BRIEF REPORT

MiR-181b Expression Levels as Molecular Biomarker for Type 2 Diabetes

Seyed Mohsen Aghaei Zarch[1],
Mohamad Yahya Vahidi Mehrjardi[2],
Emad Babakhanzadeh[1],
Majid Nazari[1],
Mehrdad Talebi[1],
Fahime Zeniali[3],
Mohammadreza Dehghani[4]

[1] MSc Student in Human Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[2] PhD of Molecular Genetics, Diabetes Research Centre, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[3] PhD Student in Nutrition, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[4]Associate Professor, Department of Medical Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

(Received March 5, 2018 ; Accepted June 23, 2019)

Abstract

Background and purpose: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) as a progressive metabolic disorder is rising very fast around the world. Diagnosis of T2DM at early stages (prediabetic) is important in reducing the mortality associated with this disease. Several studies have shown that micro-RNAs play a major role in the pathogenesis of the T2DM. Because of the high stability of these regulatory RNA in body fluids and the availability of sensitive technology, such as Real-time PCR for detecting them, they can be used as epigenetic biomarker in the early diagnosis of T2DM. In this study, for the first time, miR - 181 expression levels were investigated in patients with T2DM in Yazd province, Iran.

Materials and methods: In this experimental study, Real-time PCR was used to quantify expression levels of miR-181b in 90 individuals including T2DM patients (n=30), prediabetic (n=30), and healthy individuals (n=30).

Results: There were significant differences in miR-181b expression levels between the groups studied.

Conclusion: Reduced miR-181b expression levels in T2DM and pre-diabetic subjects compared to healthy individuals suggests that miR-181b could be used as a new epigenetic diagnostic marker for early diagnosis of T2DM.

Keywords: type 2 diabetes, miR-181b, biomarker

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(176): 195-201 (Persian).

*** Corresponding Author: Mohammadreza Dehghani -** Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
(E-mail: dehghani.dr@gmail.com)

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره ۱۷۶ شهریور سال ۱۳۹۸ (۲۰۱-۱۹۵)

بیان miR-181b به عنوان یک بیومارکر مولکولی در دیابت نوع دو

سید محسن آقایی زارچ[۱]
محمد یحیی وحیدی مهرجردی[۲]
عماد باباخانزاده[۱]
مجید نظری[۱]
مهرداد طالبی اندواری[۱]
فهیمه زینلی[۳]
محمدرضا دهقانی[۴]

چکیده

سابقه و هدف: شیوع دیابت نوع دو به عنوان یک اختلال متابولیک پیشرونده در سراسر جهان به سرعت زیادی در حال افزایش است. تشخیص این بیماری در مراحل اولیه (پیش دیابتی) نقش مهمی را درکاهش مرگ و میرهای مرتبط با این بیماری دارد. مطالعات نشان داده‌اند که میکرو RNA ها نقش مهمی در پاتوژنز دیابت نوع دو بازی می‌کنند. به دلیل پایداری این مولکول‌های تنظیمی در مایعات بدن و در دسترس بودن تکنولوژی حساس برای اندازه‌گیری آن‌ها، می‌توان از آن‌ها به عنوان بیومارکرهای ژنتیکی در تشخیص زودرس دیابت نوع دو استفاده نمود. در این مطالعه برای اولین بار به بررسی بیان miR-۱۸۱b در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در جمعیت یزد پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه برای سنجش میزان بیان miR-۱۸۱b در ۳۰ فرد مبتلا به دیابت نوع دو، ۳۰ فرد پیش دیابتی و ۳۰ فرد سالم از روش Real-time PCR استفاده گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه تفاوت معنی‌داری در میزان بیان miR-۱۸۱b در بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده شد.

استنتاج: بیان کاهش یافته miR-۱۸۱b در افراد مبتلا به دیابت نوع دو و پیش دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم نشان‌دهنده این است که miR-۱۸۱b پتانسیل استفاده به عنوان بیومارکر در دیابت نوع دو را دارا است.

