

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,
Volumen 9, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

MICROARNS COMO BIOMARCADORES PRONÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**MICRORNAS AS PROGNOSTIC BIOMARKERS OF TYPE 2
DIEABETES MELLITUS. A SYSTEMATIC REVIEW**

Jorge Leonardo Carchipulla Garnica
Universidad Católica de Cuenca

Andrea Fernanda Jimbo Guillermo
Premium Laboratorio Clínico

Pedro Rosendo Chalma
Universidad Nacional Autónoma de México, México

MicroARNs como biomarcadores pronósticos de Diabetes Mellitus tipo 2. Una revisión sistemática

Jorge Leonardo Carchipulla Garnica¹

jorge.carchipullag@outlook.com

<https://orcid.org/0000-0001-8396-3424>

Universidad Católica de Cuenca

Premium Laboratorio Clínico

Ecuador

Andrea Fernanda Jimbo Guillermo

andrea.jimbog@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-6405-2275>

Premium Laboratorio Clínico

Ecuador

Pedro Rosendo Chalma

prosendo.chalma@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9449-650X>

Universidad Nacional Autónoma de México,

México

Universidad Católica de Cuenca, Cuenca

RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), es una enfermedad multifactorial, causada por una desregulación de la homeostasis de la glucosa, que se asocia a factores genéticos, sociales y medioambientales. En la actualidad se considera una epidemia creciente, donde 527 millones de personas alrededor del mundo tienen DM y en los próximos 25 años la prevalencia mundial aumentará alrededor de un 46%. Por ende, es de vital importancia contar con nuevos biomarcadores que permitan un diagnóstico oportuno o para pronosticar el riesgo de desarrollo de la enfermedad. En este sentido, se realizó una revisión sistemática de los principales microARN que pudieran ser utilizados como biomarcadores pronósticos de DM2. Las búsquedas bibliográficas se realizaron utilizando las bases de datos PubMed y Cochrane con el término “microARN and T2DM” y siguiendo los lineamientos de PRISMA 2020, se seleccionaron un total de 25 artículos, cuyos resultados y/o bibliografía permitían cumplir el objetivo propuesto, siendo catalogados como biomarcadores pronósticos los siguientes microARNs: miR-21, miR-122, miR-135a, miR-30a-5p, miR-375, miR-126.

Palabras clave: microARN, Epigenética, DM2

¹ Autor principal.

Correspondencia: jorge.carchipullag@outlook.com

MicroRNAs as prognostic biomarkers of Type 2 Dieabetes Mellitus. A systematic review

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a multifactorial disease caused by a deregulation of glucose homeostasis, which is associated with genetic, social and environmental factors. It is currently considered a growing epidemic, with 527 million people around the world suffering from DM and in the next 25 years the global prevalence will increase by around 46%. Therefore, the development of new biomarkers that can predict the prognosis or the risk of developing the disease is of vital importance. In relation to this, a systematic review of the main miRNAs that could be used as prognostic biomarkers of DM2 was carried out. The bibliographic searches were carried out using the PubMed and Cochrane databases with the term “miRNA and T2DM” and following the PRISMA 2020 guidelines, a total of 25 articles were selected, whose results and/or bibliography allowed to meet the proposed objective, being classified as prognostic biomarkers the following miRNAs: miR-21, miR-122, miR-135a, miR-30a-5p, miR-375, miR-126.

Keywords: miRNA, Epigenetics, T2DM

Artículo recibido 15 enero 2025

Aceptado para publicación: 19 febrero 2025



INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), es una enfermedad multifactorial, causada por una desregulación de la homeostasis de la glucosa, que se asocia a factores genéticos, sociales y medioambientales (1). Actualmente es una epidemia creciente, y 527 millones de personas alrededor del mundo tienen DM y en los próximos 25 años la prevalencia mundial aumentará alrededor de un 46% (2). Por ende es de vital importancia, el desarrollo de nuevos biomarcadores que puedan predecir el pronóstico o el riesgo de desarrollo de la enfermedad, en donde la epigenética juega un rol clave.

La epigenética se define como un fenotipo estable y heredable que resulta de cambios en la expresión génica, pero que no altera la secuencia de nucleótidos del ADN. Generalmente estos rasgos epigenéticos son modificaciones reversibles y se pueden heredar mitóticamente y meióticamente, a pesar de esto, también pueden producirse cambios en el fenotipo de manera aleatoria debido a cambios ambientales que modifican los factores y enzimas responsables de la transcripción de los genes. Los mecanismos epigenéticos involucrados en la regulación de la expresión génica son: la metilación del ADN, modificaciones postraduccionales de histonas y microARN (3,4).

