

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК TP53TG1, LINC00342, MALAT1, H19 И MEG3 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

© 2024 г. О. В. Кочетова^{a, *}, Д. Ш. Авзалетдинова^b, Г. Ф. Корытина^a

^aУфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, 450035 Россия

^bБашкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450000 Россия

*e-mail: olga_mk78@mail.ru

Поступила в редакцию 12.05.2023 г.

После доработки 17.10.2023 г.

Принята к публикации 20.10.2023 г.

Рост заболеваемости сахарным диабетом привел к увеличению числа пациентов с хроническими осложнениями, которые рассматривают как основные причины инвалидизации при этом заболевании. Длинные некодирующие РНК (днРНК) играют важную роль в регуляции экспрессии генов и участвуют в формировании различных патологических процессов. Нами проведен анализ экспрессии генов днРНК TP53TG1, LINC00342, MALAT1, H19, MEG3 у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) с разным клинико-метаболическим статусом, а также с риском развития такого осложнения, как диабетическая ретинопатия. В исследовании принял участие 121 человек: 51 пациент с СД2 и 70 условно здоровых индивидов. Выявлено снижение уровня днРНК TP53TG1 и LINC00342 у пациентов с СД2 и повышение уровня MALAT1 и MEG3 на уровне тенденции. Уровень днРНК H19 у пациентов с ретинопатией был выше, чем у пациентов без этого осложнения. Обнаружено снижение уровней днРНК TP53TG1 и LINC00342 и повышение уровня MALAT1 у пациентов с ретинопатией по сравнению с контролем. Выявлена положительная корреляция между уровнями днРНК H19 и триглицеридов, в то время как уровни днРНК LINC00342 и TP53TG1 положительно коррелировали с показателями гликемического контроля (количество HbA1c и уровень глюкозы натощак). Уровень днРНК MALAT1 отрицательно коррелирует с уровнем липопротеинов высокой плотности и положительно – с уровнем липопротеинов низкой плотности. Снижение уровня экспрессии TP53TG1 и LINC00342 и повышение уровня MALAT1 при СД2, а также ассоциация с показателями гликемического контроля указывают на участие этих днРНК в развитии СД2 и диабетической ретинопатии. Данные днРНК можно, по-видимому, рассматривать в качестве потенциальных ранних диагностических маркеров СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, днРНК, MALAT1, MEG3, H19, LINC00342

DOI: 10.31857/S0026898424020075, **EDN:** NJLNDC

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет типа 2 (СД2) – многофакторное заболевание, обусловленное комбинированным взаимодействием генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов [1].

Недавние исследования выявили изменение экспрессии длинных некодирующих РНК (днРНК), к которым относятся некодирующие РНК, состоящие более чем из 200 нуклеотидов, при многих патологических состояниях человека [2, 3]. Известно, что днРНК могут влиять на транскрипцию, взаимодействуя с белками, ремоделирующими хроматин, а также модулируя связывание факторов транскрипции с сайтами-мишенями [4]. Некоторые днРНК могут

влиять на альтернативный сплайсинг белоккодирующих генов или регулировать стабильность белка в ядре [5]. ДнРНК способны регулировать экспрессию генов на посттрансляционном уровне: взаимодействуя с комплементарными участками микроРНК и мРНК генов-мишеней, они контролируют устойчивость мРНК или влияют на белок-белковые взаимодействия [6].

Исследования последних лет подтверждают существование связи между нарушением регуляции днРНК и формированием опухолевых, сердечно-сосудистых, воспалительных и метаболических заболеваний [7, 8]. Однако роль днРНК в развитии патологических состояний человека и молекулярные механизмы их дей-

ствия остаются недостаточно изученными. В нашей работе оценена предиктивная значимость дифференциальной экспрессии ряда днРНК в формировании СД2 и диабетической ретинопатии. С этой целью определена экспрессия генов следующих днРНК: TP53TG1 (TP53 Target 1), LINC00342 (long intergenic non-protein coding RNA 342), MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1), H19 (H19 imprinted maternally expressed transcript) и MEG3 (maternally expressed 3).

днРНК TP53TG1 влияет на альтернативный сплайсинг мРНК, пролиферацию клеток и апоптоз, а также является частью сигнального пути TP53. Повышенная экспрессия гена TP53TG1 при онкологических заболеваниях приводит к ингибированию клеточной пролиферации и усиливает апоптоз. Установлено, что экспрессия гена TP53TG1 зависит от уровня глюкозы — при сниженном содержании глюкозы экспрессия этого гена значительно возрастает. Согласно данным базы KEGG, днРНК TP53TG1 принимает участие в ингибировании гена инсулиноподобного фактора роста (*IGF*, Insulin-like growth factor), ключевого для метаболизма глюкозы [9]. Продукт гена TP53TG1 участвует в метилировании т6А, что важно для формирования метаболических расстройств [10].

Продукт гена LINC00342 участвует в процессах гликолиза, при этом как чрезмерная экспрессия, так и отсутствие LINC00342 приводят к перепрограммированию метаболизма глюкозы в макрофагах и развитию инсулинорезистентности (ИР) [11, 12]. днРНК LINC00342 регулирует экспрессию гена деметилазы FTO, ключевого фермента, участвующего в деметилировании т6А в РНК и модификации эукариотических мРНК. Как известно, этот процесс играет важную роль в регуляции дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, что способствует липогенезу и отложению жировой ткани и обуславливает развитие таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром [13, 14].

днРНК MALAT1 активно изучается при СД2. Повышение уровня днРНК MALAT1 в сыворотке больных СД2 [3] способствует прогрессированию таких осложнений СД2, как нейропатия, ретинопатия, нефропатия и сердечно-сосудистые заболевания [15, 16]. днРНК MALAT1 участвует в регуляции сигнальных путей PI3K/Akt, MAPK/ERK и Wnt/ β [15]. Нокдаун гена MALAT1 ослабляет апоптоз эндотелиальных клеток, индуцированный высоким содержанием глюкозы [17]. Ген MALAT1 играет важную роль в регуляции чувствительности к инсулину, а ингибирование экспрессии гена днРНК MALAT1 рассматривается как потенциальная терапевтическая

мишень при СД2. Однако данные, полученные в разных работах, противоречивы. Например, показано как увеличение, так и снижение экспрессии гена MALAT1 у пациентов с СД2 с осложнениями [3, 18].