واژه های کلیدی: دیابت نوع دو، miR-۱۸۱b ، بیومارکر

مقدمه

دیابت نوع دو از بیماری‌های متابولیکی پیشرونده است که شیوع آن در سراسر دنیا در حال افزایش است و تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۲۵ نزدیک به ۳۷۵ میلیون نفر به این بیماری مبتلا گردند(۱). همچنین نزدیک به ۷۹ میلیون نفر دارای نشانه هایی از مقاومت انسولینی و پیش دیابتی هستند که در خطر ابتلا به دیابت نوع دو در آینده هستند(۲). دیابت نوع دو می‌تواند اثرات ویران کننده ای بر روی عروق خونی داشته باشد که منجر به عوارض میکرو واسکولار نظیر رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی و عوارض ماکرووواسکولار نظیر سکته و پر فشاری خون شود(۳). در صورتیکه این عوارض درمان نشوند می توانند زندگی فرد را تهدید و کیفیت زندگی

مولف مسئول: محمد رضا دهقانی – یزد: میدان عالم، دانشگاه علوم پزشکی یزد، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی E-mail: dehghani.dr@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
۲. دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقاتی – درمانی دیابت، یزد، ایران
۳ دانشجوی دکتری تخصصی علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
۴. استادیار، گروه آموزشی ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۱۲/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۷/۱۲/۲۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۸/۴/۲

را کاهش دهند. یکی از راه حل‌های این مشکل شناسایی افرادی است که در مرحله پیش دیابتی قرار دارند تا بتوان با تغییر الگوی زندگی آن‌ها یا مداخلات داروئی پیشرفت بیماری را به دیابت کاهش یا به تعویق انداخت. از این رو توسعه بیومارکرهای مولکولی برای تشخیص زودرس این بیماری ضروری است.

میکرو RNA ها مولکول‌های تنظیمی کوچکی با طول ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند و فاکتور مرکزی در تنظیم پسا رونویسی در حیوانات و گیاهان به حساب می‌آیند. میکرو RNA ها به ناحیه غیر ترجمه شونده 3' (3'-UTR) در مولکول‌های هدف یعنی mRNA ها متصل می‌شوند و با افزایش سرعت تجزیه یا مهار ترجمه آن‌ها، به صورت منفی بیان آن‌ها را تنظیم می‌نمایند(۴). میکرو RNA ها در بافت‌ها و مایعات بدن از قبیل سرم، خون، اوره و بزاق وجود دارند(۵). این مولکول‌ها در خون محیطی پایدار بوده و از فعالیت RNAse حفظ می‌شوند و می‌توانیم آن‌ها را با روش‌های نظیر Real-time PCR اندازه‌گیری کنیم(۶). علاوه بر این مطالعات متعددی نقش این مولکول‌ها را در فرآیندهای متابولیکی و سایر مکانیسم‌های درگیر در دیابت نوع دو نشان داده‌اند(۷-۹)، بنابراین این مولکول‌ها پتانسیل استفاده به عنوان بیومارکر در تشخیص زودرس دیابت نوع دو را دارند. مهم‌ترین مشخصه دیابت نوع دو مقاومت انسولینی است. این حالت قبل از آن‌که تغییرات گلیسمی نظیر افزایش قند ناشتا و HbA1c ایجاد شود، به وجود می‌آید و می‌تواند بیش از یک دهه قبل از بروز دیابت در فرد وجود داشته باشد(۱۰). در اندوتلیوم عروقی فعال شدن NF-κB (Nuclear Factor-κB)، منجر به بیان ژن‌های پیش التهابی، نظیر ژن‌های کدکننده سیتوکین‌ها و مولکول‌های اتصالی می‌گردد که همگی نقش مهمی در التهاب و پاسخ ایمنی بازی می‌کنند، در نتیجه اختلال سلول‌های اندوتلیالی می‌تواند با ایجاد محیط التهابی، نقش مهمی در توسعه مقاومت انسولینی و دیابت داشته باشد(۱۱). miR-۱۸۱b از اعضای خانواده miR-۱۸۱ است و miR-۱۸۱a/c/d از اعضای دیگر این خانواده هستند. نقش بیولوژیکی این خانواده در ابتدا به عنوان تسهیل‌کننده تمایز سلول‌های خونی شناخته شد(۱۲). میزان بیان miR-۱۸۱b و miR-۱۸۱a می‌تواند تحت تاثیر لوکمی/لنفوما و انواع تومورها قرار گیرد، که این مورد نشان دهنده ارتباط بین بدتنظیمی مسیر پیام‌رسانی NF-κB و کاهش بیان miR-۱۸۱b است(۱۳). همچنین miR-۱۸۱b یکی از میکرو RNA های مهار کننده مسیر پیام‌رسانی NF-κB در سلول‌های اندوتلیالی است. مشخص شده miR-۱۸۱b با هدف گیری مستقیم importin α3 (پروتئینی که برای انتقال هسته ای NF-κB ضروری است)، نقش مهمی در مهار NF-κB و مهار التهاب ایفا می‌کند(۱۴). بنابراین هدف مطالعه حاضر، بررسی بیان miR-۱۸۱b در افراد مبتلا به دیابت نوع دو، پیش دیابتی و افراد سالم برای ارائه راهکاری‌های جدید در تشخیص زودرس دیابت نوع دو و جلوگیری از بروز عوارض در جمعیت یزد به عنوان گروه پر خطر می باشد(۱۵).

