



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

**PARTICIPACIÓN DE lncRNAs EN EL DESARROLLO  
DE COMPLICACIONES DIABÉTICAS: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :**

**LEONARDO ELÍAS CABRERA NÁJERA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Biol. GLADYS CHIRINO GALINDO**



Los Reyes Iztacala, Edo. De México, 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

*Gracias a los que intentaron entenderme*

## ÍNDICE

1	RESUMEN .....	6
2	INTRODUCCIÓN .....	8
2.1	Diabetes mellitus .....	8
2.1.1	Generalidades.....	8
2.1.2	Clasificación.....	10
2.1.3	Identificación .....	16
2.1.4	Complicaciones Patológicas .....	17
2.2	RNAs .....	20
2.2.1	Generalidades.....	20
2.2.2	Clasificación.....	21
2.2.3	lncRNAs .....	22
2.2.3.1	Generalidades .....	22
2.2.3.2	Importancia de los lncRNAs .....	27
2.2.3.3	Regulación de los lncRNAs .....	29
2.2.4	Enfermedades asociadas a lncRNAs.....	45
2.2.4.1	lncRNAs y Diabetes.....	48
2.3	Medicina Basada en Evidencias.....	49
2.3.1	Generalidades.....	49
2.3.2	Evidencia y Artículos de revisión .....	50
2.3.3	Revisión Sistemática.....	52
2.3.4	Meta-análisis.....	52
3	ANTECEDENTES.....	53
4	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	56
5	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	57
6	HIPÓTESIS.....	57

7	OBJETIVOS.....	57
7.1	Objetivo general .....	57
7.2	Objetivos particulares .....	57
8	MÉTODOS.....	58
8.1	Estrategias Metodológicas.....	58
8.2	Validaciones .....	58
8.3	Criterios de consideración sobre unidades de estudio .....	59
8.3.1	Tipos de estudios .....	59
8.3.2	Tipos de participantes .....	59
8.3.3	Tipos de intervenciones .....	59
8.3.4	Tipos de medidas de resultado .....	59
8.4	Sistematización de las unidades de estudio .....	60
8.4.1	Búsquedas electrónicas .....	60
8.4.2	Búsquedas por otros recursos .....	60
8.5	Colección de datos y análisis .....	60
8.5.1	Selección de estudios .....	60
8.5.2	Extracción de datos y manejo .....	60
8.5.3	Evaluación del riesgo de sesgo .....	61
8.5.4	Medidas del efecto del tratamiento .....	61
8.5.5	Problemas de unidades de estudio .....	62
8.5.6	Manejo de datos faltantes .....	62
8.5.7	Evaluación de heterogeneidad.....	63
8.5.8	Evaluación de sensibilidad.....	63
9	RESULTADOS.....	64
9.1	Descripción de estudios.....	64
9.2	Resultados de la búsqueda .....	64
9.3	Estudios incluidos .....	66

9.3.1	Diseño de estudios.....	66
9.3.2	Participantes .....	67
9.3.3	Intervenciones.....	70
9.3.3.1	Duración .....	70
9.3.3.2	Frecuencia e intensidad .....	72
9.3.3.3	Resultados .....	75
9.4	Estudios excluidos.....	83
9.5	Efectos de la intervención.....	83
9.5.1	Comparación de efectos .....	83
9.5.1.1	Cardiopatía diabética.....	83
9.5.1.2	Afecciones músculo-esqueléticas .....	87
9.5.1.3	Nefropatía diabética .....	90
9.5.1.4	Neuropatía diabética .....	100
9.5.1.5	Retinopatía diabética.....	106
9.5.1.6	Afecciones glandulares .....	111
9.5.1.7	Afecciones hepáticas.....	113
9.5.1.8	Afecciones pancreáticas.....	114
9.5.1.9	Muestras sanguíneas .....	116
9.5.1.10	Otros resultados.....	116
9.5.2	Efectos representativos.....	118
9.5.2.1	IncRNAs con mayor repeticiones entre estudios .....	118
9.5.2.1.1	Contraste entre la búsqueda exhaustiva y MALAT1 .....	118
9.5.2.1.2	Contraste entre la búsqueda exhaustiva y H19.....	121
9.5.2.1.3	Contraste entre la búsqueda exhaustiva y NEAT1 .....	121
9.5.2.1.4	Contraste entre la búsqueda exhaustiva y TUG1 .....	122
9.5.3	IncRNAs con mayor tasa de cambio de expresión.....	123
9.6	Riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	125
10	DISCUSIÓN.....	129
10.1	Interpretación general de los resultados .....	129

10.2	Comportamiento de lncRNA MALAT1 .....	131
10.3	Comportamiento de lncRNA H19 .....	133
10.4	Comportamiento de lncRNA NEAT1 .....	135
10.5	Comportamiento de lncRNA TUG1 .....	136
10.6	Implicaciones para la práctica, la política y la investigación futura .....	137
11	CONCLUSIONES .....	138
12	LITERATURA CITADA .....	139
13	LITERATURA COMPLEMENTARIA (ARTÍCULOS INCLUIDOS).....	187
13.1	Modelo de rata [R].....	187
13.2	Modelo de ratón [M] .....	189

## 1 RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, caracterizados por hiperglucemia crónica, que pueden causar daños macro y microvasculares. Debido a su prevalencia mundial, se ha convertido en un importante problema de salud pública, para la que se han buscado tratamientos efectivos. En los últimos años, se ha sugerido que los lncRNAs (ARN largos no codificantes) desempeñan un papel importante en el desarrollo de complicaciones diabéticas, debido a la afectación de diversas rutas de señalización por modificaciones moleculares. El objetivo de este estudio fue evaluar la participación de los lncRNAs en el desarrollo de patologías asociadas a la hiperglucemia crónica en diferentes modelos animal de rata y ratón, en diferentes tipos de diabetes (Diabetes mellitus tipo 1, 2 y gestacional [T1DM, T2DM y GDM]). Para ello, se llevó a cabo una búsqueda de manera sistemática y exhaustiva de estudios. Además, el meta-análisis cuantificó la tasa de cambio de expresión de lncRNAs, al ser expuestos a un ambiente diabético. Los resultados mostraron que, de las 11 complicaciones diabéticas identificadas, la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía y las afecciones hepáticas son las más representativas. Además, se encontró que MALAT1, H19, NEAT1 y TUG1 son los lncRNAs más estudiados en relación con estas complicaciones en ratas y ratones. Por otro lado, los lncRNAs con mayor tasa de cambio fueron MSTRG.1662 y ENSRNOT00000093120\_Aox3, NONRATG013497.2 en ratas y SIRT1 y TUG1, CYP4B1-PS1-001, M-50.6, 1500026H17Rik y NEAT1 en ratones. A pesar de que el metaanálisis ha demostrado una asociación significativa entre la expresión anormal de lncRNAs y las principales complicaciones diabéticas, así como la identificación de nuevos blancos terapéuticos para la DM, se necesitan estudios más rigurosos para comprender completamente el papel de los lncRNAs en la progresión de las complicaciones diabéticas.



## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disorders characterized by chronic hyperglycemia that can cause macro and microvascular damage. Due to its worldwide prevalence, it has become an important public health problem and effective treatments have been sought. In recent years, it has been suggested that long non-coding RNAs (lncRNAs) play an important role in the development of diabetic complications due to their impact on various signaling pathways through molecular modifications. The aim of this study was to evaluate the involvement of lncRNAs in the development of pathologies associated with chronic hyperglycemia in different animal models, such as rats and mice, and in different types of diabetes (T1DM, T2DM, or GDM). To perform this, an exhaustive search was carried out in various databases. The results showed that, of the 11 identified diabetic complications, retinopathy, nephropathy, neuropathy, and liver damage are the most representative. Additionally, it was found that MALAT1, H19, NEAT1, and TUG1 are the most studied lncRNAs in relation to these complications in rats and mice. On the other hand, the lncRNAs with the highest rate of change were MSTRG.1662 and ENSRNOT0000093120\_Aox3, NONRATG013497.2 in rats and SIRT1 and TUG1, CYP4B1-PS1-001, M-50.6, 1500026H17Rik, and NEAT1 in mice. Although the meta-analysis has shown a significant association between abnormal lncRNA expression and major diabetic complications, as well as the identification of new therapeutic targets for DM, more rigorous studies are needed to fully understand the role of lncRNAs in the progression of diabetic complications.

## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 Diabetes mellitus

#### 2.1.1 Generalidades

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que ha sido de gran importancia histórica. Desde tiempos remotos, se han descrito síntomas como la sed y la micción excesiva en los pacientes diabéticos, como se puede apreciar en el papiro de Ebers, datado en el año 1500 a.C. (Ebbel y Banov, 1937; MacCracken y Hoel, 1997; Willerson y Teaff, 1996;). Incluso el papiro de Kahun, del año 2000 a.C., contiene una receta para tratar la sed excesiva en mujeres (Ghalioungui, 1987; Karamanou *et al.*, 2016).

Posteriormente, en la India del siglo V a.C., los cirujanos Sushruta y Charaka identificaron la diabetes y la clasificaron en dos tipos, correspondientes en la actualidad a los tipos 1 y 2, en su obra Samhita (Frank, 1957; Lakhtakia, 2013; Tipton, 2008). También descubrieron que la orina de los pacientes diabéticos tenía un sabor dulce, textura pegajosa y capacidad de atraer hormigas, lo que llevó a llamarla "Madhumeha" u "orina de miel" (Algaonker, 1972; Tattersall, 2016). Además, se ha encontrado una relación entre la DM y factores como la herencia, la obesidad, la falta de actividad física y la dieta poco saludable (Ahmed, 2002).

Es importante destacar que la enfermedad que ahora conocemos como DM no recibió su nombre hasta el siglo II d.C., cuando Aretaeus de Capadocia decidió llamarla "diabetes", que en griego significa "sifón" (Araetus, 1856; Dobson, 1776; Laios *et al.*, 2012). El término "mellitus", que significa "dulce como miel" en latín, fue acuñado por el cirujano británico John Rollo en 1798 para distinguir la DM de la diabetes insípida (Schadewaldt, 1989; von Engelhardt, 1989).

Aunque ambas enfermedades presentan síntomas como sed excesiva, aumento de la ingesta de líquidos y micción frecuente, en la DM prevalece un estado de hiperglucemia que provoca la eliminación de glucosa en exceso a través de la orina. En cambio, en la diabetes insípida los niveles de glucosa en la sangre son normales, pero los riñones no pueden concentrar la orina adecuadamente (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [NIDDK], 2021).

Durante el período histórico posterior al acuñamiento del nombre de la enfermedad, se continuó identificando y describiendo la sintomatología que la caracterizaba (Tabla 1). Por ejemplo, en la antigua China, Chang Chung (ca. 160-ca. 219), conocido como el Hipócrates chino, identificó la poliuria, polidipsia y pérdida de peso como síntomas de una enfermedad específica (Karamanou *et al.*, 2016; Peumery, 1987;). En el siglo VII, Chen Chuan retomó esta

información y describió la conjunción de síntomas que corresponden a sed intensa, grandes cantidades de orina con sabor dulce, para nombrar inicialmente a la enfermedad como “Hsiao kho ping”. Más tarde, en el siglo VIII, los médicos observaron la tendencia de los pacientes diabéticos a desarrollar infecciones cutáneas como furúnculos, úlceras de roedores y problemas de la vista. En el siglo XI d.C., el famoso médico arabo-islámico Avicena (980-1037) describió la diabetes en su libro de texto *El Kanun* (Canon de la Medicina) y mencionó la gangrena y la disfunción eréctil como complicaciones. Años después, el erudito medieval Moisés Maimónides (1138-1204) describió detalladamente la diabetes, incluidos los síntomas de la acidosis (Karamanou *et al.*, 2016; Peumery, 1987).

Tabla 1. Descubrimientos históricos sobre la DM, traducido y tomado de Tattersall (2016).

#### **Características clínicas de la diabetes**

Pauro de Ebers (Egipto, 1500 a.C.)	Estado poliúrico
Sushruta y Charaka (India, 5 <sup>to</sup> siglo a.C.)	Orina dulce: distinción entre pacientes
Aretaeus (Cappadocia, 2 <sup>do</sup> siglo d.C.)	Estado poliúrico, lo llamo diabetes
Chen Chuan (China, 7 <sup>mo</sup> siglo)	Orina dulce
Avicenna (Arabia, 10 <sup>mo</sup> siglo d.C.)	Orina dulce; gangrena y complicaciones de impotencia

#### **Cetoacidosis diabética**

William Prout (Inglaterra, 1810-1820)	Coma diabético
Adolf Kussmaul (Alemania, 1874)	Respiración acidótica

#### **Hiperlipidemia**

Albert Heyl (Filadelfia, 1880)	Lipidemia retiniana
--------------------------------	---------------------

#### **Retinopatía**

Eduard von Jaeger (Alemania, 1855)	Características generales
Stephen Mackenzie y Edward Nettleship (Inglaterra, 1879)	Microaneurismas
Edward Nettleship (Inglaterra, 1888)	Vasos nuevos, abalorios de venas retinianas
Julius Hirschberg (Alemania, 1890)	Clasificación de lesiones; específicas de diabetes

#### **Neuropatía y Pie diabético**

John Rollo (Inglaterra, 1797)	Síntomas neuropáticos
Marchal de Calvi (Francia, 1864)	Neuropatía como complicación diabética
William Ogle (Inglaterra, 1866)	Parálisis del nervio ocular en diabetes
Frederick Pavy (Inglaterra, 1885)	Neuropatía periférica
Julius Althaus (Alemania, 1890)	Mononeuropatía
Thomas Davies Pryce (Inglaterra, 1887)	Úlceras perforantes del pie

#### **Nefropatía**

Wilhelm Griesinger (Alemania, 1859)	Enfermedad renal en personas con diabetes
Paul Kimmelstiel y Clifford Wilson (USA, 1936)	Glomeruloesclerosis asociada con poliuria intensa

Después de revisar la historia y las investigaciones más recientes, se puede afirmar que la DM es un término general que se refiere a una familia heterogénea de trastornos metabólicos no transmisibles (Kerner y Bückel, 2014; Unnikrishnan *et al.*, 2016; Winter y Signorino, 2003;), caracterizados por hiperglucemia crónica (Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales [NIDDK], 2016; Scobie, 2016). Estos trastornos metabólicos son crónicos y degenerativos en su naturaleza (Cole y Florez, 2020; Morla, 2004), y se manifiestan en la degradación del glucógeno, la oxidación de ácidos grasos, la producción de cetonas y la formación de urea, entre otros procesos (Stables y Rankin, 2010).

La hiperglucemia es causada por una disfunción en el sistema endocrino (Cho *et al.*, 2018), particularmente en el páncreas, que puede resultar en una disminución de la secreción de insulina, una alteración en la acción de la insulina o ambos (Islas y Revilla, 2004; Organización Mundial de la Salud [WHO], 2021).

### 2.1.2 Clasificación

La DM puede presentar variaciones en términos de su fisiopatología, etiología e incluso epidemiología (Sathish, 2012). Como resultado, se ha clasificado en cuatro grupos (ver Fig. 1): DM Tipo 1 o insulinodependiente (IDDM), DM Tipo 2 o no insulinodependiente (NIDDM), DM Gestacional (GDM) y Otros tipos específicos de DM (National Diabetes Data Group [NDDG], 1979; The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of DM, 2003).

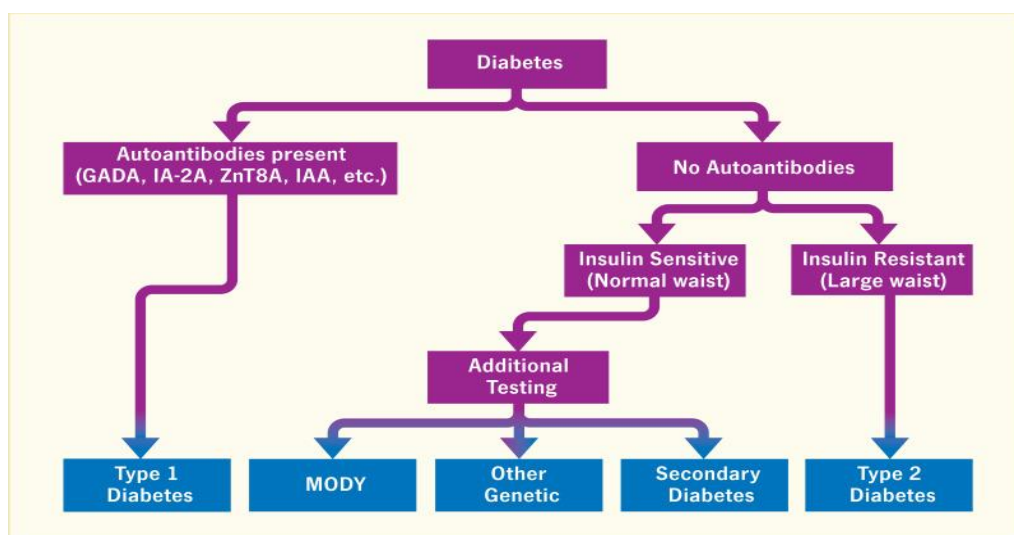


Figura 1. Clasificación de Diabetes, tomado de NIDDK (2018).

La DM Tipo 1 (T1DM) o insulino-dependiente (IDDM) es una enfermedad crónico-degenerativa que se origina en una falta de secreción de insulina endógena, principalmente por las células  $\beta$  pancreáticas (Norris *et al.*, 2020; Tébar y Escobar, 2014). Además, se considera una enfermedad inmunomediada debido a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  por las células CD4+, CD8+ y macrófagos que se infiltran en el páncreas (Foulis *et al.*, 1991; Gillespie, 2006). Aunque se sabe que los procesos autoinmunitarios conducen a la disfunción de las células  $\beta$ , la etiología precisa y los mecanismos del desarrollo patológico aún no están muy claros (Ilonen *et al.*, 2019). Existen varias suposiciones, aunque dos han tomado mucha fuerza a lo largo de los años. La primera sugiere que la formación de autoanticuerpos se induce tras la exposición a un presunto factor ambiental que desencadena una pérdida de la regulación inmunitaria en un paciente con inmunodeficiencias (Atkinson *et al.*, 2014), como se ve en la figura 2. La segunda hipótesis sugiere que el deterioro autoinmunitario se produce únicamente por riesgo genético (Eisenbarth, 1986). Sin embargo, también hay otras hipótesis (Gale, 2006; Wilkin, 2001).

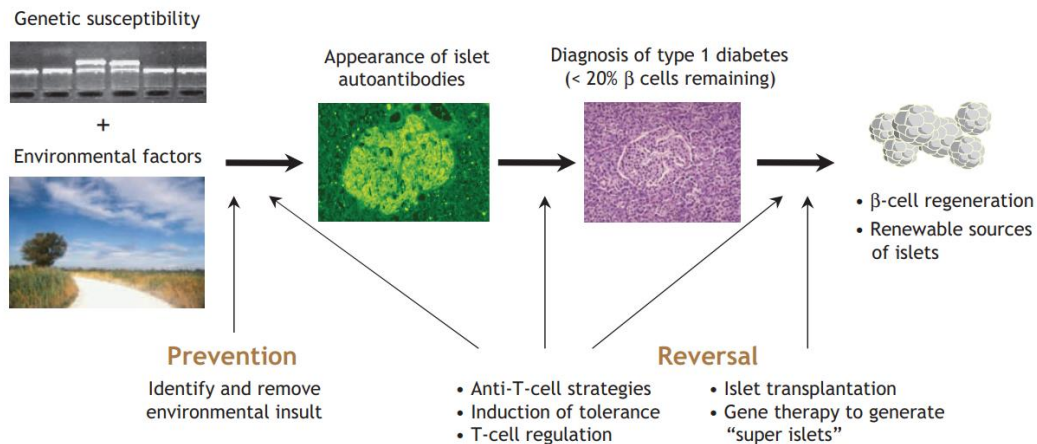


Figura 2. Factores de riesgo para el desarrollo de T1DM, tomado de Gillespie (2006).

La epidemiología de la T1DM muestra una menor prevalencia en comparación con la T2DM, y suele diagnosticarse en niños menores de 15 años, afecta a más de 500,000 niños y se presentan cerca de 900,000 nuevos diagnósticos cada año (Thunander *et al.*, 2008). Sin embargo, también puede ser diagnosticada después de los 50 años (Thomas *et al.*, 2018). Cerca del 90% de los pacientes con T1DM presentan síntomas como polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso, que son causados por la hiperglucemia (Dariya *et al.*, 2019).

La DM Tipo 2 o no insulino dependiente (NIDDM) es una DM que surge por un defecto en la retroalimentación entre la acción de la insulina y la secreción de esta (Landgraf *et al.*, 2019; National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2020; Valero y León, 2010). En el caso del uso de la insulina, generalmente se asocia a una resistencia a la insulina, debido a que algunos tejidos presentan una disminución en su sensibilidad a la hormona, lo que puede provocar una mayor generación de glucosa hepática y una disminución en la captación de glucosa en miocitos y adipocitos (Maassen *et al.*, 2004; Stumvoll *et al.*, 2005; Weyer *et al.*, 1999; Zheng *et al.*, 2018). Mientras que, a nivel de secreción de insulina, se produce una disfunción en los islotes pancreáticos, específicamente en las células  $\beta$ , lo que da como resultado una reducción en la liberación de insulina, que es insuficiente para mantener los niveles normales de azúcar en sangre (Barazzoni *et al.*, 2018; Reaven, 1988; Stump *et al.*, 2003; Wilcox, 2005).

Algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de T2DM (Fig. 3) son:

Historial familiar: se ha encontrado que el riesgo de un hijo con un solo padre con DM es 3.5 veces mayor, mientras que, para hijos con ambos padres diabéticos, esta tasa se incrementa hasta 6 veces (Meigs *et al.*, 2000). Además, la hipótesis de que la T2DM es una enfermedad hereditaria se sostiene gracias a observaciones en gemelos, la agregación familiar y las altas tasas observadas en poblaciones étnicas y raciales (Fletcher *et al.*, 2002).

La T2DM es conocida por desarrollarse en la edad adulta temprana o madura, pero su prevalencia aumenta con la edad (Lean *et al.*, 2019). Sin embargo, en los últimos años se ha observado que los adultos de 45 a 64 años (~706,000 personas) son más propensos a desarrollar T2DM, seguidos de los adultos de 18 a 44 años (~452,000 personas), y finalmente, los mayores de 65 años (~326,000 personas) (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2020; da Rocha *et al.*, 2020; Harris *et al.*, 1998).

La raza y etnicidad también son características cruciales en la incidencia de T2DM, ya que se ha demostrado que en USA, grupos como los afroamericanos no hispanicos son los más susceptibles a desarrollar la enfermedad, seguidos de los hispanos, isleños del Pacífico asiático y blancos (Centers for Disease Control and Prevention, 2020; Divers *et al.*, 2020). Esto se debe a varios factores, como que el HbA1c sanguíneo puede tener niveles más altos en estos grupos (Smalls, 2020). Además, tienen una mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico (Adjei *et al.*, 2020). En general, las minorías étnicas tienen una mayor predisposición, aunque la razón aún es desconocida (van der Linden *et al.*, 2019).

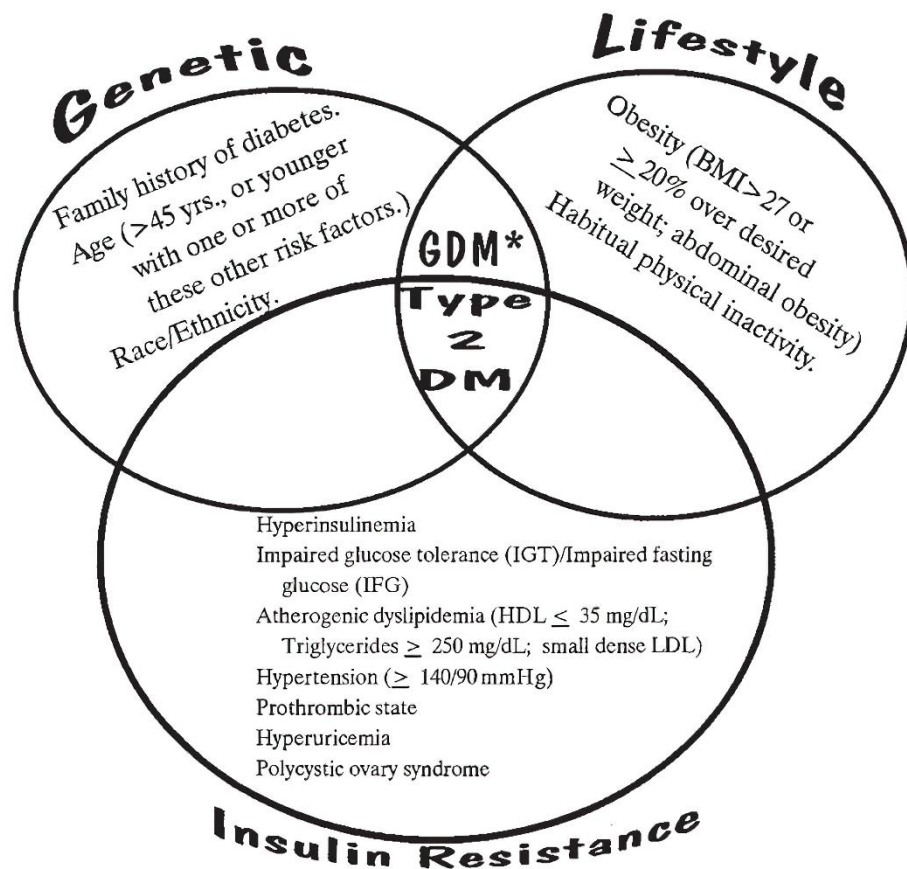


Figura 3. Factores de riesgo para el desarrollo de T2DM, tomado de Fletcher *et al.* (2002).

La obesidad y la inactividad física están estrechamente relacionadas con la perturbación del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, lo que puede resultar en el desarrollo de T2DM (Chan *et al.*, 1994; Eaton y Eaton, 2017; Helmrich *et al.*, 1991; Koh-Banerjee *et al.*, 2004; Rugeegger y Booth, 2017). Se ha observado que las personas que tienen un índice de masa corporal (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y realizan niveles bajos de actividad física presentan una regulación de la glucosa alterada y tienen 30 veces más posibilidades de desarrollar la enfermedad (Diabetes Prevention Program Research Group, 2002; Venables y Jeukendrup, 2009; Weisman *et al.*, 2018). Los receptores de insulina compiten entre adipocitos y miocitos (Eaton *et al.*, 2002; Eaton y Eaton, 2017; Virtanen *et al.*, 2002), lo que genera un conjunto de respuestas reguladoras epigenéticas a niveles elevados de insulina que conducen a una resistencia generalizada a la insulina intrínseca (Boden *et al.*, 2001; Carbone *et al.*, 2019; DeFronzo y Tripathy, 2009; Kahn y Flier, 2000).

Es importante destacar que tanto la T1DM como la T2DM son enfermedades con causas heterogéneas, lo que significa que presentan una amplia variedad de síntomas y formas de progresión. En algunos casos, puede resultar difícil realizar un diagnóstico preciso, ya que hay personas que no se ajustan claramente a una clasificación específica. Esto puede ser problemático, ya que la clasificación es esencial para determinar el tratamiento adecuado (según la American Diabetes Association [ADA], 2021).

La DM Gestacional (GDM) es un trastorno metabólico que se produce durante el embarazo y se define como la intolerancia a la glucosa. Su diagnóstico se realiza durante el embarazo, independientemente del nivel de hiperglucemia, siempre y cuando no exista un diagnóstico previo de DM (Zhang *et al.*, 2010). Generalmente, se diagnostica en el segundo o tercer trimestre, especialmente entre las 24 y las 28 semanas de gestación, ya que durante este período se producen cambios metabólicos significativos (Arribas y Vallina, 2007; Wu *et al.*, 2020).

El embarazo en sí mismo es un estado que implica cambios fisiológicos que afectan el metabolismo, y cuando se presenta junto con la DM, las complicaciones gestacionales son más frecuentes y graves, y están directamente relacionadas con el control de la glucemia (Cabrero, 2010; Rangel, 2010). Algunos de los riesgos asociados con la GDM incluyen un mayor riesgo de parto por cesárea (30%) y de hipertensión durante el embarazo (50%) (Deputy *et al.*, 2018), un mayor riesgo de adiposidad fetal, posibles efectos negativos en el desarrollo neurológico y resistencia a la insulina tanto en la madre (Lowe *et al.*, 2018; Scholtens *et al.*, 2019) como en el feto (Dabelea, 2007; Simmons, 2008). Además, la madre puede desarrollar DM tipo 2 debido a una disfunción de las células beta pancreáticas (Buchanan *et al.*, 2007). Por otra parte, el feto tiene un 70% de probabilidades de nacer prematuramente y un 30% de desarrollar macrosomía (O'Sullivan *et al.*, 2011).

La prevalencia estimada de GDM es del 4.7 al 13.7% en todo el mundo, y se estima que alrededor de 21 millones de nacimientos ocurren anualmente en mujeres con diabetes materna (Cho *et al.*, 2018; Di Biase *et al.*, 2018).



Finalmente, existen varios tipos de diabetes específicos que se adquieren por otras causas o de manera secundaria. Estos tipos de diabetes se clasifican en defectos genéticos de la función de las células beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, diabetes inducida por fármacos o químicos, infecciones, formas poco comunes de diabetes inmunomediada y otros síndromes genéticos a veces asociados con la diabetes (Figura 4) (Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales, 2018).

<b>A. Genetic defects of beta cell function</b>	
1. MODY3 (Chromosome 12, HNF-1 $\alpha$ )	
2. MODY1 (Chromosome 20, HNF-4 $\alpha$ )	
3. MODY2 (Chromosome 7, glucokinase)	
4. Other very rare forms of MODY (e.g., MODY4: Chromosome 13, insulin promoter factor-1; MODY6: Chromosome 2, NeuroD1; MODY7: Chromosome 9, carboxyl ester lipase)	
5. Transient neonatal diabetes (most commonly ZAC/HYAMI imprinting defect on 6q24)	
6. Permanent neonatal diabetes (most commonly KCNJ11 gene encoding Kir6.2 subunit of beta cell K <sub>ATP</sub> channel)	
7. Mitochondrial DNA	
8. Others	
<b>B. Genetic defects in insulin action</b>	
1. Type A insulin resistance	4. Lipotrophic diabetes
2. Leprechaunism	5. Mutant insulins
3. Rabson-Mendenhall syndrome	6. Others
<b>C. Diseases of the exocrine pancreas</b>	
1. Pancreatitis	5. Hemochromatosis
2. Trauma/pancreatectomy	6. Fibrocalculous pancreatopathy
3. Neoplasia	7. Others
4. Cystic fibrosis	
<b>D. Endocrinopathies</b>	
1. Acromegaly	5. Somatostatinoma
2. Cushing's syndrome	6. Aldosteronoma
3. Glucagonoma	7. Hyperthyroidism
4. Pheochromocytoma	8. Others
<b>E. Drug or chemical induced</b>	
1. Vacor	7. $\beta$ -Adrenergic agonists
2. Pentamidine	8. Thiazides
3. Nicotinic acid	9. Dilantin
4. Glucocorticoids	10. $\gamma$ -Interferon
5. Thyroid hormone	11. Others
6. Diazoxide	
<b>F. Infections</b>	
1. Congenital rubella	3. Mumps
2. Cytomegalovirus	4. Others
<b>G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes</b>	
1. "Stiff-man" syndrome	3. Others
2. Anti-insulin receptor antibodies	
<b>H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes</b>	
1. Down syndrome	7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
2. Klinefelter syndrome	8. Myotonic dystrophy
3. Turner syndrome	9. Porphyria
4. Wolfram syndrome	10. Prader-Willi syndrome
5. Friedreich ataxia	11. Others
6. Huntington chorea	

Figura 4. Otros tipos de Diabetes, tomado NIDDK (2018).

### 2.1.3 Identificación

El criterio para realizar un diagnóstico de DM (Figura 5) es un valor de glucosa plasmática ocasional de  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L), glucosa plasmática en ayunas de  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L) (en ayunas de 8-12 horas) y/o HbA1c  $\geq 6.5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol Hb) (Khan *et al.*, 2019; Russell y Zilliox, 2014; Petersmann *et al.*, 2019; WHO, 2019). En cuanto al diagnóstico de GDM, se consideran dos posibles estrategias: la primera consiste en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de 75 g, con valores similares o superiores en ayunas de 92 mg/dL (5.1 mmol/L), 1 hora: 180 mg/dL (10.0 mmol/L), y 2 horas: 153 mg/dL (8.5 mmol/L); la segunda es la prueba de carga de glucosa (GLT), en la que si el nivel de glucosa plasmática medido 1 hora después de la carga es 130, 135 o 140 mg/dL (7.2, 7.5 o 7.8 mmol/L, respectivamente) (American Diabetes Association [ADA], 2021; Russell y Zilliox, 2014; WHO, 2019).

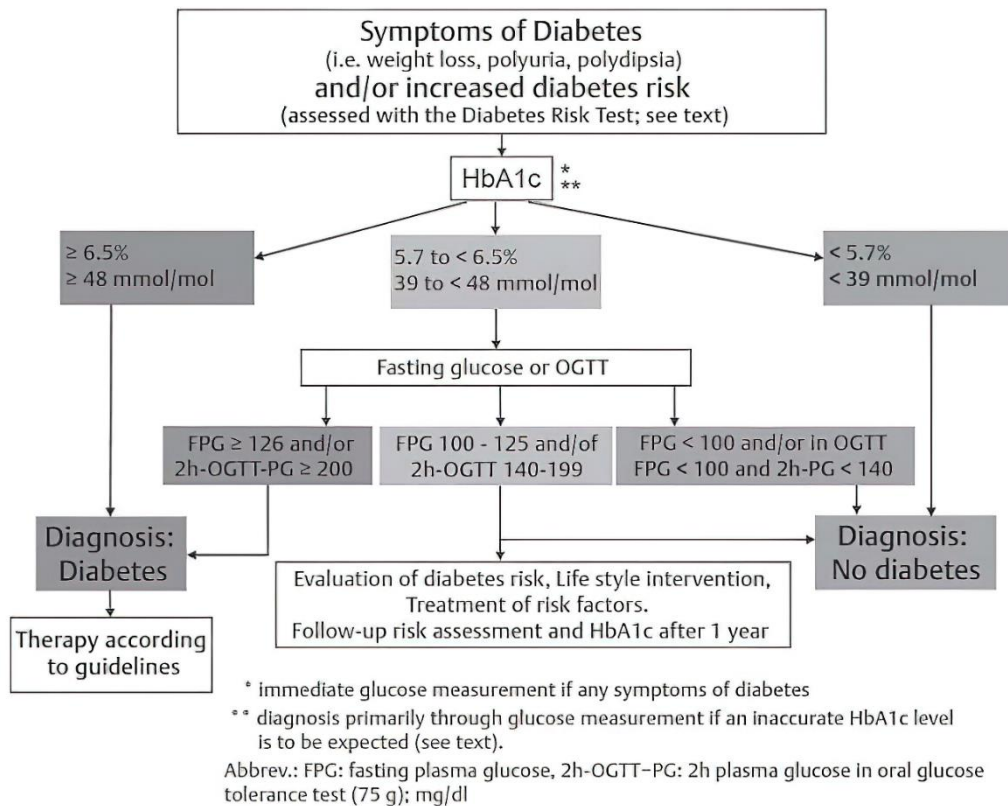


Figura 5. Diagrama de flujo del diagnóstico de DM, tomado de Kerner y Bückel (2014).

### **2.1.4 Complicaciones Patológicas**

La DM es una enfermedad que puede ocasionar múltiples daños al organismo. Por lo tanto, es fundamental mantenerla controlada, ya que, de no ser así, puede provocar el desarrollo de patologías a diversos niveles (American Diabetes Association, 2010). La hiperglucemia actúa como desestabilizador en el equilibrio y control de diversos procesos moleculares, especialmente en el desequilibrio de los agentes oxidantes y antioxidantes (estrés oxidativo), y provoca la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y Metilglioxal (MGO) (Jang *et al.*, 2017; LaRocca *et al.*, 2016;). Dichos productos causan apoptosis, autofagia, necroptosis y producción de citocinas proinflamatorias (Berchtold *et al.*, 2016; Volpe *et al.*, 2018), y juegan un papel fundamental en la progresión de diversas complicaciones diabéticas al dañar varios tejidos del cuerpo, como el corazón, los ojos, los riñones y el sistema nervioso (Di Rosa *et al.*, 2016; Liang *et al.*, 2017).

Las complicaciones diabéticas suelen agruparse en dos categorías principales. La primera es la enfermedad macrovascular (CVD), caracterizada por el daño arterial y considerada una de las principales causas de muerte en el mundo (Abi Khalil *et al.*, 2012; Harding *et al.*, 2019). En este caso, se ha observado una tendencia al desarrollo acelerado de aterosclerosis, infarto de miocardio, disfunción cardíaca y enfermedad cerebrovascular, como accidente cerebrovascular (Filla y Edwards, 2016; Forbes y Cooper, 2013; Peters *et al.*, 2016).

Es importante destacar que las CVD pueden estar presentes tanto en pacientes con diabetes como en aquellos sin la enfermedad, pero la presencia de diabetes aumenta en tres veces el riesgo de padecer un infarto de miocardio (Canoy *et al.*, 2021; Haffner *et al.*, 1998; Laing *et al.*, 2003; Schramm *et al.*, 2008;). Además, las CVD suelen estar acompañadas por deterioro renal y, en el caso de la T2DM, suele haber un aumento en las dislipidemias, un control glucémico deficiente y elevaciones de la presión arterial (Drury *et al.*, 2011; Forbes y Cooper, 2013; Forsblom *et al.*, 2011; Prince *et al.*, 2007), especialmente si el paciente presenta obesidad.

La aterosclerosis se considera un trastorno inflamatorio crónico generalizado caracterizado por la acumulación de lípidos y la inflamación crónica en la pared arterial (Falk, 2006; Poznyak *et al.*, 2020; Rajbhandari *et al.*, 2021). La inflamación en las células endoteliales provoca la unión de macrófagos y células epiteliales a la pared de los vasos sanguíneos (Owusu y Barret, 2021), lo que facilita la absorción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se encuentran en el torrente sanguíneo en el endotelio, resultando en la oxidación de estas LDL y su absorción en los macrófagos, convirtiéndose en células espumosas (O'Brien *et al.*, 1996). Las células espumosas y monocitos combinados con células musculares lisas calcificadas forman

las placas ateroscleróticas (Boyle *et al.*, 2017; Cheng *et al.*, 2013; Sedding *et al.*, 2018). Es importante destacar que las células espumosas son susceptibles a su fraccionamiento y liberan diversas moléculas que pueden obstruir el flujo sanguíneo, lo que aumenta el riesgo de infartos o accidentes cerebrovasculares (Federici y Lauro, 2005; Filla y Edwards, 2016).

Las enfermedades microvasculares son otro grupo de complicaciones diabéticas que se caracterizan por causar daño a los vasos sanguíneos de menor tamaño. Aunque estas complicaciones no suelen ser significativas en términos de mortalidad, incluyen la nefropatía, retinopatía, neuropatía y anomalías vasculares en extremidades inferiores (Cheema *et al.*, 2018; Gilbert, 2013; Lachin *et al.*, 2017). Debido a que las células endoteliales de la microvasculatura son independientes a la insulina (Kaiser *et al.*, 1993; Ogiso *et al.*, 2022; Sabaratnam y Svenningsen; 2021), estos tejidos reciben constantemente entrada de glucosa no regulada, lo que aumenta la prevalencia de estas complicaciones. Los pacientes pueden desarrollar discapacidad visual, insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares, miocardiopatía diabética y disfunción de las extremidades inferiores (Shi y Vanhoutte, 2017).

La nefropatía diabética (DKD) es una complicación microvascular importante que se caracteriza por una disminución progresiva en la tasa de filtración glomerular, albuminuria y una elevada presión arterial (Arroyo *et al.*, 2008; Reichelt-Wurm *et al.*, 2019; Thomas *et al.*, 2015). A nivel histológico, se suele presentar expansión mesangial, glomeruloesclerosis, hiper celularidad extracapilar, fibrosis e inflamación (Afkarian *et al.*, 2013; Clotet *et al.*, 2016; Mottl *et al.*, 2018; Reichelt-Wurm *et al.*, 2019). La DN tiene un gran tiempo de progreso que, de no ser tratada, se desarrolla en una uremia fatal (Li *et al.*, 2013a; Mogensen *et al.*, 1983; Oshima *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2018). Es considerada la principal causa de enfermedad renal terminal y presenta un riesgo de 8 a 10 veces más alto de desarrollar complicaciones macrovasculares como ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2010; Couser *et al.*, 2011).

La retinopatía diabética (RD) es una de las principales causas de ceguera evitable en adultos de 20 a 74 años (Antonetti *et al.*, 2006; Frank, 2004; Hirai *et al.*, 2011). Se caracteriza por un conjunto de lesiones en la microvasculatura retiniana y durante su desarrollo es notable observar neurodegeneración retiniana, apoptosis neuronal y activación de la gliosis (Kern y Barber, 2008; Simó y Hernández, 2009; Simó *et al.*, 2018). Cabe destacar que, aunque la activación de la gliosis de manera normal tiende a presentar características neuroprotectoras, si se encuentra en un estado persistente, conduce a la pérdida de la función de las células de Müller

y, por consiguiente, a la pérdida de neuronas retinianas (Goldman, 2014; Liu *et al.*, 2016a; Wang y Lo, 2018).