MicroARN

Los microARN son pequeñas moléculas de ARN no codificante que contienen alrededor de 22 a 25 nucleótidos. Están ampliamente presentes en plantas, animales, virus y funcionan a través de la regulación postranscripcional del silenciamiento del ARN y la expresión génica, desempeñando un papel en el desarrollo, metabolismo, proliferación celular, crecimiento, diferenciación y muerte. Los microARN son funcionalmente complejos y su disfunción a menudo está estrechamente asociada con cambios en el comportamiento celular, especialmente en enfermedades.

La biogénesis de los microARN ocurre en el núcleo, luego en el citoplasma, se ensamblan junto con algunas proteínas en un complejo ribonucleoproteico llamado RISC. El componente microARN del complejo RISC se une a la secuencia complementaria del ARNm diana, dependiendo del grado de complementariedad, y conduce a la degradación del ARNm y/o inhibición de la síntesis de proteínas (5).

La mayoría de las secuencias de microARN maduros se encuentran dentro de intrones o exones de ARN no codificantes, así como intrones de pre-mRNA. La mayoría de los genes de microARN son transcritos por la ARN polimerasa II (Pol II) como grandes microARN primarios (pri-microARNs) que contienen



una o varias estructuras de tallo-bucle compuestas de aproximadamente 70 nucleótidos cada una. En el núcleo, los pri-microARNs son escindidos en estructuras de tallo-bucle llamadas microARN precursores (pre-microARNs) por Drosh. Posteriormente los pre-microARNs salen del núcleo hacia el citoplasma por Exportin 5 (XPO5), y son escindidos por DICER, en ARN bicatenarios pequeños (dsRNA). Luego, el dúplex de microARN se carga en una proteína argonauta, que promueve el ensamblaje de un complejo de ribonucleoproteína denominado complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). Los microARN maduros son guiados a los 3' final de su ARNm diana a través del apareamiento de bases, y conduce a la desestabilización del ARNm y la represión traduccional. En humanos, el apareamiento de bases de microARN con su diana suele ser imperfecto. Las regulaciones de la expresión de microARN intrónicos están bajo la misma regulación transcripcional de sus genes hospedadores. Además, las vías reguladoras postranscripcionales podrían influir en la estabilidad o el procesamiento de horquillas individuales. Se ha estimado que los microARN regulan la expresión de aproximadamente un tercio de los genes codificantes de proteínas (5).

La epigenética se define como cambios hereditarios en la expresión génica (fenotipo) sin alteración en las secuencias de ADN (genotipo). Además de la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, los microARN también se consideran un componente epigenético importante. Los genes de los microARN se consideran objetivos de modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y como reguladores de los modificadores epigenéticos como las DNMT y las histonas deacetilasas. La expresión de los microARN se controla principalmente a nivel transcripcional que está regulado por modificaciones epigenéticas de una manera específica en cada tejido. Los Mirtrons deberían mostrar patrones de expresión consistentes con los genes del huésped, sin embargo, estudios recientes informaron algunos mirtrons con diferentes patrones de expresión con sus genes del huésped que podrían explicarse por la transcripción independiente. Sabiendo que las islas CpG dentro de los intrones pueden actuar como promotores, es razonable plantear la hipótesis de que las islas CpG que contienen mirtrones podrían estar sujetas a regulación epigenética (6).

A continuación, se describen los principales microARNs que mayor número de estudios tienen, para ser catalogados como biomarcadores pronósticos antes del desarrollo de la enfermedad:



Tabla 1: Principales microARNs y su rol en la homeostasis de la glucosa, catalogados como biomarcadores pronósticos de DM2