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه‌های بیماران و افراد سالم: در این مطالعه تجربی، از ۳۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو، ۳۰ فرد پیش دیابتی و ۳۰ فرد سالم به عنوان کنترل، ۵ میلی‌لیتر خون محیطی همراه با ضد انعقاد EDTA تهیه شده از آزمایشگاه تشخیص طبی مرکز تحقیقاتی- درمانی دیابت یزد جمع‌آوری شد. انتخاب بیماران با تشخیص فوق تخصص غدد انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل، سن بالای ۳۵ سال، فقدان عوارض میکرو و ماکروواسکولار نظیر رتینوپاتی، نفروپاتی، قطع عضو و عدم ابتلا به بیمارهای عفونی و عروق کرونر بود. اطلاعات دموگرافیک بیماران تحت مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است. تشخیص بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بر اساس معیاری‌های WHO به این صورت انجام گرفت: دیابت نوع دو: (HbA1c> ٪۶/۵ (۴۸ mmol/mol)، (FBG> ۱۲۶ mg/dl (۷mmol/L، پیش دیابتی: میزان HbA1c بین (۳۹-۴۷ mmol/mol) ٪۶/۴ - ٪۵/۷، FBG بین (۶-۶/۹ mmol/mol) ۱۲۶-۱۰۰ mg/dl.

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیگ گروههای تحت مطالعه. داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده اند

parameter	Healthy (n = 30)	Pre-diabetes (n= 30)	T2DM (n = 30)	سطح معنی داری
Age (years)	۵۳/۵ ± ۷/۲	۵۶/۷ ± ۷	۵۵/۴ ± ۵/۳	P= ۰/۳۲
FBG (mg/dl)	۹۰/۱ ± ۶/۴	۱۰۸/۸ ± ۸/۵	۱۹۱/۱ ± ۵۹/۲۴	P< ۰/۰۰۱
HbA1c	۵/۱ ± ۰/۲۴	۶/۰۴ ± ۰/۲۸	۸/۶۲ ± ۱/۷۴	P< ۰/۰۰۱
Triglycerides (mg/dl)	۱۱۸/۱۱ ± ۳۰/۸۴	۱۳۶/۸۲ ± ۵۰/۳۴	۲۰۶/۱ ± ۸۷/۱۲	P< ۰/۰۰۱
cholesterol (mg/dl)	۱۴۷/۶۱ ± ۲۱/۲۱	۱۷۴/۷۵ ± ۴۴/۷۲	۱۸۹/۵ ± ۵۳/۸۵	P= ۰/۰۴
HDL	۴۳/۱۱ ± ۱۰/۶	۳۹/۹ ± ۹/۵	۳۵/۳۱ ± ۱۰/۹	P= ۰/۱۲

سنجش پارامتر های بیوشیمیائی: از کیت پارس آزمون و دستگاه آتوآنالایزر (آلفا_ کلاسیک، اصفهان، ایران) برای سنجش پروفایل‌های بیوشیمیائی (لیپیدی، قندی) استفاده شد (جدول شماره ۱).