Es importante señalar que las alteraciones celulares y bioquímicas del progreso de la enfermedad son totalmente diferentes. En el caso de la RD temprana o retinopatía no proliferativa, se presenta el debilitamiento de la barrera hematorretiniana, el engrosamiento de la membrana basal vascular y la muerte de los pericitos (Cheung *et al.*, 2010; Nguyen *et al.*, 2008; Lois *et al.*, 2014). Debido a estas alteraciones, puede haber condiciones hipóxicas prolongadas, lo que puede evolucionar hacia la retinopatía proliferativa. Esta última se caracteriza por cambios en la permeabilidad vascular, microaneurismas capilares, degeneración capilar y neovascularización (Gao *et al.*, 2007; Lechner *et al.*, 2017; Watanabe *et al.*, 2005). Cabe resaltar que la causa de la ceguera recae en la neovascularización fibrosa y la tumefacción macular provocada por la acumulación de líquido. Adicionalmente, en algunos casos, también se puede desarrollar un desprendimiento de retina (Stitt *et al.*, 2016).

La neuropatía diabética (NeD) es un síndrome que se caracteriza por el daño de las fibras nerviosas, lo que puede afectar tanto la división somática como la autónoma del sistema nervioso periférico (Kim *et al.*, 2012; Tesfaye *et al.*, 2010; Zakin *et al.*, 2019). Además, se ha observado daño en la médula espinal (Selvarajah *et al.*, 2006) y en el sistema nervioso central superior (Wessels *et al.*, 2006).

Los síntomas de la NeD incluyen entumecimiento, deterioro de la visión, pérdida del equilibrio, atrofia, cicatrización deficiente, disfunción eréctil, enfermedades y disfunciones cardíacas (Edwards *et al.*, 2008; Iqbal *et al.*, 2018; Kaku *et al.*, 2015). Además, se han observado otros síntomas como parestesia, alodinia, hiperpatía, hiperalgesia, disestesia, dolor central, dolor paroxístico lancinante y dolor urente continuo o quemante (Calcutt, 2002; Gibbons y Goebel-Fabbri, 2017; Vinik, 2004, 2010).

La amputación de las extremidades inferiores es una preocupación importante en la NeD, ya que las personas con esta afección son propensas a desarrollar úlceras y lesiones en los pies (Boulton *et al.*, 2005; Jeffcoate, 2015; Nongmaithem *et al.*, 2016). Además, el entumecimiento y la pérdida de reflejos y tacto generalmente se presentan primero en las manos y los pies debido a que estas zonas presentan fibras nerviosas de mayor longitud, lo que conduce a una pérdida temprana de la velocidad de conducción (Quattrini *et al.*, 2007; Umapathi *et al.*, 2007).

Es importante destacar que la NeD se puede diagnosticar mediante la identificación de anomalías vasculares, como el engrosamiento de la membrana basal de los capilares y la

hiperplasia endotelial con la subsiguiente disminución de la tensión de oxígeno e hipoxia (Thrainsdottir *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2011, 2015; Feldman *et al.*, 2019). Sin embargo, en estados avanzados, el deterioro de las fibras nerviosas puede provocar alteraciones en la sensibilidad a las vibraciones y en los umbrales térmicos, que progresan hasta la pérdida de la percepción sensorial (Rosenberger *et al.*, 2020; Selvarajah *et al.*, 2014; Woolf, 2011).

## **2.2 RNAs**

### **2.2.1 Generalidades**

Cuando la biología molecular experimentó un importante avance, se empezaron a desarrollar los primeros proyectos para secuenciar genomas. Sin embargo, en lugar de proporcionar respuestas acerca del funcionamiento genómico, esto llevó a la formulación de hipótesis sobre el número de genes que codifican proteínas, que es relativamente bajo (alrededor de 21,000), en comparación con la cantidad de proteínas que existen (superior a un millón) (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001).

No fue hasta el descubrimiento y la profundización de la molécula del RNA cuando se planteó la hipótesis del "mundo del RNA". Este concepto se ve respaldado por diversas investigaciones, que van desde el descubrimiento de la naturaleza y función del RNA mensajero hasta el silenciamiento de genes, entre otros (ver Tabla 2) (Elliot y Ladomery, 2016).

El mundo del RNA se sitúa en una idea conceptual que se remonta a hace unos 4,000 millones de años, cuando el RNA o una molécula químicamente similar (Higgs y Lehman, 2015; Sankaran, 2016) desempeñaba el procesamiento de la información y las transformaciones metabólicas necesarias para que surgiera la biología a partir de la química (Orgel, 1968; Ponnampertuma y Gabel, 1968).

Otro importante aporte en biología molecular es el "dogma central", que destaca la relevancia del DNA y el RNA. El DNA almacena y replica la información genética, mientras que el RNA cumple un papel crucial en el transporte y la maduración de la información genética. Además, se ha observado que el RNA también puede tener actividad catalítica en reacciones bioquímicas (ribozimas) y capacidad de sintetizar DNA (transcripción reversa) (Woski y Schmit, 2004).

Por otra parte, el RNA se considera un polinucleótido similar al DNA, pero difiere en su estructura porque presenta una ribosa en lugar de desoxirribosa y una base nitrogenada

diferente, el uracilo en lugar de la timina. Además, los enlaces fosfodiéster 3' '5' son menos estables, lo que da como resultado una diferencia estructural significativa (Brown, 2008).

Tabla 2. Principales aportaciones al conocimiento del RNA, Traducido de Elliot y Ladomery (2016).

<b>Ganador del premio Nobel</b>	<b>Descubrimiento</b>
François Hollande, André Lwoff, Jacques Monod (1965)	Naturaleza y función del RNA mensajero
Robert Holley, Har Gobind Khorana, Marshall Nirenberg (1968)	Primera secuenciación del tRNA
Sidney Altman y Thomas Cech (1989)	Ribozimas
Richard Roberts y Phillip Sharp (1993)	Splicing
Andrew Fire y Craig Mello (2006)	Silenciamiento genético por RNA de doble cadena
Roger Kornberg (2006)	Base molecular de la transcripción eucariótica
Venkatraman Ramakrishnan, Thomas Steitz Yonath (2009)	Estructura y función del ribosoma

### **2.2.2 Clasificación**

El RNA se presenta principalmente como una cadena sencilla, pero debido a su composición química, que le confiere cierta flexibilidad, puede adoptar una variedad de formas y tamaños. Existen tres tipos principales de RNA involucrados en la síntesis de proteínas (Tabla 3): el RNA mensajero (mRNA), el RNA de transferencia (tRNA) y el RNA ribosomal (rRNA) (Wang y Farhana, 2021).

Como dicta el dogma central de la biología molecular, el mRNA se transcribe a partir del DNA y contiene el modelo genético para producir proteínas (Jacob y Monod, 1961; Koonin, 2012; Jafari *et al.*, 2017). Por otra parte, los tRNA son moléculas de RNA que traducen el mRNA en proteínas; la función principal de un tRNA es transportar aminoácidos en su sitio aceptor 3' a un complejo de ribosomas con la ayuda de la aminoacil-tRNA sintetasa. El rRNA forma ribosomas, que son esenciales en la síntesis de proteínas. Los ribosomas contienen un sitio de salida (E), peptidilo (P) y aceptor (A) para unir aminoacil-tRNA y unir aminoácidos para crear polipéptidos (Raina y Ibba, 2014; Wang y Farhana, 2021).

Adicionalmente, el consorcio ENCODE identificó diversos datos de secuencias largas de RNA no codificante (ncRNA), a través vías análogas a las de los genes codificadores de proteínas (Eddy, 2001; Derrien *et al.*, 2012; Harrow *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2019a). Estos hallazgos fueron de ayuda para identificar la diversidad de ncRNAs. Por parte de los ncRNAs

reguladores, se pueden identificar tres clases en base a la longitud de nucleótidos, siendo los RNAs pequeños, medianos y largos (Alvarez-Dominguez y Lodish, 2017; Ponting *et al.*, 2009;). Los ncRNAs cortos presentan un tamaño entre 20 y 50 nucleótidos y lo integran los miRNA (micro RNA), siRNA (small interfering RNA), piRNA (Piwi-interacting RNA), crasiRNA (Centromere repeat associated short interacting RNAs) y telsRNA (telomere specific small RNAs), mientras que los snoRNA (Small nucleolar RNA), PROMPTS (yielding promoter upstream transcripts), tiRNA (tRNAderived stressinduced RNAs), snRNA (Small nuclear RNA), entre otros, fueron asignados a los ncRNAs medianos que van desde los 31 a 200 nucleótidos (Wang *et al.*, 2017; Dahariya *et al.*, 2019) y finalmente los ncRNAs largos que presentan potencia regulada máxima, y que constan de más de 200 nucleótidos, se clasifican como RNA largo no codificante (lncRNA) (Brown, 2008; Deveson *et al.*, 2017) (Fig. 6).

Tabla 3. Tipos y características de RNAs, elaboración propia.

<b>Tipo de RNA</b>	<b>Función</b>	<b>Características</b>
RNA mensajero (mRNA)	Transporta información genética del DNA al ribosoma para la síntesis de proteínas.	Largo, monocatenario, se transcribe a partir del DNA.
RNA de transferencia (tRNA)	Transporta aminoácidos al ribosoma para la síntesis de proteínas.	Pequeño, estructura de hoja de trébol, contiene un sitio de unión para el aminoácido y un anticodón complementario al codón del mRNA.
RNA ribosomal (rRNA)	Componente estructural del ribosoma y sitio de síntesis de proteínas.	Largo, forma estructuras complejas junto con proteínas para formar el ribosoma.
RNA pequeño nuclear (snRNA)	Procesamiento del RNA pre-mensajero.	Pequeño, se encuentra en el núcleo, ayuda en el corte y empalme del RNA pre-mensajero.
RNA pequeño nucleolar (snoRNA)	Procesamiento del ARN ribosomal.	Pequeño, se encuentra en el núcleo, ayuda a la maduración del RNAr.
RNA interferente pequeño (siRNA)	Regulación post-transcripcional de la expresión génica y defensa contra virus.	Pequeño, se une a mRNA y lo degrada, ayudando en la defensa contra virus.

## **2.2.3 lncRNAs**

### **2.2.3.1 Generalidades**

Los lncRNAs son transcritos de RNA que constituyen la mayor proporción de transcriptomas no codificantes en mamíferos (Guttman *et al.*, 2009; Mercer *et al.*, 2009; Yao *et al.*, 2019), aunque, se informa la presencia de lncRNA en muchos organismos como el pez cebra



(Pauli *et al.*, 2011), los tetrápodos (Necsulea *et al.*, 2014), los protozoos, los helmintos (Silveira *et al.*, 2022), entre otros. Hay que destacar que los lncRNA poseen patrones distintivos conservados evolutivamente, con un mayor grado de especificidad tisular (Vance y Ponting, 2014). Principalmente se forman por acción de la RNA pol II (similares al mRNA) y RNA pol III en varios loci del genoma (The FANTOM Consortium *et al.*, 2005), aunque se ha logrado observar que pueden surgir a partir de sus propios promotores, o de promotores compartidos con genes codificantes o no codificantes transcritos de manera divergente, incluso también de secuencias potenciadoras (Al-Tobasei *et al.*, 2016; Hu *et al.*, 2012). Generalmente estos RNAs se suelen encontrar en el núcleo y citoplasma (The ENCODE Project Consortium, 2007). Estudios previos revelaron un catálogo a gran escala de lncRNA como transcripciones putativas dentro del genoma humano que no codifican proteínas, pero muchas de ellas muestran cola poli-A+ y 5'-cap (Derrien *et al.*, 2012), además de identificar una multitud de paradigmas regulatorios controlados por varios lncRNA que afectan la amplia gama de actividades celulares y se asocian funcionalmente con el desarrollo normal y la fisiopatología de bastantes enfermedades (Cipolla *et al.*, 2018; Giroud y Scheideler, 2017; Melissari y Grote, 2016).

No existe una definición de lncRNA que se base en argumentos biológicos y sea ampliamente aceptada en la comunidad. La definición más utilizada se basa en el umbral de 200 nucleótidos (nt) hasta 100 kilobases (kb) de la longitud del RNA y que tienen poca o nula actividad sobre la codificación de proteínas (Spizzo *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2013; Trovero y Geisinger, 2019). Sin duda, la definición de lncRNA basada simplemente en la longitud es arbitraria. Actualmente, los lncRNA se definen como aquellos ncRNA que funcionan como transcritos primarios o empalmados, independientemente de las clases existentes conocidas de pequeños ncRNA (Amaral *et al.*, 2011). En la figura 6 se esquematizan los principales tipos de ncRNA.

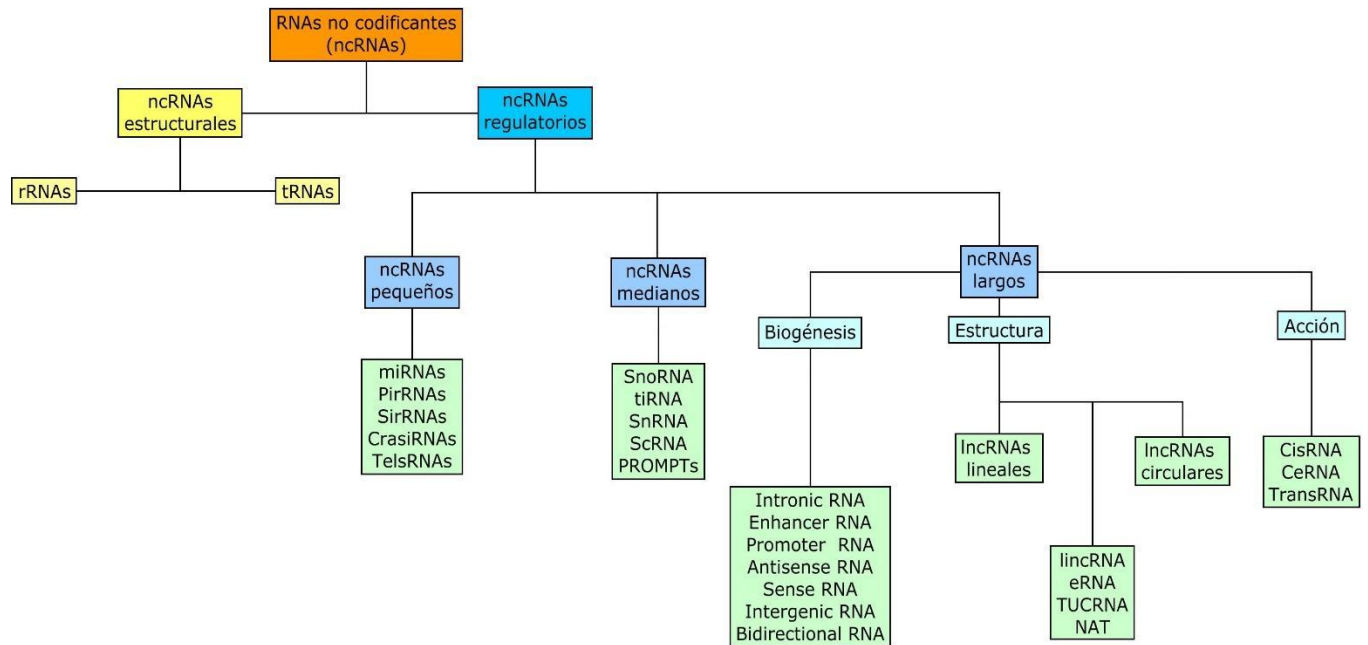


Figura 6. Diversidad y clasificación de los RNAs (tomado de Dahariya *et al.*, 2019).

En un inicio, debido a la ausencia de características particulares y su gran diversidad, los lncRNAs no tenían clasificación, ya que era algo irrelevante (García, 2019), pero tras el descubrimiento de su importancia a nivel transcripcional, junto con su procesamiento alternativo, que origina una cantidad considerable de isoformas (Mercer *et al.*, 2009), es posible identificar los distintos lncRNAs de acuerdo con su posición genómica, que puede ser: intergénica, intrónica, potenciador, promotor, bidireccional, sentido o antisentido lncRNAs (Fig. 7) (Chekanova, 2015; Ma *et al.*, 2013). Aunque también, pueden utilizarse clasificaciones de acuerdo con su estructura y su efecto sobre el genoma (Fig. 7).

Debido a que los lncRNAs presentan distintas ubicaciones y transcripciones diversas, aquellos transcritos de regiones intergénicas se denominan lncRNAs intergénico (Liu *et al.*, 2020), mientras que los transcritos que se originan a partir de intrones de genes que codifican proteínas, se denominan lncRNAs intrónicos (Ma *et al.*, 2013). Se cree que los lncRNAs intergénicos e intrónicos están regulados a través de diversos mecanismos de transcripción (Prensner *et al.*, 2011), además, de presentar diferencias en la poli(A) y una divergencia en las actividades, de acuerdo con la ubicación celular (Cheng *et al.*, 2005), cabe destacar que existen unos tipos de RNAs intergénicos llamados “RNA no codificantes intergénicos largos” (lincRNA), que funcionan a través de distintos tipos de mecanismos regulación transcripcional cis o trans

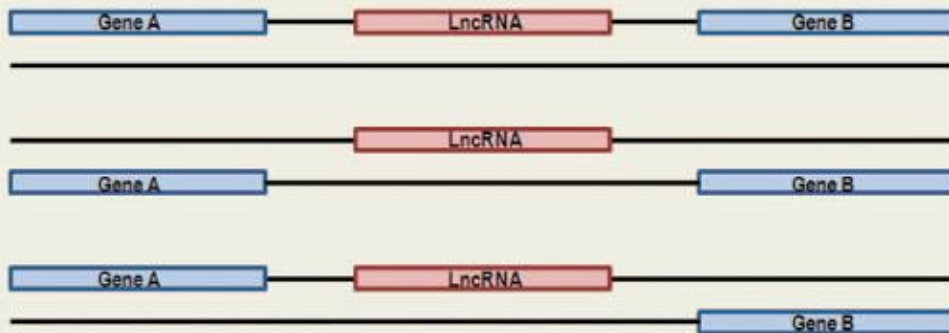
control traduccional, regulación de splicing, regulación postranscripcional, entre otros (Ma *et al.*, 2013).

Los lncRNAs sentido, se transcriben a partir de una hebra de los genes que codifican a proteínas, que contienen exones de genes codificantes, además de poder superponerse con parte de los genes codificantes o cubrir la secuencia completa de estos tipos de genes (Devaux *et al.*, 2015; Nociti y Santoro, 2021). Por otra parte, los lncRNAs antisentido se transcriben a través de hebras antisentido de genes codificantes (Devaux *et al.*, 2015), cabe destacar que estos suelen aparecer cuando las transcripciones de la hebra antisentido de los genes codificadores de proteínas se superponen a un exón de un gen sentido a través de los exones de los lncRNA, las transcripciones del intrón de un gen sentido no tienen superposición exón-exón con este gen sentido y las transcripciones cubren la secuencia completa de un gen sentido a través de un intrón (Cui *et al.*, 2021; Ma *et al.*, 2013).

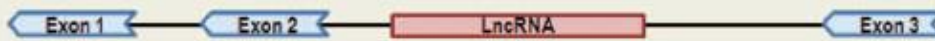
Los RNAs potenciadores (eRNAs) son elementos reguladores cortos de DNA accesible que ayudan a establecer el programa transcripcional de las células aumentando la transcripción de los genes diana (Arnold *et al.*, 2020). El proceso de producción de eRNA procede a través de los siguientes pasos: (1) reclutamiento de factores de transcripción y coactivadores necesarios para la formación de potenciadores y la activación de genes, (2) modificaciones de histonas en los loci potenciadores activos y (3) transcripción, elongación y procesamiento de eRNA. Las regiones potenciadoras y promotoras de los genes que codifican proteínas comparten propiedades y reglas similares para el inicio de la transcripción (Kaikkonen *et al.*, 2013; Sartorelli y Laubeth, 2020).

Los ncRNA bidireccionales denominados eRNA se transcriben en potenciadores, estos eRNA inducidos, como transcritos funcionales (Hah *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2011b), parecen ejercer funciones importantes para la inducción observada dependiente de ligandos de genes codificantes diana, lo que provoca un aumento de la fuerza del bucle potenciador: promotor específico iniciado por la unión (Li *et al.*, 2013b).

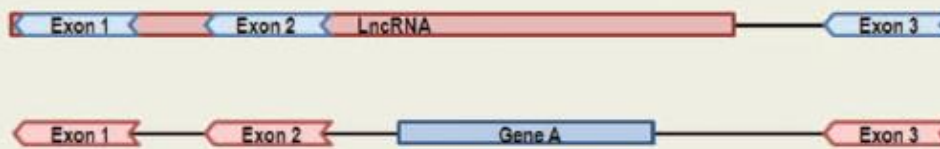
### A Intergenic lncRNA



### B Intronic lncRNA



### C Sense lncRNA



### D Antisense lncRNA

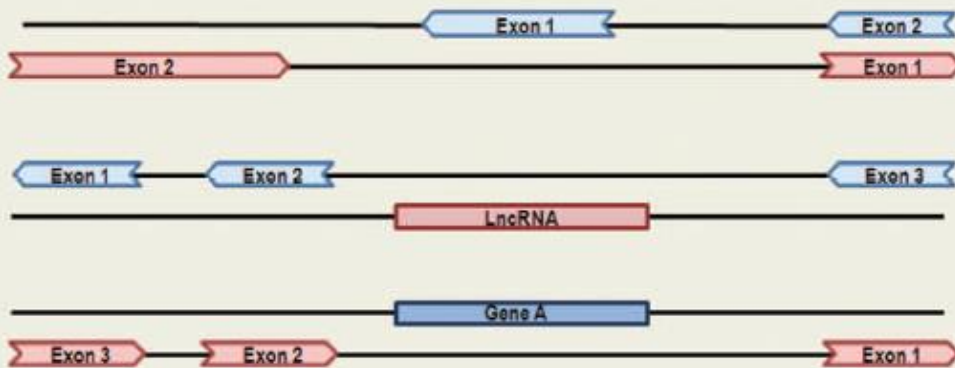


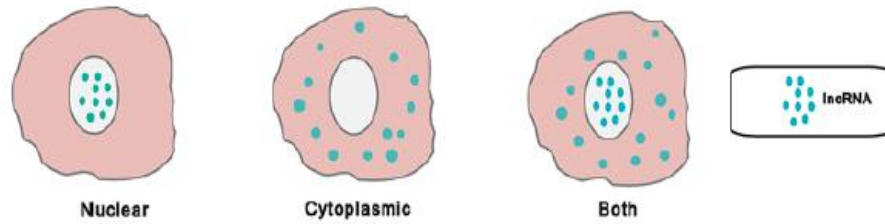
Figura 7. Clasificación de los lncRNAs con base a la posición genómica (Ma *et al.*, 2013)

### **2.2.3.2 Importancia de los lncRNAs**

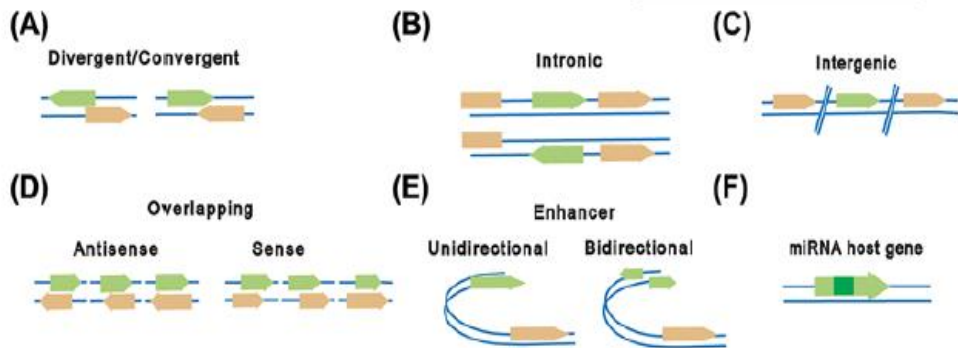
En los últimos años, se ha puesto bastante atención a los lncRNAs, ya que se les vincula con procesos de diferenciación, apoptosis, respuesta inmune, desarrollo tisular, proliferación y migración celular (Atkinson *et al.*, 2012; Rinn y Chang, 2012), además de estar asociados a procesos moleculares como regulación de la expresión de genes a nivel transcripcional o post-transcripcional, en el control de actividad de proteínas, modificaciones en la cromatina, organización de dominios nucleares, controlar la síntesis de proteínas y la maduración y el transporte del RNA (Carrieri *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2017a; Nagano *et al.*, 2008; Trovero y Geisinger, 2019; Wang y Chang, 2011) (Fig. 8).

Cabe destacar, que el patrón de expresión es bastante peculiar, ya que distintos lncRNAs aparecen en tipos celulares determinados o en momentos específicos del desarrollo, con una especificidad mucho mayor de tejido/tipo celular/etapa del desarrollo, que los RNAs codificantes (Cabili *et al.*, 2011; Luk *et al.* 2014).

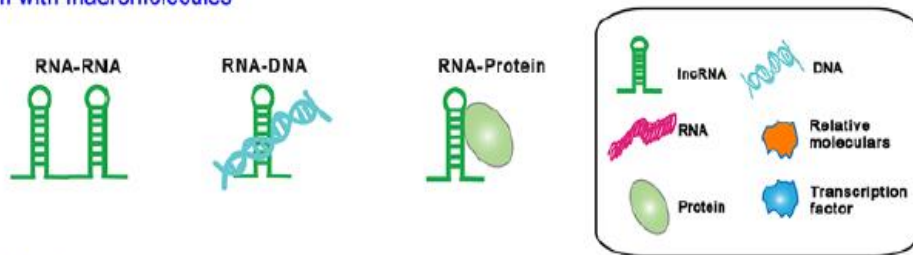
### Subcellular localization patterns



### Relationship with protein-coding genes



### Interaction with macromolecules



### Biological functions

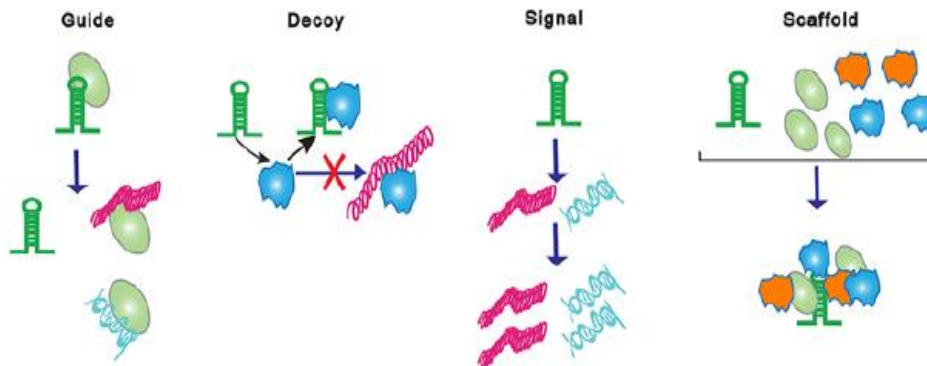


Figura 8. Diversidad de lncRNAs y clasificaciones basadas en sus patrones de localización subcelular, su relación con genes codificadores de proteínas adyacentes o de homología, su interacción con otras macromoléculas y sus funciones biológicas de Guo *et al.* (2019).

### 2.2.3.3 Regulación de los lncRNAs

#### Regulación de cromatina

La detección de la asociación RNA-cromatina en todo el genoma (Bell *et al.*, 2018; Bonetti *et al.*, 2020; Chu *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2017c), combinada con técnicas de captura de la conformación de la cromatina, ha revelado una regulación compleja en la arquitectura de la cromatina y la expresión génica mediante lncRNA (Isoda *et al.*, 2017; Mumbach *et al.*, 2019). Aunque estos mecanismos reguladores mediados por lncRNA deben explorarse individualmente, el RNA tiene un potencial regulador inherente, debido a que la carga negativa del RNA puede neutralizar las colas de histonas cargadas positivamente, lo que lleva a la descompactación de la cromatina (Dueva *et al.*, 2019), por lo que la apertura y cierre de la cromatina mediada por el RNA podría funcionar como un cambio rápido de la expresión génica.

Mecánicamente, tanto los lncRNA nucleares que actúan en cis como los que actúan en trans establecen interacciones con el DNA para alterar el entorno de la cromatina, a veces indirectamente en virtud de su afinidad por proteínas que pueden asociarse tanto con el RNA como con el DNA, y en otros casos mediante la unión del DNA en una secuencia específica (Statello *et al.*, 2021).

**Interacciones directas entre lncRNAs y DNA.** Una característica esencial de los lncRNA es su potencial para generar estructuras híbridas con DNA para influir en la accesibilidad de la cromatina, tales interacciones pueden tomar la forma de hélices triples o bucles en R. La prevalencia real de ambos tipos de estructuras aún se desconoce debido a la dificultad de detectarlas *in vivo* (Statello *et al.*, 2021). Sin embargo, la formación de hélices triples y bucles en R probablemente esté muy extendida y sea esencial para la actividad reguladora de muchos lncRNA. Las hélices triples de RNA-DNA-DNA se han propuesto como un ejemplo de interacción de RNA-DNA no codificante en la mediación del silenciamiento génico (Martianov *et al.*, 2007; O'Leary *et al.*, 2015; Schmitz *et al.*, 2010) o la activación (Grote *et al.*, 2013; Mondal *et al.*, 2015; O'Leary *et al.*, 2015). El potencial para formar hélices triples se basa principalmente en la secuencia de RNA (Blank-Giwojna *et al.*, 2019; Kuo *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2016a).

**Localización y función de proteína-lncRNA en la cromatina.** Los RNA largos no codificantes se unen a los reguladores de cromatina y se dirigen a ellos. La conexión íntima entre el RNA y la cromatina, el complejo DNA-proteína donde residen todos los genes eucariotas, se reconoció hace más de 40 años (Britten y Davidson, 1969). Paul y Duerksen (1975) hicieron el sorprendente hallazgo de que la cromatina purificada bioquímicamente contenía el doble de RNA

que, de DNA, lo que planteó la idea de que el RNA puede influir en la estructura de la cromatina y la regulación génica. A través de los años, se ha demostrado que el RNA es necesario para la estructura adecuada de la cromatina y el reclutamiento de los complejos modificadores de la cromatina en el DNA (Bernstein y Allis, 2005). Sin embargo, los tipos de RNA específicos asociadas, seguían siendo esquivas. Los estudios genéticos en las décadas siguientes revelaron algunos lncRNA que estaban asociados con la formación e impronta de heterocromatina [es decir, Xist (Brown *et al.*, 1991), Air (Barlow *et al.*, 1991), H19 (Bartolomei *et al.*, 1991)]. Los avances en los últimos años han revelado numerosos ejemplos de lncRNA para controlar el acceso o la eliminación de proteínas reguladoras de la cromatina. Varios estudios han demostrado que los lncRNA pueden dirigirse a varios complejos de modificación de la cromatina implicados en el silenciamiento génico. Además, los lncRNA pueden dirigirse a diversos reguladores de la cromatina. Muchos complejos reguladores de la cromatina funcionan como proteínas de unión al RNA; la capacidad de unirse a los lncRNA les otorga reconocimiento específico de condición o alelo de la cromatina del gen diana (Bernstein *et al.*, 2006; Jeon y Lee, 2011; Khalil *et al.*, 2009; Kino *et al.*, 2010; Martianov *et al.*, 2007; Schmitz *et al.*, 2010; Tripathi *et al.*, 2010; Yao *et al.*, 2010; Zhao *et al.*, 2010).

Numerosos lncRNA se localizan en la cromatina, donde pueden interactuar con proteínas, lo que facilita o inhibe su unión y actividad en regiones de ADN objetivo (Jain *et al.*, 2016; Rosa *et al.*, 2016; Yap *et al.*, 2010). Además, las interacciones de cromatina de largo alcance asistidas por proteínas, como las interacciones de cromatina mediadas por el factor de unión CCCTC (CTCF), también pueden actuar como facilitadores de los efectos transcripcionales directos de lncRNA en los genes diana (Saldaña-Meyer *et al.*, 2019; Xiang *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2015). Aunque la unión de lncRNA a factores de cromatina ha suscitado un interés considerable, se recomienda precaución al evaluar tales interacciones y se deben aplicar metodologías rigurosas en estos estudios. Además, los niveles de expresión de un lncRNA dado en relación con los factores con los que interactúa pueden definir el alcance de los efectos que ejercen los lncRNA en la cromatina objetivo (Schertzer *et al.*, 2019).

***Interferencia transcripcional actuando por reposicionamiento del nucleosoma promotor.*** El DNA en el núcleo está organizado en cromatina con un andamiaje organizacional que consta de nucleosomas, cada uno con dos copias de histonas H3, H4, H2A y H2B (Kornberg y Lorch, 1999). Los nucleosomas pueden estar densamente empaquetados, interfiriendo con las interacciones proteína-DNA, o relajados, facilitando estas interacciones (Li *et al.*, 2007). El proceso de transcripción, que genera DNA monocatenario a medida que RNAPII avanza a lo



largo de un locus génico, puede afectar directamente el posicionamiento del nucleosoma (Hughes *et al.*, 2012; Valouev *et al.*, 2011; Weiner *et al.*, 2010). Por lo tanto, la transcripción de lncRNA podría causar interferencia transcripcional (TI) al depositar nucleosomas de una manera desfavorable para la unión de factores de transcripción en promotores o potenciadores.

***Transcripción de lncRNA creando un entorno de cromatina permisivo.*** Los potenciadores son elementos genéticos que se unen a los factores de transcripción y facilitan el ensamblaje de la maquinaria de transcripción en los promotores cercanos (Ong y Corces, 2012; Visel *et al.*, 2009). Las transcripciones de RNAPII de hasta 2 kb de longitud se transcriben bidireccionalmente desde algunos potenciadores neuronales (denominados potenciadores o eRNA) (Kim *et al.*, 2010; Ong y Corces, 2012). La transcripción de eRNA se correlacionó positivamente con la expresión de mRNA cercanos y se propuso un modelo, pero aún no probado experimentalmente, en el que su transcripción establece un paisaje de cromatina que respalda la función potenciadora. La transcripción de lncRNA, ya sea abriendo la cromatina o inhibiendo la unión de la proteína represora, podría resultar de manera similar en la activación del gen o del locus. Un ejemplo de esto es el proceso de recombinación V(D)J, que une elementos de la familia multigénica V, D y J mediante reordenamientos cromosómicos para crear inmunoglobulinas de células B funcionales y receptores de células T (Schatz y Swanson, 2010).

***Interferencia transcripcional actuando por modificaciones de histonas promotoras.*** Los nucleosomas asociados al promotor llevan modificaciones postraduccionales del extremo terminal de la histona, que reflejan el estado de actividad del promotor y también influyen en la accesibilidad de los factores de unión al DNA implicados en la transcripción (Bannister y Kouzarides, 2011). Se ha demostrado que algunas enzimas modificadoras de histonas se unen y viajan con RNAPII alargado (Brookes y Pombo, 2009; Ehrensberger y Svejstrup, 2012), por lo que es posible que la transcripción de lncRNA pueda inducir TI al afectar las modificaciones de histonas en el promotor de un gen diana superpuesto. Aunque no se han descrito estudios similares para el genoma de los mamíferos, H3K36me3 marca el cuerpo de los genes transcritos en los mamíferos, lo que plantea la posibilidad de que tales mecanismos de TI puedan conservarse (Brookes y Pombo, 2009; Ehrensberger y Svejstrup, 2012).

***Regulación transcripcional por reclutamiento de modificadores de cromatina.*** Los lncRNA median cambios epigenéticos mediante la metilación del DNA, la modificación de histonas y el reclutamiento de complejos de remodelación de cromatina en loci genómicos específicos, principalmente en las regiones promotoras, y provoca la represión o activación de los genes diana. Se encontró que el lncRNA podría cumplir dos funciones. (i) Los lncRNA actúan

como un andamio puente y se unen a una proteína o complejo proteico para facilitar los cambios conformacionales de la cromatina (Carrozza *et al.*, 2005). (ii) Los lncRNA actúan como un andamio anclado que dirige las enzimas modificadoras de la cromatina a motivos [secuencias cortas de nucleótidos que se presume que desempeña una función biológica concreta] de DNA específicos. Por ejemplo, el lncRNA HOTAIR (RNA antisentido de la transcripción de Hox) actúa como un andamio de proteína epigenética y posee múltiples dominios de unión para distintas proteínas (Gummalla *et al.*, 2012; Kim y Buratowski, 2009).

***Interferencia transcripcional actuando por metilación del DNA promotor.*** En los genomas de mamíferos, la metilación del DNA generalmente se asocia con promotores silenciosos de islas CpG, pero la mayoría de los promotores de islas CpG permanecen libres de metilación independientemente de su estado de expresión (Deaton y Bird, 2011; Jones, 2012; Ooi *et al.*, 2009). El proceso de metilación de novo depende de las metiltransferasas DNMT3A/3B y del homólogo DNMT3L catalíticamente inactivo y requiere histonas que carecen de H3K4me3, lo que garantiza que los promotores activos permanezcan libres de metilación (Ooi *et al.*, 2007). Sin embargo, los datos hasta ahora muestran que es un mecanismo que actúa en *cis*, ya que solo el alelo que lleva la delección silencia el gen codificante de proteínas superpuesto. Además, aunque no se excluyó un papel para el producto de RNA aberrante, parece poco probable que la transcripción inducida por mutación de dos regiones cromosómicas intergénicas independientes en las enfermedades descritas produzca productos de RNA lnc con funciones represivas similares. Curiosamente, el silenciamiento de los genes pc impresos por los lncRNA también se correlaciona a menudo con la ganancia de metilación del DNA en el promotor silencioso del gen pc (Santoro y Barlow, 2011). En el caso del gen *Igf2r*, esta marca de metilación del DNA no es necesaria para iniciar o mantener el estado silencioso, pero parece desempeñar un papel en el refuerzo del estado silencioso (Latos *et al.*, 2012; Santoro *et al.*, 2013).

### **Regulación de transcripción**

Se considera que la transcripción se regula por una interacción de factores de transcripción (TF) y factores modificadores de la cromatina en los promotores de genes. Los lncRNA modulan la expresión génica al asociarse específicamente con otras moléculas; DNA, RNA y proteínas, ya sea en los promotores o en los potenciadores de sus genes diana (Kornienko *et al.*, 2013). Con un número creciente de lncRNAs implicados en la regulación de genes transcripcionales, esta visión puede necesitar refinamiento para incluir redes de lncRNAs específicos de tejidos y etapas de desarrollo que complementen los reguladores conocidos para

controlar estrechamente la expresión génica y, por lo tanto, la complejidad del organismo (Mattick, 2009; Mattick *et al.*, 2010). La regulación transcripcional por lncRNAs podría funcionar tanto en *cis* como en *trans*, y podría controlar negativa o positivamente la expresión del gen.

La posición relativa entre un lncRNA y sus genes vecinos es un determinante clave de su relación reguladora. Dado que se descubrió que la transcripción bidireccional y antisentido generalizada de lncRNA estaba conservada evolutivamente (Seila *et al.*, 2008), la distribución genómica no aleatoria de los lncRNA podría representar una adaptación evolutiva de los genes para regular su propia expresión de una manera específica del contexto. Por ejemplo, la disposición genómica de los lncRNA divergentes es clave para la regulación génica en *cis* (Luo *et al.*, 2016a). Esta regulación puede estar mediada por dos mecanismos principales que no se excluyen mutuamente: el transcrito de lncRNA puede regular *loci* vecinos y/o el acto de transcripción o empalme del lncRNA puede generar un estado de cromatina o un impedimento estérico que influya en la expresión de genes cercanos. Por lo tanto, se requiere la interpretación de varios experimentos ortogonales de pérdida de función y ganancia de función para discernir estos posibles modos de funcionalidad lncRNA (Gil y Ulitsky, 2020).

***Interferencia transcripcional en ausencia de cambios de cromatina en el promotor silenciado.*** La RNAPII actúa como portador de enzimas modificadoras de cromatina, otros modelos de TI predicen que RNAPII de un promotor que atraviesa otro promotor puede interferir con su actividad sin introducir cambios en la cromatina (Palmer *et al.*, 2011; Pauler *et al.*, 2007, 2012). Una indicación de que tal mecanismo puede ser utilizado por lncRNAs en mamíferos proviene de un estudio que utilizó un enfoque genético para diseccionar la función silenciadora del Airn lncRNA en ratones marcados (Barlow, 2011; Koerner *et al.*, 2009). La demostración de que la transcripción de Airn se requiere continuamente para el silenciamiento de Igf2r y que su eficiencia de silenciamiento disminuye cuando el promotor de Igf2r se expresa fuertemente brinda soporte para un modelo en el que RNAPII iniciado desde un promotor 'interferente' interfiere con el inicio de la transcripción de un promotor 'sensible'. En apoyo de un modelo basado en la transcripción, se demostró que Kcnq1ot1 silencia al menos un gen al regular la flexibilidad de la cromatina y el acceso a los potenciadores (Korostowski *et al.*, 2012). Esto es consistente con un modelo de dos pasos en el que la transcripción de lncRNA inicia el silenciamiento de genes no superpuestos mediante la interferencia del potenciador, luego las enzimas modificadoras de histonas represivas mantienen ese silenciamiento.

***Transcripción de lncRNA y activación de locus.*** Otros ejemplos indican que la transcripción de lncRNA activa la expresión génica al bloquear el acceso de los complejos

represores a la cromatina. Más tarde, se sugirió que este modo de acción era un mecanismo general, en el que el acto de transcripción sirve como un interruptor epigenético que alivia el silenciamiento génico mediado por PCG mediante el reclutamiento de modificadores epigenéticos para inducir la expresión génica y generar cromatina activa estable y hereditaria (Beisel y Paro, 2011). Un análisis de la transcripción de lncRNA en el grupo HOXA humano reveló una correlación positiva entre la transcripción de lncRNA y la pérdida de interacciones PCG/cromatina que precede a la activación del gen HOXA (Sessa *et al.*, 2007). Sin embargo, la asociación de la transcripción de lncRNA con la activación de genes debe considerarse dentro del marco de que la mayoría de los promotores de genes que codifican proteínas en levaduras y células de mamíferos dan lugar a una transcripción bidireccional de lncRNA antisentido (Neil *et al.*, 2009; Seila *et al.*, 2008). Hasta la fecha, no está claro si los lncRNA bidireccionales asociados con el promotor representan una transcripción espuria en el contexto de la cromatina abierta (Brosius, 2005; Kowalczyk *et al.*, 2012) o si se requiere para mantener la cromatina abierta. En el último caso, la unión mejorada de TF asegura una cromatina accesible que permite una expresión del gen *pc* más constante dentro de una población celular (Wang *et al.*, 2011a).