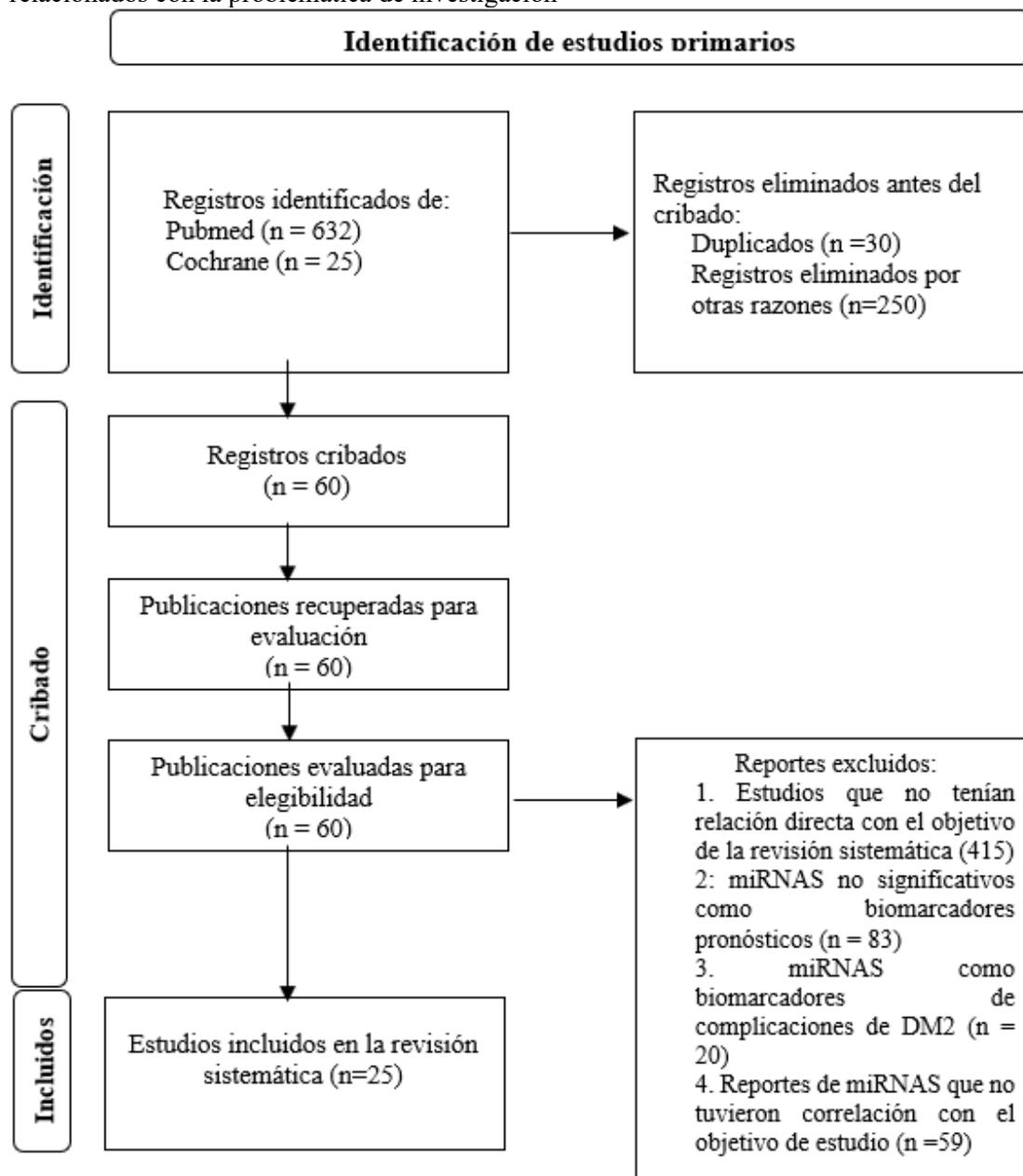
microARN	Función	Referencia
miR-21	La hiperglucemia en la intolerancia a la glucosa, pueden regular la expresión del microARN-21 (miR-21) y afectar las vías de señalización de la insulina, lo que conduce a una disfunción de las células endoteliales. Una concentración alta (>16,7 mmol/L) de glucosa aumenta la expresión de miR-21, lo que lleva a la activación e inhibición de las vías PTEN/AKT/eNOS y MAPK/ET-1, y a la sobreexpresión de NO y a la desregulación de la secreción de ET-1, respectivamente. Una concentración alta (>25 ng/mL) de insulina disminuyó la expresión de miR-21 y condujo a la activación de MAPK/ET-1 y a la inhibición de la vía PTEN/AKT/eNOS, aumentando así la expresión de ET-1 y disminuyendo la secreción de NO. La expresión de miR-21 dependía de la concentración relativa de insulina y glucosa. En condiciones simuladas de la etapa intolerancia a la glucosa (8,3 mmol/L de glucosa + 50 ng/mL de insulina), el efecto inhibitorio de la alta concentración de insulina sobre la expresión de miR-21 en las células atenuó la activación por la alta concentración de glucosa, lo que resultó en la regulación negativa de miR-21, la regulación positiva de ET-1 y la regulación negativa de la secreción de NO.	(7)
miR-122	MiR-122 regula el metabolismo de glucógeno-glucosa en hepatocitos o células de carcinoma hepatocelular (HCC) al inhibir la fosforilación de AMPK	(8)
miR-135a	miR-135a actúa sobre el IRS2 y, en consecuencia, anula la señalización de insulina y la captación de glucosa en las células del músculo esquelético, que es un factor crítico para el inicio del fenotipo diabético	(9)
miR-30a-5p	Las proteínas de la familia miR-30 funcionan en los eventos de señalización regulatoria que están involucrados en la respuesta celular de las células epiteliales pancreáticas durante la transición epitelial-mesenquimal. El 3'-UTR de Beta2/NeuroD contenía un sitio de unión de miR-30a-5p y que miR-30a-5p regulaba negativamente la expresión de Beta2/NeuroD a través del apareamiento directo de bases con el 3'-UTR. Además, la disminución de GSIS durante la glucotoxicidad se evitó	(10)

