gösterilmiştir.<sup>20</sup> miR-375, insanda farklılaşmış beta hücre fenotipinin düzenlenmesinde 3-fosfoinositid bağımlı protein kinaz 1 (PDPK 1) ve glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3) aracılığı ile fonksiyon göstermektedir.<sup>21</sup> Beta hücre stresi düşünüldüğünde sağlıklı hücre ile diyabetli hücrenin miRNA ekspresyon seviyelerini karşılaştırmak önemli olabilir. Diyabet hastalığı ile başa çıkmada esas hedef glikemik kontrolü sağlamanın yanı sıra, diyabetik komplikasyonların azaltılması veya önlenmesidir. Endoplazmik retikulum stresinin diyabet ve onun komplikasyonlarında önemli olduğu gösterilmiştir. Diyabette artan miR-204'ün aynı zamanda endoplazmik retikulum stres şartlarında protein kinaz RNA benzeri endoplazmik retikulum kinaz'ın (PERK) hedefi olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup>

#### TİP 1 DİYABETTE miRNA'LAR

Diyabet hastalarının %5-10'unu kapsayan T1D hastalığı, hiperglisemi ve otoimmün beta hücre hasarı sonucu insülin salgılama eksikliği ile tanımlanır. T1D teşhis edilen çocuklarda 12 miRNA'nın (miR-152, miR-30a-5p, miR-181a, miR-24, miR-148a, miR-210, miR-27a, miR-29a, miR-26a, miR-27b, miR-25, miR-200a) artış gösterdiği ve bunlardan miRNA-25 seviyesinin hemoglobin A1c (HbA1c) ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup> miR-26a'nın otoimmün T1D oluşturulmuş farelerde hiperglisemiye düşürdüğü ve diyabeti önlediği bildirilmiştir.<sup>24</sup> T1D hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde miR-146a ve miR146-5b hedef genlerinden numb homolog (NUMB), sintaksin 3 (STX3), B cell CLL/lenfoma11A (BCL11A) ve tümör nekroz faktör reseptör-ilişkili faktör 6 (TRAF6) ekspresyonu artarken, miR-146a ve miR146-5b ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir.<sup>25</sup> T1D hastalığının patogenezini aydınlatmak için serumda miRNA düzeyleri kantitatif PCR ile değerlendirildiğinde 27 miRNA çeşidi yüksek seviyede tespit edilmiştir. Ayrıca *in silico* yolak analizinde hedef miRNA genleri glikozaminoglikan biyosentezi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>26</sup> T1D gelişiminde miR-101a ve miR-30b seviyesindeki deği-

şiklikler, sitokin aracılı beta hücre bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. Bu iki miRNA, transkripsiyonel faktör Neurod1'i hedefleyerek proinsülin ekspresyonu ve insülin içeriğini düşürür.<sup>27</sup> T1D hastalarından alınan serum örneklerinde miR-126 seviyesinin kontrole göre önemli derecede düştüğü bulunmuştur.<sup>28</sup> T1D hastalarının baskılayıcı T hücrelerinde miRNA-342, miRNA-191 ve miRNA-510'un farklı düzeylerde eksprese edildiği bildirilmiştir.<sup>29</sup> T1D hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde miR-21 ve miR-93 ekspresyonlarının kontrole göre azaldığı gösterilmiştir.<sup>30</sup> T1D ile ilişkili spesifik miRNA'ların aktivitelerinin inhibisyonu veya bu miRNA'ların ekspresyonunun düzeltilmesi T1D'in önlenmesini veya tedavisini kolaylaştırabilir.<sup>31</sup> Adacık inflamasyonu ile karakterize olan T1D hastalığında miRNA'lar önemli rol oynarlar. İnterlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) salgılanması çeşitli miRNA tiplerinin ekspresyonunda değişikliklerle sonuçlanmakta, özellikle miR-146a, miR-34, miR-21 ve miR-29'ların yukarı regülasyonuna neden olmaktadır.<sup>32</sup>

## TİP 2 DİYABETTE miRNA'LAR

T2D diyabet hastalarının ~%90'ını kapsayan, insülin direncinin eşlik etmesi ile gelişen ve beta hücrelerinden insülin salgılanmasının giderek bozulduğu kompleks bir hastalıktır. miRNA'lar gibi epigenetik mekanizmalar T2D hastalığı ile ilişkili komplikasyonlara katkıda bulunabilir. T2D hastalarının arterlerinde miR-221/222 seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir.<sup>33</sup> Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ile (qPCR) bir biyobelirteç olarak serum miR-126 düzeyleri T2D hastalarında kontrol bireylere göre düşük bulunmuştur.<sup>8</sup> T2D hastalarının serumunda miR-7'nin membranla çevrili eksozomdan ziyade eksozomsuz olarak bulunduğu ve T2D hastalar için teşhiste önemli olabileceği belirtilmiştir.<sup>34</sup> T2D için teşhiste önemli olabilecek ve kanda yapılmış iki çalışmada benzer 10 adet miRNA, toplam 26 yayın taranarak meta-analiz ile saptanmıştır. Bu miRNA'ların altı tanesinin arttığı (miR-320a, miR-142-3p, miR-222, miR-29a, miR-27a, miR-375) ve dördünün azaldığı (miR-197, miR-20b, miR-17, miR-652) bildirilmiştir.<sup>11</sup> T2D