**Silenciamiento de genes por lncRNAs.** Los mecanismos más conocidos de represión génica mediada por lncRNA están relacionados con la compensación de dosis génica. El principal representante de esta funcionalidad es el lncRNA XIST, responsable de la inactivación del cromosoma X en células de hembras de mamífero, ya que, durante el desarrollo embrionario, las moléculas XIST se esparcen sobre uno de los dos cromosomas X y provocan el silenciamiento de gran parte de sus genes (Wutz, 2011). Los lncRNA pueden suprimir la expresión génica al interferir con la maquinaria de transcripción, lo que conduce a la alteración del reclutamiento de factores de transcripción o Pol II en el promotor inhibido (Latos *et al.*, 2012), alteración de las modificaciones de histonas (Stojic *et al.*, 2016) y reducción de la accesibilidad a la cromatina (Rom *et al.*, 2019; Thebault *et al.*, 2011). Otro mecanismo por el cual un lncRNA puede regular la TI generalizada está representado por el RNA regulador supresor adyacente (Chaserr) (Rom *et al.*, 2019) lncRNA CHD2 conservado, que se encuentra río arriba del gen *Chd2* del remodelador de cromatina, causando aumento de la accesibilidad en el promotor de *Chd2*, entre otros.

**Mecanismos por los cuales la transcripción de lncRNA silencia la expresión génica.** El silenciamiento mediado por la transcripción, también conocido como (TI), se define aquí como un caso en el que el acto de transcripción de un gen puede reprimir en *cis* la transcripción funcional de otro gen (Palmer *et al.*, 2011; Shearwin *et al.*, 2005). Se ha informado de TI en

organismos unicelulares y multicelulares (Palmer *et al.*, 2011). Los detalles del mecanismo aún no están claros en gran medida, pero TI podría actuar teóricamente en varias etapas de la transcripción: influyendo en la actividad del potenciador o promotor o bloqueando la elongación, el empalme o la poliadenilación de RNAPII. Todo lo que se requeriría es que la RNA polimerasa (RNAPII) iniciada a partir de un promotor 'interferente' atravesase una secuencia reguladora de ADN 'sensible'. TI se ha informado principalmente en promotores superpuestos (Bird *et al.*, 2006; Bumgarner *et al.*, 2009; Gummalla *et al.*, 2012; Latos *et al.*, 2012; Petruk *et al.*, 2006), pero también hay ejemplos en los que TI actúa aguas abajo del promotor.

**Impronta genómica e inactivación del cromosoma X.** La impronta genómica es el fenómeno del silenciamiento epigenético de un alelo heredado de cualquiera de los padres (Wood y Oakey, 2006). Las regiones de control de impresión (ICR) son tramos cortos de ADN que desempeñan un papel fundamental en la impresión de múltiples genes (Bartolomei, 2009). Curiosamente, se ha observado que las regiones impresas muestran una asociación significativa con los ncRNA, que median el silenciamiento por diversos mecanismos como la remodelación de la cromatina y la competencia potenciadora (Wan y Bartolomei, 2008). La inactivación del cromosoma X es un proceso mediado por el ncRNA-Xist largo, en el que se inactiva una copia del cromosoma X en las mujeres (Tsai *et al.*, 2010), mientras que PRC2 se forma a partir del cromosoma X activo restante por la transcripción antisentido Tsix. Sin embargo, otro estudio describe un mecanismo alternativo en el que Xist y Tsix se hibridan para formar un dúplex de RNA que Dicer procesa para generar pequeños RNA de interferencia (siRNA) que son necesarios para las modificaciones represivas de la cromatina en el cromosoma X inactivo (Mercer *et al.*, 2009).

**lncRNAs transcritos en potenciadores.** Los potenciadores activos se pueden transcribir en dos tipos principales de RNA no codificantes: eRNA y lncRNA asociados a potenciadores (elncRNA). La distinción principal entre los dos grupos de transcritos se basa en sus características: los eRNA son transcritos con tapa bidireccional relativamente cortos, que generalmente no están empalmados, no poliadenilados y son inestables (Anderson *et al.*, 2014; De Santa *et al.*, 2010; Hon *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2010). Por el contrario, los elncRNA son en su mayoría unidireccionales, poliadenilados y empalmados. Aunque la correlación entre la actividad potenciadora y la expresión del eRNA está bien establecida, todavía se debate si las transcripciones del eRNA *per se* son funcionales (Statello *et al.*, 2021). Cabe destacar que los (eRNA) son una categoría de lncRNA derivados de regiones potenciadoras de genes, que interactúan con el DNA para regular al alza la transcripción de genes a través de dos posibles

mecanismos, como el bucle potenciador-promotor y el seguimiento de la maquinaria transcripcional (Li *et al.*, 2016b). Mientras estudiaban los potenciadores activados por la señalización de calcio en neuronas de ratón, Kim *et al.* (2010) por primera vez, identificaron un eRNA de aproximadamente 2 kb transcrito bidireccionalmente a partir de potenciadores activos. La expresión de este eRNA se correlacionó con la actividad de la región potenciadora (Andersson *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2010), lo que sugiere que los eRNA contribuyen a la función potenciadora e influyen en la transcripción de genes. Además de funcionar a través de conformaciones de cromatina preexistentes, algunos eRNA pueden facilitar o impulsar directamente el bucle de cromatina al interactuar con proteínas de andamiaje como el Mediador o el mantenimiento estructural de la cohesina del complejo cromosómico (Gil y Ulitsky, 2018; Tan *et al.*, 2020). Estas interacciones generan contactos regulatorios entre potenciadores y promotores que pueden estar separados por varias megabases (Jiao *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2013b). La activación de genes por elncRNA a menudo da como resultado fenotipos complejos relacionados con enfermedades humanas (Fanucchi y Mhlanga, 2017; Tan *et al.*, 2017; van Steensel y Furlong, 2019). Un ejemplo de esto es el lncRNA SWINGN (está ubicado en el límite de un dominio de asociación topológica que incluye su gen objetivo GAS6) promueve la interacción entre los complejos de remodelación de cromatina SWI/SNF y el sitio de inicio de la transcripción de GAS6, pero también con loci distantes adicionales involucrados en fenotipos malignos, lo que explica su función prooncogénica (Grossi *et al.*, 2020).

**Regulación en *cis*.** La evidencia actual sugiere la existencia de lncRNAs que tienen la capacidad de regular genes de manera *cis* (en genes vecinos), ya que, a diferencia de los mRNA que de primera mano necesitan traducirse en el citoplasma para producir proteínas funcionales (Hoernes *et al.*, 2016; Taniguchi *et al.*, 2010), los lncRNA pueden existir en su conformación funcional inmediatamente después de su transcripción y, por lo tanto, teóricamente pueden ejercer su función en cualquier compartimento celular, incluido su sitio de transcripción (Kopp y Mendell, 2018; Latos *et al.*, 2012) (Fig. 9). Por lo tanto, varios estudios han revelado que los lncRNAs ejercen la regulación en *cis* de elementos reguladores cercanos, como promotores y potenciadores (Engreitz *et al.*, 2016; Groff *et al.*, 2016; Paralkar *et al.*, 2016).

Estos lncRNAs que tienen la posibilidad de actuar en *cis* pueden hacerlo de dos maneras. El primero depende de un producto de lncRNA, como puede ser en el caso de la inducción de la inactivación de X por Xist en mamíferos hembra, ya que, Xist se expresa a partir de uno de los dos cromosomas X e induce el silenciamiento de todo el cromosoma (Wutz, 2011). Dicho mecanismo en donde el transcrito se une y entrega modificadores epigenéticos a sus genes

diana mientras que aún están unidos al RNAPII en elongación generalmente se denomina 'anclaje' y se usa a menudo para explicar la regulación en *cis* por los lncRNA. Por el contrario, el segundo método de regulación en *cis* implica el proceso de transcripción en sí mismo que a priori actúa en *cis* (Kornienko *et al.*, 2013). Varias líneas de evidencia sugieren que el mero proceso de transcripción de lncRNA puede afectar la expresión génica si RNAPII atraviesa un elemento regulador o cambia la organización general de la cromatina del *locus* (Heo y Sung, 2011; Magistri *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2011a).

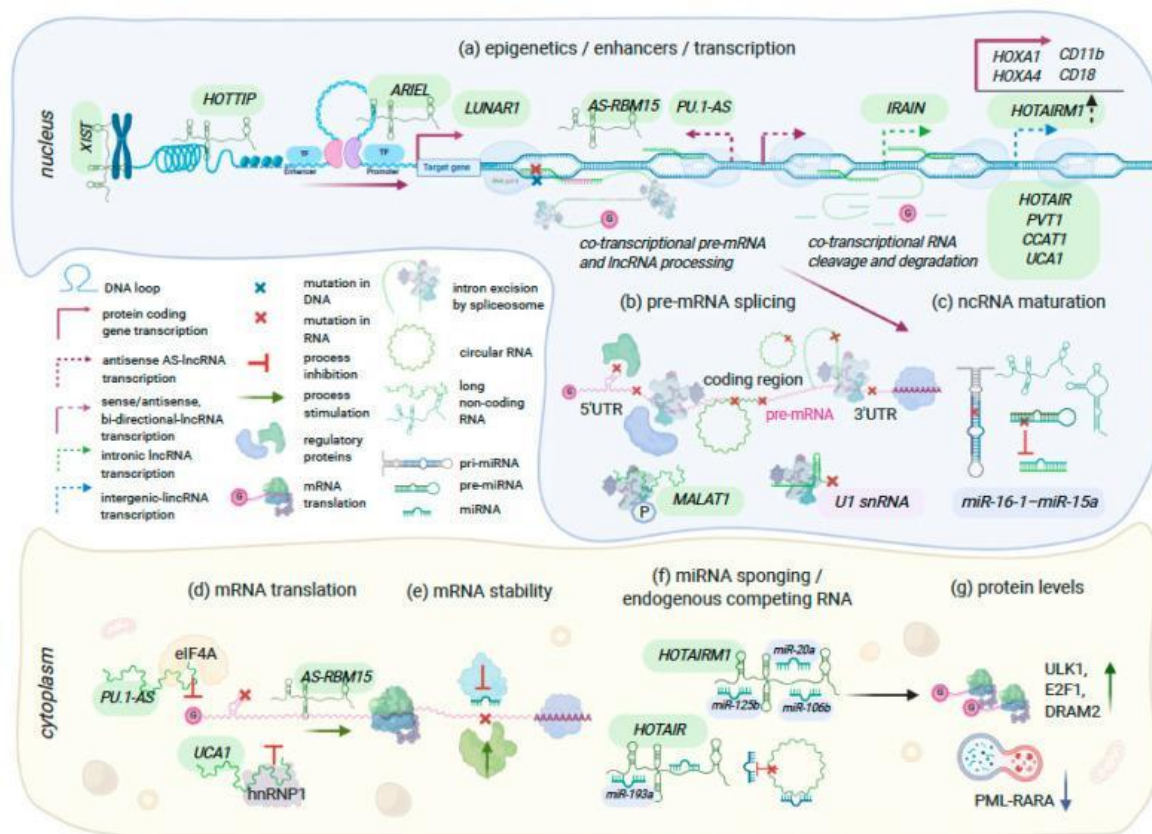


Figura 9. Elementos reguladores del RNA, mecanismos de función de núcleo y citoplasma, tomado de Elcheva y Spiegelman (2020).

Actualmente, se desconoce el número exacto de lncRNAs reguladores en *cis*, aunque experimentos en fraccionamiento celular han denotado que una gran parte de lncRNAs se enriquecen en el núcleo y pueden unirse estrechamente a la cromatina (Engreitz *et al.*, 2016;

Werner *et al.*, 2017). Se ha demostrado que la expresión de los RNA enriquecidos en cromatina exhibe una mayor correlación con sus genes vecinos que con otros lncRNA, lo que sugiere que muchos de ellos podrían ser reguladores en *cis* (Werner *et al.*, 2017).

**Redes reguladoras que involucran lncRNA que actúan en *cis*.** Cada vez es más claro que la regulación en *cis* por lncRNAs no solo está determinada por los efectos uno a uno de un lncRNA en un gen vecino (Dimitrova *et al.*, 2014). Los lncRNA son parte de unidades reguladoras complejas, en las que la expresión de un gen que codifica una proteína puede estar regulada por la actividad coordinada de dos o más lncRNA y de mecanismos dependientes e independientes de la transcripción (Statello *et al.*, 2021). Varias de estas unidades actúan sobre genes esenciales del desarrollo o sobre *loci* con funciones importantes para mantener el equilibrio entre los procesos normales e hiperproliferativos (Bao *et al.*, 2015; Groff *et al.*, 2016; Huarte *et al.*, 2010). El gen de los derivados del corazón y de la cresta neural expresados (Hand2) codifica un factor de transcripción esencial para el desarrollo del corazón, en el que el desequilibrio de la dosis puede causar graves malformaciones (Laurent *et al.*, 2017). La eliminación en ratones de cualquiera de estos genes lncRNA conduce a la letalidad embrionaria. Uno de estos lncRNA, Upperhand, se transcribe a partir de un promotor bidireccional, de forma divergente al promotor Hand2 (Anderson *et al.*, 2016; Han *et al.*, 2019). En conclusión, varios factores interdependientes emergen como reguladores cruciales de la función de lncRNA: la posición relativa del lncRNA y el gen objetivo, la formación de interacciones co-transcripcionales de RNA-DNA y RNA-proteína, y si el efecto regulador está mediado por la transcripción de lncRNA o por su transcripción (Statello *et al.*, 2021). La coocurrencia específica de células de estos factores determina el potencial regulador de los lncRNA individuales.

**Regulación en *trans*.** Además de la regulación transcripcional de lncRNAs en *cis*, también existe el *trans* (en genes distantes), que de igual manera puede estar implicada en la organización de dominios nucleares y la regulación de proteínas o moléculas de RNA (Matsumoto *et al.*, 2017; Ulitsky y Bartel, 2013). Sin embargo, además de probar la función *trans* potencial, las eliminaciones genéticas también pueden perturbar los mecanismos reguladores de *cis* (p. ej., mediante la eliminación de potenciadores de la transcripción). La inserción de señales de poliadenilación (poli-A) en los lncRNA puede interrumpir el alargamiento de la transcripción y revelar fenotipos *in vivo* (Anderson *et al.*, 2016, Bond *et al.*, 2009), pero dado que la actividad transcripcional local al comienzo de la transcripción del lncRNA sitio (TSS) a menudo puede regular genes cercanos, la inserción de poli-A puede no inactivar todas las funciones potenciales de lncRNA. Por otro lado, los métodos que se dirigen directamente a las transcripciones de



lncRNA para la degradación, como el uso de shRNA y oligonucleótidos antisentido (ASO), no distinguen claramente entre los mecanismos que actúan en *cis* y *trans*, particularmente para los lncRNA que se localizan en el núcleo (Kopp y Mendell, 2018, Wagschal *et al.*, 2012).

Algunos ejemplos significativos de lncRNA que actúan en *trans* son aquellos que pueden influir en la producción transcripcional general de una célula al afectar directamente la actividad RNAPII. Un ejemplo es el lncRNA 7SK de 331 nucleótidos, que reprime el alargamiento de la transcripción al evitar que el factor de transcripción PTEF $\beta$  fosforila el dominio carboxi-terminal (CTD) RNAPII (Peterlin *et al.*, 2012). Otro ejemplo es el lncRNA B2 de 178 nucleótidos, un represor general de la actividad RNAPII tras el choque térmico (Espinoza *et al.*, 2004). El lncRNA B2 actúa al unirse a RNAPII e inhibir la fosforilación de su CTD por TFIIH, alterando así la capacidad de RNAPII para unirse al ADN (Espinoza *et al.*, 2007; Yakovchuk *et al.*, 2011). La regulación en *trans* también puede actuar en un lugar específico. Si bien la capacidad de los lncRNA para actuar de forma específica en el locus para regular un conjunto de genes se demostró por primera vez en genes impresos en los que se demostró que la expresión de lncRNA silencia de uno a diez genes flanqueantes en *cis* (Mancini-Dinardo *et al.*, 2006; Sleutels *et al.*, 2002; Williamson *et al.*, 2011), los lncRNA que se encuentran fuera de los grupos de genes impresos, como el lncRNA HOTAIR, también se descubrió que tenían una acción locus específica. HOTAIR interactúa con el complejo represivo 2 de Polycomb (PRC2) y es necesario para la trimetilación represiva de la histona H3 lisina-27 (H3K27me3) del grupo HOXD. La orientación de los modificadores epigenéticos (EM) por parte de los lncRNA proporcionó un modelo muy buscado para explicar cómo los EM obtienen especificidad de locus, y desde entonces se ha sugerido como un mecanismo general para los lncRNA de acción *trans* (Guttman y Rinn, 2012; Ng *et al.*, 2012).

### **Temas mecanicistas emergentes: señuelos, andamios y guías**

Como ya se ha mencionado antes, los lncRNAs tienen una capacidad intrínseca para unirse a proteínas, provocando diversas capacidades reguladoras (Derrien *et al.*, 2012); sin embargo, a pesar del amplio conocimiento que se tiene en el área, solamente se conocen un par de ejemplos caracterizados, por lo cual han surgido varios temas mecánicos de las funciones de los lncRNAs (Wang *et al.*, 2011d). A pesar de todo, se han descrito tres principales temas mecanicistas:

- Señuelos: en primer lugar, y al nivel más simple, los lncRNA pueden servir como señuelos que impiden el acceso de las proteínas reguladoras al DNA (Wang *et al.*, 2011c). Por ejemplo, el lncRNA Gas5 se induce tras la inanición del factor de crecimiento; Gas5

contiene un motivo de secuencia de horquilla que se parece al sitio de unión al DNA del receptor de glucocorticoides en inanición sirve como señuelo para liberar el receptor del DNA para evitar la transcripción de genes metabólicos (Kino *et al.*, 2010). Se identificó un ejemplo de señuelo de lncRNA más reciente, denominado PANDA, que se asocia con el factor de transcripción NF-YA para prevenir la apoptosis mediada por p53 (Hung *et al.*, 2011).

- Andamio: los lncRNA pueden servir como adaptadores para llevar dos o más proteínas a complejos discretos (Spitale *et al.*, 2011; Zappulla y Cech, 2006); Un ejemplo de andamios lncRNA es HOTAIR, que puede unirse simultáneamente tanto al complejo PRC2 como al LSD1-CoREST a través de dominios específicos de la estructura del RNA (Tsai *et al.*, 2010). Esta combinación garantiza el silenciamiento génico. Ejemplos adicionales incluyen ANRIL, que combina el PRC2 y el PRC1 (Kotake *et al.*, 2010; Yap *et al.*, 2010); y Kcnq1ot1, que interactúa tanto con PRC2 como con G9a para promover H3K27me3 y H3K9me3, dos tipos de histonas silenciadoras diferentes (Pandey *et al.*, 2008). Es probable que ambas combinaciones refuercen el estado transcripcionalmente silencioso (Guttman *et al.*, 2011; Khalil *et al.*, 2009).
- Guías: como se describió anteriormente, muchos lncRNA se requieren individualmente para la localización adecuada de complejos proteicos específicos. Los lncRNA involucrados en la compensación de dosis y la impresión (Xist, Kcnq1ot1, Air) sirven como guías para orientar la actividad de silenciamiento de genes en una forma específica de alelo. HOTAIR también sirve como guía para localizar el PRC2 en la expresión génica relacionada con el desarrollo y el cáncer (Gupta *et al.*, 2010; Rinn *et al.*, 2007). Los lncRNA de guía combinan dos funciones moleculares básicas: la unión de una proteína asociada más un mecanismo para interactuar con regiones selectivas del genoma.

El concepto de guía lncRNA se ha analizado previamente según si la guía ocurre en *cis* (en genes vecinos) o en *trans* (en genes ubicados a distancia). Se ha asumido que los actores *cis* ocurren de manera cotranscripcional, lo que lleva a la analogía de los lncRNA como ataduras (Lee, 2009), al igual de tener capacidad de obrar en *trans* (Jeon y Lee, 2011; Martianov *et al.*, 2007; Schmitz *et al.*, 2010). Las acciones *cis* tampoco se correlacionan simplemente con la distancia desde el sitio de síntesis de lncRNA (Nagano *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2011d), lo que quizás refleja el importante papel del bucle cromosómico en los llamados efectos *cis*. Curiosamente, todos los ncRNA clásicos largos y pequeños que se han caracterizado bien también funcionan en *trans* a través de

interacciones con proteínas (es decir, rRNA, tRNA, snoRNA, RNase P, TERC) (Chu *et al.*, 2011; Delebecque *et al.*, 2011; Simon *et al.*, 2011).

Estos tres modos de acción abarcan muchos de los temas mecánicos de los lncRNAs descubiertos recientemente, aunque es probable que haya muchos otros mecanismos por descubrir. Está claro a partir de los ejemplos anteriores que, a medida que se descubren socios de proteínas adicionales y mecanismos de orientación (no sólo al DNA sino quizás también a otras estructuras celulares), es posible construir scripts reguladores complejos a partir de lncRNAs (Delebecque *et al.*, 2011). Será esencial para comprender el significado de dichos guiones tener una comprensión sistemática de las partes individuales de lncRNA y sus interacciones relevantes, probablemente similar a lo que fue en su momento descifrar los codones de los RNA mensajeros.

### **Regulación postranscripcional**

Además de sus funciones en la regulación de la transcripción y la organización nuclear, los lncRNA controlan otros aspectos de la expresión génica, y algunos lncRNA incluso se traducen en péptidos funcionales (Hartford y Lal, 2020). De acuerdo con lo ya mencionado, las diversas funciones de lncRNAs recaen sobre las regulaciones postranscripcionales, traduccionales y postraduccionales. A nivel postranscripcional, los lncRNA regulan actuando como RNA endógenos competitivos que regulan los niveles de microRNA que, a su vez, modulan los niveles de mRNA al alterar la estabilidad del mRNA, el decaimiento del mRNA y la traducción (Dykes y Emanuelli, 2017).

**Modos de interacciones directas lncRNA-proteína.** Los lncRNA están involucrados en la regulación postranscripcional mediante el secuestro de proteínas a través de su unión a motivos o estructuras de secuencia de RNA, para formar complejos específicos de lncRNA-proteína (lncRNP), lo que da como resultado una alteración en el empalme y el recambio del mRNA y, en ciertos contextos biológicos, en la modulación de vías de señalización (Wang *et al.*, 2002; Yap *et al.*, 2018). Abundantes lncRNA, como los lncRNA y SPA (Mattick *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2016) relacionados con el RNA pequeño nuclear en la región PWS y PNCTR (Yap *et al.*, 2018), contienen grupos de motivos que secuestran diferentes factores de empalme, incluidos los motivos UGCAU y GCAUG, que están unidos por RBFOX2, secuencias ricas en UG unidas por TDP43 y motivos YUCUYY y YYUCUY unidos por PTBP1142, lo que suprime el empalme de los pre-RNA que contienen los mismos motivos (Wu *et al.*, 2016; Yap *et al.*, 2018; Yin *et al.*, 2012). Otros mecanismos de regulación de empalme mediada por lncRNA implican modificaciones postraduccionales moduladoras de lncRNA de factores de empalme, represión

de empalme a través de la formación de híbridos de RNA-RNA con pre-RNAm objetivo y ajuste fino del empalme del gen objetivo a través de la remodelación de la cromatina (Romero-Barrios *et al.*, 2018). Además de unirse a motivos de secuencia, los lncRNA pueden plegarse en estructuras que interactúan con proteínas involucradas en vías de señalización clave. Por ejemplo, FAST se transcribe a partir de la hebra antisentido del gen6 FOXD3, se expresa en gran medida en hESC y se requiere para el mantenimiento de la pluripotencia de hESC (Guo *et al.*, 2020). Queda por explorar la base molecular de cómo estas proteínas RBP no canónicas interactúan con los lncRNA. No obstante, la relación estequiométrica entre este grupo de lncRNA y sus proteínas que interactúan debe evaluarse cuidadosamente.

**Emparejamiento con otros RNA para reclutar complejos de proteínas.** Algunos lncRNA pueden emparejarse directamente con otros RNAs y, posteriormente, reclutar proteínas involucradas en la degradación del RNAm. Por ejemplo, la descomposición del RNAm mediada por Staufen se lleva a cabo mediante la proteína de unión a RNA bicatenario Staufen homólogo 1 (STAU1), que se une a las regiones 3' no traducidas de los RNAm que se están traduciendo (Gong y Maquat, 2011; Kretz *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2013). Los lncRNA que contienen retroelementos Alu en humanos u otros elementos intercalados cortos (SINE) en ratones (Wang *et al.*, 2013) pueden promover la descomposición del RNAm mediada por Staufen de los RNAm que tienen una complementariedad parcial o total con estas repeticiones mediante el reclutamiento de STAU1 (Gong y Maquat, 2011). El antisentido de la ubiquitina carboxi-terminal hidrolasa L1 (AS-Uchl1) es un lncRNA nuclear que contiene una repetición SINEB2, que está implicada en la función cerebral y las enfermedades neurodegenerativas en ratones (Carrieri *et al.*, 2012). Cabe destacar, que los lncRNA que actúan en *trans* están emergiendo como importantes reguladores postranscripcionales

**Esponjas moleculares de microRNAs.** Algunos lncRNA abundantes que contienen sitios complementarios de microRNA (miRNA) pueden regular la expresión génica como RNA endógenos competitivos o "esponjas" de miRNA, lo que reduce la disponibilidad de miRNA para apuntar a los mRNA. La relación estequiométrica entre un RNAInc endógeno competitivo potencial y los miRNA es importante para lograr un efecto medible en la expresión del RNAm diana (Bosson *et al.*, 2014; Denzler *et al.*, 2014).

**Funciones reguladoras de los orgánulos.** Curiosamente, numerosos lncRNA se localizan en orgánulos específicos, como exosomas y mitocondrias (Carlevaro-Fita *et al.*, 2016; Mercer *et al.*, 2011; Noh *et al.*, 2016; Rackham *et al.*, 2011). Debido a que los exosomas se liberan regularmente en el entorno extracelular, los lncRNA localizados en exosomas pueden

secretarse y terminar en las células receptoras, donde se encuentra que dichos lncRNA están involucrados en la regulación epigenética, la reprogramación del tipo celular y la inestabilidad genómica (Gudenas y Wang, 2018; Li *et al.*, 2018; Statello *et al.*, 2018). Los lncRNA localizados en mitocondrias pueden ser codificados tanto por el DNA nuclear como por el mitocondrial, y a menudo, se asocian con el metabolismo mitocondrial, la apoptosis y la diafonía de las mitocondrias con los núcleos (Zhao *et al.*, 2018). El RNA no codificante oncogénico específico del melanoma mitocondrial asociado a la supervivencia del lncRNA codificado nuclearmente (SAMMSON) controla la homeostasis mitocondrial (Leuci *et al.*, 2016), la maduración del RNA ribosomal 16S mitocondrial y la expresión de polipéptidos codificados por mitocondrias (Vendramin *et al.*, 2018). El descubrimiento de otros lncRNA específicos de orgánulos probablemente proporcionará una visión mecánica adicional de la conexión entre la regulación de lncRNA y la homeostasis de los orgánulos (Statello *et al.*, 2021).

***lncRNA como fuente de miRNA.*** La mayoría de los pri-miRNA generalmente tienen más de 1 kb de longitud (Kim *et al.*, 2009); y por lo tanto puede considerarse como una forma de lncRNA. Hay dos fuentes principales de pri-miRNA en el genoma: (i) pri-miRNA que están incrustados dentro de otro gen y cuya expresión generalmente, pero no siempre, está vinculada a la expresión de la transcripción original, y (ii) pri-miRNA que se transcriben independientemente de los genes de miRNA que contienen promotores que regulan su transcripción principalmente por la RNA polimerasa II (RNA PolIII) de manera similar al RNAm (Dykes y Emanuelli, 2017). Aproximadamente el 50 % de los miRNA se producen a partir de transcritos no codificantes (Saini *et al.*, 2007); sin embargo, con los miRNA incrustados en los genes codificantes, muchos miRNA también se encuentran dentro de los intrones de los genes no codificantes (Dykes y Emanuelli, 2017). Tal organización genómica sugiere que el lncRNA huésped no actúa simplemente como un pri-miRNA, sino que puede tener otras funciones adicionales codificadas por los exones. Por ejemplo, DLEU2 es el gen huésped del miRNA supresor de tumores, grupo miR-15a/16.1 ubicado dentro de su tercer intrón (Srijyothi *et al.*, 2018).

***lncRNA como regulador negativo de miRNAs.*** Se sabe que los miRNAs actúan como reguladores negativos de la expresión génica. Las transcripciones se dirigen a través de la unión de una secuencia semilla corta de 6 a 8 nt dentro del miRNA a un elemento de respuesta de miRNA (MRE) en las regiones 3' UTR de los objetivos (Srijyothi *et al.*, 2018). Las predicciones computacionales basadas en secuencias de semillas de miRNA encontraron que muchos lncRNA contienen sitios de unión a miRNA (Zhang *et al.*, 2019 c, d). Esto plantea una posibilidad interesante de que muchos lncRNA funcionen para regular la expresión génica mediante el

secuestro de miRNA, lo que limita su concentración dentro de la célula y, por lo tanto, reduce la reserva de miRNA disponible en la célula (López-Camarillo *et al.*, 2021). De esta forma, el lncRNA actúa como un regulador negativo de la función de miRNA y, por tanto, como un regulador positivo de la expresión génica. Esto se conoce como la hipótesis del RNA endógeno competitivo (RNAce) (Salmena *et al.*, 2011; Thomas *et al.*, 2010). Por ejemplo, el lincRNA-ROR intergénico, que inhibe miR-145 en células madre embrionarias pluripotentes (Dykes y Emanuelli, 2017). Los RNA endógenos competitivos (ceRNA) son lncRNA que secuestran miRNA e inhiben las funciones de miRNA; tienen dos formas estructuralmente distintas, como lineal y circular. Los lncRNA no circulares o lineales son moléculas monocatenarias que se unen a los miRNA y regulan la expresión génica al promover su degradación (Dempsey y Cui, 2016). Los RNA circulares (circRNA) son un tipo de lncRNA formador de anillo que se forma uniendo los extremos 3' y 5' con un enlace covalente de empalme posterior (Ashwal-Fluss *et al.*, 2014). Además, los lncRNA pueden facilitar la inhibición de la traducción o descomposición del RNAm mediante el apareamiento parcial de bases con las secuencias 3'UTR a través de sus elementos Alu en forma mediada por Staufén (Gong y Maquat, 2011). Es probable que una transcripción no codificante que comparte un alto grado de homología con un gen codificante comparta muchos de sus MRE y, por lo tanto, los pseudogenes se consideran buenos candidatos para actuar como RNAce (An *et al.*, 2017; Milligan y Lipovich, 2015; Polisenio *et al.*, 2010).

**Degradación de mRNA mediada por lncRNA e independiente de miRNA.** Además de regular la expresión génica a través de la interacción con los miRNA, algunos lncRNA se dirigen directamente al mRNA para su degradación (Srijyothi *et al.*, 2018). Por ejemplo, Staufén 1 (STAU1) es una proteína que reconoce un motivo específico en el 3'UTR de los ARNm y media su degradación por descomposición mediada por mRNA sin sentido (NMD) (Park y Maquat, 2013). STAU1 se une a un motivo de ARN de doble cadena dentro de la UTR 3' del ARNm que codifica el factor 1 de ribosilación de ADP (ARF1), donde forma una estructura de bucle de tallo. Sin embargo, algunos ARNm dirigidos por la descomposición mediada por Staufén carecen de la estructura de bucle de tallo y contienen solo un sitio de unión monocatenario dentro de la 3'UTR, por ejemplo, el miembro 1 del clado E del inhibidor de serpina peptidasa (SERPINE1). Curiosamente, tales ARNm son el objetivo de un lncRNA que lleva un sitio de unión monocatenario complementario y la unión imperfecta de lncRNA al mRNA crea un motivo de unión de ARN bicatenario para STAU1. Esta clase de lncRNA se denomina ARN con sitio de unión medio STAU1 (Gong y Maquat, 2011).

**Activación de ncRNA.** Éstos son una clase de lncRNA que se transcriben a partir de loci independientes, pero no a partir de potenciadores, y tienen una función de activación transcripcional (Ørom *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2016). La activación de los ncRNA activa específicamente la transcripción de los genes codificantes vecinos de una manera dependiente del ARN y requiere la actividad del promotor del gen codificante (Yang *et al.*, 2016). Estos ncRNA activadores son funcionalmente similares a los eRNA. Sin embargo, a diferencia de los eRNA, los ncRNA activadores son transcritos estables poliadenilados y empalmados. La activación de genes mediada por los ncRNA activadores requiere un cambio en la conformación cromosómica para acercar el locus de los ncRNA activadores al promotor de su gen diana (Lai *et al.*, 2013). Se ha demostrado que varios ncRNA activadores están asociados con el complejo mediador que está implicado en la unión de promotores con potenciadores; y el agotamiento de este complejo inhibe el bucle entre el locus de activación de ncRNAs y su gen diana. Por lo tanto, el eRNA y los ncRNA activadores funcionan interactuando con el mismo conjunto de moléculas, formando un andamio para un complejo proteico que une el elemento similar al potenciador y el promotor de un gen codificante (Malik y Roeder, 2010).

#### **2.2.4 Enfermedades asociadas a lncRNAs**

Los lncRNAs son un grupo de transcritos muy estudiados para entender el papel que desempeñan en los organismos (Mercer *et al.*, 2009). Actualmente, toman relevancia en diversas áreas de investigación, debido a las múltiples características que presentan, como por ejemplo tener regiones genómicas conservadas, lo que indica una relación funcional a lo largo de la historia evolutiva (Johnsson *et al.*, 2014). Pero la más relevante, es el papel que desempeñan en funciones moleculares, ya sea por su capacidad de actuar a niveles epigenéticos (Chang y Han *et al.*, 2016), modificación de la cromatina (Fan *et al.*, 2015) e inclusive su capacidad reguladora (Chen *et al.*, 2018). Dichas características moleculares han sido fundamentales para el estudio y profundización sobre la etiología y desarrollo de enfermedades (Beermann *et al.*, 2016). Algunas de las enfermedades con las que se relacionan los lncRNAs, consisten en manera principal con afecciones directas al metabolismo, aunque también son observables enfermedades complejas (Goyal *et al.*, 2018) e inclusive gran parte de los diversos cánceres que existen, tienen relación con estos transcritos, debido a que están implicados con su aparición, desarrollo y complicación (Bhan *et al.*, 2017).

En el caso de las enfermedades que afectan al metabolismo, se han identificado afecciones de lncRNAs a nivel de órganos, como pueden ser el hígado, páncreas, músculos, cerebro y órgano adiposo (Giroud y Scheideler, 2017).

Las problemáticas que implican al hígado están asociadas con la homeostasis energética y el metabolismo hepático (Rui, 2014), en donde algunos lncRNAs que se han identificado son lncLSTR, lncRNA SRA, MALAT1, Srebp1C, entre otros (Yan *et al.*, 2016).

En el páncreas se han identificado una gran cantidad de lncRNAs que actúan a diversos niveles del órgano (Benner *et al.*, 2014; Ku *et al.*, 2012; Morán *et al.*, 2012), algunos de los lncRNAs más estudiados son lncRNA TUG1 (Yi *et al.*, 2015), lncRNA HILNC25 (Losko *et al.*, 2016), y lncRNA PLUTO (López–Noriega y Rutter, 2021), lncRNA MEG3 (Chen y Song, 2021).

Por otra parte, el músculo esquelético es considerado un tejido metabólico de una alta actividad energética, ya que sus principales funciones recaen en el almacenamiento y suministro de nutrientes, además de su capacidad de reacción ante estímulos hormonales (Fritzen *et al.*, 2020; Hargreaves y Spriet, 2020). En el caso del lncRNA MD1, se ha observado una actividad en la diferenciación muscular, por lo cual, su desregulación puede afectar la activación de factores de transcripción, dando origen a diversos estragos en la expresión génica de genes específicos musculares (Cesana *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2021a), otro lncRNA relevante es el Dum, el cual representa una importancia en la regulación de la miogénesis y la regeneración muscular inducida por daños, a través del reclutamiento de Dnmts (DNA metiltransferasa) (Li *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2015).

En el caso del músculo cardíaco, presenta diversas exposiciones de señales a nivel tejido extrínseco y tejido intrínseco (Hernandez *et al.*, 2001; McMullen y Drew, 2016; Liapi *et al.*, 2020), por lo cual es común encontrar enfermedades que afectan al metabolismo y función del corazón, adicionalmente pueden provocar un conjunto disfunciones, hipertrofias e inclusive enfermedades cardíacas de distinto nivel (Hall *et al.*, 2015; Mandavia *et al.*, 2013). Algunos de los lncRNAs que están asociados con remodelamiento cardíaco son lncRNA P21, lncRNA APF, lncRNA CARL, lncRNA Chaer, lncRNA CHRF, lncRNA H19, lncRNA Mhrt, lncRNA MIAT, lncRNA NRF, y lncRNA ROR (Shen *et al.*, 2017).

El cerebro es un órgano indispensable en la detección de fluctuaciones metabólicas de hormonas y nutrientes, también actúa de manera clave en la homeostasis energética, debido a su capacidad de regulación energética a través de la de ingesta de alimentos y el gasto de energía (Giroud y Scheideler, 2017; Luna *et al.*, 2021; Nimgampalle *et al.*, 2021; Roh *et al.*, 2016).



Existen una amplia gama de lncRNAs, que tienen participación en el cerebro, ya sea en sus rutas metabólicas, en enfermedades neurodegenerativas, entre otros. Algunos de los lncRNAs que se han identificado son lncRNA MIAT (Aprea *et al.*, 2013), lncRNA MALAT1, lncRNA NEAT1 (Bernard *et al.*, 2015; Fox y Lamond, 2010; Sunwoo *et al.*, 2017), lncRNA BACE1antisense (Faghihi *et al.*, 2008).

La principal función del tejido adiposo es el equilibrio homeostático del organismo, ya que de acuerdo con la situación en la que se encuentre, tendrá diversas actividades, en el caso de una ausencia o disminución considerable de nutrientes, serán liberados ácidos grasos, por el contrario, si existe un estado de exceso de nutrientes, se desarrollara un almacenamiento energético a través de los adipocitos. La principal relación que existe del tejido adiposo con algunas complicaciones o posibles enfermedades que se desarrollen a causa de los lncRNAs, es a través de la adipogénesis y metabolismo de adipocitos (Liang *et al.*, 2021; Wei *et al.*, 2016), ya que los lncRNAs, fungen como reguladores de estas funciones, ejemplos de esto son lncRNA PU.1 AS (Wei *et al.*, 2015), lncRNA NEAT1 (Cooper *et al.*, 2014), lncRNA ADINR (Xiao *et al.*, 2015), lncRNA ADNCR y lncRNA H19 (Li *et al.*, 2016c).

Por otra parte, una de las principales enfermedades en donde la investigación de los lncRNAs ha tomado mayor importancia es el cáncer, debido a que son asociados con distintos tipos de esta fisiopatología (Bartonicsek *et al.*, 2016; Vitiello *et al.*, 2015), con la premisa de que el cáncer consiste de procesos neoplásicos del tejido hematopoyético con manifestaciones diferentes, existen tejidos y cuerpos celulares que involucran innumerables agentes carcinógenos endógenos o exógenos y varios mecanismos etiológicos (Coleman y Tsongalis, 2016), además, de estar implicados un conjunto de inestabilidades genéticas y genómicas (Hanahan y Weinberg, 2000, 2011). En todos los tipos de cáncer, se encontrarán relaciones con expresión aberrante y mutaciones que, a su vez, estarán asociadas a la tumorigenesis, metástasis y estadios tumorales (Peng *et al.*, 2017; Taniue y Akimitsu, 2021).