	parcialmente mediante la supresión de miR-30a-5p. En consonancia con este hallazgo, las disminuciones inducidas previamente por miR-30a en GSIS y contenido de insulina se restauraron completamente mediante la sobreexpresión de Beta2/NeuroD, indicando que miR-30a-5p está específicamente involucrado en la secreción de insulina y que Beta2/NeuroD desempeña un papel clave en la regulación de la disfunción de las células beta pancreáticas durante la glucotoxicidad.	
miR-375	El miR-375, un microARN específico de islotes muy abundante ubicado en la región intergénica del cromosoma 2 en los humanos, fue uno de los primeros microARN que se identificó como regulador de la función de las células β y la liberación de insulina. Funciona reduciendo los niveles de insulina estimulados por la glucosa en el cuerpo. El gen de la miotrofina, una proteína involucrada en la secreción de insulina, es uno de los objetivos del miR-375. La miotrofina controla la liberación de catecolaminas e induce la exocitosis de los gránulos de insulina. La PDK1, expresada en el islote pancreático de Langerhans, es otro objetivo importante del miR-375. La PDK1 es crucial para la activación de la vía PI3-Akt. La sobreexpresión de miR-375 conduce a una reducción de los niveles de PDK1, lo que resulta en una menor activación de la cascada PI3K-Akt. La inactivación de la vía PI3K Akt conduce a una reducción de la masa de células β y, por lo tanto, a una menor producción de insulina. La disminución de miR-375 causa un fenotipo diabético al reducir la masa de células β y los niveles de insulina.	(11)
miR-126	Se encuentra ubicado en el cromosoma 9, está codificado por el intrón 7 del gen EGFL7. miR-126 regula una serie de factores angiogénicos y actúa dirigiéndose al VEGF. También participa en la migración de leucocitos al sitio de la herida, la proliferación de células endoteliales, la migración y la neovascularización. El aumento del consumo de oxígeno durante la hiperglucemia produce una regulación positiva del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).	(11)

METODOLOGÍA

Las búsquedas bibliográficas se realizaron utilizando las bases de datos de PubMed y Cochrane con el término “microARN and T2DM”. El criterio de inclusión fue: estudios primarios de microARN en pacientes adultos. Se siguieron los lineamientos de PRISMA 2020 y para los fines específicos de seleccionar los biomarcadores más relevantes como pronósticos de DM2, se seleccionaron un total de 25 artículos cuyos resultados y/o bibliografía permitían cumplir los objetivos propuestos. La búsqueda se realizó en bases de datos en inglés.

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA para la identificación y selección de estudios primarios relacionados con la problemática de investigación



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Posterior al procesamiento y análisis de los estudios primarios de los principales microARNs, catalogados como biomarcadores pronóstico de diabetes mellitus tipo 2, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 2: Estudios primarios de microARNs como biomarcadores pronóstico de DM2