Импринтированный ген H19 экспрессируется только с материнской хромосомы, он играет важную роль в эмбриогенезе и связан с развитием генетических расстройств. Изучение экспрессии днРНК H19 показало, что уровень экспрессии гена H19 тесно связан с развитием СД2 и его осложнений [19]. Установлено снижение уровня экспрессии гена H19 в мышцах при СД2, а также его влияние на гены-мишени днРНК H19, такие как ген рецептора инсулина и липопротеинлипазы. Снижение уровня экспрессии гена H19 приводит к развитию ИР [20].

MEG3 — это ген, импринтированный по материнской линии. Выявлено, что ген MEG3 ассоциирован с развитием ИР печени, у пациентов с СД2 повышен уровень экспрессии этого гена [21]. Zhu X. и соавт. [22] показали, что нокдаун гена MEG3 усиливает экспрессию гена микроРНК 214 и ингибирует экспрессию ее гена-мишени ATF4 (активирующий фактор транскрипции 4), что, в свою очередь, подавляет экспрессию гена FOXO1 и ряда других генов, кодирующих ферменты глюконеогенеза. Уровень ИР снижается при подавлении глюконеогенеза [22].

Таким образом, исследования последних лет показывают, что днРНК, участвующие в регуляции гомеостаза глюкозы, способствуют прогрессированию СД2 [23]. Однако на сегодняшний день не найдены биомаркеры, связанные с ранним выявлением или прогрессированием СД2. В этой связи назрела необходимость изучения биомаркеров для диагностики и выявления заболевания на ранней стадии. Цель настоящего исследования состояла в изучении экспрессии генов днРНК TP53TG1, LINC00342, MALAT1, H19, MEG3 у пациентов с СД2, ассоциации уровней этих днРНК с количественными метаболическими параметрами, характеризующими СД2, а также с риском развития диабетической ретинопатии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Нами проведено обследование 121 человека — 51 пациента с СД2 и 70 условно здоровых индивидов (контрольная группа). Средняя продолжительность СД2 составила 10.0 ± 7.11 лет. Описание групп представлено в табл. 1. Использовали следующие критерии включения в группу СД2: верифицированный диагноз СД2, установленный согласно критериям ВОЗ (1999–2013 гг.) и алгоритмам диагностики, принятым в Российской Федерации от 2022 г. [24], отсут-

ствие родства между пациентами. Критерии включения в контрольную группу: отсутствие клинических и лабораторных признаков нарушений углеводного обмена, отсутствие хронических эндокринологических заболеваний

в анамнезе. Критериями исключения из группы контроля были: возраст < 35 лет, гипергликемия, тяжелые хронические заболевания. Пациенты находились на стационарном лечении в Городской клинической больнице №21 г. Уфы.

Таблица 1. Характеристика групп, включенных в исследование

Параметр	Контроль <i>n</i> = 70	СД2 <i>n</i> = 51	<i>p</i>
Возраст, лет, среднее ± Std.Dev	51.60 ± 10.31	59.88 ± 10.11	0.036
Мужчины, <i>n</i> (%)	26 (37.15)	17 (33.34)	0.213
Женщины, <i>n</i> (%)	44 (62.85)	34 (66.66)	
Индекс массы тела (ИМТ, кг/м ²), среднее ± SD	25.44 ± 2.97	31.92 ± 5.82	<0.0001
Лечение:			
Метформин	-	38 (74.51)	—
Другие препараты		13 (24.49)	
Ожирение, <i>n</i> (%)	-	37 (72.54)	—
Длительность СД2, медиана [Q1;Q3]	—	10.00 [3; 15]	—
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	—	41 (80.40)	—
Сердечно сосудистые заболевания, <i>n</i> (%)	—	4 (7.84)	—
Диабетическая нефропатия, <i>n</i> (%)	-	48 (94.11)	—
Диабетическая нейропатия, <i>n</i> (%)	-	47(92.15)	—
Диабетическая ретинопатия, <i>n</i> (%)	-	22 (43.13)	—
HbA _{1c} (%), медиана [Q1;Q3]	4.89 [3.8; 5.90]	9.30 [7.30; 14.10]	<0.0001
Глюкоза натощак (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	4.82 [3.20; 5.90]	9.60 [6.95; 12.55]	<0.0001
Общий холестерин (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	4.79 [3.30; 6.50]	4.94 [4.34; 5.57]	0.0007
ЛПНП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	2.71 [0.78; 3.99]	2.98 [1.81; 3.85]	<0.006
ЛПВП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	1.11 [0.87; 1.43]	1.13 [0.71; 1.17]	0.080
Триглицериды (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	1.33 [1.10; 2.07]	2.34 [1.75; 3.49]	0.029

В анализе использовали образцы цельной крови. Мононуклеарные клетки (моноциты и лимфоциты) выделяли из цельной крови в градиенте плотности фикола. Суммарную РНК выделяли из мононуклеарных клеток (лимфоцитов и моноцитов) периферической крови с использованием реактива TRIzol reagent и протокола фирмы “Invitrogen” США или аналога ExtractR-NA (“Евроген”, Россия). Для анализа экспрессии были выбраны гены следующих днРНК – TP53TG1 (ID:11257), LINC00342 (ID:150759), H19 (ID:283120), MALAT1 (ID:378938), MEG3 (ID:55384). Качество и количество РНК-матрицы (в нг/мкл) оценивали спектрофотометрически (NanoDrop 1000, “ThermoScientific”, США) по поглощению при длине волны 260 нм. Качество РНК определяли по соотношению A_{260}/A_{280} . Целостность РНК оценивали с помощью электрофореза в агарозном геле. Синтез кДНК проводили с использованием набора MMLV RT kit (“Евроген”) и гексамерных рандомных праймеров. Экспрессию генов днРНК анализировали на приборе StepOnePlus (“Applied Biosystems”, США). ПЦР проводили в 96-луночных планшетах. Реакционные смеси объемом 25 мкл содержали специфические праймеры (представлены в табл. 2), флуоресцентный зонд фирмы “ДНК-Синтез” (Россия) и реагенты