En el cáncer de próstata, existen diversos lncRNAs afectados, pero uno de ellos corresponde a PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3), el cual se encuentra sobreexpresado en un 95% de casos de cáncer de próstata (Warrick *et al.*, 2014), además de ser fácilmente identificado en la orina de pacientes de este tipo de cáncer benigno o maligno (Qin *et al.*, 2020), este lncRNA puede interactuar con otras moléculas o receptores, algunos de estos son: Receptor Hedgehog PTCH (Albino *et al.*, 2014; Dijkstra *et al.*, 2014), Prune2, entre otros (Salameh *et al.*, 2015). Por otra parte, en el cáncer colorrectal, los lncRNAs que se han podido identificar son variados, pero los más peculiares son H19, KCNQ1OT1, HOTAIR, MALAT1, ZFAS1, CCAT1, CCAT2, OCC1,

CCAT1L, CRNDE, TUCR y otros (Xie *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2014). Del mismo modo, en el cáncer de vejiga, interactúan otro conjunto de lncRNAs: TUG1, UCA1, MALAT1, MEG3, H19, lincUBC1 y más (Huang *et al.*, 2016). De manera particular, existe el carcinoma hepatocelular en donde se tienen registrados una sobre expresión de los lncRNAs MALAT1, HULC, HEIH y HOTAIR (He *et al.*, 2014), aunque de manera general, en el cáncer de hígado también se pueden encontrar otros, del tipo lncTCF7, CCAT1, MEG3, CUDR, LALR1 (Parasramka *et al.*, 2016). Uno de los cánceres en donde se han identificado una mayor actividad molecular de estos transcritos, es en el cáncer de pulmón, ya que, los principales que se ven afectados son MALAT1, CCAT2, HOTAIR, AK126698, MEG3, SOX2OT, HNF1AAS1, ANRIL, H19, CARLo5, MVIH, PVT1, EVADR, SPRY4IT1, PANDAR, GAS5, BANCR, TUG1 (Peng *et al.*, 2016; Wu *et al.*, 2016). Mientras que, en el cáncer de mama están implicados los lncRNAs HOTAIR, ANRIL, ZFAS1, HOTAIRM1, PVT1, MALAT1, LNP1, entre otros (Li *et al.*, 2016d; Su *et al.*, 2014). Por último, la leucemia al ser tan compleja no está muy lejos de los otros cánceres, en este caso tan particular se le atribuyen los siguientes lncRNAs DLEU1, DLEU2, LUNAR1, HOTAIRM1, MALAT1, CCAT1, CCDC26, BGL3, NEAT1, NALT, UCA1, entre otros (Hu y Shan, 2016).

Finalmente, entre las enfermedades complejas, se pueden encontrar enfermedades degenerativas, como son el Alzheimer y la DM. En el caso del Alzheimer se ha observado a través de la tecnología de microarreglos una desregulación de un total de 205 lncRNAs en un modelo de ratón (Lee *et al.*, 2015), mientras que en tejido post mortem de humano, se han identificado alrededor de 108 lncRNAs que se expresaban de manera diferencial (Yang *et al.*, 2017).

#### **2.2.4.1 lncRNAs y Diabetes**

##### **Relación entre afecciones genéticas y fisiológicas**

El estudio de los lncRNAs ha ganado terreno en el estudio de diversas enfermedades como lo es la DM, ya que presentan una interacción tanto positiva como negativa; un ejemplo de esto es que los lncRNAs se utilizan en terapias de RNA junto a los miRNAs para tratar la patogénesis de la diabetes y sus complicaciones (Leung y Natarajan, 2018; Regazzi, 2018), como puede ser el lncRNA Chast, que se relaciona con hipertrofia cardiaca (Viereck *et al.*, 2016). También están involucrados en el desarrollo, diferenciación y maduración de miocitos cardiacos (He *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2017b) como lo son lncRNA Myheart (Chang y Han, 2016), lncRNA Braveheart (Xue *et al.*, 2016) y lncRNA Upperhad (Anderson *et al.*, 2016). Por otra parte, existen lncRNA como el lncRNA NONRATT021972, del cual se ha reportado que su incremento está

asociado con el incremento de glucosa en sangre y la T2DM, se ha encontrado que sirve como biomarcador de T2DM y al desarrollo de dolor neuropático (Yu *et al.*, 2017).

## **2.3 Medicina Basada en Evidencias**

### **2.3.1 Generalidades**

Debido a la necesidad constante de actualización del conocimiento médico, así como a las dificultades para leer artículos científicos debido a la sobrecarga de información científica y al fenómeno del "sillón" (Masic *et al.*, 2008), se desarrolló la medicina basada en evidencias (EBM). Esta consiste en integrar la experiencia clínica individual con las mejores evidencias científicas de la investigación clínica y los valores del paciente, utilizando la mejor información de investigación disponible (Haynes *et al.*, 2000; Swanson *et al.*, 2010). En los últimos años, se ha dado un enfoque más sistemático para obtener los mismos resultados (Wieten, 2008). Aunque la EBM surgió en 1904 (Pearson, 1904), no tuvo un papel significativo en el cuidado de la salud hasta 1990. Se identificaron estudios en las áreas sociales que podían adoptar la misma estructura para crear evidencia (Fischer, 1973), pero no fue hasta 2002 que Oackley describió que "el todo basado en evidencia" (EBE, evidence based everything) realmente se originó en las ciencias sociales, principalmente en educación y política social (Oakley, 2002), pero se han visto opacadas por la EBM.

La Cochrane Collaboration ha hecho que los profesionales y legisladores de otras disciplinas piensen mucho sobre los paralelos y las diferencias entre la atención médica y otras formas de intervención profesional en la vida de las personas. Adrian Smith, presidente de la Sociedad Real de Estadística en 1996, mencionó su susceptibilidad ante controversias y debates en cuestiones de política pública debido a la falta de base de evidencia, lo que generó un conjunto de críticas sobre la naturaleza no científica, no acumulativa, no colaborativa e inaccesible de gran parte de la investigación educativa. Como resultado de estas críticas, surgieron diversas opiniones, como si el objetivo de basar la política y la práctica en la evidencia es simplemente un complot del gobierno, si es un intento de restringir la libertad académica al imponer criterios estándar para la calidad de la investigación o si es un movimiento tremendamente erróneo imponer el "positivismo" del modelo médico en un mundo social del que no se puede esperar que cumpla los mismos requisitos (Atkinson, 2000; Elliott, 2001; Hammersley, 2001). Por lo tanto, se puede asumir que durante al menos dos décadas se ha buscado aplicar la evidencia basada en diversas áreas de investigación, además de la médica. En la actualidad, se ha visto que esto ha dado resultados y no es raro ver legislación basada en evidencia (EBL), práctica basada en

evidencias (EBP) (que considera diversos campos de práctica profesional) (Trinder, 2006) y práctica psicológica basada en evidencia (American Psychological Association [APA], 2008), entre otras.

### **2.3.2 Evidencia y Artículos de revisión**

Por otra parte, el término "evidencia" generalmente se refiere a los hallazgos de investigación (Karlsson y Takahashi, 2017). A su vez, estas evidencias suelen obtenerse a través de una revisión de la literatura, la cual debe integrar las siguientes características: brindar un sólido respaldo a un tema de investigación que debe ser importante en el campo, utilizar datos de calidad bien definidos para la síntesis y el análisis, seleccionar una metodología de investigación adecuada, contribuir al desarrollo de un nuevo ámbito de práctica y destacar la necesidad de investigar más en áreas de interés previamente no reveladas (Samnani *et al.*, 2017).

Sin embargo, la cantidad de información académica ha aumentado de manera exponencial, especialmente con la digitalización y la eliminación de la prohibición del uso comercial de Internet, así como con el surgimiento de navegadores y motores de búsqueda (Leiner *et al.*, 1997). Por lo tanto, recuperar información clave sobre un tema de interés se ha vuelto complicado y puede llevar varios meses leer cada artículo en detalle (Erren *et al.*, 2009). Por lo que se comenzó a elaborar síntesis de literatura, pero estas carecían de formalidad y metodología, además de presentar incertidumbre en los hallazgos reportados (Mulrow, 1987).

No fue hasta que la preocupación de Archie Cochrane sobre la ignorancia sobre los resultados de las prácticas sanitarias dio impulso a la fundación de la Cochrane Collaboration, lo que proporcionó una variedad de recursos a la industria del cuidado de la salud, este acontecimiento dio origen a la edad moderna de los artículos de revisión (Grant y Booth, 2009; Hart, 1998). Estos artículos no solo tienen como finalidad resumir el conocimiento, sino también destacar la necesidad de seguir investigando sobre las lagunas identificadas al realizar y escribir una revisión (Knopf, 2006).

Existen diversos tipos de síntesis de literatura, que presentan diversas características y difieren en su aplicabilidad, presentan una gran variedad de fortalezas y debilidades. Dependiendo de la fuente, puede variar la cantidad de tipos de síntesis existentes. En este caso, se mencionan cuatro tipos de síntesis o resúmenes de la información disponible (ver Figura 10).

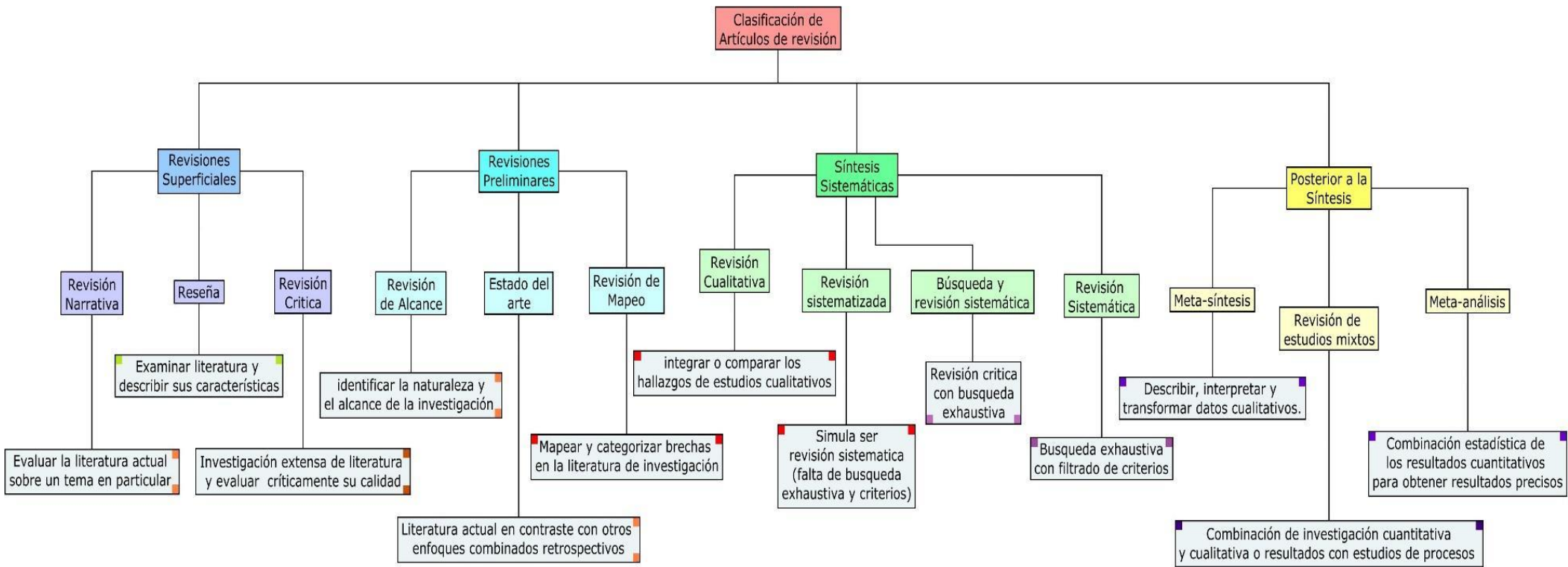


Figura 10. Clasificación de artículos de revisión. Elaboración propia.

### **2.3.3 Revisión Sistemática**

Esta consiste en un escrito que tiene como finalidad reunir datos empíricos que cumplan con ciertos criterios de elegibilidad, a razón de responder una pregunta de investigación (Centro Cochrane Iberoamericano, 2011). Además, de intentar reducir las debilidades de otras publicaciones, a través de la complementariedad bibliográfica, ya que se deberá recopilar toda la evidencia y literatura disponible (Scheidt *et al.* 2019), con el uso de criterios para mantener la caracterización metodológica, transparencia, comprensible y replicable (Siddaway *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2007).

### **2.3.4 Meta-análisis**

El Meta-análisis (MA) es un procedimiento matemático que combina y resume los resultados para un resultado específico (Andrade, 2020), ya que conjunta los valores de diversos estudios para generar nuevas estimaciones que fueron agrupadas por efecto de algún tratamiento o en su caso por una exposición a un resultado (Cordero y Dans, 2021). El Meta-análisis trata de responder cuatro preguntas: ¿Son similares los resultados de los diferentes estudios? ¿Cuál es la mejor estimación general? ¿Qué tan precisa y robusta es esta estimación? ¿Se pueden explicar las diferencias? (Lau *et al.*, 1997).

### 3 ANTECEDENTES

Debido a la relativa poca antigüedad de los ncRNAs en general, no existen muchos antecedentes sobre la realización de revisiones sistemáticas (RS) o MA sobre la participación de estas moléculas en las complicaciones diabéticas. Uno de los pocos estudios disponibles realizados es el de Zhang *et al.* (2019b) quienes realizaron un Metaanálisis sobre la función de biomarcadores de T2DM a través del cambio de expresión de lncRNAs, y donde reportaron un total de 11 lncRNAs con potencial para ser biomarcadores o como blancos terapéuticos de T2DM.

Boon *et al.* (2016) realizaron una revisión sobre los lncRNAs y su correlación desde la genética clínica hasta los blancos terapéuticos, en donde se recaba la regulación, patología, función de biomarcadores y retos de los lncRNAs en las CVDs. Por otra parte, Pullen y Rutter (2013) señalan evidencia sobre la función epigenética y mecanismo de acción de los lncRNAs que contribuyen con el riesgo, progresión de T2DM y la disminución de la masa de células  $\beta$  de los islotes y su función, ya que reportaron más de 1000 lncRNAs en islotes que han sido funcionalmente caracterizados, en los que principalmente varios polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs) están asociados con un mayor riesgo de localizar a un lncRNA expresado desde el locus INK4, llamado ANRIL, el cual tiene un efecto directo en la capacidad proliferativa de las células  $\beta$ , por lo cual se genera cierta susceptibilidad a la diabetes al limitar la capacidad de aumentos compensatorios en la masa de células  $\beta$ . Adicionalmente, Krishnan *et al.* (2019) realizaron un perfilado de las diversas clases de RNA asociados a exosomas codificantes y no codificantes de proteínas en exosomas derivados de islotes cadavéricos humanos tratados con IL1 e IFN, un modelo de exposición *ex vivo* destinado a imitar el entorno proinflamatorio de la T1DM. Se encontraron aproximadamente 37 millones y 34 millones de lecturas de muestras de control y tratadas con citoquinas, respectivamente, pero únicamente el 21% fueron lncRNAs, de los cuales sólo 5,711 tenían potencial como biomarcadores de T1DM, pero nada más en 31 lncRNAs se encontró una tasa de expresión diferenciada con un *fold change*  $\geq 1.3$ . El término *fold change* podría traducirse como “veces de cambio”, o “cambio de dobles”, pero la traducción literal es inútil, y no refleja el concepto biológico que se desea. Una traducción más correcta sería algo así como “número de veces que el valor se duplica o incrementa”, que es muy largo. Por dichas razones, se conservará el término en inglés.

Por otro lado, se pueden identificar estudios dirigidos hacia otro tipo de complicaciones y tejidos biológicos, un ejemplo de esto es el trabajo de Cao *et al.* (2019)

quienes describen las funciones reguladoras de los lncRNA exosómicos en el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad, e identificaron al lncRNAp3134, que juega un papel en el antagonismo del desarrollo de T2DM, ya que promueve factores reguladores clave en las células  $\beta$  como son: Pdx1, MafA, GLUT2 y TCF712. Además, se encontraron 3 lncRNAs (GAS5, MALAT1 y RNCR3) que tenían correlación con la aterosclerosis. También se ubica dentro de este espectro a Zhang *et al.* (2018a) ya que identificaron el rol de los microRNAs y los lncRNAs en la disfunción endotelial en diabetes e hipertensión; además identificaron 21 miRNAs y 14 lncRNAs que presentaron alguna relación con la función y disfunción endotelial, además de mencionar la importancia clínica que tienen los miRNAs y lncRNAs debido a su utilización como biomarcadores y como blancos terapéuticos, también se retoma la importancia entre la interacción miRNAs/lncRNAs.

Cabe destacar, que se han hecho diversos estudios sobre la identificación y función sobre algunos lncRNAs. Leung y Natarajan (2018) revisaron la relación de lncRNAs con la DM y sus complicaciones, debido a que estos transcritos son reguladores importantes de la regulación génica y la función celular y están implicados como actores importantes en la diabetes y sus complicaciones. Se encontraron un total de 13 lncRNAs en tejidos metabólicos (HI-LNC25,  $\beta$  linc1 [páncreas], STR, SRA [hígado], MEG2, MEG3, linc-YY1 I, Linc-RAM y Dum [músculo], lnc-BATE1, Blnc1, SRA [adipocitos]) y otros 13 asociados a complicaciones diabéticas (Malat1, Meg3, linc-MIAT, ANRIL [retinopatía], PVT1, Lnc-MGC, Tug1, LincRNA-GM4419 [nefropatía], E330013P06, Lnc-Ang362, SENCER, SMILR, PUNISHER [CVDs]). Además, mencionaron que los lncRNAs se desregulan durante la diferenciación de las células  $\beta$  pancreáticas, así como por la hiperglucemia y los factores de crecimiento relacionados, mientras que en las complicaciones se pueden presentar cambios en la inflamación, fibrosis, estrés del RE, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.

Ignarsky *et al.* (2019) realizaron una descripción concisa del conocimiento actual sobre los lncRNA en la enfermedad renal glomerular y tubulointersticial, encontraron un total de 18 lncRNAs en enfermedades glomerulares (EB), otros 18 en enfermedades tubulointersticial (lesión renal aguda) y dos en biomarcadores renales sistémicos. Adicionalmente, mencionan la importancia de los estudios fisiopatológicos y la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad renal, pero la mayoría de los estudios se han mantenido principalmente descriptivos.



Leung *et al.* (2018) vincularon las complicaciones vasculares diabéticas con los lncRNAs, ya que pretendían realizar una descripción general de los lncRNA que funcionan en las células vasculares y aquellos que se han relacionado con complicaciones diabéticas. Debido a que, se ha demostrado que las células vasculares, incluidas las células endoteliales, las células del músculo liso vascular y los pericitos, expresan lncRNA vinculados a enfermedades vasculares, por lo cual, se reconocieron un total de 7 lncRNAs (LOC100129973, Linc00152, PUNISHER, SENCR, LncAng362, SMILR, HypERInc). Por otra parte, sobre los lncRNAs en complicaciones vasculares diabéticas, existen datos que indican que los lncRNA están involucrados en varias complicaciones, incluida la nefropatía asociada a la diabetes, la retinopatía, la hipertensión y la aterosclerosis, por lo cual, se encontraron un total de 10 lncRNAs (ANRIL, MIAT, MALAT1, MEG3, LncArg362, E330013P06, Lethe, Pvt1, LncMGC y Tug1).

Zhang *et al.* (2019a) estudiaron la participación de los ncRNAs en la patogénesis de la miocardiopatía diabética, y describieron que la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria, la autofagia, la apoptosis, la microangiopatía diabética y la fibrosis miocárdica están implicadas en dicha patogénesis, como resultado identificaron a los lncRNAs que tienen una participación en fibrosis miocárdica, apoptosis y autofagia de cardiomiocitos e inflamación, que son los siguientes: AK081284, ANRIL, H19, Meg3, GAS5, PFL, 3 (MIAT, MALAT1, H19) y 4 (MALAT1, MIAT, H19, LIPCAR, SENCR).

#### 4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la última década, la DM se ha convertido en un problema de salud pública debido a su elevada prevalencia a nivel global, junto a su etiología y su tasa de mortalidad. A partir de 1980, la DM ha incrementado cuatro veces su incidencia, por lo cual, en la actualidad existe un aproximado de 537 millones de personas que padecen algún tipo de DM (International Diabetes Federation [IDF], 2021; Wild *et al.*, 2004). Este incremento tan abrupto de pacientes diabéticos ha fomentado grandes estragos en el sector salud, sobre todo en países subdesarrollados, ya que no cuentan con la infraestructura para mantener un tratamiento ideal para demasiados individuos (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2011; Hernández-Ávila *et al.*, 2013).

En el caso particular de México, se puede observar que se halla en la sexta posición de mayor número de casos de DM a nivel mundial (~14.1 millones) de acuerdo con datos de la IDF, (2021). Cabe destacar que, a partir del año 2000, este padecimiento es considerado una de las principales causas de muerte en México (Secretaría de Salud, 2014; Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [ENSANUT], 2020). De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI] (2020), en el año 2020 hubo 99,733 (14%) defunciones a causa de la DM (52,136 hombres y 47,429 mujeres); una de las razones primordiales de las muertes por DM, es la gran inversión presupuestal que conlleva su tratamiento, ya que de manera anual se invierten cerca de 27 mil 108 pesos mexicanos, cuando el salario mínimo promedio general, de acuerdo con la Comisión Nacional de los Salarios Mínimos [CONASAMI] (2021), es de 58,158 pesos anuales y además de que el 48.8% de la población se encuentra con un ingreso inferior a la línea de pobreza (Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social [CONEVAL], 2018), lo que hace que el tratamiento sea bastante complicado de adquirir.

Además, investigaciones recientes sugieren que los lncRNA juegan un papel importante en el desarrollo de complicaciones diabéticas (Leung y Natarajan, 2018). Por tanto, es necesaria una revisión actualizada que presente la información existente sobre la relación entre DM y lncRNAs y que facilite la planificación de futuras investigaciones en esta área.

## **5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la participación de los lncRNAs como reguladores genéticos en el desarrollo de complicaciones diabéticas macro y microvasculares provocadas por hiperglucemia crónica en ratas y ratones?

## **6 HIPÓTESIS**

Las complicaciones patológicas causadas por la DM se deben a un conjunto de modificaciones metabólicas y genéticas. La glucosa, al ser precursora del desequilibrio en los agentes oxidantes y antioxidantes, genera un estado de estrés oxidativo que produce moléculas altamente reactivas capaces de interactuar con el DNA y el RNA. Esto puede causar daños en diversos procesos moleculares, sobre todo, en aquellos que están relacionados con la desregulación de diversos lncRNAs fomentando el desarrollo de complicaciones diabéticas.

## **7 OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo general**

Evaluar mediante una RS/MA la participación de los lncRNAs en el desarrollo de patologías asociadas a una hiperglucemia crónica, ya sea T1DM, T2DM o GDM, en los dos modelos o especies más utilizadas en biomedicina, como son ratas y ratones.

### **7.2 Objetivos particulares**

- Distinguir el papel que desempeñan los lncRNAs en el desarrollo de complicaciones patológicas desencadenadas por la presencia de T1DM, T2DM y GDM en ratas y ratones.
- Revisar las principales afecciones patológicas en las que estén relacionadas los lncRNAs y la T1DM, T2DM y gestacional en ratas y ratones.
- Comparar los posibles cambios en los niveles de expresión en los lncRNAs presentes en una complicación diabética, con respecto a un estado control.
- Identificar los principales lncRNAs que se ven afectados al estar expuestos a un ambiente diabético en ratas y ratones.

## 8 MÉTODOS

### 8.1 Estrategias Metodológicas

Para lograr una búsqueda de información homogénea y coherente con los objetivos y los interrogantes de la investigación, se emplearon diversos métodos de búsqueda. El primero de ellos fue la búsqueda por palabras clave, utilizando términos como "diabetes", "DM", "T1DM", "T2DM", "GDM", "DMT1", "DMT2", "DMG", "embarazo", "pregnancy", "DM pregestacional", "pregestacional DM", "DM materna", "maternal DM", "gestational diabetes", "lncRNAs", "ncRNAs" y "long non coding RNAs".

Además, se empleó un motor de búsqueda booleano, que utilizó los operadores "AND", "OR", "NOT", "SAME" y "WITH", en combinación con las palabras clave previamente mencionadas.

Por último, se utilizó una búsqueda de tipo PECO (Population, Exposition, Comparison y Outcome), en la que se consideraron como población los modelos biológicos de ratas y ratones, así como estudios en humanos. La exposición fue la presencia de cualquier tipo de diabetes, mientras que nuestros resultados se centraron en la medición cuantitativa de la expresión de lncRNAs.

Es importante destacar que no se aplicó ninguna restricción de idioma ni fecha de publicación en las búsquedas realizadas en las bases de datos bibliográficas, que se remontan desde su inicio hasta 2022.

### 8.2 Validaciones

Debido a que es fundamental validar los estudios para evitar resultados y conclusiones engañosas o una estimación incorrecta, se llevó a cabo una evaluación de la validez de los estudios desde la formulación de la pregunta de investigación, el análisis, la interpretación y la generación de resultados y conclusiones.

La validez externa se refiere al alcance, generalización o aplicación de los hallazgos del estudio. Por lo tanto, la aplicabilidad del presente trabajo se centra en recopilar información existente sobre la relación entre la DM y los lncRNAs para facilitar el diseño de investigaciones relacionadas con este tema. Asimismo, este estudio puede ayudar a evitar gastos innecesarios en la realización de investigaciones en las que ya existe una hipótesis bien fundamentada.

Por otro lado, la validez interna está relacionada con la pregunta de investigación. Para este estudio, se ha planteado una pregunta de investigación de tipo etiológica que explique la causalidad de las complicaciones diabéticas. La pregunta de investigación es de naturaleza amplia, por lo que se encontraron datos muy dispersos. Para evitar la inclusión de sesgos, se llevó a cabo un análisis exhaustivo.

### **8.3 Criterios de consideración sobre unidades de estudio**

#### **8.3.1 Tipos de estudios**

Para mantener la homogeneidad en todo el proceso de búsqueda, se utilizó como fuente principal aquellos estudios que cumplieran exclusivamente con los criterios de diseño de estudio a nivel de exposición. Cabe destacar que se incluyeron todos los estudios que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión que se describen más adelante. Además, se exploró la literatura científica en relación con la posible asociación entre los distintos tipos de DM y la expresión de lncRNAs relacionados con enfermedades o complicaciones diabéticas.

#### **8.3.2 Tipos de participantes**

La selección de los participantes del estudio se centró en modelos animales de rata y ratón, en los que el estudio haya incluido presentación de alguna complicación diabética, o modelos de estudio con cepas o razas que propiciarán el desarrollo de patologías relacionadas con la diabetes.

#### **8.3.3 Tipos de intervenciones**

Los participantes debían presentar alguna complicación patológica asociada a la DM, por lo cual se consideró a aquellos sujetos de estudio que padecían o se haya inducido T1DM, T2DM y GDM. Además, se dio prioridad a aquellos trabajos de intervención que incluyeran un diseño de estudio que permitiera el análisis comparativo entre sujetos de tratamiento y controles.

#### **8.3.4 Tipos de medidas de resultado**

Se consideraron las medidas expresadas en gráficos y tablas que mostraban el valor medio y su desviación estándar en forma de *Fold change*, expresión relativa o absoluta, niveles o cuantificación.

## **8.4 Sistematización de las unidades de estudio**

### **8.4.1 Búsquedas electrónicas**

La investigación de estudios se realizó en múltiples bases de datos, como Dialnet, Scielo, HINARI, Springer, ClinicalKey, OTseeker y PubMed. Con la finalidad de no excluir la literatura gris, que tiene gran importancia debido a sus grandes aportes a la ciencia, a pesar de no estar formalmente publicados, se realizó una búsqueda de pre-prints en bases como BIORXIV, MEDXIV y SIGLE.

### **8.4.2 Búsquedas por otros recursos**

Además, se profundizó en la literatura gris, incluyendo aquellos documentos que no necesariamente se encuentran en línea, tales como resúmenes de conferencias, correcciones y cartas, registros de ensayos y protocolos, revisiones regulatorias e informes de estudios clínicos, siempre y cuando presentaran un valor muestral estadísticamente significativo.

## **8.5 Colección de datos y análisis**

### **8.5.1 Selección de estudios**

Criterios de inclusión y exclusión: Se incluyeron los estudios que cumplieran con los siguientes criterios: 1) ser artículos originales y experimentales, 2) tener como objetivo principal el estudio de la DM, 3) analizar la desregulación de lncRNAs, 4) proporcionar información sobre al menos un objetivo, 5) utilizar modelos biológicos en ratas o ratones, 6) ser únicamente modelos *in vivo*, 7) mencionar el tejido en el cual se cuantificó la expresión de lncRNAs, 8) presentar las mediciones en *Fold change*, expresión relativa o absoluta, niveles o cuantificación. Los criterios de exclusión fueron: 1) ser artículos de revisión, 2) no tener la DM como estudio principal, 3) no medir lncRNAs, 4) exclusión de sujetos con mayores afecciones, 5) tener participantes humanos, 6) no cuantificar la expresión de lncRNAs mediante algún tipo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 7) no utilizar controles, 8) tener una metodología poco clara.

### **8.5.2 Extracción de datos y manejo**

Tras la selección y filtrado de los estudios, éstos se clasificaron de acuerdo con el tipo de DM presente y a los modelos de estudio utilizados. Posteriormente, se registraron los valores de media y desviación estándar utilizando el software AutoCAD 24.2., Autodesk

Inc©, publicado en 2023. Los resultados obtenidos fueron procesados mediante el software RevMan 5.4.1, The Cochrane Collaboration©, publicado en 2023.

### **8.5.3 Evaluación del riesgo de sesgo**

Para evitar el sesgo de selección, se implementaron diversos métodos, ya que la selección de estudios, en algunos casos, puede caer en la subjetividad. Por lo tanto, se utilizó el criterio propio, basado en los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, para evitar sesgos. También se revisaron los estudios por la asesora de tesis (Biol. Gladys Chirino Galindo) y el jefe del grupo de investigación (Dr. Martín Palomar Morales) para garantizar una revisión de terceros imparciales, lo que permitiría resolver conflictos sobre la admisión o el rechazo de algún estudio. Además, se utilizó la revisión de estudios y análisis de sesgos que proporciona el manual Cochrane (<https://bit.ly/3KonA4c>) y los diseños de estudio CAMARADES, SYRCLE y QUADAS-2 para la revisión y el análisis de sesgo de los estudios.

Para evitar los sesgos de desempeño, deserción y notificación, se realizó una extensa y amplia revisión de la metodología de cada uno de los estudios que se deseaba incluir en el Meta-análisis. También se realizó una revisión por pares para obtener un mayor índice de confiabilidad. Sin embargo, existe la posibilidad de que estos tipos de sesgos estén presentes, especialmente si los resultados no se reportaron o se ocultaron en los estudios revisados.

Para regular el sesgo de detección, se utilizó una metodología exclusivamente a través de RT-PCR para medir los lncRNAs. Además, las medidas de los lncRNAs debieron expresarse obligatoriamente mediante un *Fold change* o expresión/nivel/cuantificación Relativa/absoluta en comparación con una media estadísticamente válida.

### **8.5.4 Medidas del efecto del tratamiento**

Debido a que se utilizaron los valores de expresión en *Fold change*, expresión relativa o absoluta, niveles o cuantificación, los datos fueron del tipo continuo, ya que los lncRNAs son datos cuantitativos. Por lo tanto, las medidas de efecto fueron dadas en diferencia de medias, al comparar los valores medios entre dos grupos con el fin de encontrar la diferencia, lo que puede servir como posible indicador de la relación entre lncRNA y el desarrollo patológico.

Además, es importante considerar las estimaciones de efectos directos en un contexto biológico, y se debe tomar en cuenta una relación de control-experimental y

aleatorización de los sujetos de estudio. Para ello, se utilizó un análisis de agrupación o emparejamiento de los sujetos de estudio, en el que se tuvo en cuenta el efecto de los análisis realizados por los autores. En los casos en que no se dispuso de datos resumidos para cada grupo o simplemente no puedan ser extraídos, se utilizó la varianza inversa, que se obtiene directamente del procesamiento de los datos.

#### **8.5.5 Problemas de unidades de estudio**

Uno de los principales problemas que podrían surgir es la vinculación de múltiples informes sobre el mismo estudio, ya que en algunos casos se pueden reportar varios lncRNAs en un mismo estudio. Para evitar cualquier posible sesgo, se mantendrá una delimitación clara del lncRNA específico de interés.

Otro problema para considerar es la intervención en diferentes partes del cuerpo, ya que pueden utilizarse muestras distintas para tratar distintas patologías. Para evitar errores de ajuste por falta de independencia, se realizará un análisis de resultado separado para cada tipo de muestra.

Es importante también considerar estudios de larga duración, aunque en nuestro caso el rango promedio de tiempo es de una semana. Debido a esto, no se podrán combinar los resultados debido al error de unidad de análisis. En su lugar, se obtendrán los datos de cada participante de manera individual y se realizará un análisis que considere todo el seguimiento temporal para obtener una medida de efecto que abarque todas las unidades de estudio.

#### **8.5.6 Manejo de datos faltantes**

Es importante destacar que existen diferentes técnicas para abordar el problema de los datos faltantes, sin embargo, es fundamental tener en cuenta que ninguna técnica es perfecta y todas presentan limitaciones. Por esta razón, es recomendable realizar un análisis cuidadoso y detallado de los datos disponibles y de las diferentes técnicas de imputación que se pueden utilizar antes de tomar una decisión.

Sin embargo, en algunos casos, la imputación de datos faltantes puede aumentar la precisión y la potencia de los análisis, sin embargo, también puede llevar a una sobrestimación de los efectos o a una disminución de la varianza, lo que puede generar resultados incorrectos o engañosos.



### **8.5.7 Evaluación de heterogeneidad**

Es importante tener en cuenta que existe una alta tasa de heterogeneidad en las publicaciones, lo cual es una premisa que siempre estará presente en la realidad. Para abordar esta situación, se decidió utilizar análisis a nivel de efectos aleatorios. En caso de que se presente un alto índice de heterogeneidad, se llevará a cabo un análisis de subgrupos mediante el software RevMan 5.4.1 para explicar esta variabilidad.

### **8.5.8 Evaluación de sensibilidad**

Debido a que las revisiones sistemáticas y los Meta-análisis requieren una toma de decisiones rigurosa y objetiva para excluir la existencia de selecciones arbitrarias o poco claras, es fundamental realizar un análisis de sensibilidad que incluya diversas estrategias. La estrategia principal consiste en filtrar objetivamente los criterios de elegibilidad de los estudios para estandarizar los rangos, características del resultado, diseño de estudio y características de los participantes. Otro método consiste en analizar los datos necesarios y los métodos de análisis, justificando su uso y manteniendo la homogeneidad de los datos para evitar sesgos. Por último, se realizaron revisiones para evaluar la elegibilidad de los estudios en el Meta-análisis, en caso de que esta sea dudosa debido a la falta de detalles completos. En este caso, el análisis de sensibilidad puede implicar realizar el Meta-análisis dos veces: primero, incluyendo todos los estudios y segundo, incluyendo solo aquellos que sean definitivamente conocidos.

## 9 RESULTADOS

### 9.1 Descripción de estudios

Todos los estudios utilizaron modelos biológicos *in vivo* de ratas o ratones sin restricciones de género, edad y/o cepa. Estos estudios fueron del tipo experimental, originales, y se centraron en la DM como objetivo principal. Además, se cuantificó el cambio de expresión de los lncRNAs. Los diversos lncRNAs fueron extraídos de tejidos de áreas específicas, de acuerdo con el área patológica de interés, y los resultados se expresaron en términos de *Fold change*, expresión relativa o absoluta, niveles o cuantificación. Para determinar el nivel de expresión, se utilizó principalmente la técnica RT-PCR, que puede ser cuantitativa o no.

### 9.2 Resultados de la búsqueda

Los resultados de la búsqueda en once bases de datos bibliográficas arrojaron 48,480 publicaciones, incluyendo 2,938 de Dialnet, 642 de Scielo, 3,595 de HINARI, 9,068 de Springer, 10,476 de Clinicalkey, 308 de OTSeeker, 3,676 de PubMed, 13,663 de BIORXIV, 3,778 de MEDXIV y 336 de SIGLE. De este total, se identificaron 980 tesis, 23,886 artículos originales, 1,921 ensayos clínicos, 3,672 recopilaciones de publicaciones en libro y 18,021 elementos de literatura gris (244 de conferencias y 17,777 artículos no publicados) (fig. 11).

Tres personas (Dr. Palomar, Biol. Chirino y P. Biol. Cabrera) revisaron los títulos y resúmenes de manera independiente. En aquellos estudios que no se podían excluir con seguridad, se realizó una lectura superficial. Los revisores evaluaron de forma independiente la inclusión de 350 artículos para la elegibilidad a través de texto completo. Si existía algún desacuerdo sobre la elegibilidad de algún artículo, se decidía a través del voto de los tres revisores, además de tomar en consideración los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos.

Noventa y cinco estudios diferentes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la revisión (fig.11) (Revisar [materiales suplementarios sección A y B](#)).

Identificación de estudios a través de bases de datos y registros.

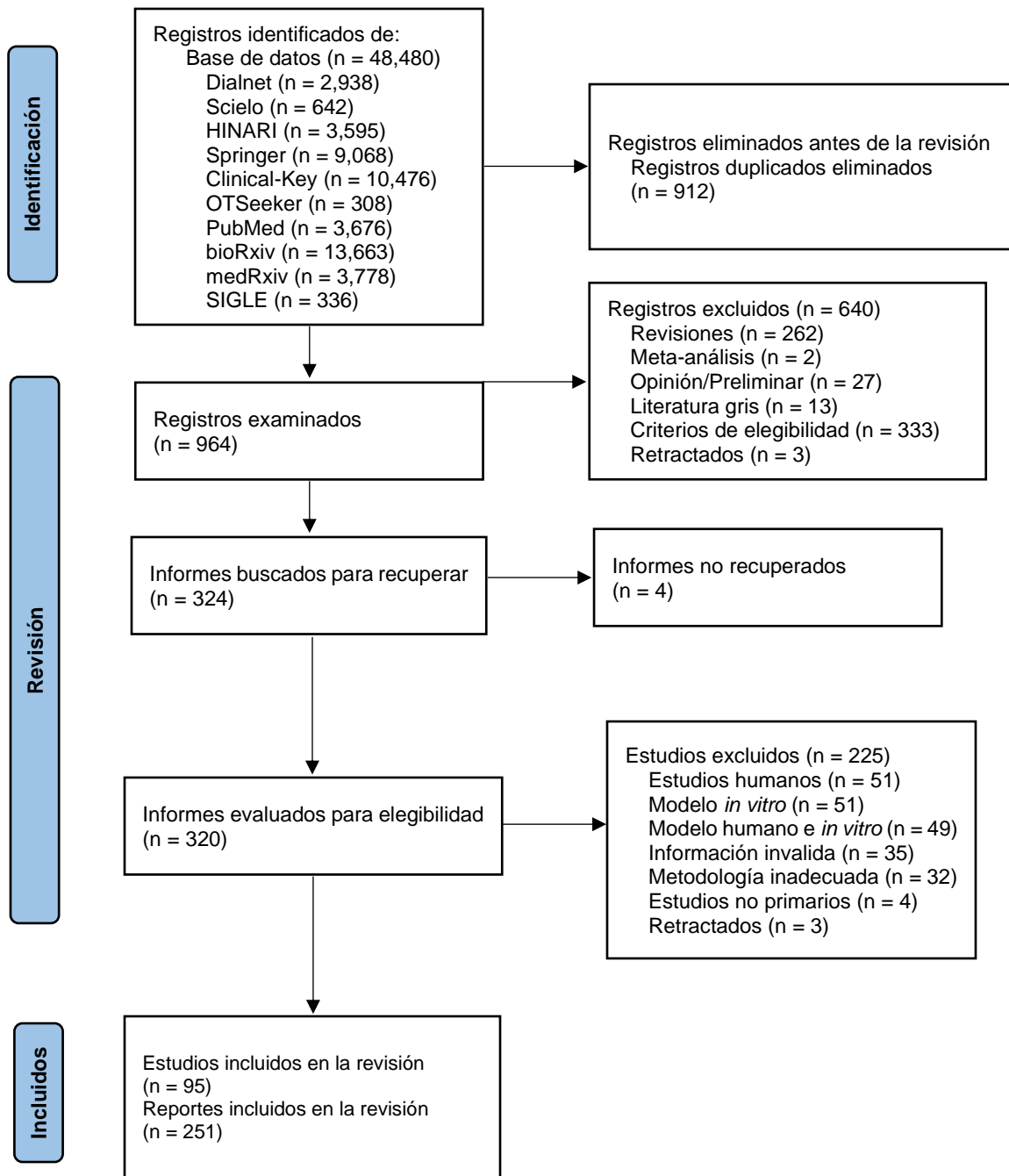


Figura 11. Diagrama de flujo sobre la búsqueda y filtrado de artículos.

### 9.3 Estudios incluidos

#### 9.3.1 Diseño de estudios

De los 95 artículos obtenidos, 48 corresponden a un modelo de T1DM y 46 a T2DM, con 32 en rata y 14 en ratón para T2DM y uno en ratón para GDM. Además, se identificaron las principales complicaciones patológicas asociadas con la DM, incluyendo DCM, DKD, NeD, RD, afecciones hepáticas, musculoesqueléticas y pancreáticas, entre otras. Los resultados muestran 14 casos de cardiopatía (DCM), 27 de nefropatía (DKD), 15 de neuropatía (NeD), 13 de retinopatía (RD), 6 de afecciones hepáticas (Ah), 6 de afecciones pancreáticas (Ap), 5 de afecciones musculoesqueléticas (Me) y 9 de otra índole, que incluyen 2 modificaciones en sangre/suero (As), 4 modificaciones en estómago (GpD), 2 afecciones glandulares (Ag) y 1 caso de macrófagos (Mf) (tabla 4).

Tabla 4. Artículos asociados a un modelo DM y complicaciones patológicas en ratas.