microARN	Expresión	PIE [†]	Población	Edad (años)	Muestra	Tecnología	Referencia
miR-21	Aumentado	82	Irán	45-70	Plasma	RT-PCR	12
miR-21	Aumentado	115	Italia	NIE [†]	Plasma- EDTA	RT-PCR	13
miR-122	Aumentado	90	Irán	25-65	Plasma- EDTA	RT-PCR	14
miR-122	Aumentado	910	Italia	52-74	Plasma	RT-qPCR	15
miR-122	Aumentado	188	China	57-71	Plasma	ARN-Array RT-qPCR	16
miR-135a	Aumentado	120	Irán	25-60	Plasma- EDTA	RT-qPCR	17
miR-135a	Aumentado	120	Irán	22-60	Plasma- EDTA	RT-qPCR	18
miR-30a- 5p	Aumentado	1270	Sudáfrica	30-61	Sangre total	RT-qPCR	19
miR-30a- 5p	Aumentado	462	España	52-60	Plasma- EDTA	Arrays RT-PCR	20
miR-375	Disminuido	462	España	52-60	Plasma- EDTA	Arrays RT-PCR	20
miR-375	Aumentado	200	China	36-60	Plasma	RT-qPCR	21

							Espectrometría
							Mass Array
miR-375	Aumentado	56	China	43-52	Suero	RT-qPCR	22
miR-375	Aumentado	46	Nepal	35-58	Plasma	RT-qPCR	23
miR-375	Aumentado	200	China	41-68	Plasma	RT-qPCR	24
							Espectrometría
							Mass Array
miR-126	Disminuido	822	Italia	40-79	Plasma	Arrays	25
							RT-qPCR
miR-126	Disminuido	46	Perú	30-65	Plasma	RT-qPCR	26
miR-126	Disminuido	455	China	39-57	Plasma	RT-qPCR	27
miR-126	Disminuido	65	España	38-68	Plasma	RT-qPCR	28
miR-126	Disminuido	90	China	42-75	Plasma-	RT-qPCR	29
							EDTA
miR-126	Disminuido	40	China	41-79	Plasma-	RT-qPCR	30
							EDTA
miR-126	Disminuido	102	Bahréin	50-68	Plasma	RT-qPCR	31
miR-126	Disminuido	1066	Sudáfrica	31-62	Sangre	RT-qPCR	32
							completa
miR-126	Disminuido	152	Suecia	50-62	Plasma	RT-qPCR	33
							Irán
miR-126	Disminuido	462	España	52-60	Plasma-	Arrays	20
							EDTA
							RT-PCR
miR-126	Disminuido	160	Italia	56-61	Plasma	RT-qPCR	34

†NIE: No indicado en el estudio; †PIE: Número de personas incluidas en el estudio.

➤ **miR-21:** Para la presente investigación, se analiza dos estudios primarios en los cuales se demuestra la utilidad de miR-21 como biomarcador pronóstico de DM2, con un total de 197



participantes de ambas investigaciones y con resultados similares, es decir previo al desarrollo de la enfermedad, ya presentan valores aumentados de este microARN.

➤ **miR-122:** En la presente revisión sistemática, se analizaron tres estudios primarios, con un total de 1188 participantes, de igual manera los 3 estudios concluyen que este microARN se encuentra elevado en pacientes con resistencia a la insulina o antecedentes familiares de DM2.

➤ **miR-135a:** Se incluyeron 2 estudios primarios, con un total de 240 participantes y con resultados consistentes, manifestando el comportamiento elevado de este microARN en los pacientes, antes del desarrollo de DM2.

➤ **miR-30a-5p:** Se analizó dos estudios primarios, con un total de 1732 participantes de diferentes poblaciones, de 2 continentes concretamente: África y Europa, obteniéndose de forma similar valores aumentados en los pacientes, antes de desarrollar la enfermedad.

➤ **miR-375:** Se incluyeron 5 estudios primarios, con un total de 964 participantes y de diferentes poblaciones: de Europa (1 estudio) y Asia (4 estudios), y de las 5 investigaciones, 4 concluyen de manera similar, que el microARN se encuentran aumentado en los pacientes antes de que desarrollen DM2, y del estudio realizado en Europa (España), se contraponen el resultado, presentando valores disminuidos. Esta diferencia puede radicar a la variabilidad genética de cada población, y al tratarse de un solo estudio, que no presenta el mismo comportamiento, es necesario realizar más investigaciones primarias para realizar comparaciones. Este microARN es el segundo que más estudios primarios se han realizado a nivel mundial, para catalogarlo como biomarcador pronóstico.