для ПЦР qPCRmix-HS HighROX (“Евроген”). Дизайн и синтез праймеров осуществлен ООО “ДНК-Синтез” (Россия). В качестве эндогенного контроля использован ген домашнего хозяйства (B2M). В качестве референсного образца использовали образцы контрольной группы, ПЦР для каждого образца повторяли трижды. В каждую реакцию включали отрицательный контроль, не содержащий кДНК. Для удаления геномной ДНК РНК обрабатывали ДНКазой I (“Thermo Fisher Scientific”) согласно инструкции производителя.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ SPSS Statistics 22 (США), GraphPad Prism version 8.0.1 (GraphPad Software Inc, США). Относительный уровень экспрессии оценивали с помощью метода $\Delta\Delta Ct$ [25]. Рассчитывали значение $E^{-\Delta\Delta Ct}$, ($E = 2.0$). Результаты нормировали по уровню экспрессии гена домашнего хозяйства и соответствующих генов согласно следующей схеме $\Delta Ct = Ct$ (целевой ген) – Ct (ген домашнего хозяйства). По оси ординат отложен уровень относительной экспрессии ($E^{-\Delta Ct}$). Различия в уровне относительной экспрессии между группой больных и в контроле рассчитывали с помощью пара-

Таблица 2. Нуклеотидные последовательности использованных праймеров

днРНК	Праймер
TP53TG1	F:5'-GGCTCTTTCCTTTAATCTTCGG-3' R:5'-GAATTGTTACCAGGGTTACTCAGAC-3' FAM-TGCCCAACTCAGGTTTAACCACCA-BHQ1
H19	F:5'-GAATCGGCTCTGGAAGGTGA-3' R:5'-GCTGCTGTCCGATGGTG-3' FAM-CCAGACCTCATCAGCCCAACATC-BHQ1
LINC00342	F:5'-TTTCATCTGAAGCAGCAGAGTG-3' R:5'-CAGTTGTGGTGATCTTTGTTCTCG-3' FAM-CAGAGTCAGGTCACCAACCAGTGTGGA-BHQ1
MALAT1	F:5'-GAACACAAGAAGTGCTTTAAGAGGC-3' R:5'-GCGAGGCGTATTTATAGACGG-3' FAM-AGGTGATCGAATCCGGTGATGC-BHQ1
MEG3	F:5'-GCCCATCTACACCTCACGAG-3' R:5'-CCTCTTCATCCTTTGCCATCC-3' FAM-CCCACCAACATACAAAGCAGCCACT-BHQ1

метрического *t*-критерия Стьюдента (T-test), для использования параметрических статистических тестов окончательные результаты экспрессии генов преобразовали в логарифмические значения. Взаимосвязь между экспрессией днРНК и клиническими параметрами оценивали с помощью корреляционного теста Пирсона. Величины $p \leq 0.05$ считали статистически значимыми. Для учета множественных сравнений использовали поправку p_{FDR} (<https://www.sdm-project.com/utilities/?show=FDR>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами не выявлено значимых различий в уровнях экспрессии генов днРНК TP53TG1, LINC00342, MALAT1, H19 и MEG3 в группах женщин и мужчин ($p = 0.81$, $p = 0.18$, $p = 0.75$, $p = 0.25$, $p = 0.27$). Сравнение общей группы пациентов с контрольной группой показало, что уровень днРНК TP53TG1 у пациентов был снижен в 1.7 раза ($p = 0.016$, $p_{FDR} = 0.033$), уровень днРНК LINC00342 – в 2 раза ($p = 0.021$, $p_{FDR} = 0.033$). Уровень днРНК H19 был одинаковым в обеих группах – у пациентов и здоровых индивидов ($p = 0.20$), а уровень днРНК MALAT1 в группе пациентов был повышен в 3.5 раза ($p = 0.0001$, $p_{FDR} = 0.0005$). Уровень днРНК MEG3 в группе пациентов был повышен, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p = 0.05$, $p_{FDR} = 0.062$) (рис. 1).

Оценивали также связь между уровнем днРНК и диабетической ретинопатией, поскольку другие осложнения, такие как артериальная гипертензия, диабетическая нефропатия и нейропатия присутствовали почти у всех пациентов (сравнивали группы пациентов с осложнением и без, а также пациентов с осложнениями и контрольную группу). При сравнении паци-

ентов с ретинопатией и без ретинопатии статистически значимые различия были выявлены только для днРНК H19, уровень которой у пациентов с ретинопатией был в 2.9 раза выше ($p = 0.04$, $p_{FDR} = 0.05$). У пациентов с диабетической ретинопатией уровень днРНК TP53TG1 был в 1.4 раза ниже, чем у лиц контрольной группы ($p = 0.04$, $p_{FDR} = 0.05$), уровень днРНК LINC00342 был снижен в 2 раза ($p = 0.04$, $p_{FDR} = 0.05$), а уровень днРНК MALAT1 повышен в 5 раз ($p = 0.0001$, $p_{FDR} = 0.0005$). В группе больных без диабетической ретинопатии уровень экспрессии гена MEG3 был в 2 раза выше, чем в группе пациентов с диабетической ретинопатией ($p = 0.05$, $p_{FDR} = 0.05$). Однако эти различия были на уровне тенденции.

Далее мы сравнили уровни экспрессии генов днРНК у пациентов, принимающих метформин или получающих другие препараты, и не выявили статистически значимых различий (рис. 1). Для генов днРНК TP53TG1, LINC00342, MALAT1, H19 и MEG3 уровни значимости (p) составили: 0.36, 0.98, 0.22, 0.23, 0.75 соответственно.

Анализ ассоциации днРНК между собой и с количественными метаболическими параметрами выявил положительную ассоциацию между уровнями H19 и триглицеридов ($r = 0.865$, $p = 0.0001$), уровнем LINC00342 с уровнем глюкозы натощак ($r = 0.439$, $p = 0.002$). Уровни днРНК TP53TG1 и LINC00342 были положительно ассоциированы с уровнем HbA1c ($r = 0.334$, $p = 0.02$ и $r = 0.332$, $p = 0.021$ соответственно). Уровень днРНК MALAT1 отрицательно ассоциирован с уровнем ЛПВП ($r = -0.672$, $p = 0.012$) и положительно с уровнем ЛПНП ($r = 0.336$, $p = 0.017$), в то время как уровень днРНК LINC00342 положительно ассоциирован с уровнем днРНК TP53TG1 ($r = 0.497$, $p = 0.0001$) (табл. 3).