استخراج RNA و سنتز cDNA: استخراج Total RNA که شامل میکرو RNA و RNA طویل می‌باشد با استفاده از کیت GeneAll (General Biosystems, Seoul, Korea) طبق دستورالعمل انجام گرفت، ارزیابی بازده و کیفیت RNA به طور مستقیم در دستگاه نانودراپ (Thermo Fisher Scientific) ارزیابی شد. سپس عمل سنتز cDNA با استفاده از کیت بن میر (بن یاخته، تهران، ایران) صورت گرفت.

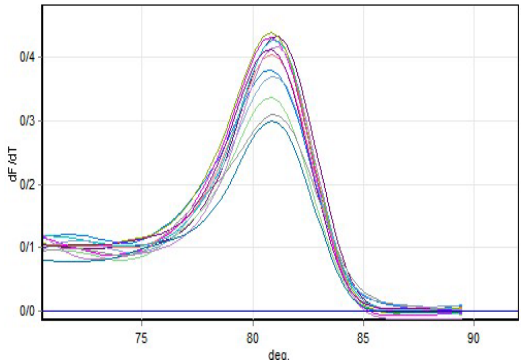
واکنش Real-Time PCR برای بررسی بیان میکرو RNA: این عمل با استفاده از BONmiR QPCR Kit (بن یاخته، تهران، ایران) انجام گرفت. پرایمرهای مورد نظر از شرکت بن یاخته تهیه شد (جدول شماره ۲). واکنش Real-Time PCR در دستگاه Rotor Gene 6000 (Corbett, Concorde, NSW, Australia) انجام شد. مقدار نسبی میکرو RNA بر اساس متد $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (livak) محاسبه گردید.

جدول شماره ۲: پرایمر های اولیگونوکلئوتیدی

ژن هدف	توالی پرایمر
miR-181b	Forward: 5'-CAACATTCATTGCTGTCG -3'
	Reverse*
SNORD 47	Forward: 5'-ATCACTGTAAAACCGTTCCA -3'
	Reverse*

*: پرایمر reverse از شرکت بن یاخته خریداری شد.

آنالیز منحنی ذوب: اختصاصیت واکنش PCR با ایجاد آنالیز منحنی ذوب و سپس ژل الکتروفورزیس تایید گردید (نمودار شماره ۱).



تصویر شماره ۱: منحنی ذوب miR-۱۸۱b

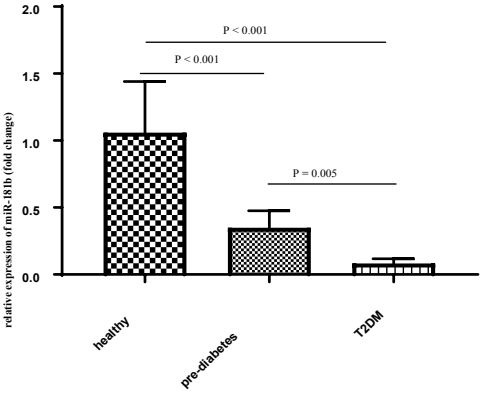
آنالیز آماری داده‌ها: تمامی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است. داده‌ها با نرم‌افزار Prism 7 تجزیه و تحلیل شدند. بررسی نرمالیته داده‌ها با استفاده از آزمون اسمیرنوف-کولمیگروف(K-S) انجام گرفت. تفاوت آماری مقادیر miR-۱۸۱b بین افراد مبتلا به دیابت، پیش دیابتی و گروه کنترل از طریق آزمون one-way ANOVA بررسی شد. از آزمون توکی (Tukey) برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده شد. مقدار P کم‌تر از ۰/۰۵از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها و بحث