➤ **miR-126:** Once estudios primarios fueron seleccionados para el análisis de la información e inclusión como biomarcador pronóstico, con un total 3460 personas en conjunto, de 4 continentes: Europa, Sudamérica, Asia y África, participaron en el estudio, siendo a la vez el microARN con más estudios primarios realizados a nivel mundial, con mayor heterogeneidad de participantes catalogándose como el principal microARN con mayor poder predictivo para identificar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar DM2. El resultado en los 11 estudios primarios fue el mismo: disminuido. También se puede inferir el uso de manera universal como biomarcador pronóstico de este microARN, ya que las diferentes poblaciones, tiene el mismo comportamiento.

Limitaciones del estudio:

Los resultados obtenidos de la revisión sistemática son alentadores entregándonos una poderosa herramienta para el estudio de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar DM2, sin embargo, es preciso validar y comprender mejor la relevancia clínica de los microARNs como biomarcadores pronósticos.

Los estudios analizados presentan algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados:

1. Es preciso definir y validar rangos referenciales, para poder interpretar cuando un microARN esta elevado o disminuido.
2. El tamaño de la muestra, algunos estudios primarios incluyeron un número limitado de participantes, lo que puede afectar la generalización de los resultados a poblaciones más amplias. Un tamaño de muestra pequeño puede aumentar el riesgo de sesgo de los hallazgos, por lo tanto, es necesario realizar estudios con muestras más grandes para confirmar los resultados obtenidos y proporcionar una base sólida para su aplicación clínica.
3. Otra limitación a tomar en cuenta, es la tecnología utilizada para los diferentes tipos de estudios primarios, si bien es cierto la mayoría de las investigaciones se analizó en el plasma tomado con EDTA, también hay estudios que se analizaron en suero y sangre completa, y en cuanto a la técnica utilizada para la mayoría de los análisis fue RT-qPCR, seguida de Arrays, teniendo en cuenta que cada técnica tiene sus ventajas, limitaciones y los resultados pueden variar según el enfoque utilizado.
4. La heterogeneidad de las poblaciones estudiadas también puede ser considerada como una limitación, en el caso de las inconsistencias, ya que puede aparecer un microARN disminuido en una población y elevado en otra, como el caso de miR-375 de las poblaciones de España (Europa) vs China, Nepal (Asia).

CONCLUSIONES

Los microARNs son reguladores clave en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, modulan múltiples aspectos del metabolismo, la función beta-pancreática, la inflamación y la resistencia a la insulina. La investigación sobre los microARNs no solo proporciona una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad, sino que también abre nuevas vías para el diagnóstico y tratamiento de la DM2, lo que podría representar una importante herramienta terapéutica en el futuro,



especialmente para predecir la aparición de la enfermedad y tomar las medidas necesarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Portero McLellan, K. C., Minoro, R., A. Sloan, L., & Carlos, R. (2013). Epigenetics of Glucose Metabolism and the Basis for T2DM Interventions. InTech. doi: 10.5772/56507
2. D.R. © Enero-febrero. "MicroRNAs": Una opción emergente para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
3. Sánchez Vázquez I, Peralta Romero J. El futuro de la proteómica en la diabetes mellitus tipo 2. *Plast Restaur Neurológica*. 2021;8(2):73-81
4. Ahmed SAH, Ansari SA, Mensah-Brown EPK, Emerald BS. The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):104.
5. Tafrihi, M., & Hasheminasab, E. (2019). MiRNAs: Biology, Biogenesis, their Web-based Tools, and Databases. *MicroRNA (Shariqah, United Arab Emirates)*, 8(1), 4–27. <https://doi.org/10.2174/2211536607666180827111633>
6. Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H. R., Soleymani Fard, S., & Ghaffari, S. H. (2019). An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *Journal of cellular physiology*, 234(5), 5451–5465. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486>
7. Liu, R., Guan, S., Gao, Z., Wang, J., Xu, J., Hao, Z., Zhang, Y., Yang, S., Guo, Z., Yang, J., Shao, H., & Chang, B. (2021). Pathological Hyperinsulinemia and Hyperglycemia in the Impaired Glucose Tolerance Stage Mediate Endothelial Dysfunction Through miR-21, PTEN/AKT/eNOS, and MARK/ET-1 Pathways. *Frontiers in endocrinology*, 12, 644159. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.644159>
8. Peng, H., Hou, M., Wu, Z., Wang, J., Zhou, M., Zhuang, X., Xing, J., Tao, Q., Huang, L., Zhou, F., Zhang, S., Feng, Q., Hou, Y., & Yu, Q. (2022). Plasma exosomal miR-122 regulates the efficacy of metformin via AMPK in type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma. *Heliyon*, 8(11), e11503. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11503>
9. Agarwal, P., Srivastava, R., Srivastava, A. K., Ali, S., & Datta, M. (2013). miR-135a targets IRS2 and regulates insulin signaling and glucose uptake in the diabetic gastrocnemius skeletal muscle. *Biochimica et biophysica acta*, 1832(8), 1294–1303. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.03.021>