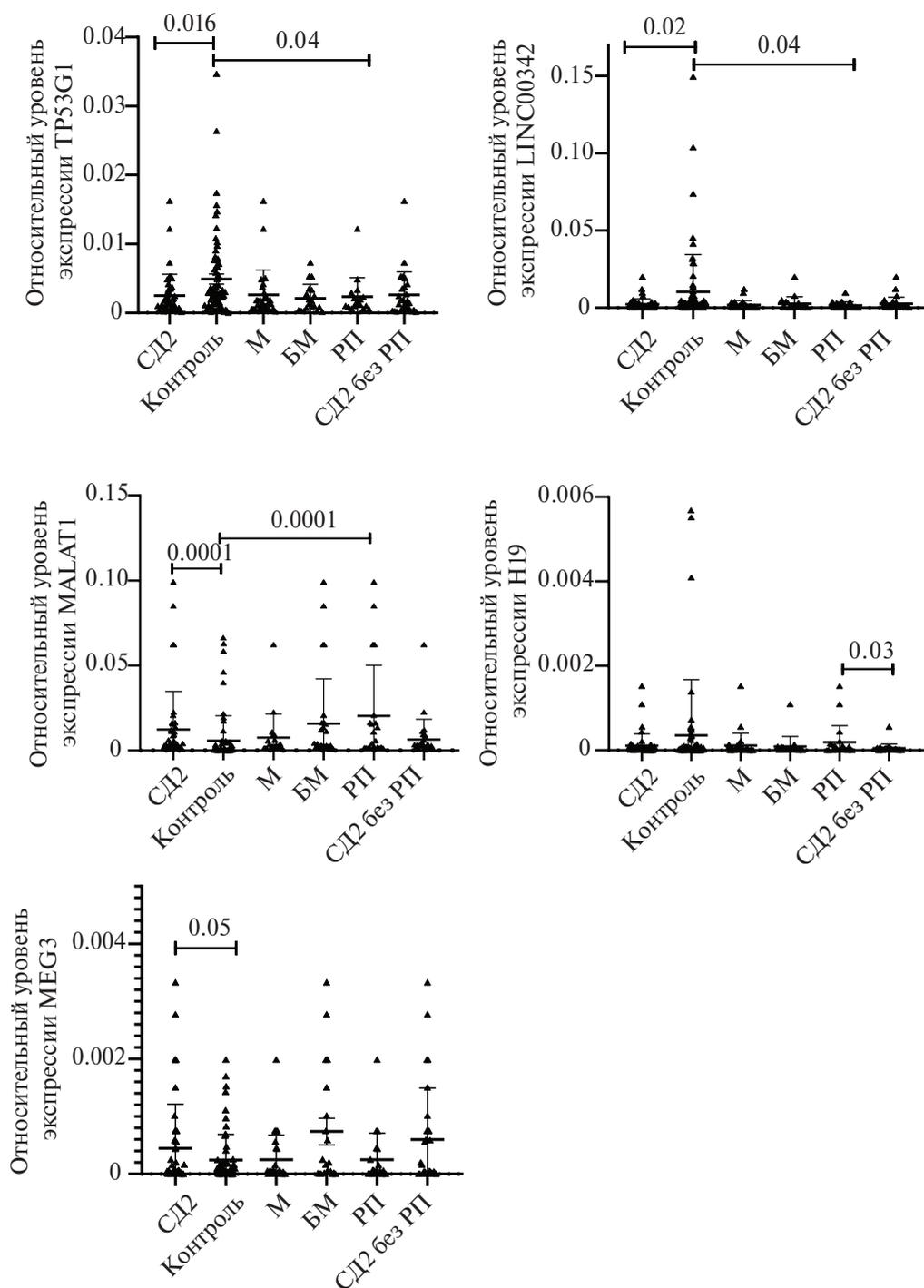


Рис. 1. Сравнение уровней экспрессии генов *TP53TG1*, *LINC00342*, *H19*, *MALAT1* и *MEG3* у пациентов с СД2, в контрольной группе, у пациентов с диабетической ретинопатией и в контроле, а также в зависимости от проводимого лечения. Величины относительной экспрессии ($2^{-\Delta C_t}$) представлены в виде значений среднего \pm SEM. М – пациенты, принимающие метформин, БМ – пациенты, принимающие другие препараты, РП – пациенты с диабетической ретинопатией.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции уровней днРНК и метаболических параметров

Параметр	TP53TG1	LINC00342	MALAT1	H19	MEG3
Общий холестерин, ммоль/л	0.096	0.193	0.219	-0.049	0.151
Триглицериды, ммоль/л	-0.003	0.274	0.143	0.865**	0.348
ЛПВП, ммоль/л	-0.219	-0.332	-0.672*	0.125	-0.153
ЛПНП, ммоль/л	0.170	-0.002	0.336*	-0.314	-0.104
Глюкоза натощак, ммоль/л	0.232	0.439**	0.088	-0.040	0.045
HbA1c, %	0.335*	0.332*	0.092	-0.080	0.048
TP53TG1	1	0.497**	0.085	0.078	0.042
LINC00342	0.497**	1	0.063	0.158	0.001
MALAT1	0.085	0.063	1	-0.045	0.141
H19	0.078	0.158	-0.045	1	0.045
MEG3	0.042	0.001	0.141	0.045	1

*Уровень значимости менее -0.05.

**Уровень значимости менее -0.01.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами обнаружено снижение уровня экспрессии генов *TP53TG1* и *LINC00342*, кодирующих днРНК, у пациентов СД2, в то время как уровень экспрессии генов *MALAT1* и *MEG3* у пациентов был выше, чем в контрольной группе. Среди пациентов с диабетической ретинопатией также выявлено снижение уровней экспрессии генов *TP53TG1* и *LINC00342* по сравнению с контролем, повышение экспрессии гена *MALAT1*, а также обнаружена тенденция к увеличению экспрессии гена *MEG3* у пациентов без ретинопатии по сравнению с пациентами с ретинопатией.

Изучение уровня экспрессии генов *LINC00342* и *TP53TG1* у пациентов с СД2 проведено впервые, тогда как повышение уровней экспрессии генов *MALAT1* и *MEG3* в крови пациентов с СД2 подтверждено и другими авторами [3, 26]. Вместе с тем, описанное несоответствие между результатами анализа экспрессии днРНК, например H19 и *MALAT1*, у пациентов с СД2 [27], по-видимому, можно объяснить различиями в изучаемых тканях, наличием или отсутствием осложнений у испытуемых, а также проводимым лечением, «стажем» СД2 и уровнем гликемии. Также описана обратная взаимосвязь между уровнями экспрессии днРНК, полученной из клеток крови и других тканей [28]. Отмечено, что днРНК, выделяемая из периферической крови, отражает метаболический статус испытуемых, поэтому кровь является валидным источником для проведения ранней диагностики СД2 и его осложнений [29].