hastalarının serumunda yedi adet miRNA (miR-9, miR-29a, miR-30d, miR34a, miR-124a, miR146a, miR375), normal glukoz toleransına sahip hastalar ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek saptanmıştır.<sup>35</sup> T2D'li hastaların serumunda araştırılan sekiz miRNA seviyesinin ise (miR-23a, let-7i, miR-486, miR-96, miR-186, miR-191, miR-192, miR-146a) normal glukoz toleransına sahip kontroller ile karşılaştırıldığında azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca araştırmacılar özellikle serum miR-23a'nın T2D hastalığının erken saptanmasında bir biyobelirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>36</sup> Çin toplumunda sağlıklı bireylere göre T2D hasta serumlarında miR-455-5p, miR-454-3p, miR-144-3p ve miR-96-5p ekspresyon seviyeleri yüksek bulunmuştur.<sup>37</sup> T2D hasta ve hayvan modellerine ait çeşitli dokularda örneğin pankreasta miR-375, miR-184, miRNA-33, yağ dokusunda miR-93, miR-223 ve karaciğerde miR-143 ekspresyon düzeylerinde farklılıklar saptanmıştır.<sup>38</sup> T2D hastalığında yedi farklı dokuya özgü 158 miRNA tanımlanmıştır. Bu miRNA'lar karbohidrat ve lipid metabolizması, insülin sinyal yolağı ve adipositokin yolağı gibi T2D ile ilişkili metabolik yollarda görev alırlar.<sup>39</sup> PPAR'ların (peroksizom çoğalmasını aktive eden reseptör) ekspresyonu ve/veya aktivitesindeki değişiklikler T2D ile ilişkilendirilmiştir.<sup>40</sup> T2D hastalarının kan ve yağ dokularında miR-130a seviyesinin azaldığı ve bu miRNA'nın hedef geninin PPAR gama olduğu bildirilmiştir.<sup>41</sup> T2D'li hastaların meta-analiz sonuçları 40 miRNA'nın önemli ölçüde bozulduğunu, dolaşımda miR-29a, miR-34a, miR-375, miR-103, miR-107, miR-132, miR-142-3p ve miR-144'ün, dokuda ise miR-199a-3p ve miR-223'ün biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.<sup>42</sup> Prediyabetik ve diyabetik sıçanların periferik kan mononükleer hücrelerinde miR-103 ve miR-143 düzeyleri incelendiğinde diyabet olmayanlara göre ekspresyonları yüksek bulunmuştur. İnvaziv olmayan bir yöntem olarak T2D riski olan bireylerde erken teşhis amacıyla kan mononükleer hücrelerinde miRNA bakılabileceği öne sürülmüştür.<sup>43</sup> T2D hasta serum örneklerinde 536 miRNA polimeraz zincir reaksiyon panelleri ile çalışıldığında miR-593 seviyesinin T2D hastalarında kontrollere göre düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>44</sup> Sağ-

lıklı kontrollere göre diyabetik hastaların plazmasında miR-24 seviyesinin HbA1c ile zıt olarak önemli ölçüde düştüğü bildirilmiştir. Hiperglisemi ile uyarılan c-Myc, aldoz redüktaz ve reaktif oksijen türlerinin aktivasyonunun miR-24'ün aşağı regülasyonu ile sonuçlandığı ileri sürülmüştür.<sup>45</sup> miR-144, insülin reseptör substrat 1 ekspresyonunu inhibe ederek insülin sinyalini bozması ve T2D'de miR-144 ekspresyonunun oldukça fazla yukarı regülasyon sergilemesi dolayısıyla terapötik hedef olarak bildirilmiştir.<sup>46</sup> T2D'li sıçanların iskelet kasında miR-106b, miR27a ve miR30d ekspresyonlarının kontrole göre arttığı gösterilmiştir.<sup>47</sup> T2D insan pankreas adacıklarında ise insülin ekspresyonu ve miRNA-463-3p yukarı regülasyonu ilişkilendirilmiştir.<sup>48</sup> Yukarıdaki bilgiler ışığında farklı türlerin değişik dokularında farklı yöntemlerle çalışılmış T2D ile ilişkilendirilen çok sayıda miRNA çeşidinin olması bu konuda daha çok meta-analiz çalışmalarına gereksinim olduğunu göstermektedir.