در مطالعه حاضر برای اولین بار به بررسی بیان miR-۱۸۱b در افراد پیش دیابتی، دیابت نوع دو و افراد سالم در جمعیت یزد پرداخته شد. بیان miR-۱۸۱b در خون کامل افراد مبتلا به دیابت نوع دو، پیش- دیابتی و گروه کنترل با استفاده از روش qPCR سنجیده شد و با ژن کنترل داخلی SNORD نرمالیزه شد.

همچنان که در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است، بیان miR-۱۸۱b در افراد پیش دیابتی (fold change = ۰/۳۴ ± ۰/۱۲) نسبت به افراد سالم

(۰/۳۸ ± ۱/۰۵ =fold change) به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت (P<۰/۰۰۱)، همچنین بیان miR-۱۸۱b در گروه دیابت نوع دو (۰/۰۳ ± ۰/۰۸ = fold change) به میزان بیش‌تری کاهش یافت . علاوه بر این نتایج، کاهش معنی‌دار بین گروه پیش دیابتی و گروه دیابت نیز نشان دادند (P =۰/۰۰۵).



تصویر شماره ۲: میزا ن بیان **miR-۱۸۱b**در خون محیطی درگروه کنترل (n=۳۰)، پیش دیابتی (n=۳۰) ، دیابت نوع دو (n=۳۰).

یکی از دلایل انتخاب miR-۱۸۱b در این مطالعه، نقش ضد التهابی و درگیری آن در مقاومت انسولینی است که در مطالعات مختلفی به آن اشاره شده است. فسفریلاسیون Akt فرآیندهای بیولوژیکی متعددی نظیر مسیر پیام رسانی انسولین را تنظیم می‌نماید، به طوری‌که بد تنظیمی فسفریلاسیون Akt در دیابت دیده می‌شود(۱۶). فعالیت کامل Akt به فسفریلاسیون ریشه‌های Thr308 و Ser473 بستگی دارد که بوسیله فسفاتازی به نام PHLPP2 مهار می‌گردد(۱۷). در مطالعه‌ای که توسط Sun و همکاران(۱۸) انجام گرفت مشخص شد که miR-۱۸۱b با هدف‌گیری PHLPP2 اندوتلیالی موجب بهبود پیام رسانی انسولین و التهاب اندوتلیالی می‌گردد. در طرف دیگر Tomé-Carneiro (۱۹) نشان داد که میزان miR-۱۸۱b در افراد دیابتی که یک سال مصرف روزانه رزوراتول (یک داروی ضد التهابی) را داشتند به میزان قابل ملاحظه ای افزایش می‌یابد. علاوه بر این نقش miR-۱۸۱b در کاردیومیوپاتی دیابتی نیز مشخص شده است. Jiang و همکاران با مطالعه فیبروبلاست‌های قلبی تیمار شده با آنژیوتنسین II نشان دادند که بیان miR-۱۸۱b کاهش می‌یابد، که این مورد نشان‌دهنده نقش احتمالی miR-۱۸۱b در فیبروزه شدن قلب می‌باشد(۲۰).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ توسط Copier و همکاران(۲۱) بر روی مدل حیوانی کاردیومیوپاتی دیابتی صورت گرفت مشخص شد که بیان miR-۱۸۱b در موش‌های مبتلا نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد و پتانسیل استفاده به عنوان یک بیومارکر تشخیصی در کاردیومیوپاتی دیابتی را دارا است.