Гены в сети коэкспрессии с геном *LINC00342* относятся к путям, связанным с апоптозом

и воспалительной реакцией. Ранее методом анализа обогащения по функциональной принадлежности показано влияние днРНК *LINC00342* на экспрессию генов *PTEN* и *TP53* [30]. Выключение гена *LINC00342* приводило к усилению экспрессии генов *PTEN* и *TP53* в клетках немелкоклеточного рака легкого [31], тогда как повышение уровня экспрессии гена *LINC00342* в крови ассоциировано с расчетной скоростью клубочковой фильтрации при хронической почечной недостаточности [30]. Показано, что повышение экспрессии гена *LINC00342* при злокачественных новообразованиях приводит к угнетению апоптоза в опухолевых клетках [31]. Установлено, что уровень экспрессии гена *LINC00342* выше у пациентов с диабетической нефропатией [13]. Снижение уровня экспрессии гена *LINC00342* считается одним из ключевых маркеров риска острого инфаркта миокарда [32]. днРНК *LINC00342* регулирует экспрессию генов *FTO* и *METTL3*, ключевых участников процессов метилирования. Аномальные изменения метилирования m6A, деметилаз и метилтрансфераз влияют на работу β-клеток, обуславливают развитие гипергликемии и прогрессирование СД2 [33]. Нами установлена положительная корреляция между уровнями днРНК *LINC00342* глюкозы и HbA1c, что позволяет предположить существование связи между уровнем экспрессии гена *LINC00342* и тяжестью заболевания. Несовпадение между уровнями экспрессии может отражать различия в степени экспрессии днРНК в разных тканях, а также свидетельствовать о воздействии внешних факторов, например, проводимого лечения или особенностей питания.

Продукт гена *TP53TG1* участвует в регуляции метаболизма глюкозы, взаимодействуя с про-

дуктами генов *FOXK1*, *GSK*. Снижение уровня экспрессии гена *TP53TG1* отмечено при раке желудка [34]. Показано, что экспрессия гена *TP53TG1* регулируется глюкозой: повышается при низком уровне глюкозы и снижается при ее высоком уровне [35]. Более того, предполагается, что уровень глюкозы обуславливает экспрессию гена *TP53TG1* и свойства этого гена как защитные, так и канцерогенные [35]. Возможно, разнообразные эффекты aberrантной экспрессии *TP53TG1* на патогенез СД2 обусловлены действием различных механизмов, в том числе влиянием на такие сигнальные пути, как пути WNT/ β -катенина и PI3K/AKT.

Участие днРНК *H19* в регуляции метаболических заболеваний было показано еще в 2014 году [36]. Установлено, что ингибирование экспрессии гена *H19* малой interfering РНК в гепатоцитах мыши приводило к повышению уровня глюкозы в крови. В клетках HepG2 ингибирование гена *H19* нарушало передачу сигналов инсулина, опосредованную повышенной ядерной локализацией регулятора транскрипции FOXO1 [37]. Установлено, что снижение уровня днРНК *H19* позволяет фактору Р53 (продукт гена *TP53*) связываться с промотором гена *FOXO1*, что приводит к усилению продукции гликогена в печени. Повышение уровня днРНК *H19* у пациентов, напротив, приводит к усилению глюконеогенеза [38]. Нами выявлена положительная корреляция *H19* и уровня триглицеридов, что совпадает с данными Liu J. и соавт. [39]. Показано, что повышенную экспрессию гена *H19* можно рассматривать как характерное молекулярное изменение при жировой болезни печени, а днРНК *H19* способствует стеатозу гепатоцитов, секреции триглицеридов [39].

Обнаружено значимое повышение уровня экспрессии гена *MALAT1* у пациентов с СД2, причем как с ретинопатией, так и без этого осложнения. Повышение уровня днРНК *MALAT1* в сетчатке глаза пациентов с диабетической ретинопатией было установлено ранее. Оказалось, что ген *MALAT1* активируется в сетчатке в условиях высокого уровня глюкозы, в то время как нокдаун гена *MALAT1* ослабляет проявления ретинопатии у крыс [40]. Выявлено как снижение уровня днРНК *MALAT1* в крови пациентов с СД2 и метаболическим синдромом, так и его повышение [3]. Сверхэкспрессия гена *MALAT1* служит важным маркером дисфункции и пролиферации эндотелиальных клеток и микросудистых осложнений СД2 [3]. Считается, что повышенный уровень *MALAT1* способствует увеличению уровня цитокинов и воспалению, что делает *MALAT1* одной из ключевых молекул, регулирующих воспаление при СД2 [41]. Существование обратной корреляции между уровнями днРНК *MALAT1* и липопротеинов

низкой плотности подтверждается данными, свидетельствующими о том, что выключение гена *MALAT1* усиливает индукцию липопротеинов низкой плотности [42].

Обнаружена тенденция к увеличению уровня днРНК *MEG3* среди пациентов с СД2 по сравнению с контролем и у пациентов без ретинопатии по сравнению с пациентами, имеющими это осложнение, однако различия не достигали уровня статистической значимости. Ранее сообщалось, что уровень *MEG3* повышен в сыворотке крови, в мононуклеарах крови, а также в ткани почки пациентов с СД2 [43]. Установлено также, что повышенная экспрессия гена *MEG3* у пациентов способствует развитию ИР, тогда как снижение уровня днРНК *MEG3* вызывает диабетическую дисфункцию микрососудов в сетчатке и приводит к диабетической ретинопатии [44].

Как показано ранее, метформин (один из основных препаратов при лечении СД2) может влиять на дифференциальную экспрессию генов днРНК, как это показано для генов днРНК *H19* и *MALAT1* [38, 45]. В нашем исследовании наблюдалась лишь тенденция к снижению уровня днРНК *MALAT1* и *H19* у пациентов, принимающих метформин. Эта тенденция соответствует данным [31], а отсутствие статистически значимых различий может быть результатом использования разных доз препарата.

днРНК *LINC00342*, *TP53TG1*, *MALAT1*, *H19* и *MEG3* являются мультифункциональными, они воздействуют на патогенез СД2 посредством различных механизмов. Несоответствия между уровнями экспрессии днРНК у пациентов с СД2 в работах разных авторов могут быть обусловлены выбором ткани, использованной для анализа. Можно предположить, что особенности экспрессии генов днРНК определяются клеточным окружением. Наличие противоречий в результатах анализа уровней экспрессии генов днРНК предполагает проведение дальнейших более глубоких исследований.