10. Kim, J. W., You, Y. H., Jung, S., Suh-Kim, H., Lee, I. K., Cho, J. H., & Yoon, K. H. (2013). miRNA-30a-5p-mediated silencing of Beta2/NeuroD expression is an important initial event of glucotoxicity-induced beta cell dysfunction in rodent models. *Diabetologia*, 56(4), 847–855. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2812-x>
11. Bhatia, P., Raina, S., Chugh, J., & Sharma, S. (2015). miRNAs: early prognostic biomarkers for Type 2 diabetes mellitus?. *Biomarkers in medicine*, 9(10), 1025–1040. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.69>
12. Yazdanpanah, Z., Kazempour, N., Kalantar, S. M., & Vahidi Mehrjardi, M. Y. (2022). Plasma miR-21 as a potential predictor in prediabetic individuals with a positive family history of type 2 diabetes mellitus. *Physiological reports*, 10(2), e15163. <https://doi.org/10.14814/phy2.15163>
13. La Sala, L., Mrakic-Sposta, S., Tagliabue, E. et al. Circulating microRNA-21 is an early predictor of ROS-mediated damage in subjects with high risk of developing diabetes and in drug-naïve T2D. *Cardiovasc Diabetol* 18, 18 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0824-2>
14. Zeinali, F., Aghaei Zarch, S. M., Jahan-Mihan, A., Kalantar, S. M., Vahidi Mehrjardi, M. Y., Fallahzadeh, H., Hosseinzadeh, M., Rahmanian, M., & Mozaffari-Khosravi, H. (2021). Circulating microRNA-122, microRNA-126-3p and microRNA-146a are associated with inflammation in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus: A case control study. *PloS one*, 16(6), e0251697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251697>
15. Willeit, P., Skrobilin, P., Moschen, A. R., Yin, X., Kaudewitz, D., Zampetaki, A., Barwari, T., Whitehead, M., Ramírez, C. M., Goedeke, L., Rotllan, N., Bonora, E., Hughes, A. D., Santer, P., Fernández-Hernando, C., Tilg, H., Willeit, J., Kiechl, S., & Mayr, M. (2017). Circulating MicroRNA-122 Is Associated With the Risk of New-Onset Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 66(2), 347–357. <https://doi.org/10.2337/db16-0731>
16. Nie, H., Hu, H., Li, Z., Wang, R., He, J., Li, P., Li, W., Cheng, X., An, J., Zhang, Z., Bi, J., Yao, J., Guo, H., Zhang, X., & He, M. (2022). Associations of plasma metal levels with type 2 diabetes and the mediating effects of microRNAs. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 292(Pt B), 118452. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118452>



17. Monfared, Y. K., Honardoost, M., Sarookhani, M. R., & Farzam, S. A. (2020). Circulating miR-135 May Serve as a Novel Co-biomarker of HbA1c in Type 2 Diabetes. *Applied biochemistry and biotechnology*, 191(2), 623–630. <https://doi.org/10.1007/s12010-019-03163-2>
18. Sarookhani, M.R., Honardoost, M., Foroughi, F., Monfared, Y.K. 2018. Plasma miR-135a; a potential biomarker for diagnosis of new type 2 diabetes (T2DM) *Bali Medical Journal* 7(2): 296-301. DOI:10.15562/bmj.v7i2.880
19. Weale, C. J., Matshazi, D. M., Davids, S. F. G., Raghubeer, S., Erasmus, R. T., Kengne, A. P., Davison, G. M., & Matsha, T. E. (2020). Circulating miR-30a-5p and miR-182-5p in Prediabetes and Screen-Detected Diabetes Mellitus. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 13, 5037–5047. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S286081>
20. Jiménez-Lucena, R., Camargo, A., Alcalá-Díaz, J. F., Romero-Baldonado, C., Luque, R. M., van Ommen, B., Delgado-Lista, J., Ordovás, J. M., Pérez-Martínez, P., Rangel-Zúñiga, O. A., & López-Miranda, J. (2018). A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study. *Experimental & molecular medicine*, 50(12), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0194-y>
21. Sun, K., Chang, X., Yin, L., Li, J., Zhou, T., Zhang, C., & Chen, X. (2014). Expression and DNA methylation status of microRNA-375 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Molecular medicine reports*, 9(3), 967–972. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1872>
22. Kong, L., Zhu, J., Han, W., Jiang, X., Xu, M., Zhao, Y., Dong, Q., Pang, Z., Guan, Q., Gao, L., Zhao, J., & Zhao, L. (2011). Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta diabetologica*, 48(1), 61–69. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0226-0>
23. Pokharel, D. R., Maskey, A., Kafle, R., Batajoo, A., Dahal, P., Raut, R., Adhikari, S., Manandhar, B., & Manandhar, K. D. (2024). Evaluation of circulating plasma miR-9, miR-29a, miR-192, and miR-375 as potential biomarkers for predicting prediabetes and type 2 diabetes in Nepali adult population. *Non-coding RNA research*, 9(4), 1324–1332. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.07.001>
24. Yin, L., Zhang, T., Wei, Y., Cai, W. J., Feng, G., Chang, X. Y., & Sun, K. (2017). Epigenetic regulation of microRNA-375 and its role as DNA epigenetic marker of type 2 diabetes mellitus in