ID	NOMBRE	PATOLOGÍA	DM
R-01	Feng <i>et al.</i> , 2019	DCM	T1DM
R-02	Fu <i>et al.</i> , 2021	RD	T1DM
R-03	Gong <i>et al.</i> , 2018	GpD	T1DM
R-04	Guo <i>et al.</i> , 2019	NeD	T1DM
R-05	Han <i>et al.</i> , 2018	Mf	T2DM
R-06	Hao <i>et al.</i> , 2019	NeD	T2DM
R-07	Hao <i>et al.</i> , 2021	NeD	T1DM
R-08	He <i>et al.</i> , 2021	RD	T1DM
R-09	Huang <i>et al.</i> , 2019	DKD	T1DM
R-10	Huang <i>et al.</i> , 2020	Ap	T2DM
R-11	Huang <i>et al.</i> , 2022	DKD	T2DM
R-12	Huo <i>et al.</i> , 2019	Me	T1DM
R-13	Lei <i>et al.</i> , 2018	DKD	T1DM
R-14	Ling <i>et al.</i> , 2018	DKD	T1DM
R-15	Liu <i>et al.</i> , 2016	NeD	T2DM
R-16	Liu <i>et al.</i> , 2017	NeD	T2DM
R-17	Luo <i>et al.</i> , 2022	RD	T1DM
R-18	Meng <i>et al.</i> , 2022	DCM	T1DM
R-19	Peng <i>et al.</i> , 2017	NeD	T2DM
R-20	Ren <i>et al.</i> , 2021	NeD	T2DM
R-21	Song <i>et al.</i> , 2017	Ah	T2DM
R-22	Sultan <i>et al.</i> , 2021	DKD	T1DM
R-23	Tian <i>et al.</i> , 2022	RD	T1DM

(Continúa)

R-24	Wang <i>et al.</i> , 2016	NeD	T2DM
R-25	Wang <i>et al.</i> , 2019	DKD	T1DM
R-26	Wang <i>et al.</i> , 2020	NeD	T1DM
R-27	Wu <i>et al.</i> , 2016	NeD	T2DM
R-28	Wu <i>et al.</i> , 2018	DKD	T2DM
R-29	Yu <i>et al.</i> , 2022	DKD	T2DM
R-30	Zhan <i>et al.</i> , 2020	DKD	T1DM
R-31	Zhang W. <i>et al.</i> , 2020	Me	T2DM
R-32	Zhang M. <i>et al.</i> , 2016a	DCM	T1DM
R-33	Zhang M. <i>et al.</i> , 2016b	DCM	T1DM
R-34	Zhang Y. <i>et al.</i> , 2020	RD	T1DM
R-35	Zhao <i>et al.</i> , 2017	NeD	T1DM
R-36	Zhao <i>et al.</i> , 2019	RD	T1DM
R-37	Zhou <i>et al.</i> , 2017	DCM	T1DM
R-38	Zhuo <i>et al.</i> , 2017	DCM	T1DM

### 9.3.2 Participantes

La búsqueda identificó 99 estudios, de los cuales 38 se realizaron en ratas y 61 en ratones. Se utilizaron un total de 782 ratas en los estudios (429 experimentales y 353 controles), como se muestra en la Tabla 4, y 1,149 ratones (597 experimentales y 552 controles), como se detalla en la Tabla 5. La mayoría de los estudios incluidos consisten en muestras pequeñas de no más de 25 individuos (34 para ratas, lo que representa el 89% del total, y 57 para ratones, lo que representa el 92% del total). En algunos casos, se encontraron estudios con más de 30 individuos experimentales, pero los controles no superan los 25, como se observó en 3 estudios de ratas y 2 de ratones. Finalmente, solo se identificó un único estudio grande en ratas, que incluía 40 individuos tanto experimentales como de control, y 3 estudios en ratones, que variaba de 30 a 60 individuos (30, 30, 40 y 60, respectivamente).

Tabla 5. Artículos asociados a un modelo DM y complicaciones patológicas en ratón.

ID	NOMBRE	PATOLOGÍA	DM
M-01	Cao <i>et al.</i> , 2022	Ah	GDM
M-02	Chen <i>et al.</i> , 2021	RD	T1DM
M-03	Chen <i>et al.</i> , 2022	DKD	T2DM
M-04	Cui <i>et al.</i> , 2018	Ah	T2DM
M-05	Du <i>et al.</i> , 2019	NeD	T1DM
M-06	Duan <i>et al.</i> , 2021	DKD	T2DM
M-07	Feng <i>et al.</i> , 2018	DKD	T2DM
M-08	Gao <i>et al.</i> , 2019	DCM	T1DM
M-09	Gui <i>et al.</i> , 2020	Me	T2DM
M-10	Guo <i>et al.</i> , 2018	As	T1DM
M-11	Guo <i>et al.</i> , 2020	DKD	T1DM
M-12	Hu <i>et al.</i> , 2017	DKD	T1DM
M-13	Huang <i>et al.</i> , 2021	Ag	T2DM
M-14	Jiang <i>et al.</i> , 2020	DKD	T2DM
M-15	Kazeminasab <i>et al.</i> , 2021	Ah	T2DM
M-16	Li <i>et al.</i> , 2017	RD	T1DM
M-17	Li <i>et al.</i> , 2018	DKD	T2DM
M-18	Li <i>et al.</i> , 2020	Ah	T2DM
M-19	Li <i>et al.</i> , 2022a	Ap	T2DM
M-20	Li <i>et al.</i> , 2022b	Ap	T2DM
M-21	Liu <i>et al.</i> , 2014	RD	T1DM
M-22	Liu <i>et al.</i> , 2019	DKD	T2DM
M-23	Liu <i>et al.</i> , 2020	DCM	T1DM
M-24	Long <i>et al.</i> , 2016	DKD	T2DM
M-25	Meng <i>et al.</i> , 2022	DKD	T1DM
M-26	Motterle <i>et al.</i> , 2017	Ap	T2DM
M-27	Ni <i>et al.</i> , 2021	DCM	T2DM
M-28	Qin <i>et al.</i> , 2021	As	T1DM
M-29	Qiu <i>et al.</i> , 2016	RD	T1DM
M-30	Radhakrishnan y Kowluru, 2021	RD	T1DM
M-31	Shan <i>et al.</i> , 2020	GpD	T1DM
M-32	Shao <i>et al.</i> , 2020	RD	T2DM
M-33	Shi <i>et al.</i> , 2022	Ag	T2DM
M-34	Su <i>et al.</i> , 2022	DKD	T2DM
M-35	Sun <i>et al.</i> , 2019	NeD	T1DM
M-36	Wang <i>et al.</i> , 2018	DKD	T2DM
M-37	Wang <i>et al.</i> , 2021a	Me	T1DM

(Continúa)

M-38	Wang <i>et al.</i> , 2021b	NeD	T2DM
M-39	Wang <i>et al.</i> , 2021c	GpD	T1DM
M-40	Wen <i>et al.</i> , 2019	DKD	T2DM
M-41	Xie <i>et al.</i> , 2020	NeD	T1DM
M-42	Xiong <i>et al.</i> , 2020	Ap	T2DM
M-43	Yan <i>et al.</i> , 2018	Ah	T2DM
M-44	Yang <i>et al.</i> , 2018	DCM	T1DM
M-45	Yang <i>et al.</i> , 2019	DKD	T1DM
M-46	Yang <i>et al.</i> , 2020	DKD	T2DM
M-47	Yang <i>et al.</i> , 2021	RD	T1DM
M-48	You <i>et al.</i> , 2016	Ap	T2DM
M-49	Yu <i>et al.</i> , 2018	DCM	T2DM
M-50	Zhang <i>et al.</i> , 2018a	DKD	T2DM
M-51	Zhang <i>et al.</i> , 2018b	Me	T2DM
M-52	Zhang <i>et al.</i> , 2019	DCM	T2DM
M-53	Zhang <i>et al.</i> , 2020	GpD	T2DM
M-54	Zhou <i>et al.</i> , 2018	DKD	T1DM
M-55	Zhou <i>et al.</i> , 2021	DKD	T2DM
M-56	Zhu <i>et al.</i> , 2021	DCM	T1DM
M-57	Zhuo <i>et al.</i> , 2021	DCM	T1DM

### 9.3.3 Intervenciones

#### 9.3.3.1 Duración

La duración de las intervenciones varió. Las intervenciones más breves dejaron actuar el fármaco durante 3 a 5 días. Las duraciones más largas fueron las siguientes: una semana (5 [2 en rata y 3 en ratón]), dos semanas (5 en rata), veinte días (2 en rata), cuatro semanas (3 [2 en rata y 1 en ratón]), seis semanas (4 [3 en rata y 1 en ratón]), siete semanas (1 en rata), ocho semanas (14 [9 en rata y 5 en ratón]), diez semanas (1 en ratón), once semanas (1 en ratón), doce semanas (13 [6 en rata y 7 en ratón]), quince semanas (1 en ratón), dieciséis semanas (2 [1 en rata y 1 en ratón]), diecisiete semanas (1 en ratón), veinte semanas (2 en ratón), veinticuatro semanas (1 en ratón), veinticinco semanas (1 en rata), y tres meses (2 [1 en rata y 1 en ratón]). En algunos casos, las intervenciones se dieron en diferentes momentos en un estudio, como en uno que se dieron a las 6, 10, 14, 18 y 22 semanas (1 en rata) y otro en el que se dieron a 3, 7, 14 y 28 semanas. Cabe destacar que, debido a la estructura metodológica de algunas intervenciones, no se mencionó cuánto tiempo se dejó actuar el fármaco para el desarrollo de alguna complicación diabética. En estos casos, resultaron en tres intervenciones de ratas en las que se omitió el dato y en treinta y dos en el caso de ratones.

Tabla 6. Distribución de la duración de las intervenciones

Duración	Especificación	ID
Tres días	Explicación clara	R-30
Cinco días		M-35
Seis días		M-01
Una semana		R-19, R-27
		M-05, M-07, M-23, M-32a
Dos semanas		R-09, R-18, R-24
Tres semanas		M-06
Cuatro semanas		M-31, M-41, M-50
Cinco semanas		M-18, M.37
Seis semanas		R-14, R-16, R-20, R-28



(Continúa)

Siete semanas	Explicación clara	R-15
		M-26b
Ocho semanas		R-04, R-06, R-07, R-08, R-10, R-22, R-26, R-29, R-34
		M-38, M-39, M-44, M-52
Diez semanas		M-11c, M-42, M-54
Doce semanas		R-01, R-05, R-11, R-13, R-32, R-33, R-37
		M-12, M-15, M-20, M-28, M-46, M-47
Quince semanas		M-45
Dieciséis semanas		R-03
		M-02, M-03, M-08
Diecisiete semanas		M-19
Veinte semanas		M-25
Veinticinco semanas		R-02
Tres meses		R-38
		M-09
Seis meses	M-30	
Variado (Diferencia de edades)	12-14 semanas	M-55
	4-8 días	M-04
Sin datos	Sin mención	R-12, R-23, R-25, R-35, R-36
		M-16, M-53
	Poco claro	M-10, M-21, M-22, M-27 M-34, M-49, M-56, M-57
		R-17, R-21
	Uso de cepas	R-31
		M-13, M-14, M-17, M-24, M-29, M-33, M-36, M-40, M-43 M-48, M-51

Nota. <sup>a</sup>1 semana y 3 días, <sup>b</sup>7.5 semanas, <sup>c</sup>72 días.

### 9.3.3.2 Frecuencia e intensidad

Los patrones de uso de las intervenciones, en cuanto a su frecuencia e intensidad, variaron ampliamente entre los diferentes estudios. Las intervenciones menos comunes fueron aquellas en las que se usaron cepas que tendían al desarrollo de algún tipo de DM (27 casos: 2 en rata y 25 en ratón). Otro tipo de intervenciones fueron las breves, que consistieron en una sola intervención y una prueba post-intervención para asegurar la presencia de la enfermedad (68 casos: 36 en rata y 32 en ratón) (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución de la frecuencia de las intervenciones.

Frecuencias	Especificación	ID
Cepas	Zucker diabetic fatty (ZDF)	R-15
	Goto Kakizaki (GK)	R-31
	BKS.Cg-Dock7m+/+LeprdbJ (db/db)	M-04, M-06, M-07, M-09, M-13, M-14, M-17, M-20, M-21, M-22, M-24, M-26, M-27, M-32, M-33, M-34, M-36, M-40, M-42, M-48, M-49, M-50, M-51, M-55
	B6.Cg-Lepob/J (ob/ob)	M-43
Intervenciones breves	STZ	R-01, R-02, R-03, R-04, R-07, R-08, R-09, R-10, R-11, R-12, R-13, R-14, R-16, R-17, R-18, R-19, R-20, R-21, R-22, R-24, R-25, R-26, R-27, R-28, R-29, R-30, R-32, R-33, R-35, R-36, R-37, R-38
		M-01, M-03, M-05, M-10, M-11, M-15, M-16, M-29, M-35, M-37, M-38, M-39, M-41, M-46, M-47, M-53, M-56
Intervenciones largas	STZ	R-05, R-06, R-23, R-34
		M-02, M-08, M-12, M-18, M-19, M-23, M-25, M-28, M-30, M-31, M-44, M-45, M-52, M-54, M-57

En los estudios que emplearon cepas específicas para el desarrollo de algún tipo de DM, se utilizaron diferentes cepas en ratones y ratas. En el caso de los ratones, se emplearon dos tipos de cepas: Zucker diabetic fatty (ZDF) [fa/fa] y Goto Kakizaki (GK), ambos modelos para el desarrollo de T2DM y cada uno se utilizó en un único estudio. Por otro lado, en los estudios con ratones se empleó la cepa BKS.Cg-Dock7m+/+LeprdbJ (db/db) en 24 estudios, la cual es ideal para investigaciones sobre T2DM en fases I, II y III, así como para investigaciones sobre obesidad y cicatrización de heridas. Además, un estudio empleó una variante de la cepa db/db con Smad-/- y otro estudio empleó la cepa B6.Cg-Lepob/J (ob/ob), la cual presenta características de T2DM en fases I y II y es utilizada para investigaciones sobre obesidad y cicatrización de heridas.

En cuanto a las duraciones más largas, se registraron las siguientes: dos veces por semana durante tres semanas (R-05); dos días consecutivos (R-34); tres días consecutivos (M-23, M-45); cuatro días consecutivos (M-30); cinco días consecutivos (R-23, 13 en ratón [M-02, M-08, M-12, M-18, M-19, M-23, M-25, M-28, M-31, M-44, M-52, M-54, M-57]); y seis días consecutivos (R-06).

Todos los estudios que utilizaron una única intervención y una prueba posterior a la intervención emplearon el mismo fármaco, la estreptozotocina (STZ), que fue administrada de manera intraperitoneal. La dosis de la intervención fue de 20 mg/kg para un estudio de ratón, seis estudios en rata utilizaron una dosis de 30 mg/kg, tres estudios en rata utilizaron una dosis de 35 mg/kg, cuatro estudios utilizaron una dosis de 40 mg/kg (dos en ratas y dos en ratones), diecisiete estudios fueron tratados con 50 mg/kg (cuatro en ratas y trece en ratones). Es importante destacar que todas las intervenciones mencionadas anteriormente se consideran intervenciones de baja dosis (un total de 31 intervenciones). En comparación, se obtuvieron 37 intervenciones de alta dosis (con el mismo método de aplicación y fármaco): cinco estudios se administraron a una dosis de 55 mg/kg (cuatro en ratas y uno en ratón), otros seis estudios se administraron a una dosis de 60 mg/kg (cinco en ratas y uno en ratón), trece estudios se sometieron a una dosis de 65 mg/kg (once en ratas y dos en ratones), cinco estudios se administraron a una dosis de 70 mg/kg (uno en rata y cuatro en ratones, en los siguientes estudios, solamente se usó modelo de ratón: dos estudios en se administraron a una dosis de 100 mg/kg, uno a una dosis de 120 mg/kg, uno se sometió a una dosis de 130 mg/kg, uno con una dosis de 140 mg/kg, uno con una dosis de 150 mg/kg, y dos se administraron a una dosis de 200 mg/kg (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de la intensidad de las intervenciones.

<b>Intensidad</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>ID</b>
Dosis baja	20	M-38
	30	R-16, R-19, R-21, R-27, R-29
	35	R-10, R-20, R-28
	40	R-22, R-34
		M-01, M-18
	50	R-09, R-11, R-14, R-25
M-02, M-08, M-12, M-19, M-23, M-25, M-28, M-35, M-44, M-47, M-52, M-53, M-54		
Dosis variadas	5, 10, 50 y 100	R-05
Dosis alta	55	R-06, R-07, R-30, R-36
		M-30
	60	R-03, R-08, R-12, R-17, R-38
		M-39
	65	R-01, R-02, R-04, R-13, R-18, R-23, R-24, R-26, R-32, R-33, R-37
		M-56, M-57
	70	R-35
		M-10, M-16, M-29, M-31
	100	M-37, M-45
	120	M-46
	130	M-11
	140	M-15
	150	M-41
200	M-03, M-05	

### 9.3.3.3 Resultados

Treinta estudios en ratas especificaron los resultados primarios, tanto en el texto completo como en el resumen, mientras que ocho estudios solo los mencionan en el texto completo de la publicación, pero no en el resumen (R04, R07, R26, R32-34, R36-37). Los resultados secundarios se mencionaron explícitamente en treinta y ocho estudios (del R01 al R09 y del R11 al R38, excluyendo al R10). Solo hubo un estudio en el que no se mencionaron los resultados secundarios en el resumen (R10) (ver Tabla 9).

Tabla 9. Representación de resultados en los artículos incluidos de rata en la RS

Patología	Número	Resultados primarios		Resultados secundarios	
		No resumen	Ambos	Si	No
Cardiopatía	R-01		✓	✓	
	R-38		✓	✓	
	R-32	✓		✓	
	R-37	✓		✓	
	R-18		✓	✓	
	R-33	✓		✓	
Nefropatía	R-25		✓	✓	
	R-09		✓	✓	
	R-13		✓	✓	
	R-14		✓	✓	
	R-11		✓	✓	
	R-28		✓	✓	
	R-29		✓	✓	
	R-30		✓	✓	
Neuropatía	R-22		✓	✓	
	R-04	✓		✓	
	R-06		✓	✓	
	R-19		✓	✓	
	R-16		✓	✓	
	R-15		✓	✓	
	R-35		✓	✓	
	R-26	✓		✓	
	R-24		✓	✓	
	R-20		✓	✓	
R-07	✓		✓		
R-27		✓	✓		

(Continúa)

Retinopatía	R-36	✓	✓	
	R-34	✓	✓	
	R-23		✓	
	R-08		✓	
	R-17		✓	
	R-02		✓	
Extras	R-03		✓	
	R-31		✓	
	R-12		✓	
	R-05		✓	
	R-10			✓
	R-21		✓	

En treinta estudios en ratones, se especificaron los resultados primarios tanto en el texto completo como en el resumen. En nueve estudios, solo se mencionaron los resultados primarios en el texto completo de la publicación, pero no en el resumen (M-5, M-12, M-19, M-27, M-30, M-36, M-44, M-49, M-55). Los resultados secundarios se mencionaron explícitamente en treinta y ocho (del M-01 al M-58, excluyendo el M-02). Solo hubo un estudio en el que no se mencionaron los resultados secundarios en el resumen (M-02). Estos detalles se encuentran en la Tabla 10.

Tabla 10. Representación de resultados en los artículos incluidos de ratón en la RS.

Patología	Número	Resultados primarios		Resultados secundarios	
		No resumen	Ambos	Si	No
Cardiopatía	M-23		✓	✓	
	M-49	✓		✓	
	M-52		✓	✓	
	M-27	✓		✓	
	M-08		✓	✓	
	M-44	✓		✓	
	M-57		✓	✓	
	M-56		✓	✓	
Hígado	M-01		✓	✓	
	M-18		✓	✓	
	M-04		✓	✓	
	M-43		✓	✓	
	M-15		✓	✓	
M-E	M-51		✓	✓	
	M-58		✓	✓	
	M-37		✓	✓	
	M-09		✓	✓	
Nefropatía	M-07		✓	✓	
	M-24		✓	✓	
	M-17		✓	✓	
	M-46		✓	✓	
	M-50		✓	✓	
	M-12	✓		✓	
	M-40		✓	✓	
	M-11		✓	✓	
	M-03		✓	✓	
	M-14		✓	✓	
	M-25		✓	✓	
	M-34		✓	✓	
	M-45		✓	✓	
	M-22		✓	✓	
	M-36	✓		✓	
	M-54		✓	✓	
	M-55	✓		✓	
M-06		✓	✓		

(Continúa)

Neuropatía	M-35	✓	✓
	M-38	✓	✓
	M-05	✓	✓
	M-41	✓	✓
Páncreas	M-42	✓	✓
	M-19	✓	✓
	M-26	✓	✓
	M-48	✓	✓
	M-20	✓	✓
Retinopatía	M-21	✓	✓
	M-47	✓	✓
	M-32	✓	✓
	M-29	✓	✓
	M-02	✓	✓
	M-30	✓	✓
	M-16	✓	✓
Sangre	M-28	✓	✓
	M-10	✓	✓
Extras	M-13	✓	✓
	M-33	✓	✓
	M-53	✓	✓
	M-31	✓	✓
	M-39	✓	✓

Todos los ensayos incluidos informaron al menos uno de los resultados primarios relevantes para esta revisión. En trece estudios, el objetivo principal se centraba únicamente en la expresión de uno o varios lncRNAs (R-01, R-02, R-03, R-09, R-14, R-18, R-20, R-23, R-25, R-33, R-34, R-37, R-38). Quince estudios evaluaron los niveles de expresión de lncRNAs asociados con algún factor que representa una afectación relevante en el desarrollo de alguna complicación diabética. Tres estudios presentaron niveles de expresión de diversos lncRNAs asociados a alguna modificación molecular que causa la complicación diabética (R-12, R-28, R-29). Por otra parte, en siete estudios, a pesar de cuantificar los niveles de expresión de lncRNAs, este no era el objetivo principal del estudio (R-4, R-5, R-6, R-7, R-10, R-13, R-26) (Tabla 9).

En todos los estudios que utilizaron un modelo de rata, se midió la expresión de 85 lncRNAs, de los cuales se encontró que 19 lncRNAs de distintos tipos se repitieron en varios estudios. Nueve lncRNAs se repitieron dos veces (KCNQ1OT1, LOC102549320, LOC102551779,



LOC102554280, LOC103693580, MEG3, MIAT, TUG1, uc.48+). Tres lncRNAs se repitieron tres veces (H19, NEAT1, NONRATT021972). Un solo lncRNA se repitió cinco veces (MALAT1), siendo el que más se repitió. La mayoría de los lncRNAs repetidos presentaron un cambio en la expresión similar, con excepción de H19 (dos aumentaron y uno disminuyó) y MEG3 (uno aumentó y otro disminuyó) (Tabla 11).

Tabla 11. Afecciones en la expresión de lncRNAs tras la exposición de distintos tipos de DM en modelo de rata.

<b>lncRNAs</b>	<b>Regulación</b>	<i>(Continúa)</i>	
AABR07045350.1	Positiva	LOC102548331	Positiva
AABR07049695.2	Negativa	LOC102549320	Positiva
AABR07051308.1	Negativa	LOC102551779	Negativa
AABR07053710.2	Negativa	LOC102554280	Negativa
AABR07061448.2	Negativa	LOC103690121	Positiva
Artf3	Negativa	LOC103693103	Negativa
BC168687	Positiva	LOC103693580	Positiva
DCRF	Positiva	LOC103694303	Negativa
ENSRNOG00000011753	Positiva	LOC498759	Positiva
ENSRNOG00000031644	Positiva	MALAT1	Positiva
ENSRNOG00000037522	Positiva	MEG3	Mixto <sup>2</sup> (1P/1N)
ENSRNOG00000039080	Positiva	Mfn2	Negativa
ENSRNOG00000048366	Positiva	MIAT	Mixto <sup>2</sup> (1P/1N)
ENSRNOG00000050935	Positiva	mordey.aSep08-unspliced	Positiva
ENSRNOT00000093120_Aox3	Positiva	NEAT1	Positiva
ENSRNOT00000093574_Lepr	Negativa	NONRATT004911.2	Positiva
Ephx2	Negativa	NONRATT015614.2	Positiva
FLG-AS1	Negativa	NONRATT018630.2	Positiva
H19	Mixto <sup>1</sup> (2P/1N)	NONRATT021972	Positiva
HCG18	Positiva	NONRATT024782.2	Negativa
HEPH	Positiva	NONRATT026027.2	Positiva
Itgb8.aSep08-unspliced	Negativa	NONRATT029906.2	Negativa
KCNQ10T1	Positiva	OGRU	Positiva
klygu.aSep08-unspliced	Negativa	Pdk4	Positiva
LOC100910415	Negativa	pydor.aSep08-unspliced	Positiva
LOC102548078	Positiva	rawja.aSep08	Positiva

(Continúa)

seebla.aSep08-unspliced	Negativa	uc.48+	Positiva
Slc40a1	Negativa	UCA1	Negativa
spegaw.aSep08-unspliced	Negativa	verly.aSep08-unspliced	Negativa
Stc2	Negativa	veyly.aSep08-unspliced	Negativa
Sult1a1	Positiva	V-set.69.aSep08	Positiva
TINCR	Positiva	vyzaw.aSep08-unspliced	Positiva
TUG1	Positiva	wogler.aSep08-unspliced	Negativa

Nota. <sup>1</sup> Está presente en tres reportes, en dos su regulación es positiva y en otro negativa. <sup>2</sup> Se encuentra en dos reportes, en uno se expresa de forma positiva y en otro negativa.

Todos los estudios incluidos reportaron al menos uno de los resultados primarios relevantes para esta revisión. En treinta y cuatro estudios, el objetivo principal fue evaluar la expresión de uno o varios lncRNAs (M-04, M-06, M-07, M-08, M-09, M-11, M-13, M-14, M-16, M-17, M-20, M-21, M-22, M-24, M-26, M-29, M-32, M-33, M-37, M-38, M-39, M-41, M-42, M-43, M-44, M-45, M-46, M-49, M-50, M-52, M-53, M-54, M-56, M-57). Dieciocho estudios evaluaron los niveles de expresión de lncRNAs, pero estaban asociados con algún factor que representa una afectación relevante en el desarrollo de alguna complicación diabética (M-01, M-02, M-03, M-05, M-10, M-12, M-18, M-19, M-25, M-27, M-28, M-30, M-34, M-35, M-36, M-47, M-48, M-51). Cinco estudios presentaron niveles de expresión de diversos lncRNAs, pero estaban asociados a alguna modificación molecular que causa la complicación diabética (M-15, M-23, M-31, M-40, M-55) (Tabla 10).

En todos los estudios que utilizaron un modelo de ratón, se midió la expresión de 166 lncRNAs, de los cuales se encontraron 23 lncRNAs de distintos tipos que se repitieron en distintos estudios. Ocho lncRNAs se repitieron dos veces (1500026H17Rik, GAS5, Gm15441, Gomafu, H19, KCNQ1OT1, PVT1, Srebf1). Tres lncRNAs se repitieron tres veces (MEG3, NEAT1, TUG1). Un solo lncRNA se repitió diez veces (MALAT1), siendo el que más veces se repite. La mayoría de los lncRNAs repetidos presentaron un mismo cambio en su expresión, excepto por Gm15441 (uno aumentó y uno se expresó igual al control), H19 (uno aumentó y uno disminuyó), KCNQ1OT1 (uno aumentó y uno disminuyó) y MALAT1 (nueve aumentaron y uno disminuyó) (Tabla 12).

Tabla 12. Afecciones en la expresión de lncRNAs tras la exposición de distintos tipos de DM en modelo de rata.

<b>lncRNAs</b>	<b>Regulación</b>	<i>(Continúa)</i>	
1500017E21Rik	Positiva	Eif4a2	Positiva
1500026H17Rik	Positiva	ENSMUST00000010224	Negativa
1700007L15Rik	Negativa	ENSMUST00000069768	Negativa
1700020I14Rik	Negativa	ENSMUST00000099676	Positiva
1700047G03Rik	Positiva	ENSMUST00000120706	Negativa
1700101I11Rik	Positiva	ENSMUST00000123574	Positiva
2310043L19Rik	Negativa	ENSMUST00000128831	Negativa
2610203C20Rik	Negativa	ENSMUST00000133488	Negativa
2810001G20Rik	Positiva	ENSMUST-00000134111	Positiva
3110045C21Rik	Negativa	ENSMUST00000137025	Positiva
4833411C07Rik	Positiva	ENSMUST00000139005	Negativa
4930412C18Rik	Negativa	ENSMUST00000139794	Positiva
4931408D14Rik	Sin cambio	ENSMUST00000140392	Negativa
A330074K22Rik	Positiva	ENSMUST00000140814	Negativa
A730036I17Rik	Positiva	ENSMUST00000141103	Positiva
AA388235	Negativa	ENSMUST00000142612	Negativa
Aasdh	Positiva	ENSMUST00000144705	Positiva
Adrm1	Negativa	ENSMUST00000146010	Positiva
AK008372	Positiva	ENSMUST00000146884	Positiva
AK021108	Positiva	ENSMUST00000147774	Positiva
AK028326	Positiva	ENSMUST00000150947	Negativa
AK047066	Negativa	ENSMUST-00000150952	Negativa
AK139328	Positiva	ENSMUST00000156336	Positiva
AK155805	Negativa	ENSMUST00000160089	Positiva
Ankfy1	Negativa	ENSMUST00000162370	Positiva
ANRIL	Positiva	ENSMUST00000163495	Positiva
B930059L03Rik	Positiva	ENSMUST00000175668	Positiva
Blin2	Positiva	ENSMUST00000177010	Negativa
Blin3	Negativa	ENSMUST00000189055	Positiva
Cpt1b	Negativa	ENSMUST00000189909	Positiva
Ctcflos	Positiva	ENSMUST00000197415	Positiva
CYP4B1-PS1-001	Positiva	ENSMUST00000203799	Positiva
D630024K03Rik	Negativa	ENSMUST00000208069	Negativa
D630029K05Rik	Negativa	ENSMUST00000210596	Negativa
Dab	Negativa	ENSMUST00000227433	Positiva
Defb42	Positiva	ENSMUST00000228460	Negativa
Dlx6os1	Positiva	ENSMUST00000233842	Positiva
Duox2	Negativa	Fam120aos	Negativa

(Continúa)

Fendrr	Positiva
Foxo6os	Negativa
GAS5	Positiva
Gm10638	Positiva
Gm10768	Positiva
Gm10804	Positiva
Gm13490	Negativa
Gm15441	Mixto (P y Sc)
Gm15645	Negativa
Gm21093	Negativa
Gm36691	Positiva
Gm38501	Positiva
Gm44502	Negativa
Gm5524	Positiva
Gm6300	Negativa
Gm6457	Positiva
Gomafu	Positiva
H19	Mixto (P y N)
HOTAIR	Negativa
HOTTIP	Negativa
Igsf5	Negativa
Kcnq1ot1	Mixto (P y N)
Linc-md1	Positiva
lincRNA p21	Negativa
Lnc-G3bp2	Negativa
Lnc-ISG20	Positiva
Lnc-NUS1	Negativa
Lnc-Ptpn1	Positiva
Lnc-Sestd1	Positiva
Lnc-Trabd2b	Negativa
MALAT1	Mixto (10P y 1N)
MEG3	Negativa
Mmp2	Negativa
NCL	Positiva
NEAT1	Positiva
NR-003513	Negativa
NR-045306	Positiva

NR-040589	Negativa
Pdia6	Negativa
Pkp4	Positiva
Plet1os	Sin cambio
Psenen	Positiva
PVT1	Positiva
Rai1	Positiva
Risa	Positiva
Rnu1b6	Negativa
RP23-341H6.1	Negativa
Rpl14-ps1	Positiva
Slco6d1	Positiva
SNHG15	Negativa
SNHG16	Positiva
SNHG17	Positiva
Snhg18	Negativa
Snora73a	Positiva
Snora74a	Negativa
SOX2OT	Negativa
Srebf1	Positiva
TCONS_00002412	Positiva
TCONS_00008179	Positiva
TUG1	Negativa
uc.273-	Positiva
uc008anr.1	Sin cambio
Usp15	Positiva
Vps13d	Positiva
XIST	Positiva
ZFAS1	Positiva
OIP5-AS1	Negativa
Pck1	Positiva

Nota. Algunos lncRNAs estuvieron presentes en distintos reportes, por lo cual, en algunos casos tuvieron diferentes expresiones. Expresión positiva (P), y negativa (N).

## 9.4 Estudios excluidos

Durante la revisión de los estudios, se excluyeron varios debido a cuestiones metodológicas, principalmente por la alta variación de los criterios de diagnóstico, lo que dificulta una posible síntesis de datos sin la inclusión de heterogeneidad. También se excluyeron estudios que utilizaron modelos *in vitro* o incluyeron pacientes hospitalizados en su diseño de estudio (revisar los [materiales suplementarios sección D y E](#)).

## 9.5 Efectos de la intervención

### 9.5.1 Comparación de efectos

#### 9.5.1.1 Cardiopatía diabética

#### Resultados en ratas

En el caso de la cardiopatía diabética en ratas, se identificaron un total de cinco lncRNAs. De ellos, DCRF, TINCR, MALAT1 y MIAT mostraron un aumento en su expresión al estar expuestos a un ambiente diabético, mientras que el lncRNA H19 disminuyó en la misma situación (Fig. 12). Cabe destacar que, debido a las características de los estudios, se puede observar que el nivel de heterogeneidad es elevado ( $I^2 = 99$ ). Por lo tanto, se intentó explicar la heterogeneidad mediante la creación de subgrupos.

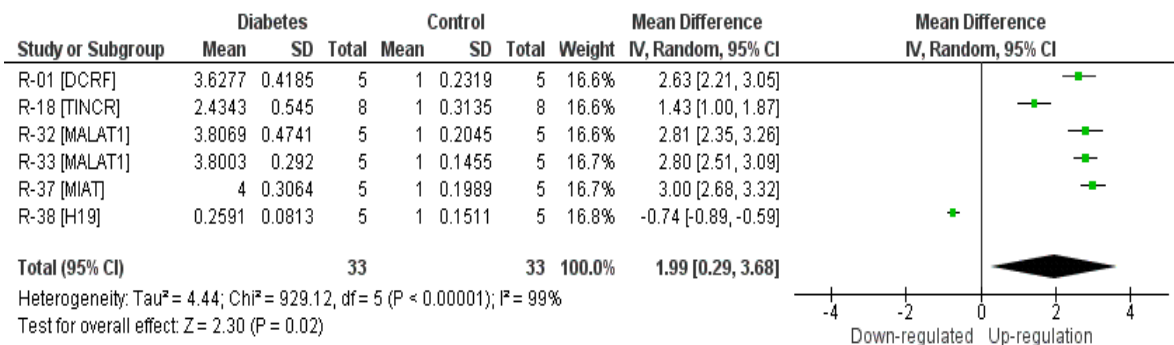


Figura 12. Forest plot de lncRNAs en DCM en un modelo de rata.

En el primer caso, se intentó explicar a través del tejido utilizado para cuantificar el nivel de expresión de los lncRNAs. En este estudio se utilizaron dos tipos diferentes de tejido: tejido cardíaco y tejido de miocardio. En el caso del tejido cardíaco, se utilizó para cuantificar la expresión del lncRNA MIAT, TINCR y MALAT1 (este último se repite) ( $I^2 = 92$ ), mientras que el

tejido de miocardio contemplaba a los lncRNAs DCRF y H19 (I2 =100). A pesar de tener niveles elevados de heterogeneidad por cada subgrupo, se puede observar que la prueba de diferencias entre los subgrupos arroja una I2 = 39.7%, lo que representa una heterogeneidad que puede que no sea relevante (Fig. 13). Cabe destacar que no se realizó un análisis de subgrupos según el tipo de DM, ya que todos los modelos utilizados en el estudio representaban un modelo de T1DM.

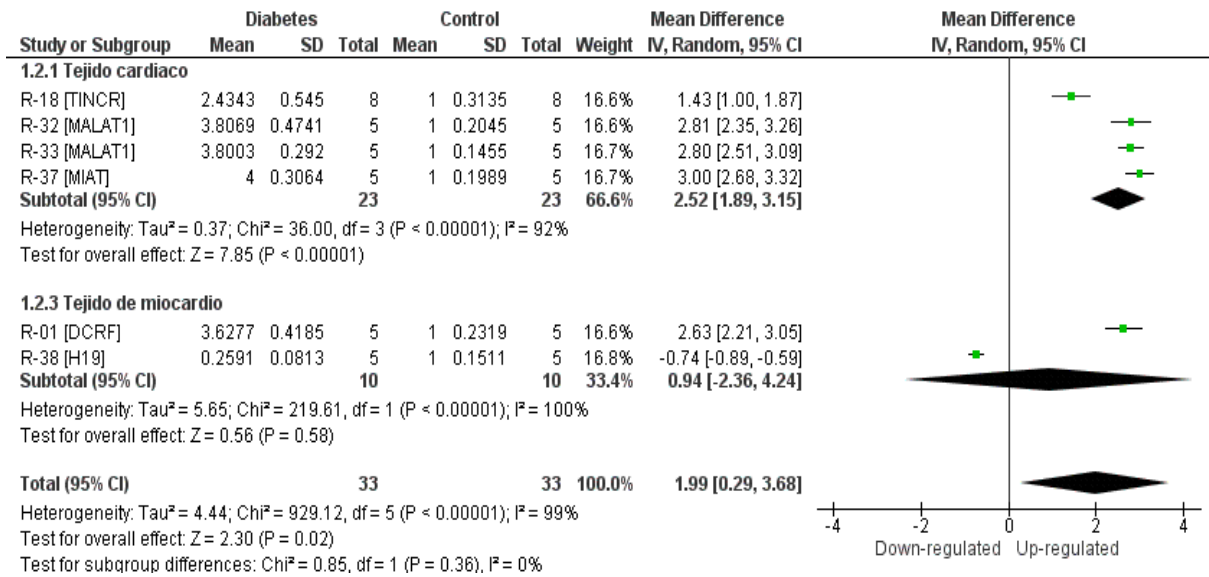


Figura 13. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad en DCM en un modelo de rata.

## Resultados en ratones

En los estudios de ratones en los que se indujo DM para el desarrollo de cardiopatía, se identificaron un total de quince lncRNAs. La mayoría de ellos presentaron un incremento significativo en comparación con la línea de no efecto, excepto el lncRNA HOTAIR, que mostró una disminución en sus niveles de expresión. En cuanto a la heterogeneidad, esta se encontró elevada debido a las diferencias intrínsecas de los estudios incluidos, lo que arrojó un valor de I2 = 99% (Fig. 14).

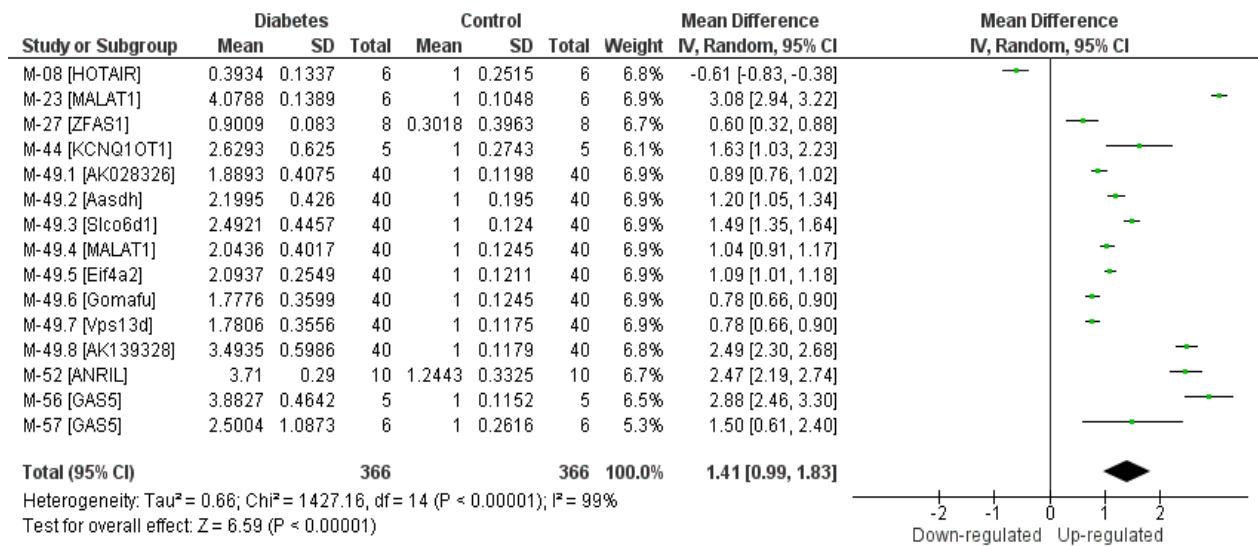


Figura 14. Forest plot de lncRNAs en DCM en un modelo de ratón.

Para explicar la heterogeneidad, se crearon diversos grupos basados en dos características: el tipo de DM utilizado en el modelo y el tejido de interés en el que se realizó la PCR para medir el nivel de expresión de los lncRNAs. En la Fig. 15, se dividieron los estudios y sus respectivos lncRNAs según el tipo de DM utilizado, en este caso, solo se utilizaron modelos de T1DM y T2DM. En el modelo de T1DM, hubo un total de cinco lncRNAs, la mayoría de los cuales presentaron un aumento en la expresión, excepto el lncRNA HOTAIR, que disminuyó. En el modelo de T2DM, se identificaron un total de diez lncRNAs, todos los cuales tuvieron un aumento en su nivel de expresión. A pesar de que cada modelo de DM mostró una heterogeneidad elevada en el análisis de subgrupos con un valor de I<sup>2</sup> = 99%, el análisis de las diferencias entre grupos arrojó un valor total de I<sup>2</sup> = 0%, lo que implica una nula heterogeneidad o una homogeneidad de estudios.