Результаты определения дифференциальной экспрессии генов *TP53TG1*, *LINC00342* и *MALAT1*, а также корреляция между уровнями днРНК и показателями гликемического контроля свидетельствуют об их участии в формировании СД2 и диабетической ретинопатии и могут рассматриваться в качестве ранних диагностических маркеров СД2 и его осложнений.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №22-25-00010).

Все процедуры, выполненные в исследовании, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике

Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям. Исследование одобрено на заседании экспертного совета по биомедицинской этике Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, протокол №8 от 14.03.2012. Все испытуемые подписывали информированное добровольное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Fuchsberger C., Flannick J., Teslovich T.M., Mahajan A., Agarwala V., Gaulton K.J., Ma C., Fontanillas P., Moutsianas L., McCarthy D.J., Rivas M.A., Perry J.R.B., Sim X., Blackwell T.W., Robertson N.R., Rayner N.W., Cingolani P., Locke A.E., Tajos J.F., Highland H.M., Dupuis J., Chines P.S., Lindgren C.M., Hartl C., Jackson A.U., Chen H., Huyghe J.R., van de Bunt M., Pearson R.D., Kumar A., Müller-Nurasyid M., Grarup N., Stringham H.M., Gamazon E.R., Lee J., Chen Y., Scott R.A., Below J.E., Chen P., Huang J., Go M.J., Stitzel M.L., Pasko D., Parker S.C.J., Varga T.V., Green T., Beer N.L., Day-Williams A.G., Ferreira T., Fingerlin T., Horikoshi M., Hu C., Huh I., Ikram M.K., Kim B.J., Kim Y., Kim Y.J., Kwon M.S., Lee J., Lee S., Lin K.H., Maxwell T.J., Nagai Y., Wang X., Welch R.P., Yoon J., Zhang W., Barzilai N., Voight B.F., Han B.G., Jenkinson C.P., Kuulasmaa T., Kuusisto J., Manning A., Ng M.C.Y., Palmer N.D., Balkau B., Stančáková A., Abboud H.E., Boeing H., Giedraitis V., Prabhakaran D., Gottesman O., Scott J., Carey J., Kwan P., Grant G., Smith J.D., Neale B.M., Purcell S., Butterworth A.S., Howson J.M.M., Lee H.M., Lu Y., Kwak S.H., Zhao W., Danesh J., Lam V.K.L., Park K.S., Saleheen D., So W.Y., Tam C.H.T., Afzal U., Aguilar D., Arya R., Aung T., Chan E., Navarro C., Cheng C.Y., Palli D., Correa A., Curran J.E., Rybin D., Farook V.S., Fowler S.P., Freedman B.I., Griswold M., Hale D.E., Hicks P.J., Khor C.C., Kumar S., Lehne B., Thuillier D., Lim W.Y., Liu J., van der Schouw Y.T., Loh M., Musani S.K., Puppala S., Scott W.R., Yengo L., Tan S.T., Taylor H.A. Jr., Thameem F., Wilson G. Sr., Wong T.Y., Njølstad P.R., Levy J.C., Mangino M., Bonnycastle L.L., Schwarzmayr T., Fadista J., Surdulescu G.L., Herder C., Groves C.J., Wieland T., Bork-Jensen J., Brandslund I., Christensen C., Kostinen H.A., Doney A.S.F., Kinnunen L., Esko T., Farmer A.J., Hakaste L., Hodgkiss D., Kravic J., Lyssenko V., Hollensted M., Jørgensen M.E., Jørgensen T., Ladenvall C., Justesen J.M., Käräjämäki A., Kriebel J., Rathmann W., Lannfelt L., Lauritzen T., Narisu N., Linneberg A., Melander O., Milani L., Neville M., Orho-Melander M., Qi L., Qi Q., Roden M., Rolandsson O., Swift A., Rosengren A.H., Stirrups K., Wood A.R., Mihailov E., Blancher C., Carneiro M.O., Maguire J., Poplin R., Shakir K., Fennell T., DePristo M., de Angelis M.H., Deloukas P., Gjesing A.P., Jun G., Nilsson P., Murphy J., Onofrio R., Thorand B., Hansen T., Meisinger C., Hu F.B., Isomaa B., Karpe F., Liang L., Peters A., Huth C., O'Rahilly S.P., Palmer C.N.A., Pedersen O., Rauramaa R., Tuomilehto J., Salomaa V., Watanabe R.M., Syvänen A.C., Bergman R.N., Bhargava D., Bottinger E.P., Cho Y.S., Chandak G.R., Chan J.C.N., Chia K.S., Daly M.J., Ebrahim S.B., Langenberg C., Elliott P., Jablonski K.A., Lehman D.M., Jia W., Ma R.C.W., Pollin T.I., Sandhu M., Tandon N., Froguel P., Barroso I., Teo Y.Y., Zeggini E., Loos R.J.F., Small K.S., Ried J.S., DeFronzo R.A., Grallert H., Glaser B., Metspalu A., Wareham N.J., Walker M., Banks E., Gieger C., Ingelsson E., Im H.K., Illig T., Franks P.W., Buck G., Trakalo J., Buck D., Prokopenko I., Mägi R., Lind L., Farjoun Y., Owen K.R., Gloyn A.L., Strauch K., Tuomi T., Kooner J.S., Lee J.Y., Park T., Donnelly P., Morris A.D., Hattersley A.T., Bowden D.W., Collins F.S., Atzmon G., Chambers J.C., Spector T.D., Laakso M., Strom T.M., Bell G.I., Blangero J., Duggirala R., Tai E.S., McVean G., Hanis C.L., Wilson J.G., Seielstad M., Frayling T.M., Meigs J.B., Cox N.J., Sladek R., Lander E.S., Gabriel S., Burt N.P., Mohlke K.L., Meitinger T., Groop L., Abecasis G., Florez J.C., Scott L.J., Morris A.P., Kang H.M., Boehnke M., Altshuler D., McCarthy M.I. (2016) The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. **536**(7614), 41–47.
- Li R., Zhu H., Luo Y. (2016) Understanding the functions of long non-coding RNAs through their higher-order structures. *Int. J. Mol. Sci.* **17**(5), 702.
- Alfaifi M., Ali Beg M.M., Alshahrani M.Y., Ahmad I., Alkhatami A.G., Joshi P.C., Alshehri O.M., Alamri A.M., Verma A.K. (2021) Circulating long non-coding RNAs NKILA, NEAT1, MALAT1, and MIAT expression and their association in type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* **9**(1), e001821.
- López-Noriega L., Rutter G.A. (2021) Long non-coding RNAs as key modulators of pancreatic β -cell mass and function. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **11**, 610213.
- Xiong L., Gong Y., Wu L., Li J., He W., Zhu X., Xiao H. (2020) LncRNA-MALAT1 is involved in lipotoxicity-induced β -cell dysfunction and the therapeutic effect of exendin-4 via Ptbp1. *Endocrinology*. **161**(7), bqaa065. 10.1210/endo/bqaa065
- Noh J.H., Kim K.M., McClusky W.G., Abdelmohsen K., Gorospe M. (2018) Cytoplasmic functions of long noncoding RNAs. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. **9**(3), e1471. 10.1002/wrna.147
- Новикова Л.Б., Гареев И.Ф., Раскуражев А.А., Бейлерли О.А., Минибаева Г.М. (2020) Роль длинных некодирующих РНК в ишемическом инсульте. *Анналы Клин. Экспер. Неврологии*. **14**(1), 70–77.