در مطالعه حاضر کاهش بیان miR-۱۸۱b در دیابت نوع دو، نسبت به گروه پیش دیابتی و افراد سالم و نیز کاهش آن در افراد پیش دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم، می‌تواند نشان دهنده نقش احتمالی این میکرو RNA در پیشرفت بیماری باشد و پتانسیل استفاده به عنوان بیومارکر تشخیصی در دیابت نوع دو را دارا می‌باشد. با این حال بدلیل عدم آنالیز رونوشت ژن‌های هدف و پائین بودن تعداد نمونه‌ها، یافته‌های این آزمایش باید با احتیاط تفسیر گردد. در نتیجه مطالعات بیش تری برای رسیدن به نقش دقیق این میکرو RNA در پاتوژنز دیابت نوع دو نیاز است.

سپاسگزاری

این مطالعه بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد با کد اخلاق IR.SSU.MEDICINE.REC.1396.237 می‌باشد که با همکاری دانشگاه علوم پزشکی یزد انجام شده است، بدین‌وسیله ازمسئولین مربوطه قدردانی می‌شود. همچنین از پرسنل مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت یزد و دانشکده پزشکی یزد قدردانی می‌شود.

References

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract 2014; 103(2): 137-149.
2. Natarajan R, Putta S, Kato M. MicroRNAs and diabetic complications. Journal of Cardiovascular Translational Research 2012; 5(4): 413-422.
3. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Colagiuri S, Hamet P, et al. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2016; 39(10): 1796-1803.
4. Hammond SM. An overview of microRNAs. Adv Drug Deliv Rev 2015; 87: 3-14.
5. Weber JA , Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ ,et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. Clin Chem 2010; 56(11): 1733-1741.
6. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(30): 10513-10518.
7. Heneghan H, Miller N, McAnena OJ, O'Brien T, Kerin MJ. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(5): E846-E850.
8. 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. Circ Res 2010; 107(6): 810-817.
9. Karolina DS, Armugam 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.
10. Ohn JH, Kwak SH, Cho YM, Lim S, Jang HC, Park KS, et al. 10-Year trajectory of β-cell function and insulin sensitivity in the development of type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(1): 27-34.
11. Kempe S , Kestler H, Lasar A, Wirth T. NF-κB controls the global pro-inflammatory response in endothelial cells: evidence for the regulation of a pro-atherogenic program. Nucleic Acids Res. 2005; 33(16): 5308-5319.
12. Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. Science 2004; 303(5654): 83-86.
13. Zhu FX, Wu HL, Chen JX, Han B, Guo YF. Dysregulation of microRNA181b and TIMP3 is functionally involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy. J Cell Physiol 2019; 234(10): 18963-18969.
14. Sun X, Icli B, Wara AK, Belkin N, He S, Kobzik L, et al. MicroRNA-181b regulates NF-κB–mediated vascular inflammation. J Clin Invest 2012; 122(6): 1973-1990.
15. Lotfi MH, Saadati H, Afzali M. Prevalence of diabetes in people aged≥30 years: the results of screen-ing program of Yazd Province, Iran, in 2012. J Res Health Sci 2013; 14(1): 88-92.
16. Vasudevan KM, Garraway LA. AKT signaling in physiology and disease. Curr Top Microbiol Immunol 2010; 347: 105-133.

17. Gao T, Furnari F, Newton AC. PHLPP: a phosphatase that directly dephosphorylates Akt, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth. Mole Cell 2005; 18(1): 13-24.
18. Sun X, Lin J, Zhang Y, Kang S, Belkin N, Wara AK, et al. MicroRNA-181b improves glucose homeostasis and insulin sensitivity by regulating endothelial function in white adipose tissue. Circ Res 2016; 118(5): 810-821.
19. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, Dávalos A, Gil-Zamorano J, Gonzálvez M, et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. Pharmacol Res 2013; 72: 69-82.
20. Jiang X, Ning Q, Wang J. Angiotensin II induced differentially expressed microRNAs in adult rat cardiac fibroblasts. J Physiol Sci 2013; 63(1): 31-38.
21. Copier CU, León L, Fernández M, Contador D, Calligaris SD. Circulating miR-19b and miR-181b are potential biomarkers for diabetic cardiomyopathy. Scientific Reports 2017; 7(1): 13514.