Chinese Han population. *International journal of clinical and experimental pathology*, 10(12), 11986–11994.

25. Zampetaki, A., Kiechl, S., Drozdov, I., Willeit, P., Mayr, U., Prokopi, M., Mayr, A., Weger, S., Oberhollenzer, F., Bonora, E., Shah, A., Willeit, J., & Mayr, M. (2010). Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circulation research*, 107(6), 810–817. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.226357>

26. Bernal, C. (2018). Estudio de los microRNAs miR-126 y miR-375 como potenciales biomarcadores en la prevención y diagnóstico de diabetes tipo 2 en la población peruana (By Universidad Nacional Mayor de San Marcos). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

27. Liu, Y., Gao, G., Yang, C., Zhou, K., Shen, B., Liang, H., & Jiang, X. (2014). The role of circulating microRNA-126 (miR-126): a novel biomarker for screening prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 15(6), 10567–10577. <https://doi.org/10.3390/ijms150610567>

28. Ortega, F. J., Mercader, J. M., Moreno-Navarrete, J. M., Rovira, O., Guerra, E., Esteve, E., Xifra, G., Martínez, C., Ricart, W., Rieusset, J., Rome, S., Karczewska-Kupczewska, M., Strackowski, M., & Fernández-Real, J. M. (2014). Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. *Diabetes care*, 37(5), 1375–1383. <https://doi.org/10.2337/dc13-1847>

29. Zhang, T., Lv, C., Li, L., Chen, S., Liu, S., Wang, C., & Su, B. (2013). Plasma miR-126 is a potential biomarker for early prediction of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals. *BioMed research international*, 2013, 761617. <https://doi.org/10.1155/2013/761617>

30. Zhang, T., Li, L., Shang, Q., Lv, C., Wang, C., & Su, B. (2015). Circulating miR-126 is a potential biomarker to predict the onset of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals. *Biochemical and biophysical research communications*, 463(1-2), 60–63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.05.017>

31. Al-Kafaji, G., Al-Mahroos, G., Al-Muhtareh, H. A., Skrypnik, C., Sabry, M. A., & Ramadan, A. R. (2016). Decreased expression of circulating microRNA-126 in patients with type 2 diabetic nephropathy: A potential blood-based biomarker. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(2), 815–822. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3395>



32. Weale, C.J.; Matshazi, D.M.; Davids, S.F.G.; Raghubeer, S.; Erasmus, R.T.; Kengne, A.P.; Davison, G.M.; Matsha, T.E. MicroRNAs-1299, -126-3p and -30e-3p as Potential Diagnostic Biomarkers for Prediabetes. *Diagnostics* 2021, 11, 949. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11060949>
33. Wang, X., Sundquist, J., Zöller, B., Memon, A. A., Palmér, K., Sundquist, K., & Bennet, L. (2014). Determination of 14 circulating microRNAs in Swedes and Iraqis with and without diabetes mellitus type 2. *PloS one*, 9(1), e86792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086792>
34. Giannella, A., Radu, C. M., Franco, L., Campello, E., Simioni, P., Avogaro, A., de Kreutzenberg, S. V., & Ceolotto, G. (2017). Circulating levels and characterization of microparticles in patients with different degrees of glucose tolerance. *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0600-0>