8. Sohrabifar N., Ghaderian S., Alipour P.S., Ghaedi H., Jafari H. (2022) Variation in the expression level of MALAT1, MIAT and XIST lncRNAs in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Arch. Physiol. Biochem.* **128**(5), 1308–1315.
9. Lu Q., Guo P., Liu A., Ares I., Martínez-Larrañaga M.R., Wang X., Anadón A., Martínez M.A. (2021) The role of long noncoding RNA in lipid, cholesterol, and glucose metabolism and treatment of obesity syndrome. *Med. Res. Rev.* **41**(3), 1751–1774.
10. Chen X., Gao Y., Li D., Cao Y., Hao B. (2017) LncRNA-TP53TG1 participated in the stress response under glucose deprivation in glioma. *J. Cell Biochem.* **118**(12), 4897–4904.
11. Li T., Tong H., Zhu J., Qin Z., Yin S., Sun Y., Liu X., He W. (2022) Identification of a three-glycolysis-related lncRNA signature correlated with prognosis and metastasis in clear cell renal cell carcinoma. *Front. Med. (Lausanne)*. **8**, 777507.
12. Russo S., Kwiatkowski M., Govorukhina N., Bischoff R., Melgert B.N. (2021) Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and obesity: the importance of metabolites. *Front. Immunol.* **12**, 74615.
13. Li C., Su F., Liang Z., Zhang L., Liu F., Fan W., Li Z. (2022) Macrophage M1 regulatory diabetic nephropathy is mediated by m6A methylation modification of lncRNA expression. *Mol. Immunol.* **144**, 16–25.
14. Yang Z., Yu G.L., Zhu X., Peng T.H., Lv Y.C. (2022) Critical roles of FTO-mediated mRNA m6A demethylation in regulating adipogenesis and lipid metabolism: implications in lipid metabolic disorders. *Genes Diseases*. **9**(1), 51–61.
15. Braga E.A., Fridman M.V., Moscovtsev A.A., Filipova E.A., Dmitriev A.A., Kushlinskii N.E. (2020) LncRNAs in ovarian cancer progression, metastasis, and main pathways: ceRNA and alternative mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* **21**(22), 8855.
16. Cremer S., Michalik K.M., Fischer A., Pfisterer L., Jaé N., Winter C., Boon R.A., Muhly-Reinholz M., John D., Uchida S., Weber C., Poller W., Günther S., Braun T., Li D.Y., Maegdefessel L., Perisic Matic L., Hedin U., Soehnlein O., Zeiher A., Dimmeler S. (2019) Hematopoietic deficiency of the long noncoding RNA MALAT1 promotes atherosclerosis and plaque inflammation. *Circulation*. **139**(10), 1320–1334.
17. Che F., Han Y., Fu J., Wang N., Jia Y., Wang K., Ge J. (2021) LncRNA MALAT1 induced by hyperglycemia promotes microvascular endothelial cell apoptosis through activation of the miR-7641/TPR axis to exacerbate neurologic damage caused by cerebral small vessel disease. *Ann. Transl. Med.* **9**(24), 1762.
18. Milluzzo A., Maugeri A., Barchitta M., Sciacca L., Agodi A. (2021) Epigenetic mechanisms in type 2 diabetes retinopathy: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* **22**(19), 10502.
19. Wang S., Duan J., Liao J., Wang Y., Xiao X., Li L., Liu Y., Gu H., Yang P., Fu D., Du J., Li X., Shao M. (2022) LncRNA H19 inhibits ER stress induced apoptosis and improves diabetic cardiomyopathy by regulating PI3K/AKT/mTOR axis. *Aging (Albany NY)*. **14**(16), 6809–6828.
20. Kumar A., Datta M. (2022) H19 inhibition increases HDAC6 and regulates IRS1 levels and insulin signaling in the skeletal muscle during diabetes. *Mol. Med.* **28**(1), 81.
21. Yang W., Lyu Y., Xiang R., Yang J. (2022) Long non-coding RNAs in the pathogenesis of insulin resistance. *Int. J. Mol. Sci.* **23**(24), 16054.
22. Zhu X., Wu Y.B., Zhou J., Kang D.M. (2016) Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **469**(2), 319–325.
23. Unnikrishnan R., Pradeepa R., Joshi S.R., Mohan V. (2017) Type 2 diabetes: demystifying the global epidemic. *Diabetes*. **66**(6), 1432–1442.
24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова Е.А. (2022) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. **24**(1S), 1–148.
25. Livak K.J., Schmittgen T.D. (2001) Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-delta delta C(T)) method. *Methods*. **25**(4), 402–408.
26. Alrefai A.A., Khader H.F., Elbasuony H.A., Elzorkany K.M., Saleh A.A. (2023) Evaluation of the expression levels of lncRNAs H19 and MEG3 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mol. Biol. Rep.* **50**(7), 6075–6085. doi: 10.1007/s11033-023-08569-0
27. Taheri M., Eghtedarian R., Ghafouri-Fard S., Omrani M.D. (2023) Non-coding RNAs and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Physiol. Biochem.* **129**(2), 526–535.
28. Huang Y., Zhou Z., Zhang J., Hao Z., He Y., Wu Z., Song Y., Yuan K., Zheng S., Zhao Q., Li T., Wang B. (2021) LncRNA MALAT1 participates in metformin inhibiting the proliferation of breast cancer cell. *J. Cell Mol. Med.* **25**(15), 7135–7145.
29. Tang H., Zhao L., Li M., Li T., Hao Y. (2019) Investigation of LINC00342 as a poor prognostic biomarker for human patients with non-small cell lung cancer. *J. Cell. Biochem.* **120**(4), 5055–5061.
30. Liu C., Xu Y., Wu X., Zou Q. (2019) Clinical significance of linc00342 expression in the peripheral blood lymphocytes of patients with chronic kidney disease. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* **12**, 251–256.
31. Yao Z.X., Tu J.H., Liu Y.L., Xue X.F., Qin L. (2023) Long non-coding RNA LINC00342 promotes the proliferation, invasion, and migration of primary hepatocellular carcinoma cells by regulating the expression of miRNA-19a-3p, miRNA-545-5p, and miRNA-203a-3p. *Biochem. Genet.* doi: 10.1007/s10528-023-10420-x