## DIYABET HASTALIĞINDA PANKREATİK BETA HÜCRESİ VE miRNA'LAR

Beta hücrelerinde gelişen fonksiyon bozukluğu ve kaybı, kompleks diyabet patogenezinin temel kaynağını oluşturur. miRNA'lar beta hücrelerinin gelişiminde, ve insülinin sentezinde ve salınmasında işlev görürler. Beta hücre fonksiyonunu iyileştirmek için miRNA'ların ekspresyonunu düzenlemek yeni terapötik hedeflerden birini oluşturmaktadır. Yetişkin farede beta hücre çoğalmasının miR-7 ile inhibe olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Pankreas farklılaşması esnasında insan uyarılmış pluripotent kök hücrelerinin insülin üreten hücrelere dönüşmesinde 18 farklı miRNA arasında sadece 347/768 miRNA'larının, belli bir zamanda tüm örneklerde ortak ekspresyon sergilediği bildirilmiştir.<sup>49</sup>

Beta hücresine özgü çeşitli miRNA'ların diyabet öncesinde dolaşımında birikmesi, bu moleküllerin teşhiste önemli olabileceğini düşündürmektedir. Pankreas adacıklarında miRNA işlemlerinin düzenlenmesi diyabet durumunda değişmektedir. Bir endonükleaz olan dicer enziminin mRNA seviyesinin diyabette azaldığı bildirilmiştir.<sup>50</sup> miR-130a, miR130b ve miR152 seviyeleri ise hem insan

hem de T2D sıçan adacıklarında yüksek bulunmuştur.<sup>51</sup> Diyabetik farelerde beta hücresine özgü miR-200 ekspresyonunun artışı beta hücre ölümüne ve diyabete neden olurken, azalması durumunda beta hücrelerinde apoptoz azalmakta ve diyabet tablosunda iyileşme görülmektedir.<sup>52</sup> miR-101a ve miR-30b'nin Bcl2 protein seviyesini düşürerek beta hücre ölümünde artışa neden olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> Beta hücresinde insülin biyosentezini düzenleyen miRNA'lar incelendiğinde miR-24, miR30d ve miR-30a etkili bulunmuştur.<sup>9</sup> İnsan pankreasında beta hücrelerinde alfa hücrelerine göre 134 miRNA'nın ekspresyonunun daha yüksek olduğu ve çoğu miRNA'nın esas olarak beta hücrelerine özgü olduğu bildirilmiştir.<sup>53</sup> İnsan endokrin adacıklarındaki beta hücrelerinde toplamda 346 miRNA saptanmıştır. Sürdürülen çalışmalar ile bu miRNA'ların T2D patogenezindeki rollerine açıklık getirilmeye çalışılmaktadır.<sup>54</sup> Dicer 1 ile pre-miRNA'ların olgun miRNA'lara dönüşümü beta hücrelerinde insülin üretimi ve salınması için gereklidir. Dicer1 delesyonlu beta hücrelerinin insülin mRNA düzeylerinde ve insülin içeriğinde belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir. Kültüre edilen beta hücrelerinde veya izole adacıklarda miR-24, miR-26, miR-182 veya miR-148 inhibisyonunun insülin promotör aktivitesini ve insülin mRNA seviyesini azalttığı gösterilmiştir.<sup>55</sup> Beta hücrelerinde yüksek glukoz seviyelerine cevap olarak miR29a'nın yukarı regülasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>56</sup> INS1-E hücrelerinde miR-375 fosfoinositid bağımlı kinaz-1 (PKC-1) mRNA'sını etkileyerek insülin gen ekspresyonunu aşağı regüle etmektedir.<sup>57</sup> Embriyonik gelişim esnasında beta hücrelerinde Dicer1 bozukluğu ile miRNA aktivite kaybının beta hücre kitlesini ve fonksiyonunu etkilediği de gösterilmiştir.<sup>58</sup> STZ-diyabetik farelere intravenöz olarak miR-106b ve miR222 uygulandığında hiperglisemik tablonun beta hücre çoğalmasıyla iyileştiği bildirilmiştir.<sup>59</sup> miR-7 ekspresyonunun endokrin hücre farklılaşmasında rol oynayan Ngn3 transkripsiyon faktörü olan NeuroD/Beta2 aracılığı ile düzenlendiği gösterilmiştir.<sup>60</sup> Diyabetik miRNA ekspresyon çalışması için leptin reseptörü eksik db/db fareler kullanıldığında miR-24'ün aşırı ekspresyonunun insülin salgılanmasını

ve beta hücre çoğalmasını baskıladığı bildirilmiştir.<sup>61</sup> miR-29a seviyesi diyabetik hayvanların çeşitli dokularında arttığı için miR-29a azalmasının beta hücre fonksiyonunu iyileştireceği düşünülmüştür. Benzer olarak, miR-29a yukarı regülasyonunun ya da beta hücrelerinden azalmış insülin salgısı ya da periferik insülin direnci gelişimi ile T2D nedeni olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>62</sup>