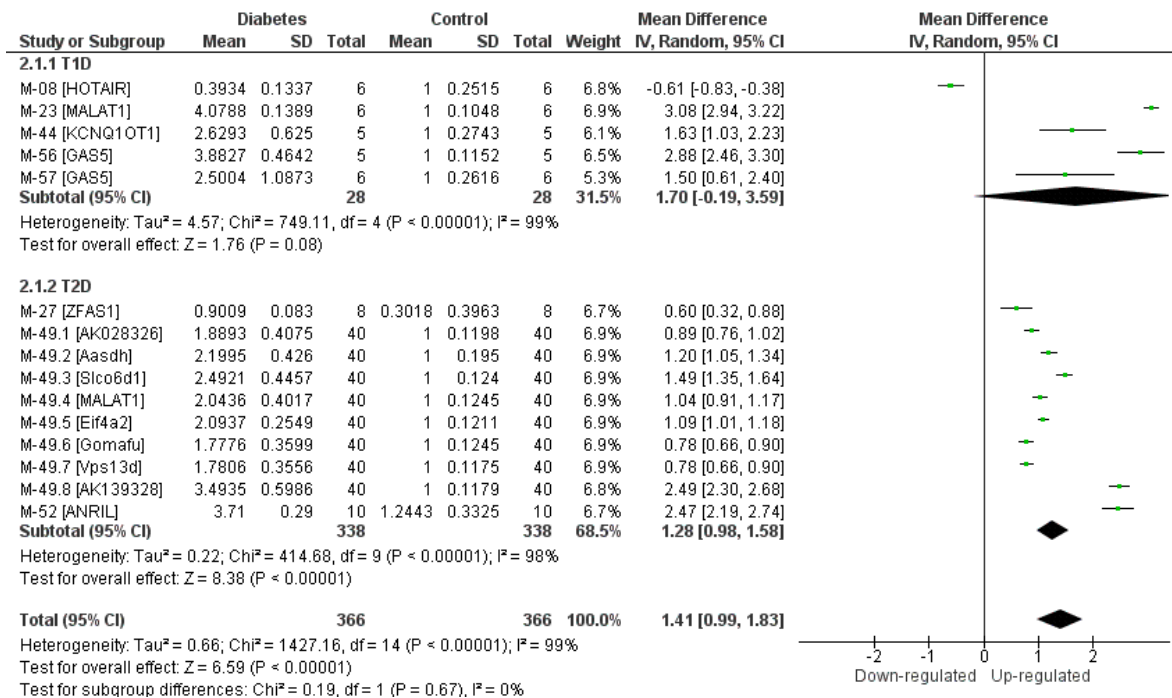


Figura 15. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de DM en DCM en modelos de ratón.

Sin embargo, en cuanto al tipo de tejido cardíaco, se observó que solamente el lncRNA HOTAIR presentó una disminución en su expresión, mientras que, GAS5 mostró un aumento en su expresión. En cardiomiocitos, solamente se identificó a GAS, con un incremento de su expresión. Por otra parte, en grupo de tejido de miocardio se encontraron tres estudios (M-23, M-49 y M-52), siendo que en el estudio M-49 se midieron ocho lncRNAs, y todos ellos presentaron un aumento significativo en su expresión con respecto al control. Finalmente, en los tejidos de ventrículo izquierdo, se encontraron dos lncRNAs: ZFAS1 y KCNQ1OT1, ambos con un incremento en su expresión (Fig. 16).



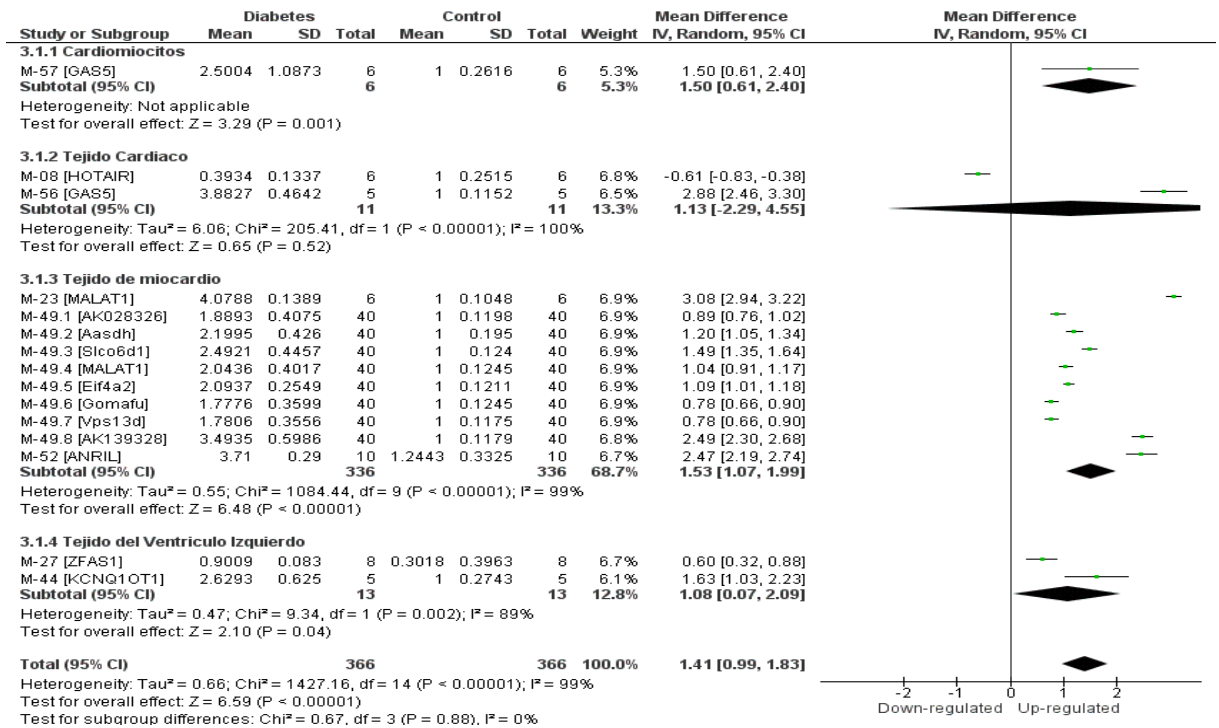


Figura 16. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de muestra en DCM en modelos de ratón.

Algo importante a destacar es que tanto la resolución de la heterogeneidad a través del tipo de DM como la del tipo de tejido extraído proporcionan una buena explicación sobre el comportamiento de los lncRNAs. En un análisis individual, los niveles de I2 sobrepasan el 90%, lo que indica una heterogeneidad considerable. Sin embargo, la división de subgrupos según el tipo de tejido extraído proporciona una mejor comprensión de las características de la heterogeneidad de los estudios incluidos.

### 9.5.1.2 Afecciones músculo-esqueléticas

#### Resultados en ratas

En el caso de las afecciones musculoesqueléticas en ratas, se identificaron dos estudios en los que se midieron un total de cuatro lncRNAs. De estos, dos presentaron un aumento significativo en su expresión: el linc-MIAT y MSTRG.1662, mientras que los otros dos disminuyeron su expresión después de la exposición a un ambiente diabético, siendo los lncRNAs NONRATG011882.2 y NONRATG013497.2 (Fig. 17). La representación de los estudios muestra

una alta tasa de heterogeneidad, con un valor de  $I^2 = 99\%$ , por lo que se realizó un análisis de subgrupos.

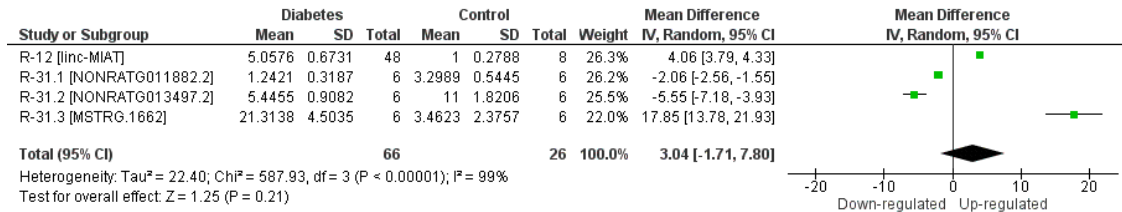


Figura 17. Forest plot de lncRNAs en afecciones musculo-esqueléticas en un modelo de rata.

La estructura de los estudios sobre afecciones músculo-esqueléticas sólo permitió la creación de subgrupos basados en el tipo de tejido utilizado para la PCR, estos tejidos incluyen células musculares lisas vasculares y músculo gastrocnemio. El resultado de la prueba de diferencias entre los subgrupos es  $I^2 = 0\%$  (Fig. 18).

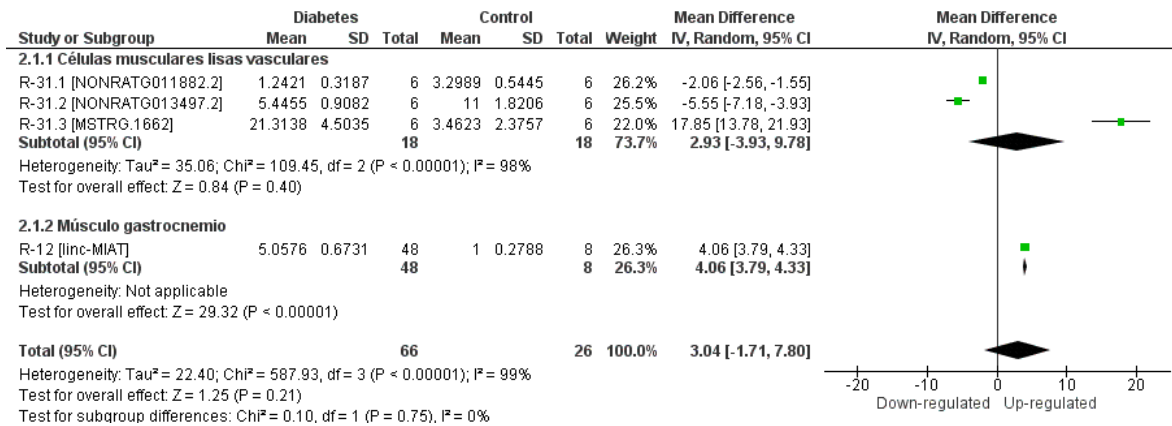


Figura 18. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con la muestra empleada en afecciones musculo-esqueléticas en un modelo de rata.

## Resultados en ratones

La heterogeneidad en los resultados de los ratones es notable debido a la gran variabilidad en los hallazgos. Esto se debe a que un único estudio analizó quince de los diecisiete lncRNAs identificados, lo que impone una limitación metodológica al análisis. De los lncRNAs evaluados, catorce no mostraron cambios significativos en su expresión, mientras que dos presentaron una disminución y uno tuvo un aumento en su expresión (Fig. 19).

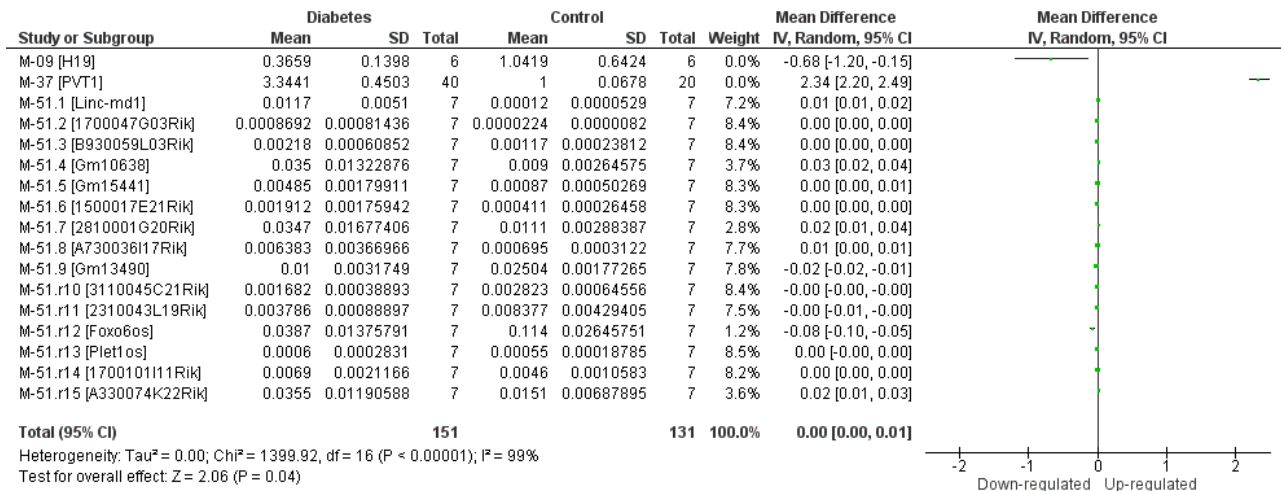


Figura 19. Forest plot de lncRNAs en afecciones musculo-esqueléticas en un modelo de ratón.

Una de las primeras formas de intentar explicar la heterogeneidad, es a través del modelo de DM utilizado en los estudios. Se puede observar que de los tres estudios que incluyen la sección de afecciones músculo-esqueléticas, dos corresponden a T2DM con un total de dieciséis lncRNAs, mientras que T1DM solamente presenta el lncRNA PVT1. De esta manera, no es posible reducir el nivel de heterogeneidad (Fig. 21).

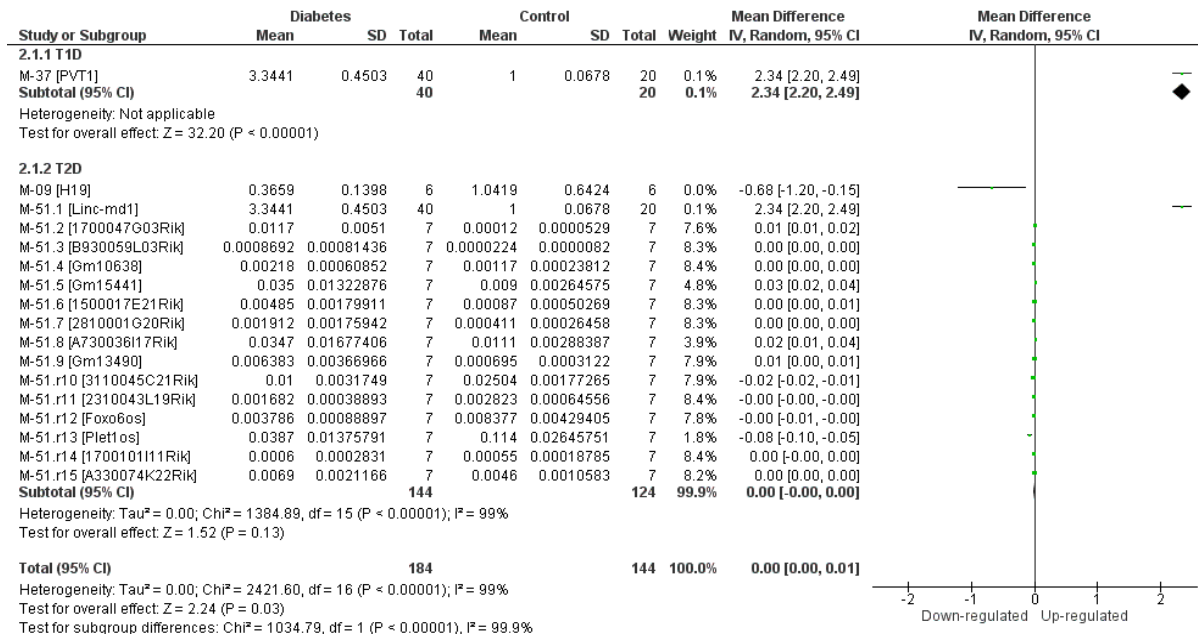


Figura 20. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de DM en afecciones musculo-esqueléticas, en modelos de ratón.

La manera que funciona de mejor manera para disminuir los niveles de heterogeneidad es a través del tejido el cual se dio uso la cuantificación de los lncRNAs, lo cual se deja notar que el estudio M-51 presenta una gran cantidad de diversidad metodológica, el cual hay que tener en consideración al momento de hacer análisis de sensibilidad (Fig. 21).

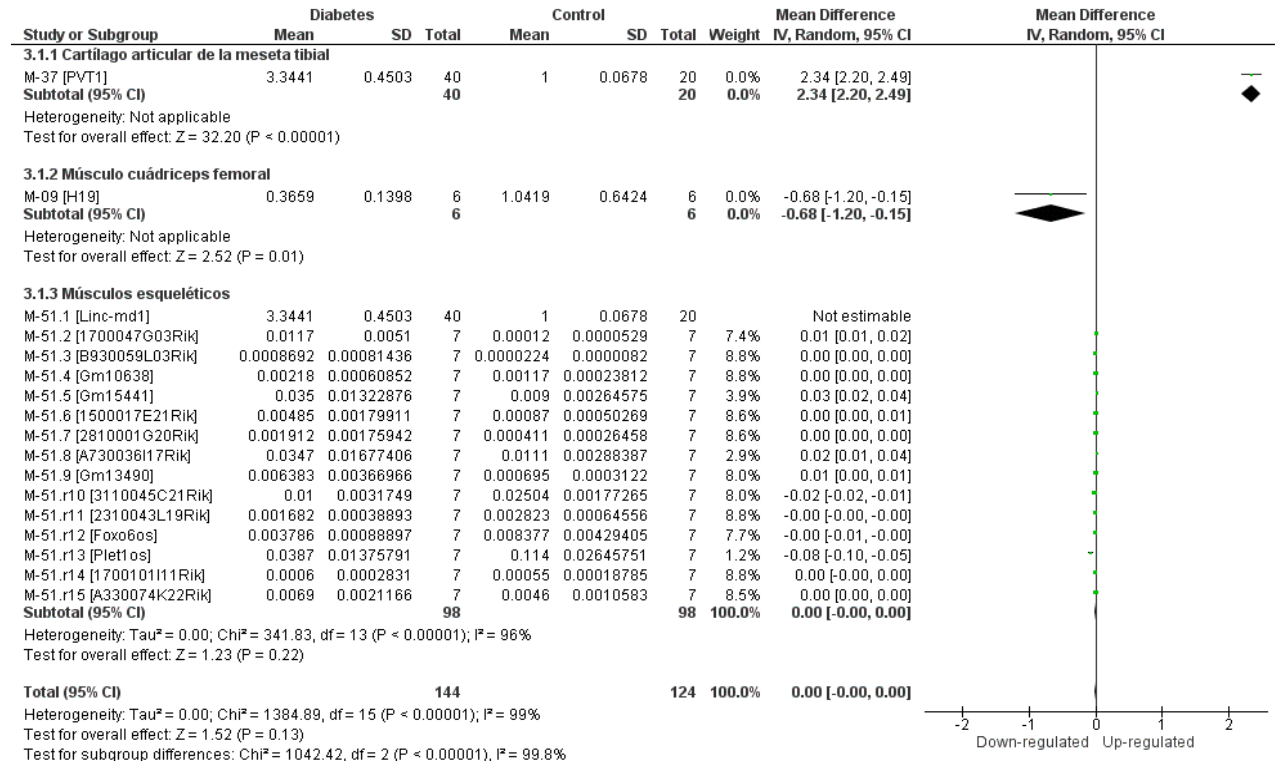


Figura 21. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con la muestra empleada en afecciones musculo-esqueléticas, en modelos de ratón.

### 9.5.1.3 Nefropatía diabética

#### Resultados en ratas

En términos de la nefropatía diabética, se identificaron dieciséis lncRNAs, que presentaron diversos comportamientos, el principal recae en una sobreexpresión de los lncRNAs al estar en presencia de un ambiente diabético con un total de once lncRNAs, dos tuvieron un decremento en su expresión (Mfn2 y UCA1) y tres se ubican en el área de no cambio (NEAT1, H19 y ENSR0G00000039080). Cabe destacar, que, de esta manera general, el índice de heterogeneidad corresponde a un 98%, lo cual refleja un nivel importante en la variación entre y/o intra-estudios (Fig. 22).

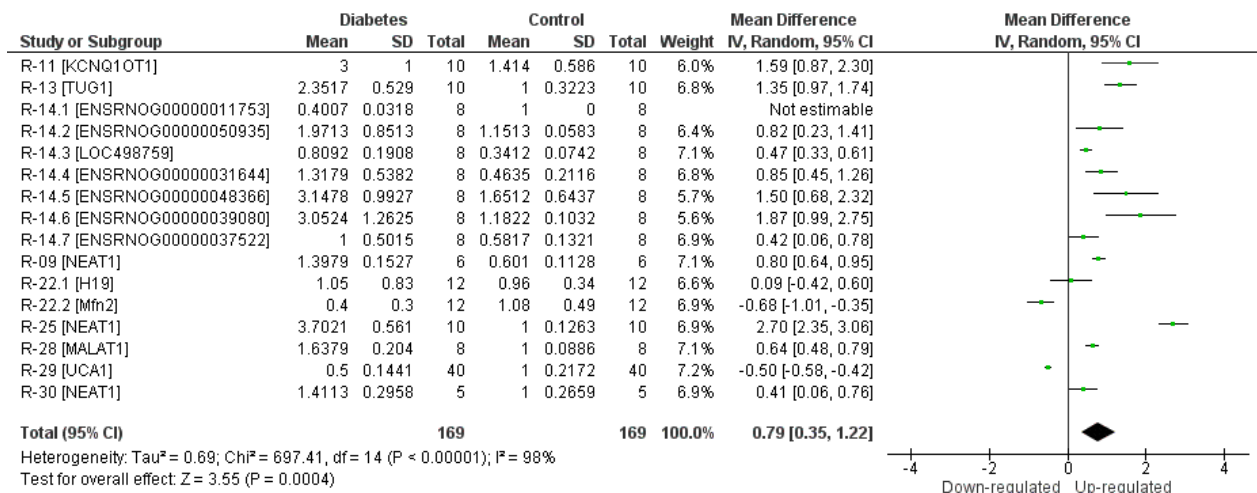


Figura 22. Forest plot de lncRNAs en DKD en un modelo de rata.

Tras la división de subgrupos por medio del tipo de DM, se obtuvo una leve disminución en los niveles de heterogeneidad, en el caso de la T1DM se puede observar el efecto general tiende a la sobreexpresión, debido a que solamente dos lncRNAs presentan una disminución, siendo TUG1 y H19, mientras que el lncRNA con mayor expresión es NEAT1 del estudio número 25 (Fig. 23). Mientras que en la T2DM, el efecto general tiende a la sobreexpresión pero debido a la heterogeneidad de los estudios, se puede observar que el lncRNA UCA1 es el único que disminuye su expresión de manera significativa, hecho que afecta a resultado general, pero debido a que los lncRNAs KCNQ10T1 y MALAT1, tienen un buen margen con respecto a la línea de no cambio (se sobreexpresan), siendo que el primero tiene una mayor expresión pero sus intervalos de confianza son más amplios con respecto a MALAT1 (Fig. 23).

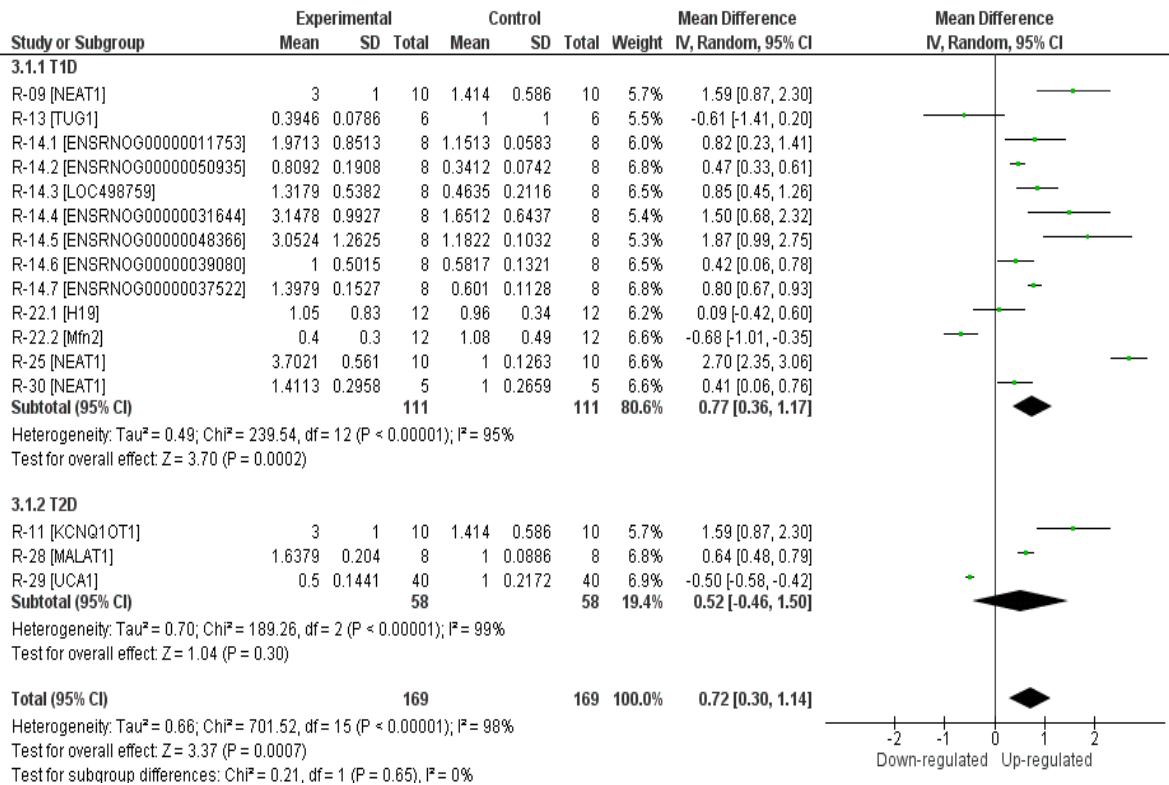


Figura 23. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de DM en DKD en un modelo de rata.

En el caso de la realización de subgrupos por medio del tejido empleado para la realización de las PCR, únicamente se dieron uso de dos tipos de tejidos, siendo tejido renal (n= 15 [basado en estudios incluidos] y tejido epitelial tubular renal (n= 1), los niveles de heterogeneidad disminuyen, pero no lo suficiente para considerar una heterogeneidad moderada, ya que sigue elevada, pero se puede observar que en el caso del grupo de tejido renal, existen algunos estudios que a través de pruebas de sensibilidad, afectan la I2, siendo los lncRNAs Mfn2 (estudio 22.2) y TUG1 (estudio 13), los que afectan a este índice, dejando está considerando de lado, se puede observar que el efecto general del subgrupo tiende a la sobreexpresión ya que la mayoría de los lncRNAs se sobreexpresan, además de que sus intervalos de confianza no tocan lo línea de no cambio (Fig. 24). Sin embargo, los lncRNAs NEAT1 (R-9 y R-30) y ENSRNOG00000048366, presentan una tendencia a la sobreexpresión, pero sus intervalos se encuentran ubicados en la línea de no efecto, mientras que, el lncRNA UCA1 es el único presente en el grupo de tejidos tubulares renales, por lo cual, no es aplicable algún índice de heterogeneidad, pero su nivel de

expresión tiende a la disminución de expresión de manera significativa, además de presentar intervalos de confianza estrechos (Fig. 24).

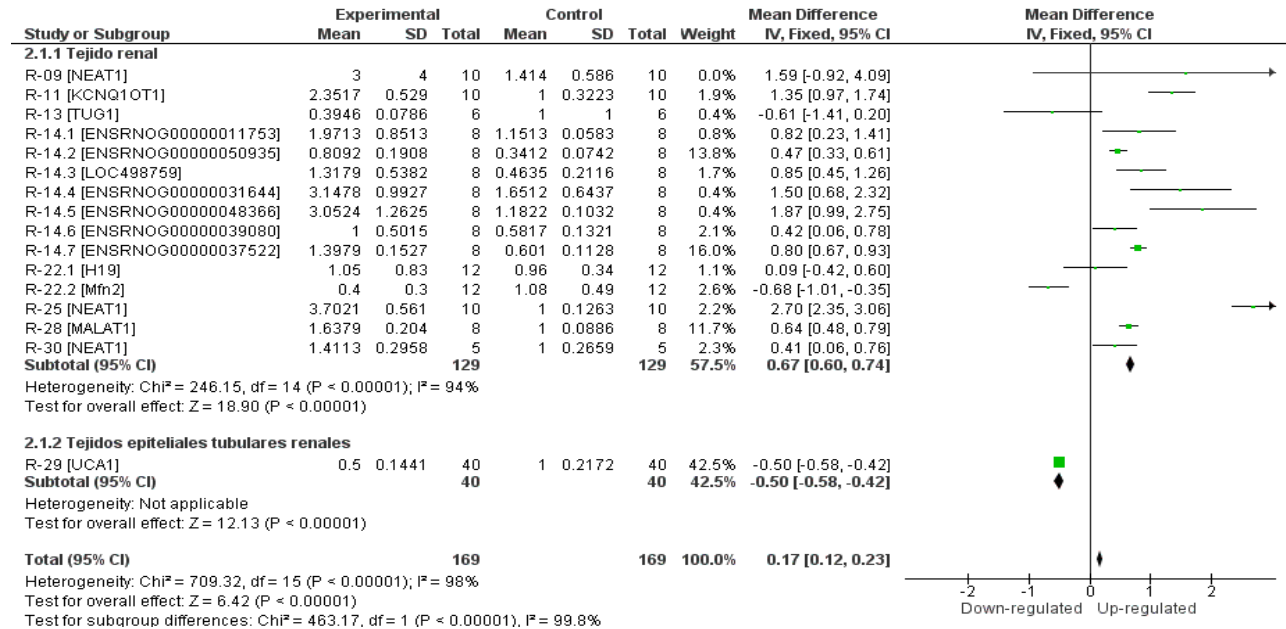


Figura 24. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con la muestra empleada en DKD en modelos de rata.

Finalmente, se hizo un análisis de subgrupos por medio de la unidad que se usó para medir la expresión de los lncRNAs, teniendo cuatro tipos de mediciones, siendo estas: *Fold change*, Expresión relativa, Nivel y Cuantificación relativos. En este caso en particular, los resultados arrojaron resultados satisfactorios, ya que con una prueba de sensibilidad, se pueden disminuir de manera significativa los niveles de heterogeneidad, ya que estos subgrupos en particular, mantienen una constante en su concordancia de expresión, con excepción de algunos lncRNAs, como lo puede ser en el subgrupo de expresión relativa, donde el lncRNA UCA1, presenta una discordancia, ya que es el único que presenta una disminución significativa en sus niveles de expresión, además de que este lncRNA presenta un gran peso, lo que hace que se mueva de manera drástica el efecto general del subgrupo (Fig. 25). En el caso del grupo de *Fold change*, la I2, está en un nivel de heterogeneidad elevada, debido a las diferentes escalas de expresión, ya que el lncRNA NEAT1 presenta casi el doble de expresión que MALAT1. En el caso del nivel relativo, únicamente se puede destacar su tendencia de disminución de expresión, ya que los intervalos de confianza se posan sobre la línea de no cambio, mientras que el último

subgrupo (cuantificación relativa), presenta un lncRNA que no presenta cambio (H19) y otro que tiene una disminución significativa de sus niveles de expresión (Mfn2), siendo que la presencia del primero provoque que incremente los niveles de heterogeneidad y mueva el resultado general (Fig. 25).

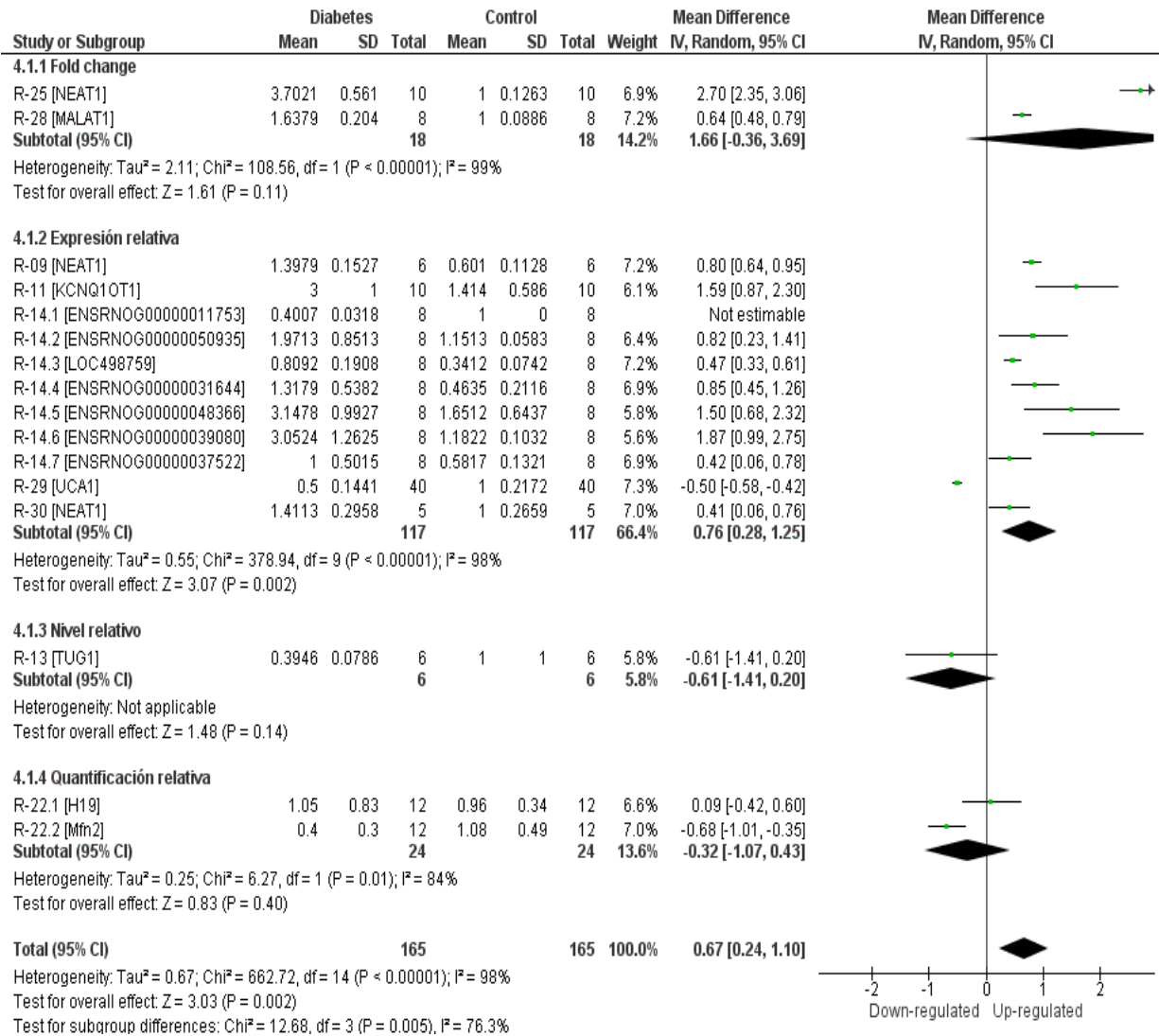


Figura 25. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con tipo de medición aplicada en DKD en un modelo de rata.



## Resultados en ratones

En el caso de los estudios identificados en donde la patología fuera nefropatía diabética y el modelo biológico fuese ratón, se pudo identificar que con diferencia este es el grupo de análisis más grande con respecto a cualquier otro, por lo cual, debido a las características estructurales del *forest plot*, será complicado tratar de resolver los diversos niveles de heterogeneidad presentes, incluso con la realización de subgrupos.

En la Fig. 26 se puede observar un análisis general de todos los lncRNAs encontrados a lo largo de los estudios incluidos para el metaanálisis, se logra identificar un índice de heterogeneidad elevado, lo que deja ver que tenemos resultados dicotómicos, ya que algunos lncRNAs tienden a la sobreexpresión, mientras que otros disminuyen su expresión en presencia de un ambiente diabético, siendo los lncRNAs con menor expresión GM6300 y 4930412C18Rik, mientras que el lncRNA con mayor expresión y con diferencia es CYP4B1-PS1-001. Cabe destacar, que los niveles de heterogeneidad son elevados ya que el índice I<sup>2</sup> = 89%, lo que indica diversidad entre los estudios incluidos en el forest plot.

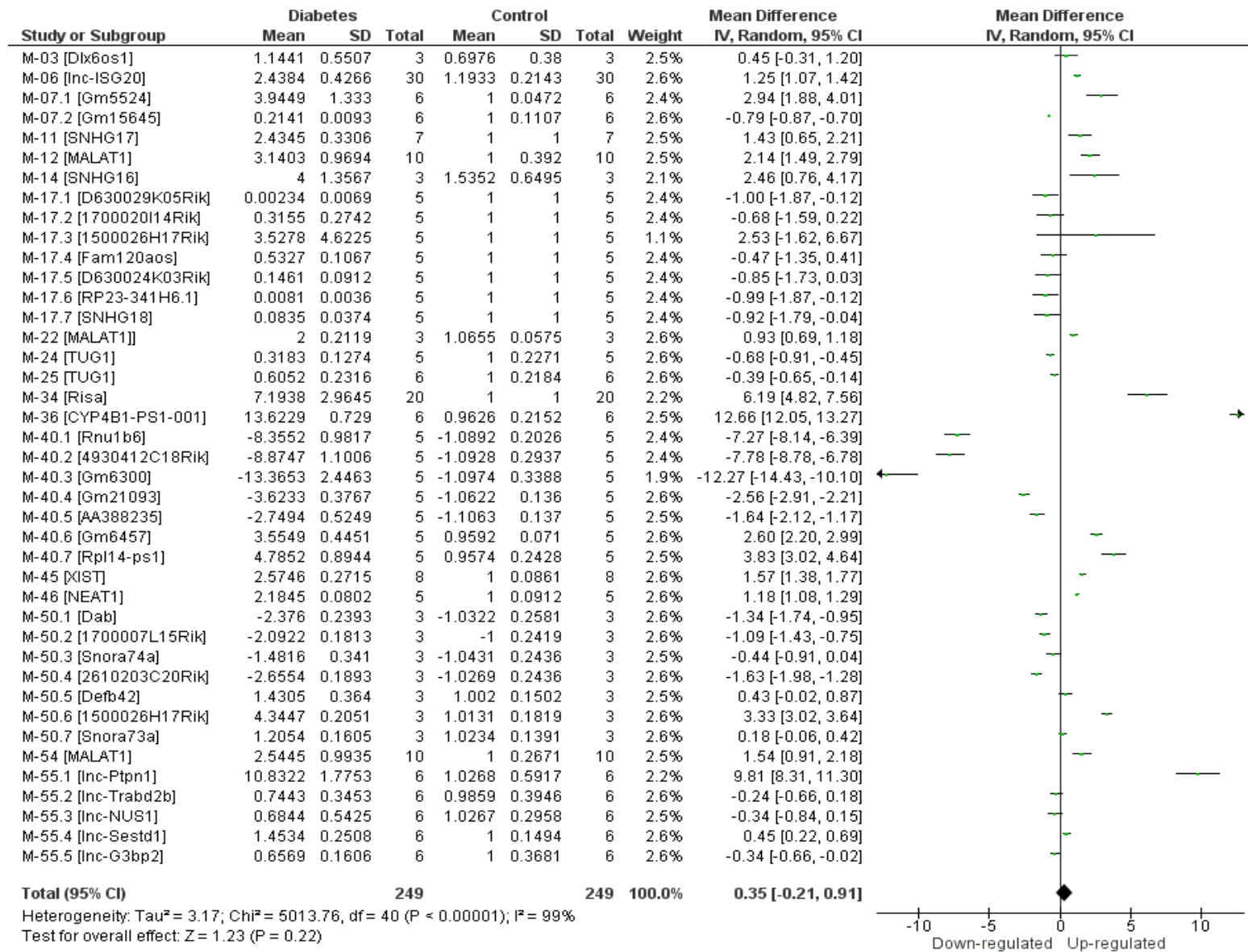


Figura 26. Forest plot de lncRNAs en DKD en un modelo de ratón.

Para intentar disminuir la gran diversidad de los datos se manejaron diversos subgrupos, el primero fue basado en el tipo de DM que se indujo (Fig. 27), en este se puede observar que únicamente se trabajó con T1DM y T2DM, en el primer caso aún existe un alto grado de heterogeneidad, principalmente por el lncRNA TUG1 el cual presenta la discordancia de bajar sus niveles de expresión con respecto a los otros lncRNAs, por lo cual, si se realizara un análisis de sensibilidad se podría quitar el R-12, con la finalidad de que la I2 disminuyera. Por otra parte, en el caso de T2DM, se puede decir los niveles de heterogeneidad con solo ver el gráfico del subgrupo, ya que se encuentran diversos lncRNAs con comportamiento variado, además, las tasas de cambio de expresión de uno con respecto al otro son altas, por lo cual, no es de esperar este índice tan grande. Adicionalmente, se puede decir que dentro de todos los lncRNAs, el que tiene una mayor expresión es el CYP4B1-PS1-001, a diferencia de Gm6300 que es el que presenta la menor expresión.

Otra forma de analizar los diversos estudios, fue a través del tejido el cual se usó para cuantificar la expresión de los lncRNAs, en el caso del tejido de corteza renal, su disposición es totalmente heterogénea, ya que se presenta lncRNAs con comportamiento de aumento y decremento de expresión, incluso se puede apreciar que SNGH16 es un lncRNA el cual tiene una leve tendencia al aumento pero su IC se encuentra en la línea de no cambio, cabe destacar que el resultado general tiende al decremento debido a que existe una mayor cantidad de lncRNAs que tienden a la baja y con mayor proporción que sus contrarios, a pesar de tener al lncRNA CYP4B1-PS1-001 (Fig. 28).