32. Shen L.S., Hu X.F., Chen T., Shen G.L., Cheng D. (2019) Integrated network analysis to explore the key mRNAs and lncRNAs in acute myocardial infarction. *Math. Biosci. Eng.* **16**(6), 6426–6437.
33. Zhang W., Zhang S., Dong C., Guo S., Jia W., Jiang Y., Wang C., Zhou M., Gong Y.A. (2022) Bibliometric analysis of RNA methylation in *diabetes mellitus* and its complications from 2002 to 2022. *Front. Endocrinol.* (Lausanne). **13**, 997034.
34. Chen X., Gao Y., Li D., Cao Y., Hao B. (2017) LncRNA-TP53TG1 participated in the stress response under glucose deprivation in glioma. *J. Cell Biochem.* **118**(12), 4897–4904.
35. Fang D., Ou X., Sun K., Zhou X., Li Y., Shi P., Zhao Z., He Y., Peng J., Xu J. (2022) m6A modification-mediated lncRNA TP53TG1 inhibits gastric cancer progression by regulating CIP2A stability. *Cancer Sci.* **113**(12), 4135–4150.
36. Kornfeld J.W., Brüning J.C. (2014) Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs. *Front. Genet.* **5**, 57.
37. Goyal N., Sivadas A., Shamsudheen K.V., Jayarajan R., Verma A., Sivasubbu S., Scaria V., Datta M. (2017) RNA sequencing of db/db mice liver identifies lncRNA H19 as a key regulator of gluconeogenesis and hepatic glucose output. *Sci. Rep.* **7**(1), 8312.
38. Parvar S.N., Mirzaei A., Zare A., Doustimotlagh A.H., Nikooei S., Arya A., Alipoor B. (2023) Effect of metformin on the long non-coding RNA expression levels in type 2 diabetes: an *in vitro* and clinical trial study. *Pharmacol. Rep.* **75**(1), 189–198.
39. Liu J., Tang T., Wang G.D., Liu B. (2019) LncRNA-H19 promotes hepatic lipogenesis by directly regulating miR-130a/PPAR γ axis in non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci. Rep.* **39**(7), BSR20181722
40. Leung A., Natarajan R. (2018) Long noncoding RNAs in diabetes and diabetic complications. *Antioxid. Redox Signal.* **29**(11), 1064–1073.
41. Gordon A.D., Biswas S., Feng B., Chakrabarti S. (2018) MALAT1: a regulator of inflammatory cytokines in diabetic complications. *Endocrinol. Diabetes Metab.* **1**(2), e00010.
42. Li S., Sun Y., Zhong L., Xiao Z., Yang M., Chen M., Wang C., Xie X., Chen X. (2018) The suppression of ox-LDL-induced inflammatory cytokine release and apoptosis of HCAECs by long non-coding RNA-MALAT1 via regulating microRNA-155/SOCS1 pathway. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **28**(11), 1175–1187.
43. Heydari N., Sharifi R., Nourbakhsh M., Golpour P., Nourbakhsh M. (2023) Long non-coding RNAs TUG1 and MEG3 in patients with type 2 diabetes and their association with endoplasmic reticulum stress markers. *J. Endocrinol. Invest.* **46**(7), 1441–1448.
44. Qiu G.Z., Tian W., Fu H.T., Li C.P., Liu B. (2016) Long noncoding RNA-MEG3 is involved in *diabetes mellitus*-related microvascular dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **471**(1), 135–141.
45. Xia C., Liang S., He Z., Zhu X., Chen R., Chen J. (2018) Metformin, a first-line drug for type 2 *diabetes mellitus*, disrupts the MALAT1/miR-142-3p sponge to decrease invasion and migration in cervical cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.* **830**, 59–67.

THE EXPRESSION OF LONG NON-CODING RNAs TP53TG1, LINC00342, MALAT1, H19 and MEG3 IN TYPE 2 *Diabetes mellitus*

O. V. Kochetova¹, D. Sh. Avzaletdinova², G. F. Korytina¹

¹Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

²Bashkir State Medical University, Ufa, 450098 Russia

*e-mail: olga_mk78@mail.ru

Type 2 diabetes is a complex and multifactorial metabolic disorder. The frequency of type 2 diabetes has dramatically increased worldwide. Long non-coding RNAs play a regulatory role in pathological processes of type 2 diabetes. The aim of the study was to analyze lncRNA TP53TG1, LINC00342, MALAT1, H19, MEG3 in patients with type 2 diabetes and metabolic parameters, as well as the risk of diabetic retinopathy. Participants included 51 patients with diabetes and 70 healthy individuals. The expression of *TP53TG1* and *LINC00342* genes was significantly decreased in the patients with diabetes compared to healthy individuals. *MALAT1* gene expression was higher in diabetes patient. *H19* gene was increased in the patients with diabetic retinopathy compare patients without retinopathy. TP53TG1, LINC00342 and MEG3 expression was decreased in the patients with diabetic retinopathy and MALAT1 expression was increased. H19 is positively correlated with triglyceride levels, TP53TG1 and LINC00342 are positively correlated with HbA1c levels and fasting glucose levels. MALAT1 is negatively correlated with HDL levels and positively correlated with LDL levels. A decrease in the expression level of TP53TG1 and LINC00342 and an increase in the level of MALAT1 in diabetes, as well as an association with glycemic control, indicate the role of the studied non-coding RNAs in the development of type 2 *diabetes mellitus* and retinopathy and can be considered as candidates for early diagnosis of type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 *diabetes mellitus*, lncRNA, MALAT1, MEG3, H19, LINC00342