Diyabet ve komplikasyonları için yeni terapötik hedefler miRNA'lar ve onların hedef genleridir.<sup>63</sup> Altı miRNA (miR-184, miR-183-5p, miR-7-5p, miR-127-3p, miR-375 ve miR-493-5p) adacığa özel tanımlanmakla birlikte adacık fonksiyonları üzerine etkileri tam olarak açıklanmamıştır.<sup>54</sup> Tek hücre RNA dizileme ile sağlıklı ve T2D'li kişilerin adacık hücrelerinde transkripsiyonel değişimler saptanmıştır. Diyabetik hastaların beta hücrelerinde GPD2 ve LEPROTL1 gibi bazı önemli genlerin yukarı regülasyonu bildirilmiştir.<sup>64</sup> Bunun yanında, miR-7a'nın diyabetik beta hücrelerinde insülin granül ekzositozunda SNARE kompleks aktivitesini kontrol ettiği fakat diğer çalışmaların aksine beta hücre çoğalmasını ve apoptozunu etkilemediği gösterilmiştir.<sup>65</sup> miRNA-bağımlı insülin ekspresyonunun düzenlenmesi transkripsiyonel represörler olan Bhlhe22 ve Sox6'nın yukarı regülasyonu ile ilişkili bulunmuştur.<sup>55</sup> Öncü miRNA olarak pre-miR-24 MIN6 hücrelerine farklı konsantrasyonlarda transfekte edildiğinde, artmış miR-24 ekspresyonunun beta hücre sayısının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>61</sup> Glukoz ile uyarılmış miR-29a aşırı ekspresyonunun beta hücre fonksiyon bozukluğu ve çoğalması ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir.<sup>62</sup> Bunun yanında, T1D gibi beta hücre eksikliğinin belirgin olduğu durumlarda miR-29a'nın insülin salgılanmasını etkinleştirerek koruyucu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. miR-29a'nın beta hücrelerinde katlanmamış protein stresi esnasında insülin salgılanmasını pozitif düzenleyerek diyabeti önlediği ileri sürülmüştür.<sup>66</sup> İnsülin salgılanması üzerine miR-33a'nın etkisi, ATP'ye bağlanan kaset taşıyıcı A1 (ABCA1) ekspresyonuna bağlı bulunmuştur. Beta hücre ABCA1 ekspresyonunun yukarı regülasyonunun ise diyabette normal adacık fonksiyonunu düzenlemek için faydalı olabileceği belirtilmiştir.<sup>67</sup> Beta hücre fonk-

siyonu azalan bireylerde incelenen 17 farklı miRNA ekspresyonu içinde beta hücre fonksiyonunu gösteren biyobelirteçler olarak miR-342-3p, miR-181a ve miR-590-3p'nin erken dönemde T2D tanısı koymak amacıyla kullanılabilmesi bildirilmiştir.<sup>68</sup> miRNA'lar beta hücre gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olduğundan son yıllarda diyabet tedavisinde adacık fonksiyonunu iyileştirmek için miRNA'ları içerebilecek çeşitli stratejiler planlanmaktadır.<sup>69</sup>

İnsülin homeostatik şartlar altında karaciğer, yağ ve iskelet kas hücrelerinde bulunan insülin reseptörüne bağlanır. Yağ doku endotel hücrelerinde miR-181b, karaciğerde miR-122, miR-103, miR-802, miR-143, miR-26a ve iskelet kasında miR-503, miR-125b, miR-135a'nın insülin sinyalini düzenlemede rol oynadığı bildirilmiştir.<sup>63</sup> Sıçan pankreas adacıklarında insülin ekzositozunda iş gören syntaxin-1a ekspresyonunun azalması ve miR29-a ekspresyonunun artması ile insülin salgılanmasının bozulduğu ileri sürülmüştür.<sup>56</sup> İnsülin sinyalinin düzenlenmesine katılan sekiz önemli miRNA (miR-144, miR-146a, miR-150, miR-182, miR-192, miR-29a, miR-30d ve miR-320) bildirilmiştir.<sup>46</sup> İn vitro ve biyoinformatik analiz çalışmaları sonucu üç miRNA'nın (miR-27a, miR-106b ve miR-30d) sıçan insülin sinyal yolağı ile ilişkili hücre fonksiyonlarına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür.<sup>47</sup> Yüksek glukozla uyarılmış insülin salgılanması ile fare pankreas adacıklarında azalan miRNA-463-3p ve artan ABCG4 ekspresyon ilişkisinin diyabet tedavisinde düşünülmesi gereken bir hedef olabileceği bildirilmiştir.<sup>48</sup>