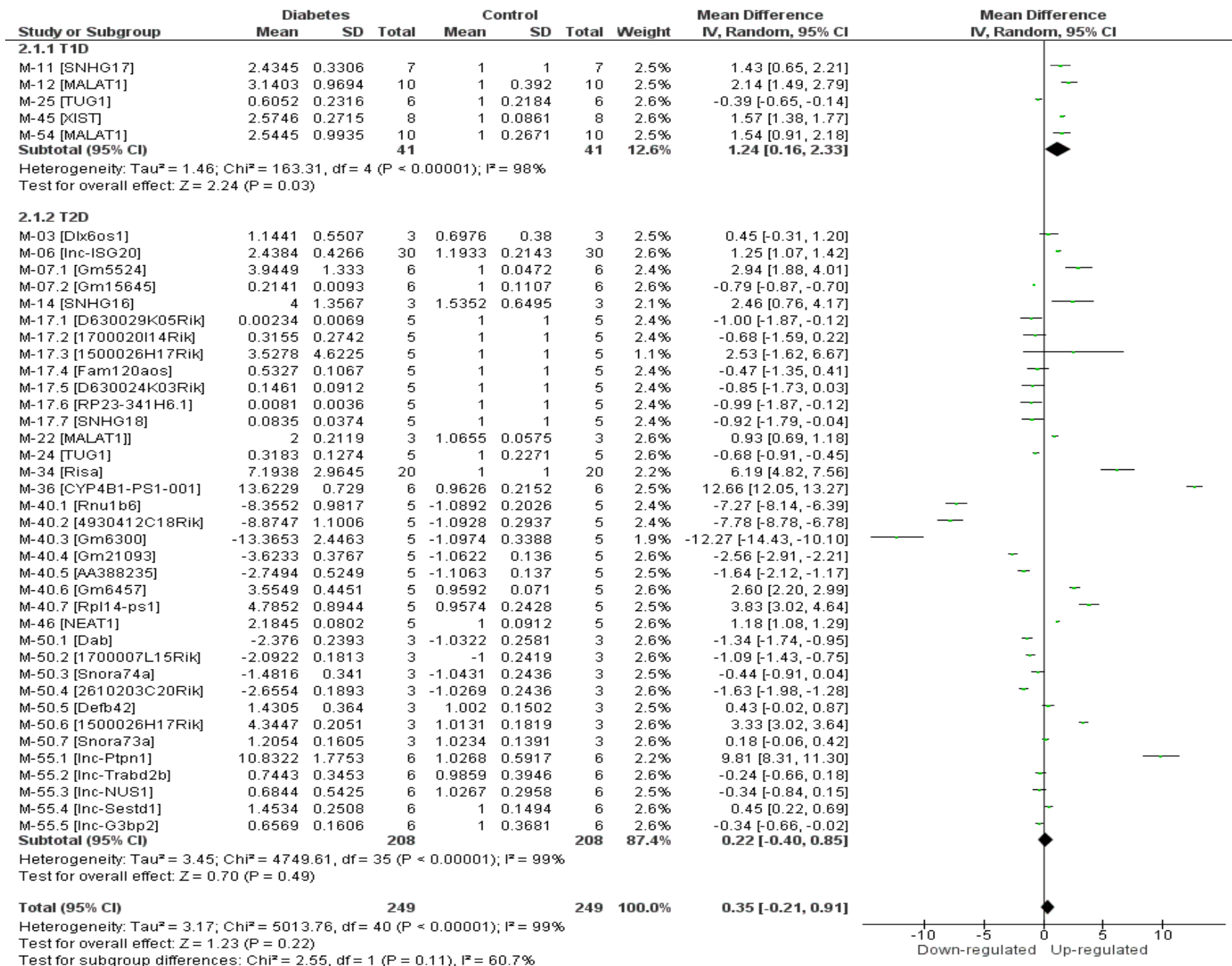


Figura 27. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con tipo de DM en DKD en un modelo de ratón.

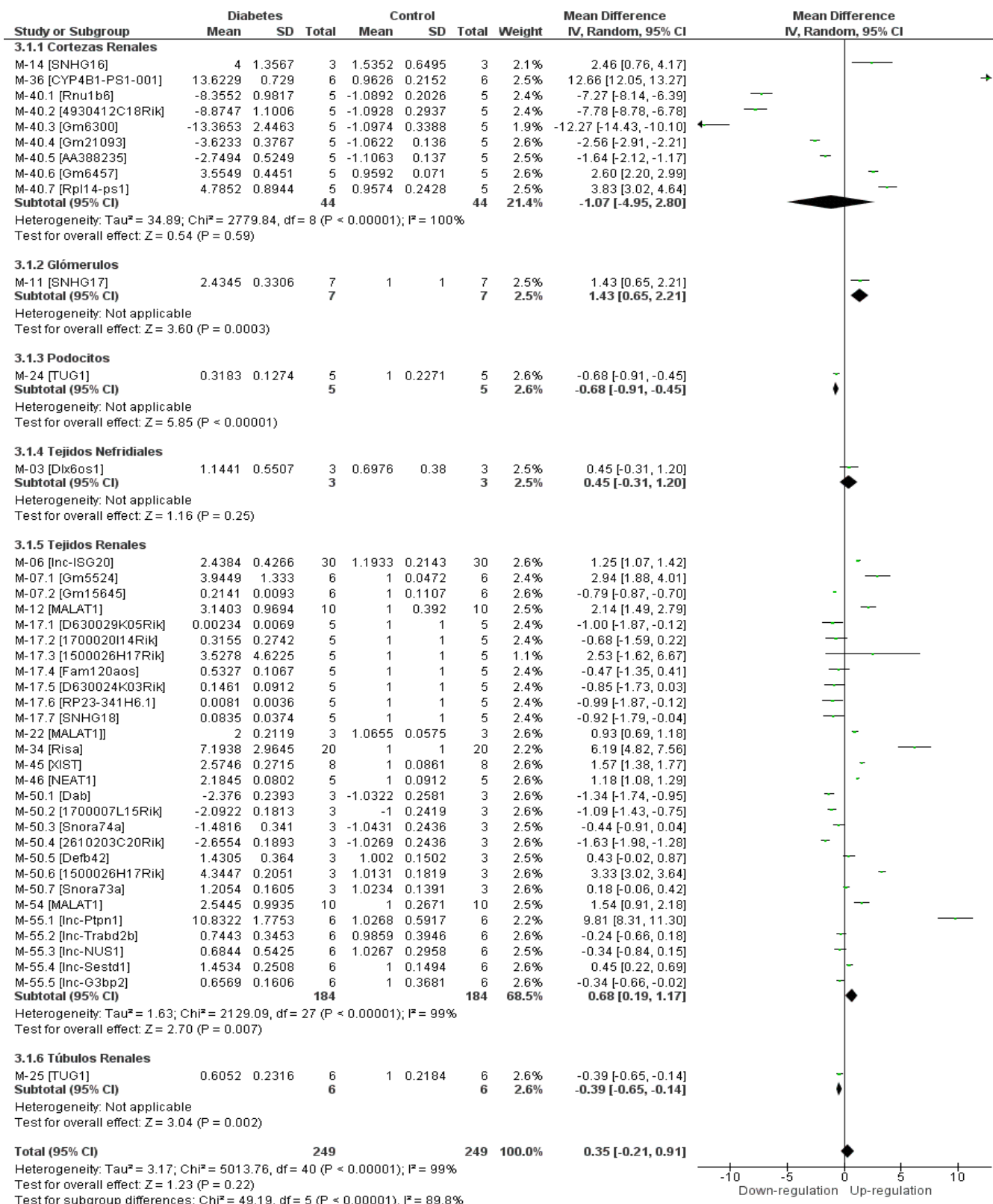


Figura 28. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de tejido empleado en DKD en un modelo de ratón.

En los casos de glomérulos, podocitos y tejidos nefridiales, únicamente hay un lncRNA, por lo cual, no hay índice de heterogeneidad a evaluar, a diferencia de los tejidos renales que es el subgrupo que cuenta con mayor cantidad de lncRNAs, pero debido a que los valores de expresión que presentan no es tan elevado (con respecto a unos cuantos), la ponderación de los resultados arroja una I<sup>2</sup> = 89, la cual es menor que el subgrupo de cortezas renales, lo cual quiere decir que es fundamental tomar en cuenta la ponderación de los datos al momento de evaluar la heterogeneidad (Fig. 28).

### 9.5.1.4 Neuropatía diabética

#### Resultados en ratas

La neuropatía diabética presenta una gran diversidad de cambios de expresiones en los diversos lncRNAs que se identificaron, siendo ENSRNOT00000093120\_Aox3 el que mayor expresión presenta y en contraparte wogler.aSep08-unspliced es el que menor expresión tiene, a pesar de los altos niveles de heterogeneidad, se logra apreciar que el resultado general tiende hacia la sobreexpresión de los lncRNAs en presencia de diabetes (Fig. 30).

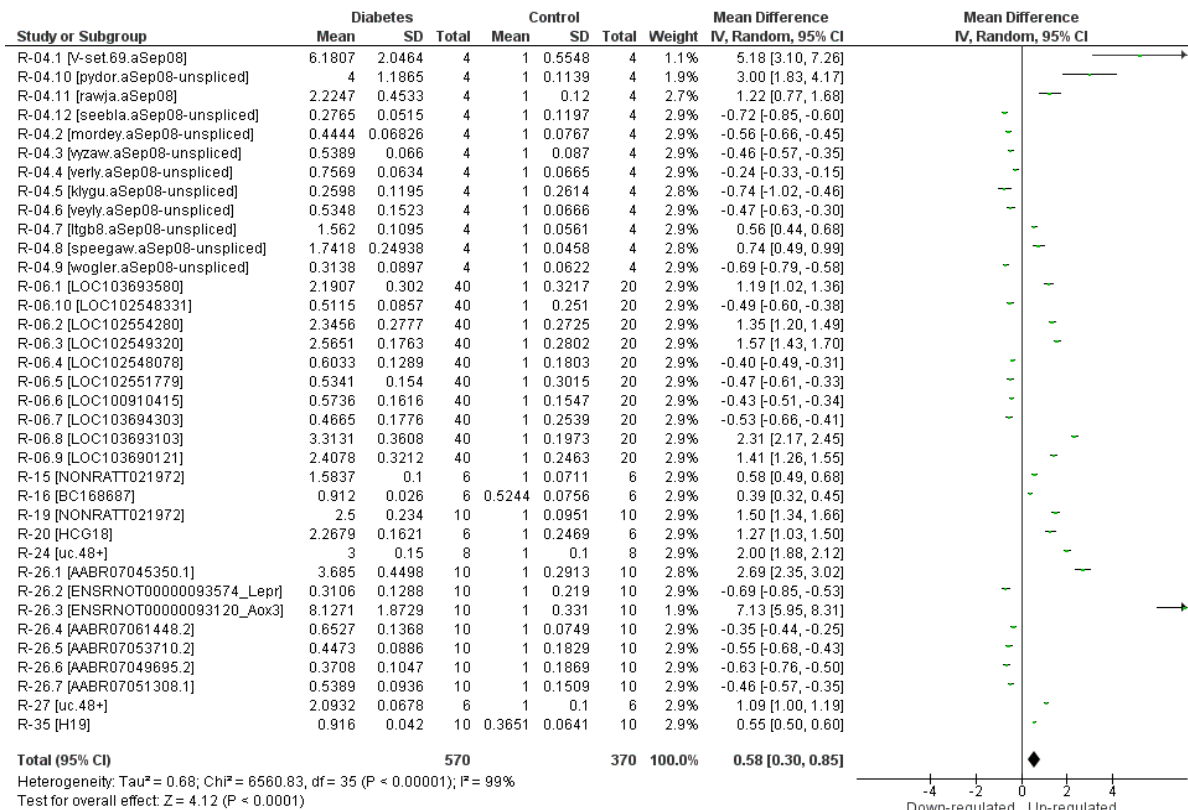


Figura 30. Forest plot de lncRNAs en NeD en un modelo de rata.

Debido al comportamiento del forest plot general, se decidió dividir los lncRNAs de acuerdo a diversas características, con la finalidad de disminuir los niveles de heterogeneidad, por lo cual se realizaron diversas agrupaciones, la primera consiste en la agrupación a través del tipo de DM al cual fueron inducidos los ratones, en este caso solo se logró identificar la T1DM y T2DM, ambos grupos presentaron una diversidad igual o incluso mayor, por lo cual, tratar de explicar la diversidad por medio de estas características, no fue lo más adecuado, pero se puede observar que los comportamientos tanto individuales y generales, son más claros (Fig. 31).

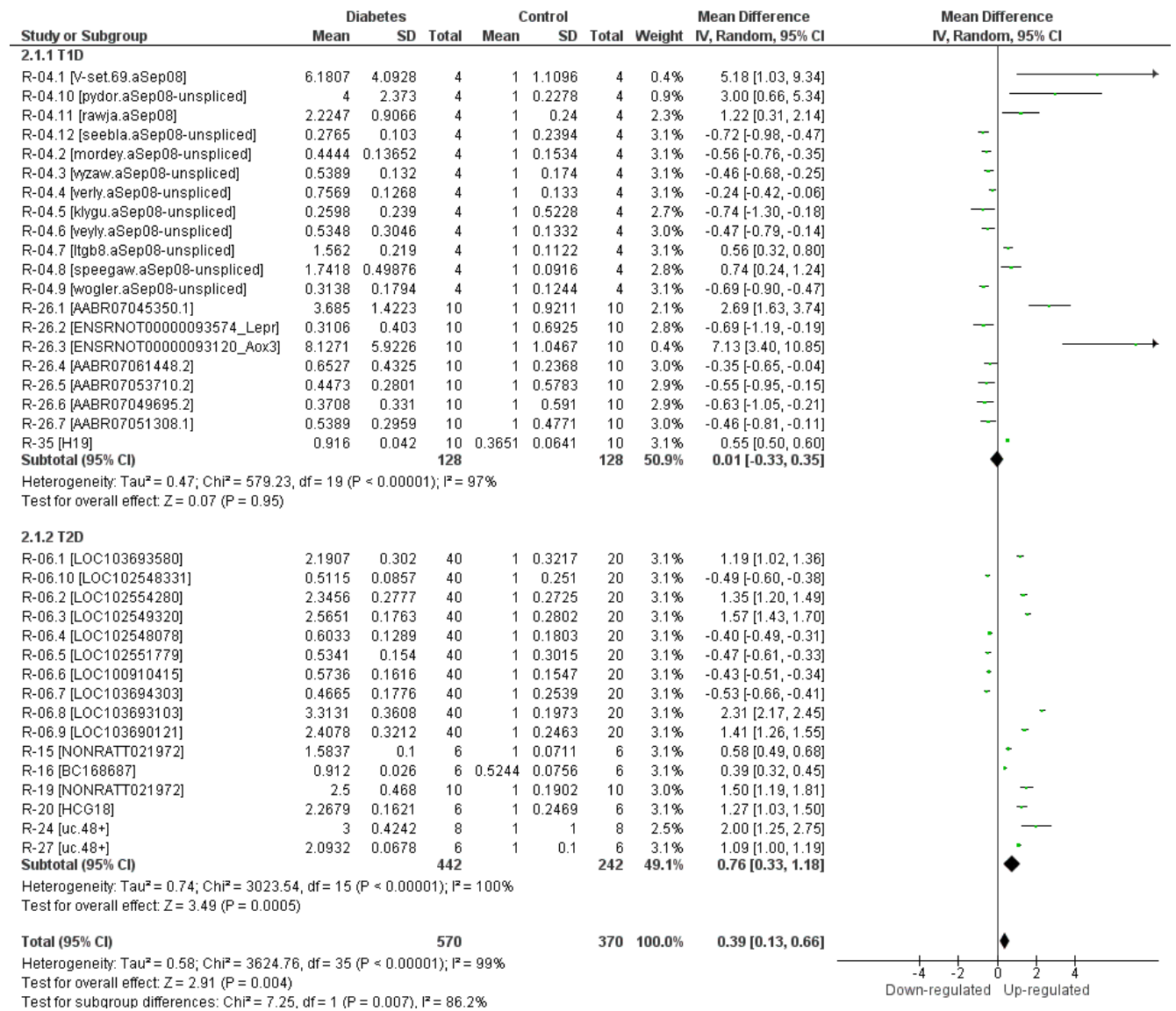


Figura 31. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de modelo de DM empleado en NeD en un modelo de rata.

Por otra parte, a través del diseño de subgrupos, basados en el tipo de muestra de interés en cada uno de los estudios incluidos, lo cual arroja un conjunto de datos individuales, como lo son: los estudios que utilizaron células de Schwann, células satélites, hipocampo y nervios periféricos, por lo cual, estos estudios no presentan un índice de heterogeneidad, pero sí un aumento significativo de expresión de los lncRNAs correspondientes (Fig. 32). Mientras que los estudios que trabajaron con cerebro y ganglios continúan con un alto nivel de diversidad, ya que, dentro de estos, presentan variabilidad entre las expresiones de lncRNAs, dicha estructuración de los datos fomenta que el efecto general de los datos se vea posado sobre la línea de no efecto (Fig. 32).

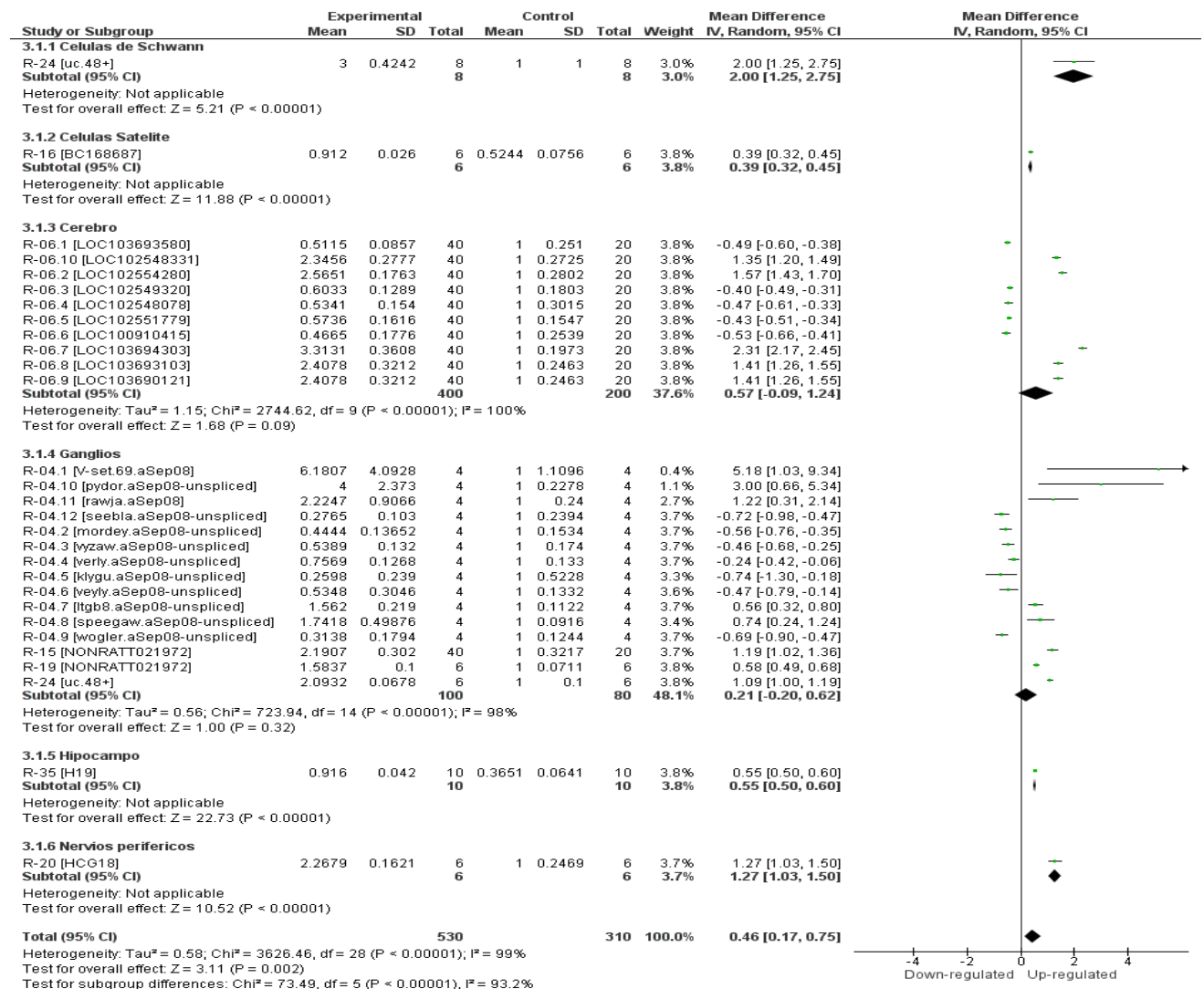


Figura 32. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de tejido empleado en NeD en un modelo de rata.



Finalmente, se realizó una agrupación a través del tipo de escala que se dio uso para denotar el nivel de expresión de los lncRNAs, en este caso el subgrupo que fue medido a través de un nivel relativo presenta una heterogeneidad casi nula, además de que dos de los tres lncRNAs que conforman este subgrupo, son el mismo, lo que quiere decir que, dentro de dos estudios diferentes, encontraron que el lncRNA uc.48+ tuvo un incremento en su incremento de manera significativa. Mientras que los otros subgrupos, presentan características similares a las figuras anteriores (Fig. 33).

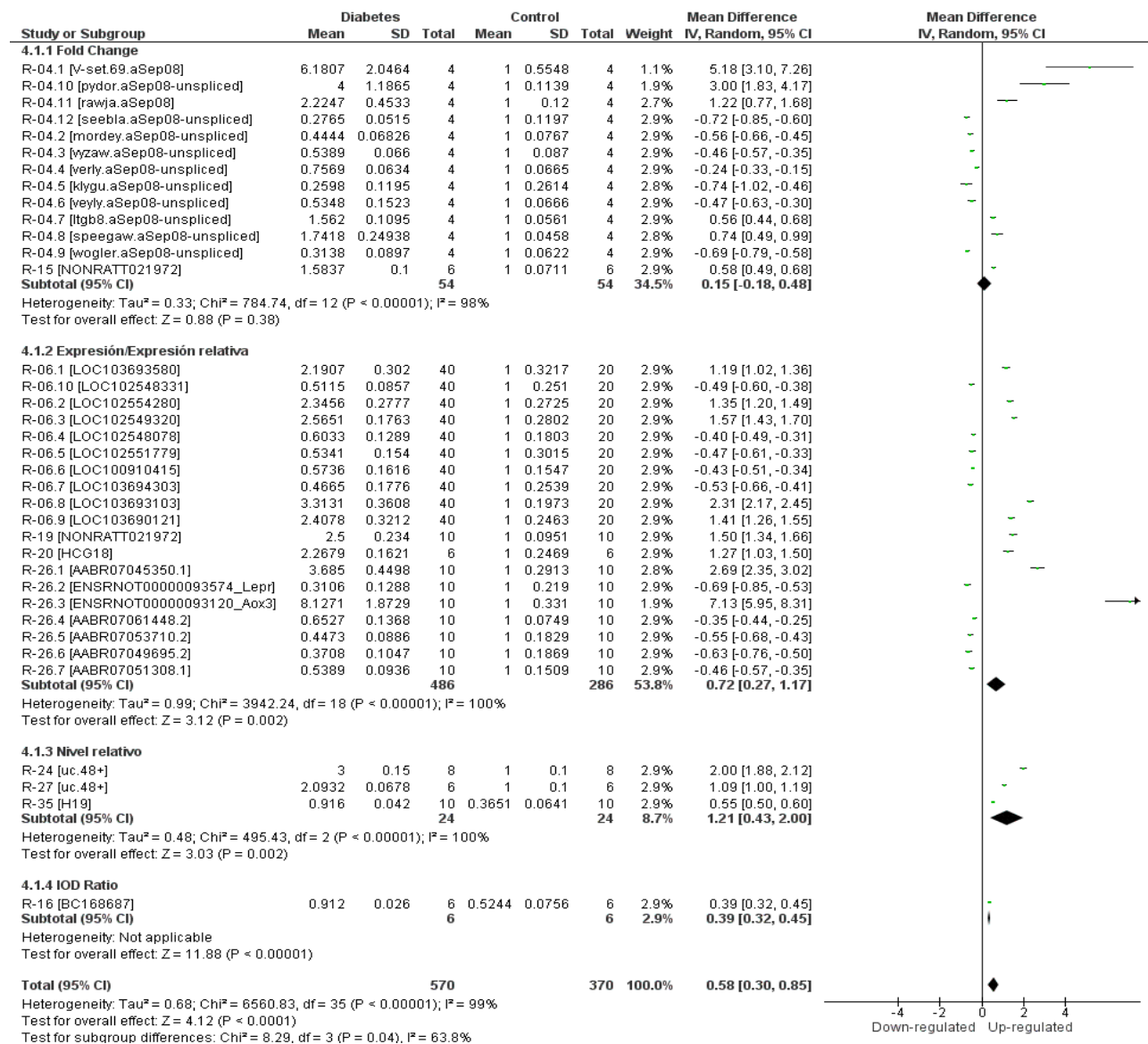


Figura 33. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de unidad de medida empleada en NeD en un modelo de rata.

## Resultados en ratones

En el caso del modelo biológico de ratón, se puede observar que el resultado general tiende hacia la desregulación de los diversos lncRNAs, ya que cinco de los siete lncRNAs presentes, bajan su expresión de manera significativa, lo que fomenta este comportamiento, pero al realizarse un análisis de sensibilidad en donde se retirarán ENMUST-000000134111 y Fendrr, los niveles de heterogeneidad disminuirían, debido a que causa discordia en el análisis general (Fig. 34).

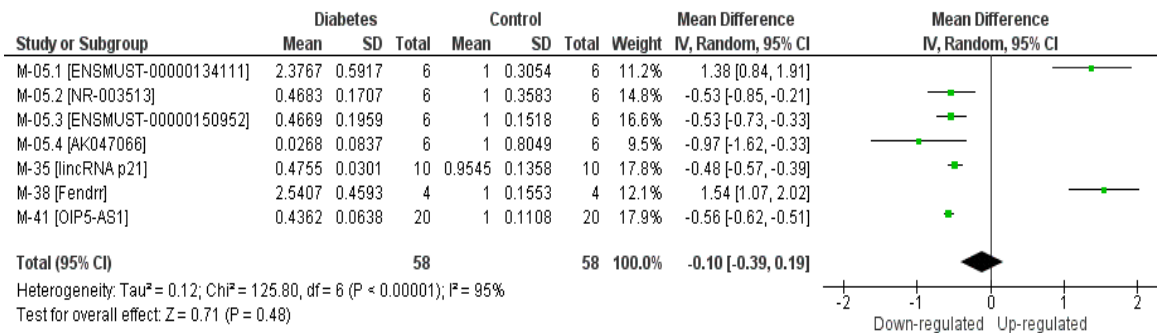


Figura 34. Forest plot de lncRNAs en NeD en un modelo de ratón.

Tras realizar un análisis de subgrupos para explicar los niveles de heterogeneidad, de manera inicial se dio uso de dividir los diversos lncRNAs de acuerdo con el tipo de inducción de DM que se utilizó, en el caso de T1DM, se puede observar que a pesar de retirar a Fendrr (ya que este presenta un modelo de T2DM), no es suficiente para disminuir los niveles de heterogeneidad, por lo cual sería necesario retirar a ENSMUST-000000134111, pero lo que sí es apreciable es que el resultado general del forest plot ya tiende de manera significativa a la disminución de los niveles de expresión en el caso de los estudios de un modelo de T1DM en presencia de neuropatía diabética (Fig. 35).

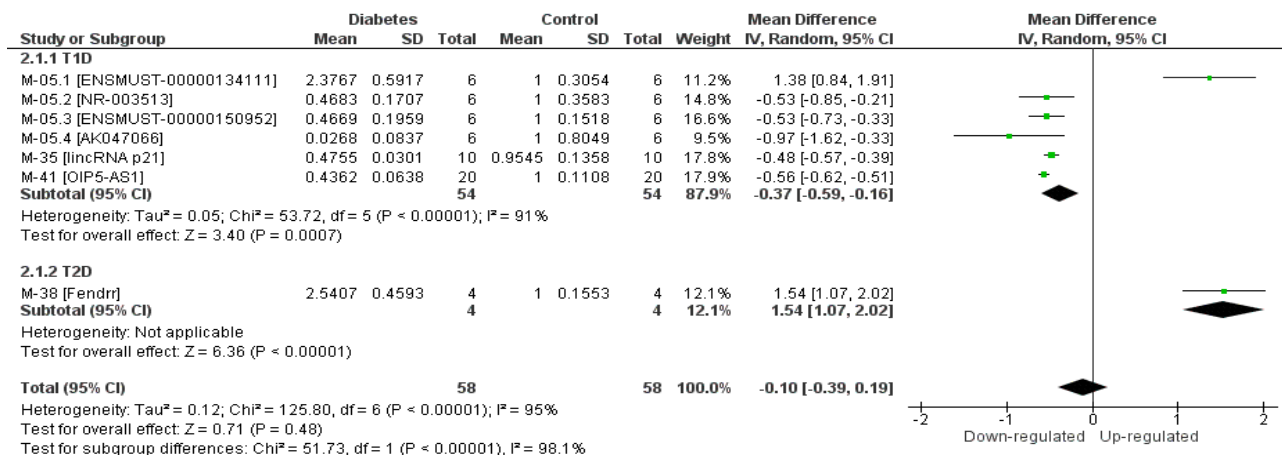


Figura 35. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo DM inducida en NeD en un modelo de ratón.

Debido a que no se pudo justificar de manera significativa la heterogeneidad, se procedió a subdividir de nuevo, pero en esta ocasión a través de los tejidos empleados en la cuantificación de lncRNAs, en donde se puede observar que de manera general, disminuyeron los valores de manera aceptable, con excepción del subgrupo de médula espinal, ya que ENSMUST-00000134111, continúa afectando a los otros lncRNAs, lo que demuestra que este puede ser retirado en una prueba de sensibilidad para mantener los estándares de homogeneidad a lo largo del forest plot (Fig. 36).

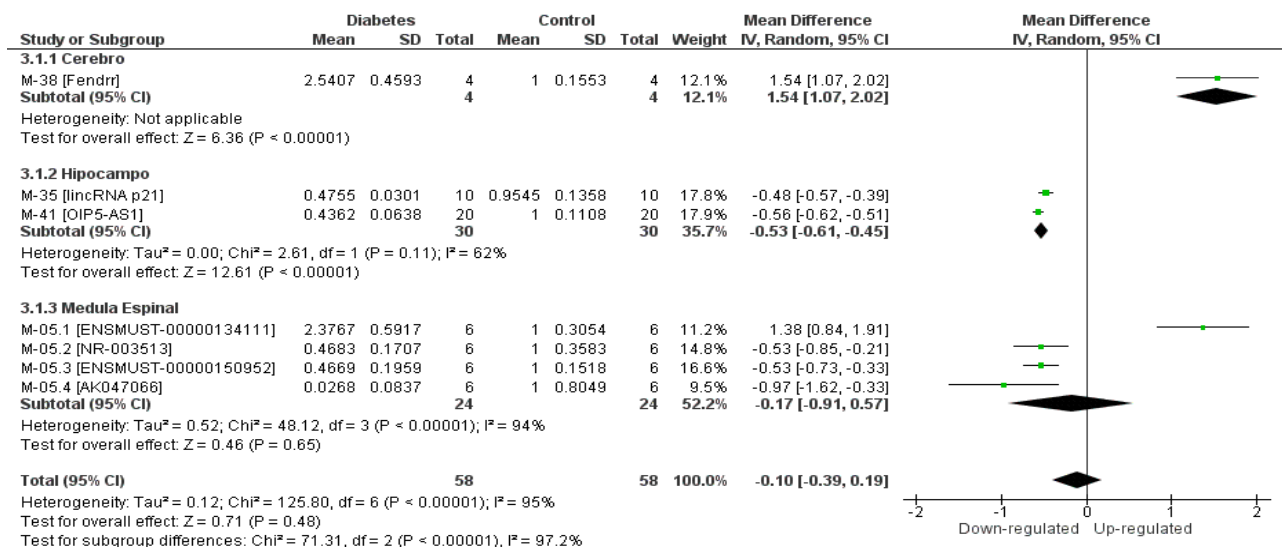


Figura 36. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de muestra utilizada para la medición en NeD en un modelo de ratón.

### 9.5.1.5 Retinopatía diabética

#### Resultados en ratas

En el análisis general de ratas con inducción de retinopatía diabética, se puede observar en la Fig. 37, que la prueba de efecto general tiende hacia la sobreexpresión, debido a que, de los seis lncRNAs que se lograron identificar, dos disminuyen su expresión y los cuatro restantes se sobre expresan de manera significativa.

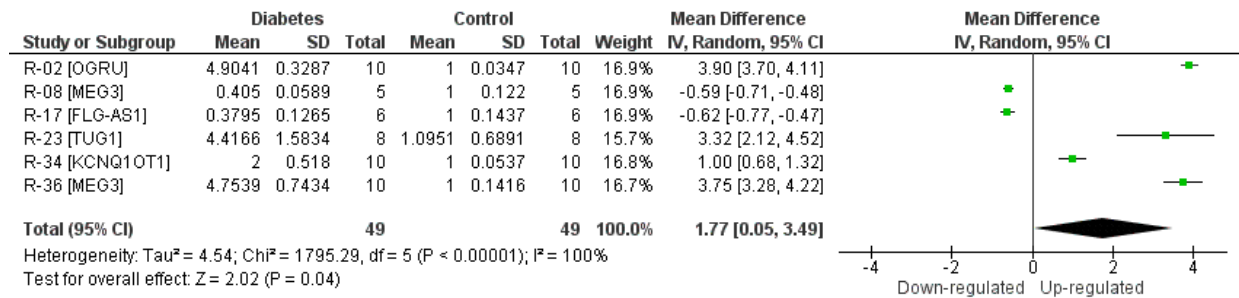


Figura 37. Forest plot de lncRNAs en RD en un modelo de rata.

Debido a que en la Fig. 37 existe una heterogeneidad total, se procedió a intentar disminuir los niveles de l2, de manera inicial se separó por medio del tipo de tejido empleado, en este caso, se usaron células endoteliales de la córnea y retinas, en el primer caso cuenta con un único lncRNA y este se sobreexpresa, mientras que en retinas, tenemos un caso de diversidad de comportamiento, ya que la prueba general del efecto, solamente tiende al aumento, esto debido a que se encuentran dos lncRNAs (MEG3 y FLG-AS1), que disminuyen su expresión de manera significativa, lo cual se contrapone con los otros lncRNAs (Fig. 38).

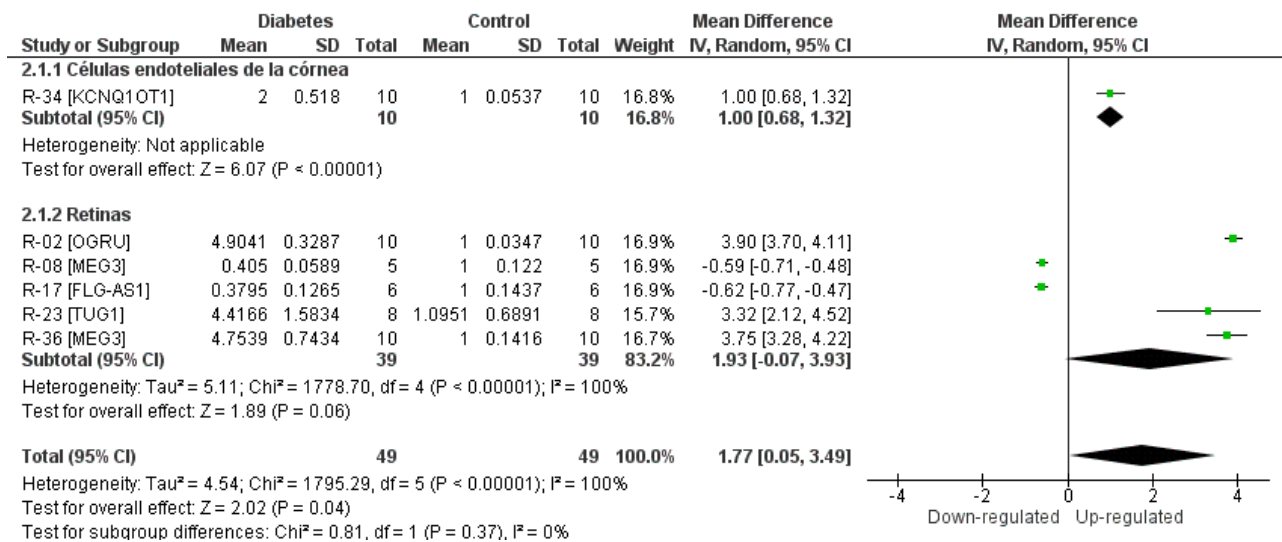


Figura 38. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de muestra utilizada para la medición en RD en un modelo de rata.

Posteriormente, se dividieron los reportes, a través del tipo de medición que se utilizó para medir los diversos lncRNAs, de esta manera se obtuvieron tres grupos: expresión, expresión relativa y nivel de expresión relativo. En el primero, solamente se identificó un reporte, el cual corresponde a MEG3 con sobreexpresión, en el caso de expresión relativa, se añadieron dos lncRNAs (MEG3 y FLG-AS1), los cuales tuvieron una disminución significativa en su expresión, además de presentar una homogeneidad de acuerdo a I<sup>2</sup>, por último, en el nivel de expresión relativo, se encuentran tres lncRNAs (OGRU, TUG1 y KCNQ1OT1), en este caso, los tres cuentan con una sobreexpresión, pero se puede apreciar que OGRU, tiene una expresión diez veces más grande, lo que fomenta una elevación en la heterogeneidad, ya que en una prueba de sensibilidad y retirando OGRU, el I<sup>2</sup>, disminuiría de manera significativa (Fig. 39).

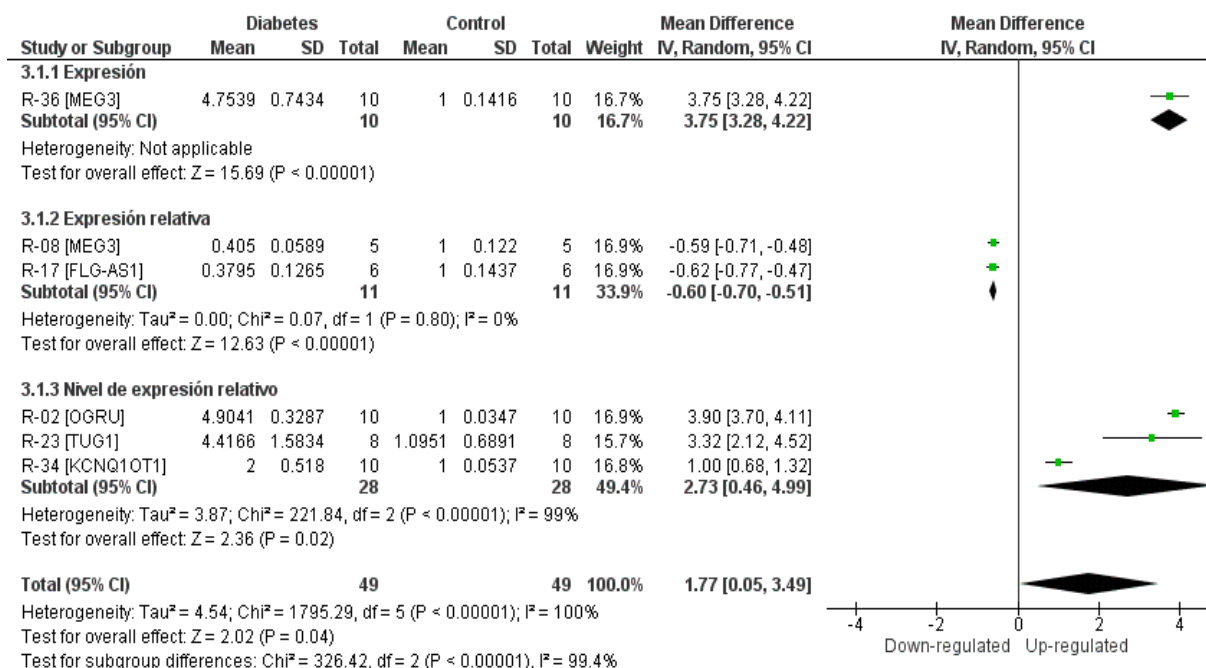


Figura 39. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de medición utilizada para la medición en RD en un modelo de rata.

## Resultados en ratones

Por parte, en ratones con retinopatía, se identificaron un total de dieciocho lncRNAs, los cuales presentan diversos comportamientos, ya que van desde la reducción de expresión hasta incremento de expresión, debido a que los diversos reportes presentan cierta consistencia entre los dos tipos de cambio, se pudo notar que la heterogeneidad es elevada, en este caso la I<sup>2</sup> = 99%, de manera adicional, la prueba de efecto general presenta una leve tendencia al incremento (Fig. 40).

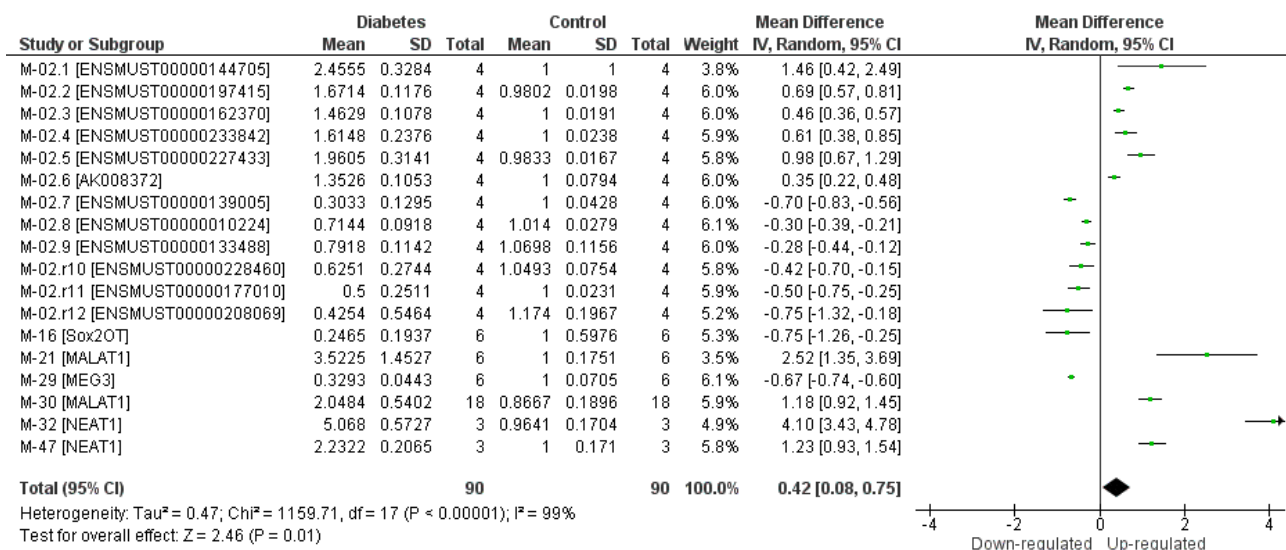


Figura 40. Forest plot de lncRNAs en RD en un modelo de ratón.