## DIYABET TEDAVİSİNDE HEDEF miRNA'LAR

Diyabet tedavisinde miRNA fonksiyonlarını normal seviyede tutmak hedeflenmektedir. miRNA esaslı tedavilerde hedefler ya anti-miR olarak adlandırılan miRNA inhibitörleri ya da miRNA sentetik benzerleridir. Anti-miRNA oligonükleotitler kısmen veya tamamen hedef miRNA'lara komplementer nükleik asitler içerdiğinden miRNA'ların fonksiyonlarını baskırlar. Birden fazla farklı miRNA tek bir mRNA hedefini kontrol edebildiğinden hedef miRNA'ların tanımlanması oldukça zor bir iştir. miRNA'ların düzenlenmesinin tedavi-

deki faydalarını gösteren çalışmalar sonucunda hedef miRNA'ya komplementer küçük oligonükleotitler olan anti-miR'ler uygun ilaç adayları olarak önem kazanmıştır.<sup>70</sup> miRNA'lara dayalı tedavilerin nükleik asit tedavilerine göre avantajı kanda doğal olarak bulunmalarıdır fakat eğer uygun dozda verilmezlerse istenmeyen inhibisyonlara sebep olabilirler. N-asetil galaktozamin ile konjuge anti-miR-103/107 RG-125(AZD4076), RegulusTherapeutics ve AstraZenica tarafından T2D'li hastalarda alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) tedavisi için geliştirilmektedir.<sup>1</sup> İnsülin ekspresyonunun düzenleyicileri olan anti-miR-25 veya miR-92a uygulaması sonucu öncü miR-9 ile insülin salgılanmasının azaltılabildiği gösterilmiştir.<sup>71</sup> Anti-miR-92a, diyabetik yara iyileşmesinde anjiogenezi ve hücre çoğalmasını arttırabilecek bir terapötik ajan olabilir.<sup>72</sup> Ayrıca ilgili miRNA'nın ekspresyonunu arttırmak için benzer oligonükleotitler kullanılabilir fakat bu moleküllerin hücreye özgü miktarda spesifik alınımı henüz mümkün değildir.<sup>17</sup> T2D tedavisinde en fazla kullanılan ilaç olan metforminin son yıllarda miRNA profili üzerine etkileri tanımlanmış, özellikle p27 mRNA'sında azalma ile ilişkili olan miR-221/222 ekspresyon seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Bu miRNA'ların T2D hastaları için terapötik hedef olabileceği öne sürülmüştür.<sup>73</sup> Pankreatik beta hücreleri arasında eksozomal miRNA iletiminin, diyabete yönelik tedavi stratejilerinde düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir.<sup>74</sup> Ayrıca, T2D öngörüsünde periferik miRNA seviyelerindeki farklılıkların önemli olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>44</sup> Diyabet hastalığının gelişiminin erken evrelerinde miRNA'ların gen imzası olarak tespit edilmesinin umut verici olduğu bildirilmiştir.<sup>43</sup> Let-7 ekspresyonunun baskılanması ile oluşan anti-miR, bozulmuş glukoz toleransını önlemesi nedeniyle T2D için tedavi seçeneği olabilir.<sup>75</sup> T2D gelişimini insanda açıklamak amacıyla kompetitif endojen RNA açığında miR-181b ile ilişkili mTOR

sinyal hedef proteini olarak mLST8 bildirilmiştir. miR-181b benzerlerinin transfeksiyonu ile mLST8 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.<sup>76</sup> Diyabette miR24 azalması trombotik ve vasküler komplikasyon riskini arttırdığından diyabetik hastalara doz ve süre ayarlanarak miR-24 tedavisi yapılması umut verici görünmektedir.<sup>77</sup>

## SONUÇ

Diyabet hastalığında değişen miRNA ekspresyonlarının rolü olabileceği gibi, patolojik durum sonucu değişen miRNA ekspresyonları da diyabet gelişimine neden olabilir. Birden fazla miRNA tek bir mRNA hedefi olabileceğinden, veya tek bir miRNA'nın çok sayıda mRNA hedefi bulunabileceğinden, bugün tanımlanan binlerce miRNA'nın T1D ve T2D patogenezindeki kesin rolleri henüz bilinmemektedir. Fakat gelecekte diyabete neden olan miRNA'ların seviyelerinin kişisel düzenlenmesi ile hastalığın gelişiminin önlenmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Vienberg S, Geiger J, Madsen S, Dalgaard LT. MicroRNAs in metabolism. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219(2):346-61.
2. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. *Mutat Res* 2011;717(1-2):85-90.
3. Wittmann J, Jäck HM. Serum microRNAs as powerful cancer biomarkers. *Biochim Biophys Acta* 2010;1806(2):200-7.
4. Blondal T, Jensby Nielsen S, Baker A, Andreassen D, Mouritzen P, Wrang Teilum M, et al. Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids. *Methods* 2013;59(1):S1-6.
5. Sebastiani G, Nigi L, Grieco GE, Mancarella F, Ventriglia G, Dotta F. Circulating microRNAs and diabetes mellitus: a novel tool for disease prediction, diagnosis, and staging? *J Endocrinol Invest* 2017;40(6):591-610.
6. Fritz JV, Heintz-Buschart A, Ghosal A, Wampach L, Etheridge A, Galas D, et al. Sources and functions of extracellular small RNAs in human circulation. *Annu Rev Nutr* 2016;36:301-36.
7. Santovito D, De Nardis V, Marcantonio P, Mandolini C, Paganelli C, Vitale E, et al. Plasma exosome microRNA profiling unravels a new potential modulator of adiponectin pathway in diabetes: effect of glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9):E1681-5.
8. Liu Y, Gao G, Yang C, Zhou K, Shen B, Liang H, et al. 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.
9. Özcan S. microRNAs in pancreatic  $\beta$ -cell physiology. *Adv Exp Med Biol* 2015;887:101-17.
10. Dlouhá D, Hubáček JA. Regulatory RNAs and cardiovascular disease-with a special focus on circulating microRNAs. *Physiol Res* 2017;66(Suppl 1):S21-38.
11. Villard A, Marchand L, Thivolet C, Rome S. Diagnostic value of cell-free circulating microRNAs for obesity and Type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Mol Biomark Diagn* 2015;6(6).
12. Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, et al. Interplay between miRNAs and human diseases. *J Cell Physiol* 2018;233(3):2007-18.
13. Tana C, Giamberardino MA, Cipollone F. microRNA profiling in atherosclerosis, diabetes, and migraine. *Ann Med* 2017;49(2):93-105.
14. 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.
15. Silambarasan M, Tan JR, Karolina DS, Arumugam A, Kaur C, Jeyaseelan K. MicroRNAs in hyperglycemia induced endothelial cell dysfunction. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):518.
16. Osmay M, Osmay Y, Bang-Berthelsen CH, Pallesen EM, Vestergaard AL, Novotny GW, et al. MicroRNAs as regulators of beta-cell function and dysfunction. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(4):334-49.
17. Guay C, Roggi E, Nesca V, Jacovetti C, Regazzi R. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease? *Transl Res* 2011;157(4):253-64.
18. Eliasson L. The small RNA miR-375-a pancreatic islet abundant miRNA with multiple roles in endocrine beta cell function. *Mol Cell Endocrinol* 2017;456:95-101.
19. Poy MN, Hausser J, Trajkovski M, Braun M, Collins S, Rorsman P, et al. miR-375 maintains normal pancreatic alpha- and beta-cell mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(14):5813-8.
20. Wei R, Yang J, Liu GQ, Gao MJ, Hou WF, Zhang L, et al. Dynamic expression of microRNAs during the differentiation of human embryonic stem cells into insulin-producing cells. *Gene* 2013;518(2):246-55.
21. Nathan G, Kredon-Russo S, Geiger T, Lenz A, Kaspi H, Hornstein E, et al. MiR-375 promotes redifferentiation of adult human  $\beta$  cells expanded in vitro. *PLoS One* 2015;10(4):e0122108.
22. Xu G, Chen J, Jing G, Grayson TB, Shalev A. miR-204 targets PERK and regulates UPR signaling and  $\beta$ -cell apoptosis. *Mol Endocrinol* 2016;30(8):917-24.
23. Nielsen LB, Wang C, Sørensen K, Bang-Berthelsen CH, Hansen L, Andersen ML, et al. Circulating levels of microRNA from children with newly diagnosed type 1 diabetes and healthy controls: evidence that miR-25 associates to residual beta-cell function and glycaemic control during disease progression. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:896362.
24. Ma H, Zhang S, Shi D, Mao Y, Cui J. MicroRNA-26a promotes regulatory T cells and suppresses autoimmune diabetes in mice. *Inflammation* 2016;39(1):1-9.
25. Yang M, Ye L, Wang B, Gao J, Liu R, Hong J, et al. Decreased miR-146 expression in peripheral blood mononuclear cells is correlated with ongoing islet autoimmunity in type 1 diabetes patients 1miR-146. *J Diabetes* 2015;7(2):158-65.
26. Erener S, Marwaha A, Tan R, Panagiotopoulos C, Kieffer TJ. Profiling of circulating microRNAs in children with recent onset of type 1 diabetes. *JCI Insight* 2017;2(4):e89656.
27. Zheng Y, Wang Z, Tu Y, Shen H, Dai Z, Lin J, et al. miR-101a and miR-30b contribute to inflammatory cytokine-mediated  $\beta$ -cell dysfunction. *Lab Invest* 2015;95(12):1387-97.
28. Barutta F, Bruno G, Matullo G, Chaturvedi N, Grimaldi S, Schalkwijk C, et al. MicroRNA-126 and micro-/macrovascular complications of type 1 diabetes in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Acta Diabetol* 2017;54(2):133-9.
29. Hezova R, Slaby O, Faltejsova P, Mikulkova Z, Buresova I, Raja KR, et al. microRNA-342, microRNA-191 and microRNA-510 are differentially expressed in T regulatory cells of type 1 diabetic patients. *Cell Immunol* 2010;260(2):70-4.
30. Salas-Pérez F, Codner E, Valencia E, Pizarro C, Carrasco E, Pérez-Bravo F. MicroRNAs miR-21a and miR-93 are down regulated in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with type 1 diabetes. *Immunobiology* 2013;218(5):733-7.
31. Isaacs SR, Wang J, Kim KW, Yin C, Zhou L, Mi QS, et al. MicroRNAs in type 1 diabetes: complex interregulation of the immune system,  $\beta$  cell function and viral infections. *Curr Diab Rep* 2016;16(12):133.
32. Ventriglia G, Nigi L, Sebastiani G, Dotta F. MicroRNAs: novel players in the dialogue between pancreatic islets and immune system in autoimmune diabetes. *Biomed Res Int* 2015;2015:749734.
33. Coleman CB, Lightell DJ Jr, Moss SC, Bates M, Parrino PE, Woods TC. Elevation of miR-221 and -222 in the internal mammary arteries of diabetic subjects and normalization with metformin. *Mol Cell Endocrinol* 2013;374(1-2):125-9.
34. Wan S, Wang J, Wang J, Wu J, Song J, Zhang CY, et al. Increased serum miR-7 is a promising biomarker for type 2 diabetes mellitus and its microvascular complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;130:171-9.
35. 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.
36. Yang Z, 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 Diabetol* 2014;51(5):823-31.



37. Yang ZM, Chen LH, Hong M, Chen YY, Yang XR, Tang SM, et al. Serum microRNA profiling and bioinformatics analysis of patients with type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *Mol Med Rep* 2017;15(4):2143-53.
38. Feng J, Xing W, Xie L. Regulatory roles of microRNAs in diabetes. *Int J Mol Sci* 2016;17(10).
39. He Y, Ding Y, Liang B, Lin J, Kim TK, Yu H, et al. A systematic study of dysregulated microRNA in type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2017;18(3).
40. Portius D, Sobolewski C, Foti M. MicroRNAs-dependent regulation of PPARs in metabolic diseases and cancers. *PPAR Res* 2017;2017:7058424.
41. Jiao Y, Zhu M, Mao X, Long M, Du X, Wu Y, et al. MicroRNA-130a expression is decreased in Xinjiang Uygur patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Transl Res* 2015;7(10):1984-91.
42. Zhu H, Leung SW. Identification of microRNA biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis of controlled profiling studies. *Diabetologia* 2015;58(5):900-11.
43. Vatandoost N, Amini M, Iraj B, Momenzadeh S, Salehi R. Dysregulated miR-103 and miR-143 expression in peripheral blood mononuclear cells from induced prediabetes and type 2 diabetes rats. *Gene* 2015;572(1):95-100.
44. Wu L, Dai X, Zhan J, Zhang Y, Zhang H, Zhang H, et al. Profiling peripheral microRNAs in obesity and type 2 diabetes mellitus. *APMIS* 2015;123(7):580-5.
45. Xiang Y, Cheng J, Wang D, Hu X, Xie Y, Stitham J, et al. Hyperglycemia repression of miR-24 coordinately upregulates endothelial cell expression and secretion of von Willebrand factor. *Blood* 2015;125(22):3377-87.
46. Karolina DS, Arumugam A, Tavintharan S, Wong MT, Lim SC, Sum CF, et al. MicroRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2011;6(8):e22839.
47. Zhou T, Meng X, Che H, Shen N, Xiao D, Song X, et al. Regulation of insulin resistance by multiple miRNAs via targeting the GLUT4 signalling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2016;38(5):2063-78.
48. Hou X, Wu W, Yin B, Liu X, Ren F. MicroRNA-463-3p/ABCG4: a new axis in glucose-stimulated insulin secretion. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(11):2368-76.
49. Sebastiani G, Valentini M, Grieco GE, Ventriglia G, Nigi L, Mancarella F, et al. MicroRNA expression profiles of human iPSCs differentiation into insulin-producing cells. *Acta Diabetol* 2017;54(3):265-81.
50. Dalgaard LT, Eliasson L. An 'alpha-beta' of pancreatic islet micro ribonucleotides. *Int J Biochem Cell Biol* 2017;88:208-19.
51. Ofori JK, Salunkhe VA, Bagge A, Vishnu N, Nagao M, Mulder H, et al. Elevated miR-130a/miR130b/miR-152 expression reduces intracellular ATP levels in the pancreatic beta cell. *Sci Rep* 2017;7:44986.
52. 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.
53. Klein D, Misawa R, Bravo-Egana V, Vargas N, Rosero S, Piroso J, et al. MicroRNA expression in alpha and beta cells of human pancreatic islets. *PLoS One* 2013;8(1):e55064.
54. van de Bunt M, Gaulton KJ, Parts L, Moran I, Johnson PR, Lindgren CM, et al. The miRNA profile of human pancreatic islets and beta-cells and relationship to type 2 diabetes pathogenesis. *PLoS One* 2013;8(1):e55272.
55. Melkman-Zehavi T, Oren R, Kredon-Russo S, Shapira T, Mandelbaum AD, Rivkin N, et al. miRNAs control insulin content in pancreatic  $\beta$ -cells via downregulation of transcriptional repressors. *EMBO J* 2011;30(5):835-45.
56. Bagge A, Dahmcke CM, Dalgaard LT. Syntaxin-1a is a direct target of miR-29a in insulin-producing  $\beta$ -cells. *Horm Metab Res* 2013;45(6):463-6.
57. Dumortier O, Fabris G, Van Obberghen E. Shaping and preserving  $\beta$ -cell identity with microRNAs. *Diabetes Obes Metab* 2016;18 Suppl 1:51-7.
58. Mandelbaum AD, Melkman-Zehavi T, Oren R, Kredon-Russo S, Nir T, Dor Y, et al. Dysregulation of Dicer1 in beta cells impairs islet architecture and glucose metabolism. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:470302.
59. 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  $\beta$ -cell proliferation. *EBioMedicine* 2017;15:163-72.
60. Kredon-Russo S, Ness A, Mandelbaum AD, Walker MD, Hornstein E. Regulation of pancreatic microRNA-7 expression. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:695214.
61. Zhu Y, You W, Wang H, Li Y, Qiao N, Shi Y, et al. MicroRNA-24/MODY gene regulatory pathway mediates pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction. *Diabetes* 2013;62(9):3194-206.
62. Bagge A, Clausen TR, Larsen S, Ladefoged M, Rosenstjerne MW, Larsen L, et al. MicroRNA-29a is up-regulated in beta-cells by glucose and decreases glucose-stimulated insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;426(2):266-72.
63. Zhang Y, Sun X, Icli B, Feinberg MW. Emerging roles for microRNAs in diabetic microvascular disease: novel targets for therapy. *Endocr Rev* 2017;38(2):145-68.
64. Segerstolpe A, Palasantza A, Eliasson P, Andersson EM, Andr asson AC, Sun X, et al. Single-cell transcriptome profiling of human pancreatic islets in health and type 2 diabetes. *Cell Metab* 2016;24(4):593-7.
65. Latreille M, Hausser J, St tzer I, Zhang Q, Hastoy B, Gargani S, et al. MicroRNA-7a regulates pancreatic  $\beta$  cell function. *J Clin Invest* 2014;124(6):2722-35.
66. Dooley J, Garcia-Perez JE, Sreenivasan J, Schlenner SM, Vangoitsenhoven R, Papadopoulou AS, et al. The microRNA-29 family dictates the balance between homeostatic and pathological glucose handling in diabetes and obesity. *Diabetes* 2016;65(1):53-61.
67. Wijesekara N, Zhang LH, Kang MH, Abraham T, Bhattacharjee A, Warnock GL, et al. miR-33a modulates ABCA1 expression, cholesterol accumulation, and insulin secretion in pancreatic islets. *Diabetes* 2012;61(3):653-8.
68. Belongie KJ, Ferrannini E, Johnson K, Andrade-Gordon P, Hansen MK, Petrie JR. Identification of novel biomarkers to monitor  $\beta$ -cell function and enable early detection of type 2 diabetes risk. *PLoS One* 2017;12(8):e0182932.
69. Martinez-Sanchez A, Rutter GA, Latreille M. MiRNAs in  $\beta$ -cell development, identity, and disease. *Front Genet* 2017;7:226.
70. van Rooij E, Purcell AL, Levin AA. Developing microRNA therapeutics. *Circ Res* 2012;110(3):496-507.
71. Setyowati KD, Sepramaniam S, Tan HZ, Arumugam A, Jeyaseelan K. miR-25 and miR-92a regulate insulin I biosynthesis in rats. *RNA Biol* 2013;10(8):1365-78.
72. Lucas T, Schäfer F, M ller P, Eming SA, Heckel A, Dimmeler S. Light-inducible anti-miR-92a as a therapeutic strategy to promote skin repair in healing-impaired diabetic mice. *Nat Commun* 2017;8:15162.
73. Zhou JY, Xu B, Li L. A new role for an old drug: metformin targets microRNAs in treating diabetes and cancer. *Drug Dev Res* 2015;76(6):263-9.
74. Guay C, Menoud V, Rome S, Regazzi R. Horizontal transfer of exosomal microRNAs transduce apoptotic signals between pancreatic beta-cells. *Cell Commun Signal* 2015;13:17.
75. Frost RJ, Olson EN. Control of glucose homeostasis and insulin sensitivity by the let-7 family of microRNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(52):21075-80.
76. Lin Z, Li X, Zhan X, Sun L, Gao J, Cao Y, et al. Construction of competitive endogenous RNA network reveals regulatory role of long non-coding RNAs in type 2 diabetes mellitus. *J Cell Mol Med* 2017;21(12):3204-13.
77. Xiang Y. miR-24 in diabetes. *Oncotarget* 2015;6(19):16816-7.