En este caso, los estudios incluidos presentaron diversas características que podían dividir a cada uno de los lncRNAs en varios subgrupos, el primero consistió en el tipo de tejido empleado, se identificaron un total de tres tipos de muestras: Células endoteliales de la córnea, microvasos retinales y tejido retiniano. De manera general, se pueden observar en todos los subgrupos, que no existe una disminución significativa de los niveles de heterogeneidad, ya que el comportamiento de los lncRNAs es diverso, incluso en el caso de células endoteliales de la córnea y en tejido retiniano, no se logra apreciar alguna tendencia en el efecto general del grupo, el único que tiene un efecto es el lncRNA MALAT1 que fue realizado a través de microvasos retinales, pero este presenta dicho comportamiento porque es el único presente en el subgrupo, con lo cual, no presenta un índice de heterogeneidad, siendo que los otros grupos presentan un 98% y 99%, respectivamente (Fig. 41).

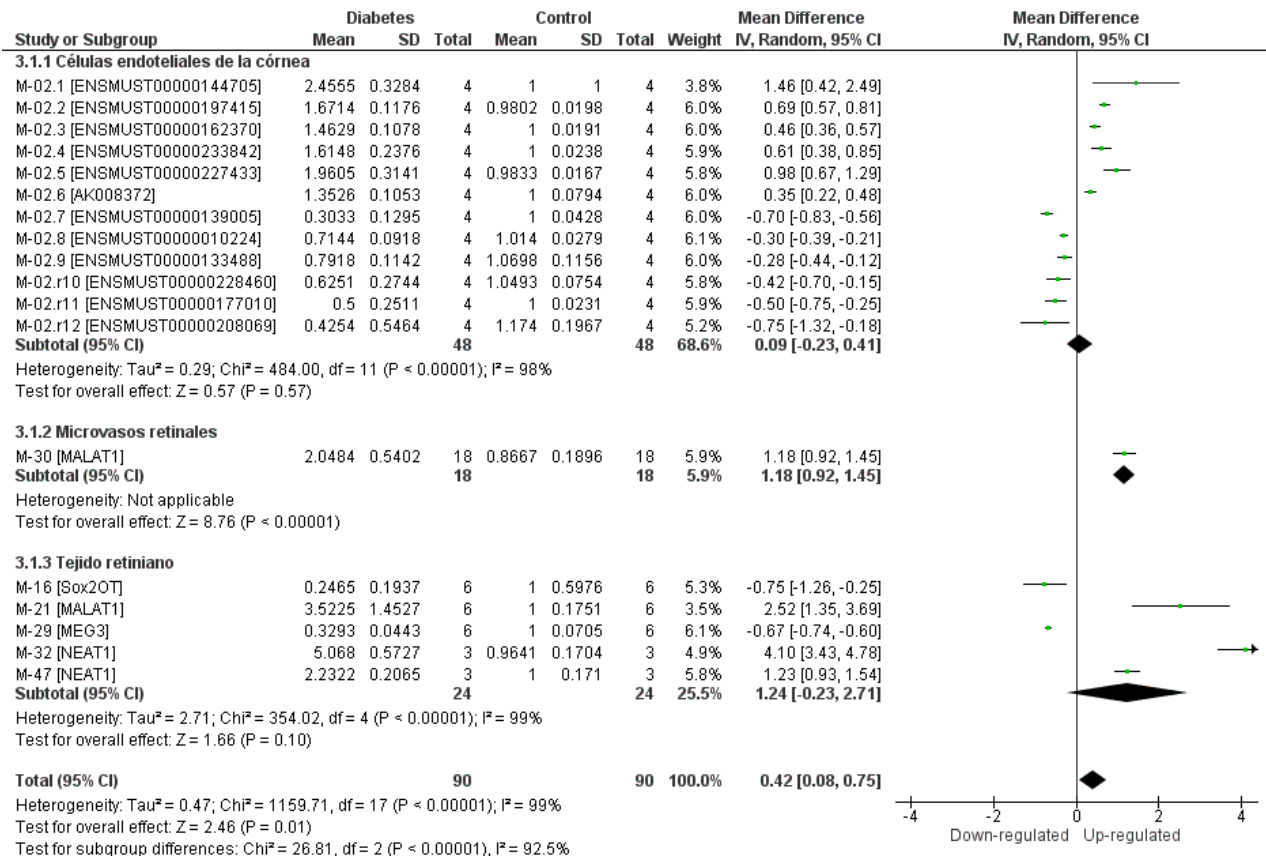


Figura 41. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de muestra utilizada para la medición en RD en un modelo de ratón.

Otra manera de manejar los datos y como se ha visto en figuras anteriores, se utilizó la medición de expresión de los lncRNAs, teniendo un total de cuatro tipos de mediciones distintas, la primera corresponde a la expresión relativa, la cual cuenta con el mayor número de registros (n = 15) con respecto a los otros subgrupos, pero debido a que dentro del estudio están presentes doce lncRNAs que se comportan de manera distinta, es imposible reducir el alto grado de heterogeneidad presente, por lo cual se tomará dicha heterogeneidad debido a la relevancia del estudio, cabe destacar, que la heterogeneidad presente corresponde a un 98% de acuerdo con el índice de I<sup>2</sup> (Fig. 42). Por otro lado, los subgrupos expresión relativa del gen, *fold change* y relativo, solamente cuentan con un único registro (MALAT1, NEAT1 Y MALAT1 respectivamente), en donde todos presentan un cambio de expresión positiva de manera significativa, aunque NEAT1 presenta amplitud en sus intervalos de confianza, lo que pondría en duda su expresión con respecto a los otros lncRNAs presentes, debido a la situación de ser únicos en los grupos, estos carecen de un índice de heterogeneidad (Fig. 42).



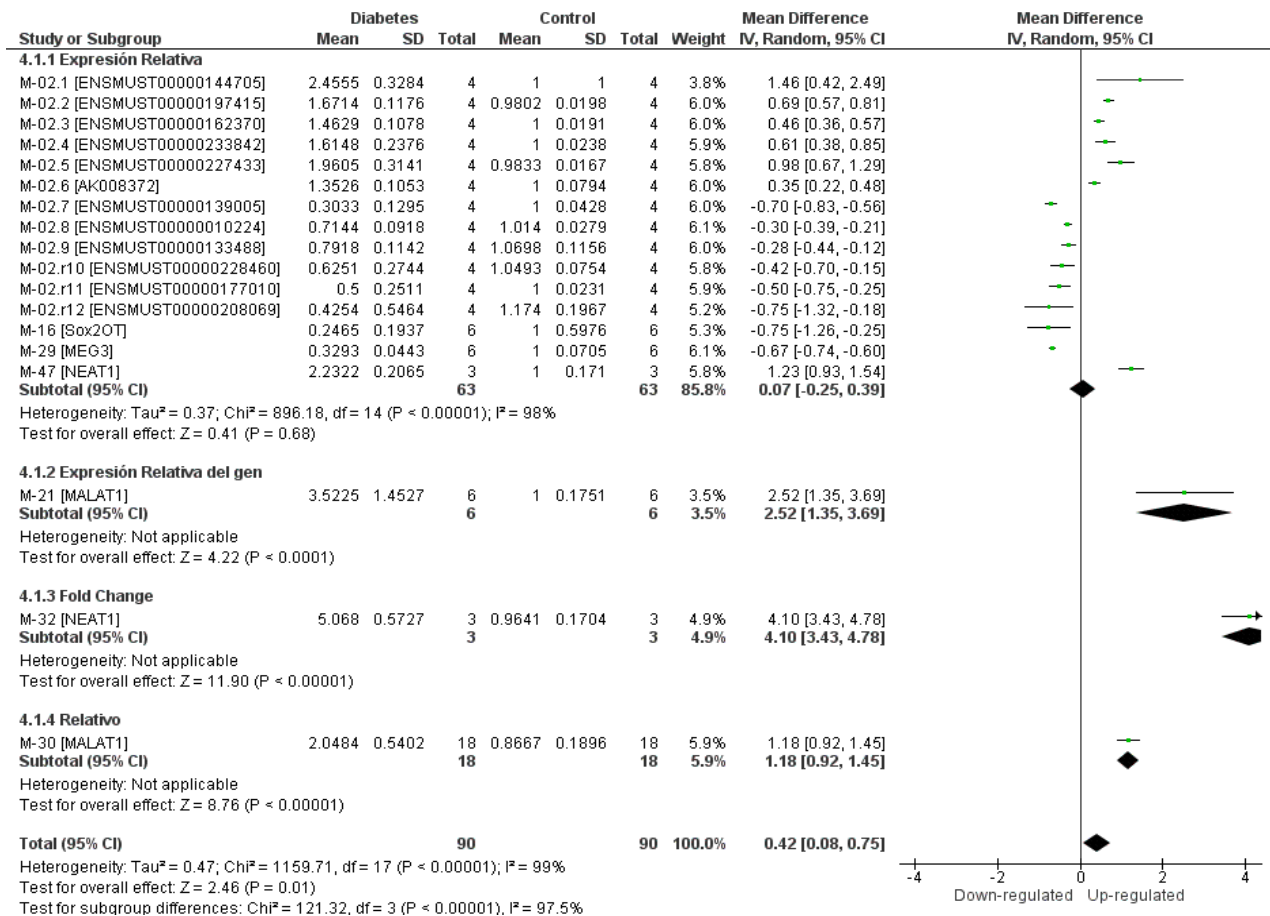


Figura 42. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de medición utilizada para la medición en RD en un modelo de ratón.

### 9.5.1.6 Afecciones glandulares

#### Resultados en ratones

En el caso de los ratones que presentaron algunas afecciones glandulares tras la inducción de algún tipo de DM, solamente se lograron identificar, dos estudios: M-13 y M-33, los cuales contienen un total de veinte y once reportes respectivamente, cabe destacar que, en este caso, los estudios presentaron una gran similitud metodológica, debido a esto, no fue posible realizar una separación a través de subgrupos. Por otra parte, en la figura 42, se logran identificar los treinta y un reportes, siendo ENSMUST00000137025 (M-33.1) el lncRNA con mayor incremento de expresión, cabe destacar, que presenta intervalos de confianza amplios. Otro punto a resaltar es el hecho de los altos niveles de heterogeneidad, lo cual se considera es un estado elevado de diversidad, lo cual se logra apreciar en los distintos reportes que componen al forest

plot, además de presentar variedad entre el comportamiento de los lncRNAs, debido a que podemos observar tendencias al incremento, decremento y aquellos que los intervalos de confianza se posan sobre la línea de no cambio, finalmente, al revisar los reportes que presentan un incremento de expresión de manera significativa, se puede observar una tasa de cambio importante, lo cual fomenta inclusión de heterogeneidad (Fig. 43).

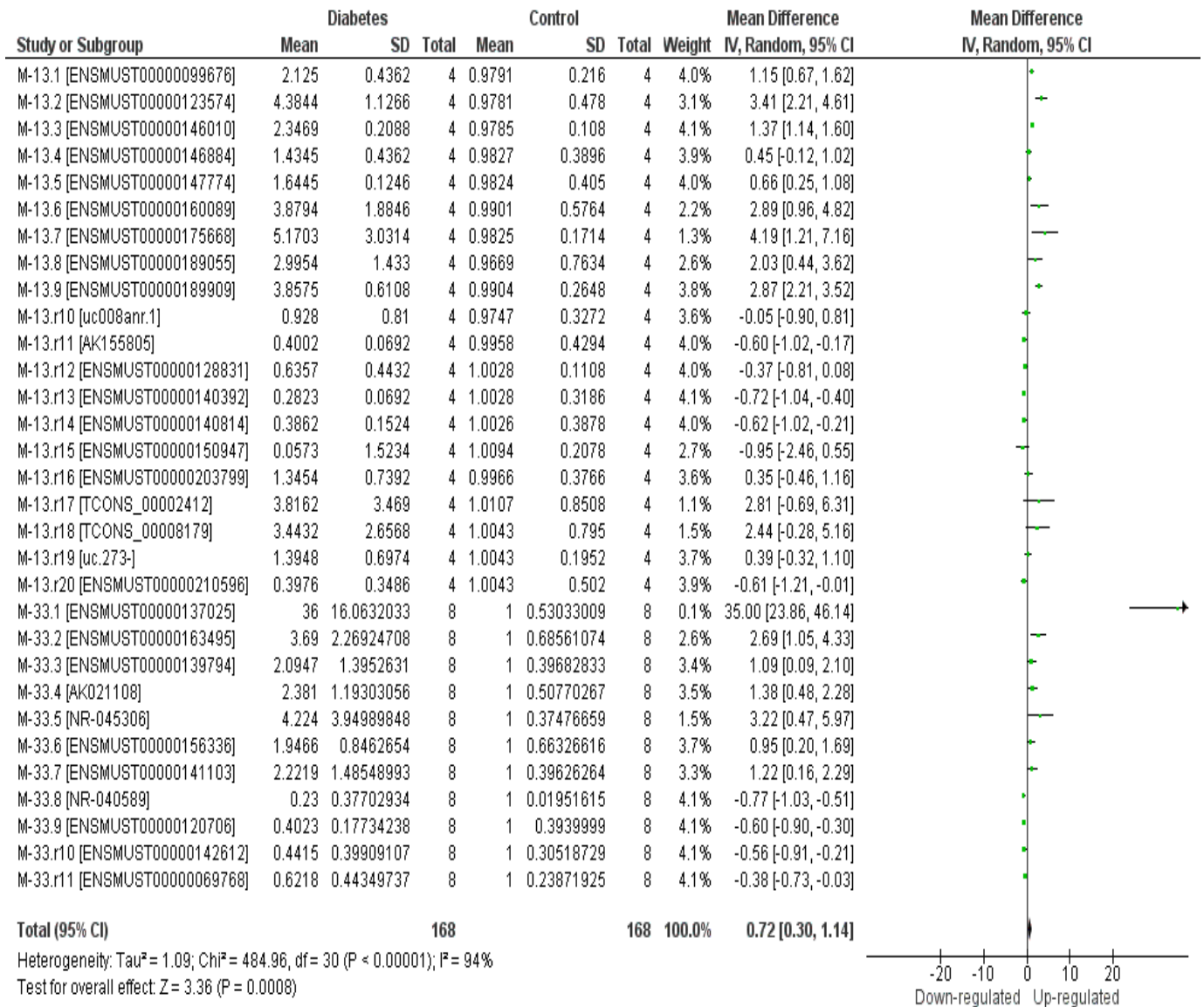


Figura 43. Forest plot de lncRNAs en afecciones glandulares en un modelo de ratón.

### 9.5.1.7 Afecciones hepáticas

#### Resultados en ratones

Otros resultados presentes en ratones son aquellas afectaciones hepáticas tras una inducción de DM, en esta situación se identificaron un total de cinco estudios incluidos, con un total de catorce registros. Al revisar los registros, se puede observar que la prueba general de efecto, esta se encuentra ubicada en la zona de aumento de expresión, a pesar de que GM44502 y Cpt1b presentan una disminución significativa, siendo el primero el que presenta una mayor disminución en cuestión de niveles de expresión, a pesar de esto, no es suficiente para modificar la prueba general, sin embargo, debido a la estructura que presenta el gráfico se puede observar el alto nivel de heterogeneidad presenta y esto se respalda a través de los índices que miden dicho valor, principalmente I2, la cual tiene un valor de 98%, lo cual indica una cantidad de heterogeneidad considerable, finalmente, quedan a destacar los lncRNAs Sreb1, GAS5 y GM38501, siendo que el primero es el que presenta un mayor nivel expresión, mientras que los otros dos no presentan cambio alguno (Fig. 44).

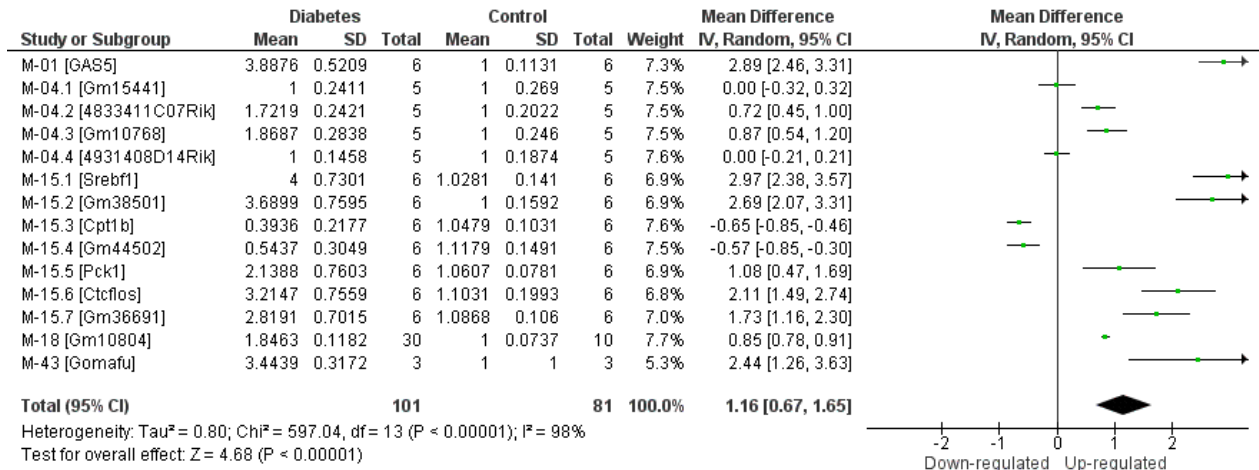


Figura 44. Forest plot de lncRNAs en afecciones hepáticas en un modelo de ratón.

Debido a que la Figura 44, presentó un nivel elevado de heterogeneidad, se procedió a realizar una realización de subgrupos para explicar dicho nivel, pero las características las metodologías son similares, solamente se pudo identificar que el estudio M-01 es el único en el que se trabajó con un modelo de GDM, mientras que los estudios restantes fueron manejados bajo un modelo de T2DM, por lo cual, estos subgrupos no son representativos para disminuir los niveles de heterogeneidad, ya que I2 = 80%, ciertamente el valor disminuyó con respecto a la

Figura 43, pero sigue considerando en un estado de cantidad de heterogeneidad considerable, esta disminución se puede asociar a los amplios intervalos de confianza que presenta GAS5, esto se justifica debido a la disminución de la prueba general del subgrupo T2DM es menor con respecto al de la Figura 43 (Fig. 45).

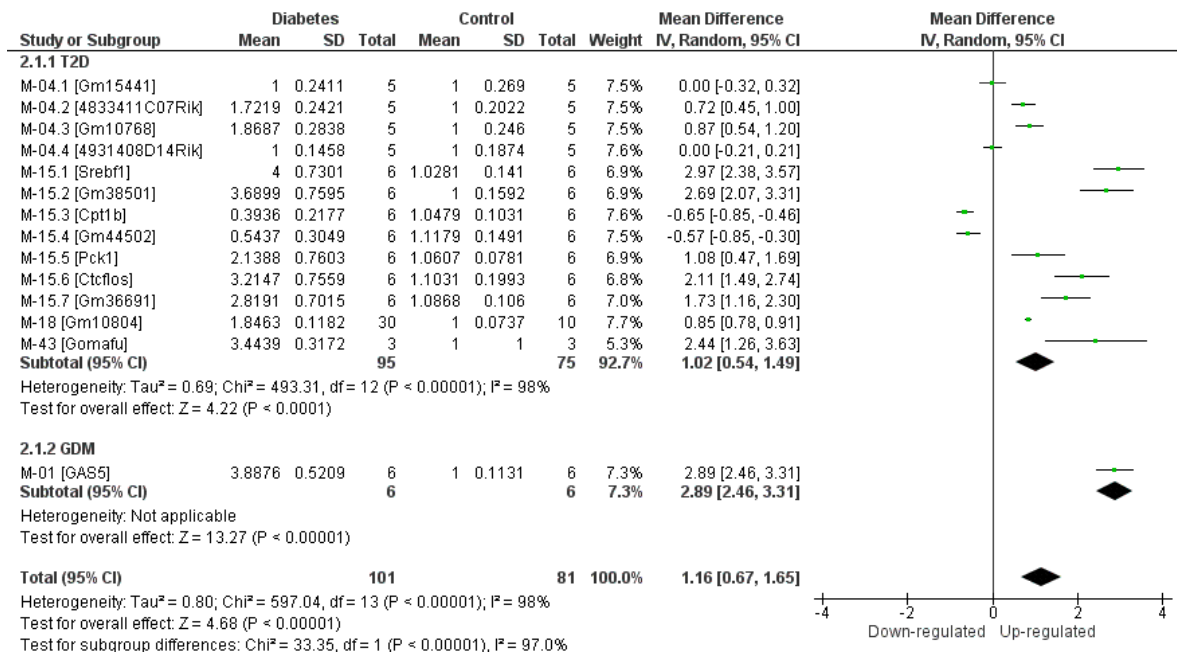


Figura 45. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de DM en afecciones hepáticas en un modelo de ratón.

### 9.5.1.8 Afecciones pancreáticas

#### Resultados en ratones

Otra patología identificada en ratones inducidos con DM son las afecciones pancreáticas, en este caso, se identificaron un total de cinco estudios que presentan seis reportes. El comportamiento de cambio de expresión de estos lncRNAs tiende a la disminución de forma significativa, ya que en cinco de los seis presentes se presenta dicha tendencia, mientras que Blinc2 es el único que presenta un incremento significativo, debido a la estructura de las expresiones ya mencionadas, la prueba general está inclinada hacia la zona de disminución de expresión, además de presentar un nivel considerable de heterogeneidad, ya que I<sup>2</sup> = 91% (Fig. 46).

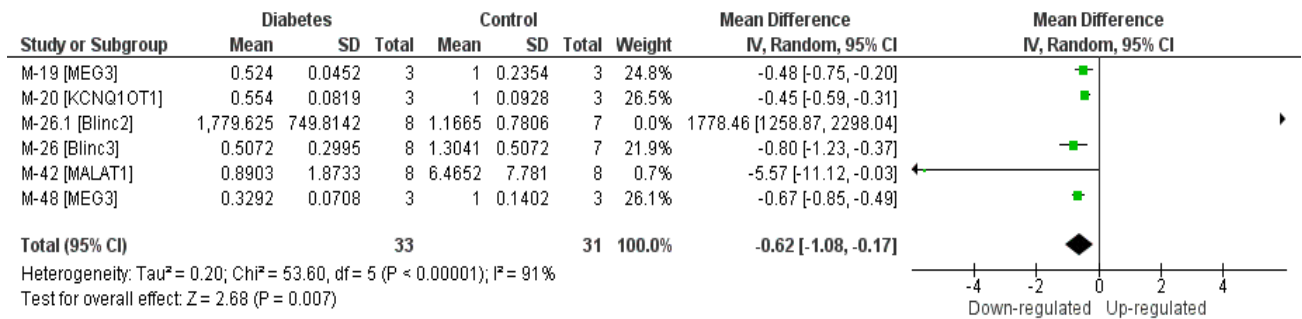


Figura 46. Forest plot de lncRNAs en afecciones pancreáticas en un modelo de ratón.

Al notar que los niveles se encontraban elevados, los estudios fueron divididos en subgrupos, con base en la forma de cuantificar la expresión de los lncRNAs, dando un total de tres subgrupos. El primer subgrupo “Expresión relativa”, únicamente presenta un único reporte (KCNQ1OT1), el segundo “*Fold change*” incluye dos estudios y tres reportes, este presenta mayor heterogeneidad debido a los cambios importantes de expresión de los lncRNAs incluidos, además de tener valores al incremento y decremento, dicha característica se puede observar en la prueba general, finalmente, el tercer grupo “Nivel relativo”, presenta dos estudios con dos reportes, en donde se puede apreciar que este subgrupo es heterogéneo, pero a pesar de esto, la prueba general del subgrupo si indica una diferencia significativa hacia el decremento de la expresión de los lncRNAs presentes (Fig. 47).

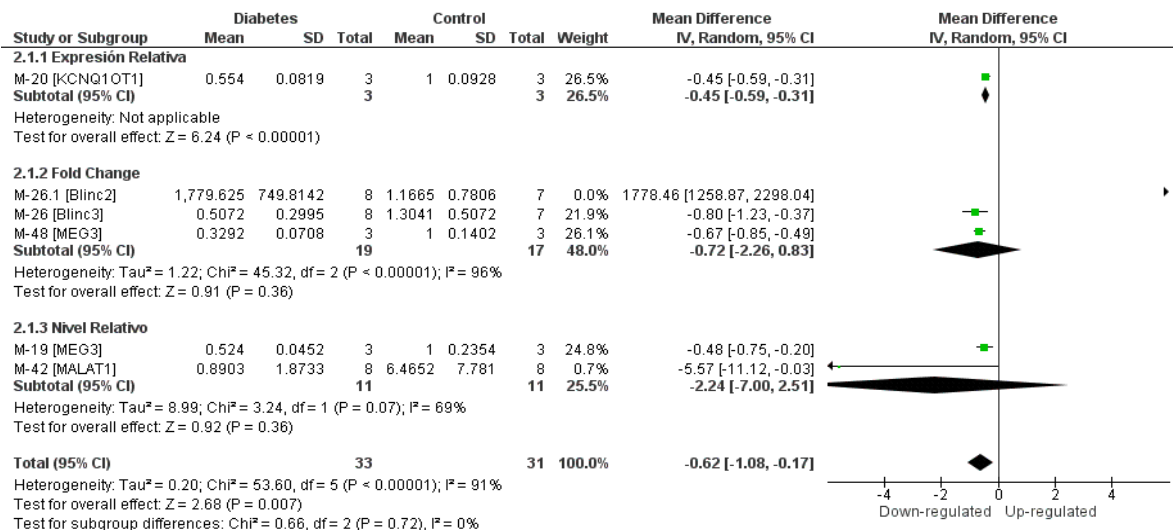


Figura 47. Forest plot sobre la explicación de heterogeneidad de acuerdo con el tipo de medición utilizada en afecciones pancreáticas en un modelo de ratón.

### 9.5.1.9 Muestras sanguíneas

#### Resultados en ratones

Otra dato relevante son las revisiones de muestras sanguíneas, las cuales identificaron un conjunto de lncRNAs que presentaban cambio de expresión, en este caso se incluyeron dos estudios con dos reportes en total, dichos reportes tienden hacia el incremento, el cual es significativo, pero debido al cambio tan importante de un lncRNA con respecto al otro se puede denotar un nivel elevado de heterogeneidad, el cual corresponde con un 83% de acuerdo a I<sup>2</sup>, sin embargo, por las características de los estudios, es inviable realizar una separación por medio de subgrupos, para explicar dicho porcentaje (Fig. 48).

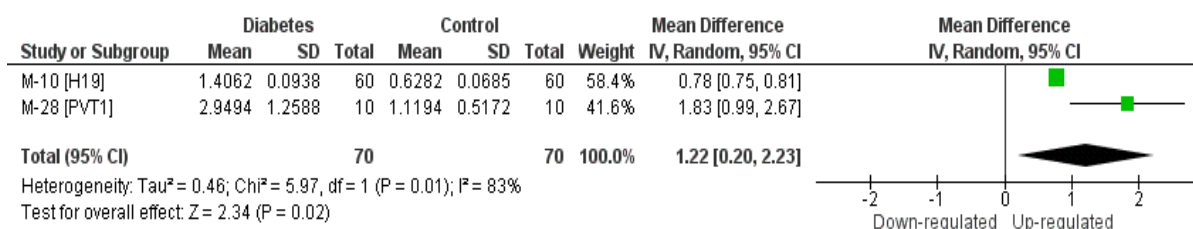


Figura 48. Forest plot de lncRNAs en muestras sanguíneas en un modelo de ratón.

### 9.5.1.10 Otros resultados

En el caso de la Fig. 49, se agruparon un conjunto de estudios en rata, los cuales son únicos en su tipo de patología, en este caso se incluyeron afectaciones en macrófagos, páncreas e hígado. En macrófagos, únicamente se identificó un estudio con un único reporte que presentó un aumento significativo del lncRNA MALAT1; en páncreas hubo un estudio con un total de seis reportes, siendo cuatro con incremento significativo y los otros dos, con disminución de expresión significativa, en el caso de la prueba general del subgrupo tiene una tendencia al incremento, además de que el subgrupo presenta una considerable heterogeneidad con un 93%; finalmente, en hígado solamente se añadió un estudio con un único reporte, el cual tiene un incremento significativo en sus niveles de expresión (Fig. 49). El resultado general, indica que en dichos lncRNAs, la inclinación general tiende a la sobreexpresión.

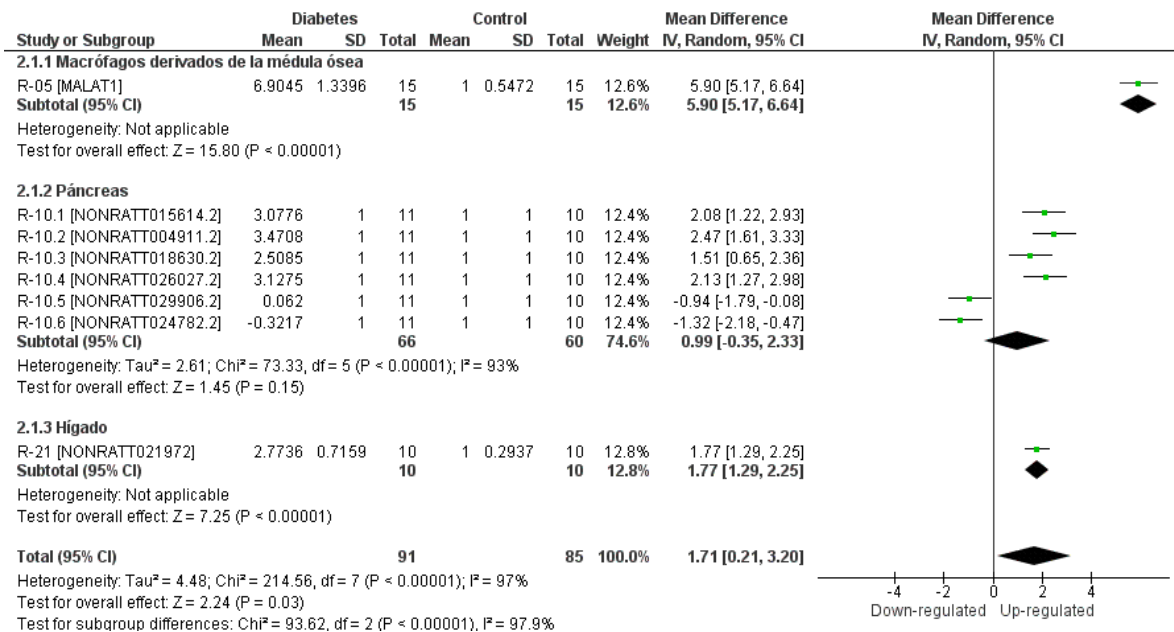


Figura 49. Forest plot de lncRNAs en diversas afecciones patológicas en un modelo de ratón.

Mientras que en la Fig. 50, se agruparon todos los estudios asociados a las afecciones en la zona abdominal (principalmente estómago), en este caso, se incluyeron tanto ratas como ratones. De manera inicial se dividieron en subgrupos basados en el tipo de tejido empleado: Células madre epiteliales intestinales, estómago, tejido adiposo subcutáneo abdominal y tejido gástrico. Esta última, compuesta por un solo estudio con un reporte, además de ser el único estudio en utilizar un modelo de rata, el reporte en cuestión retrata al lncRNA MALAT1 el cual presenta una sobreexpresión significativa. En el caso del subgrupo de Células madre epiteliales intestinales, solo hay un reporte que corresponde al lncRNA MALAT1 que de igual manera presenta un aumento significativo. El siguiente subgrupo (Estómago), solamente lo compone un estudio con diez reportes, los cuales presentan variedad de comportamientos, cuatro presentan un incremento en su expresión significativa, cinco corresponden a una disminución significativa y el restante solamente tiene una tendencia al incremento, además de presentar una heterogeneidad del 96%. Finalmente, el subgrupo de tejido adiposo subcutáneo abdominal y tejido gástrico contiene a un único estudio con dos reportes, solamente SIRT1 presenta una diferencia significativa, mientras que TUG1, muestra una tendencia al decremento, ya que su intervalo de confianza positivo toca ligeramente la línea de no cambio.

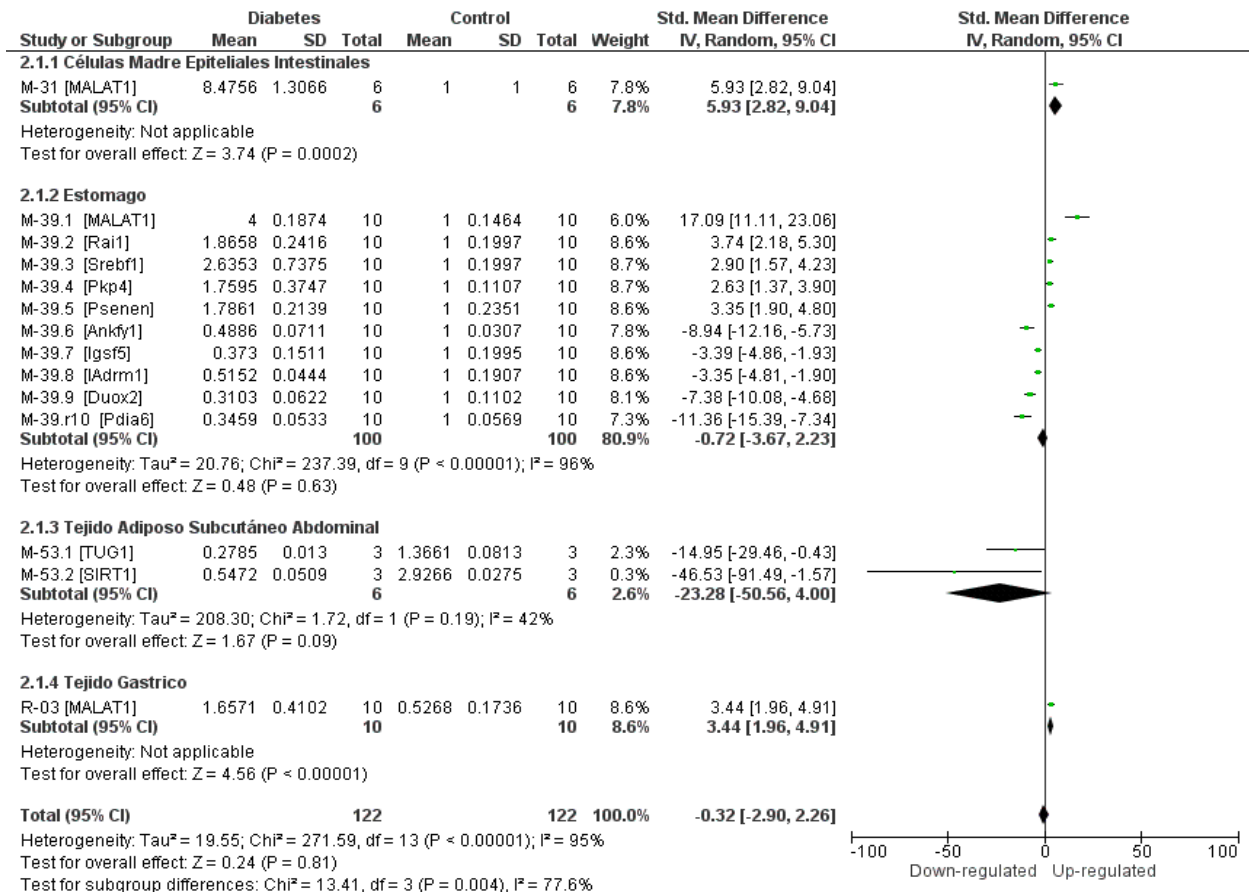


Figura 50. Forest plot de lncRNAs en diversas afecciones patológicas asociadas al estómago y divididos para resolver heterogeneidad en un modelo de ratón.

## 9.5.2 Efectos representativos

### 9.5.2.1 lncRNAs con mayor repeticiones entre estudios

#### 9.5.2.1.1 Contraste entre la búsqueda exhaustiva y MALAT1

De acuerdo con los datos sobre la relación que presenta MALAT1 con las principales complicaciones diabéticas que se han identificado en el presente estudio, se puede hacer mención que la literatura retrata una sobreexpresión significativa en DCM, dichos datos, corresponden con lo obtenido, ya que en la Fig. 51 y 52, se puede apreciar el incremento que presenta MALAT1 en modelo de rata y ratón, inclusive, se puede hacer mención sobre la apropiada heterogeneidad que presenta el subgrupo de DCM, aunque la ausencia de homogeneidad, nos hace inmiscuirnos en la tasa de cambio de los cambios de expresión, llegando a la conclusión, que MALAT1 en cardiomiopatía se sobre expresa de manera diferenciada, basada en la diversidad metodológica que se le haya aplicado.



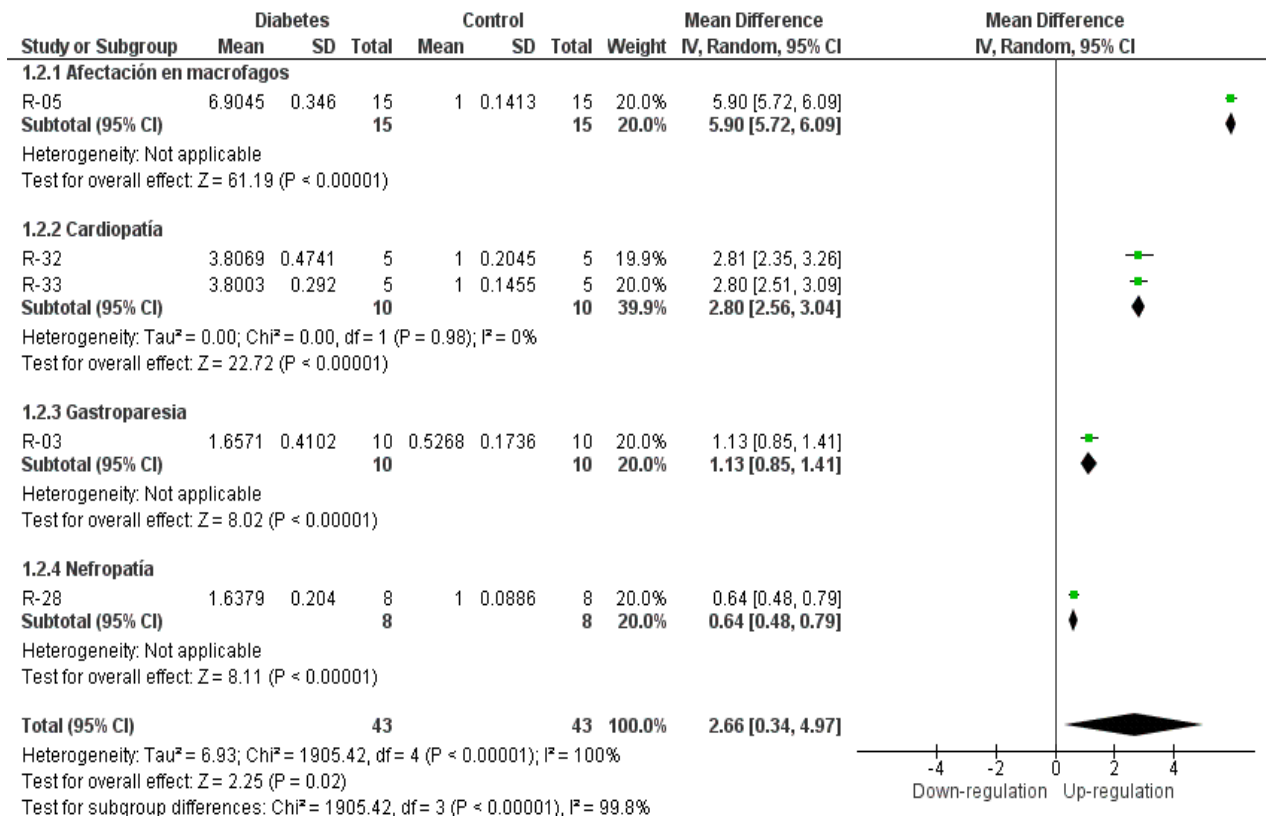


Figura 51. Forest plot sobre el comportamiento de MALAT1 en diversas complicaciones diabéticas en modelo de rata.

En el caso particular de la DKD, se hace hincapié en cómo el incremento de expresión de MALAT1 puede afectar diversas rutas de señalización y causar daños a distintos niveles, por lo que, el factor relevante es la asociación que se encuentra entre la sobre expresión y el daño causado a células y tejido. Dicha sobreexpresión es visible en la Fig. 51 y en menor medida en la Fig. 52, en la primera es apreciable un único estudio, con una diferencia significativa de aumento de expresión, mientras que, en la segunda, solamente es apreciable una tendencia, esto debido a que los intervalos de confianza de dos estudios se encuentran posados sobre la línea de “no cambio”.

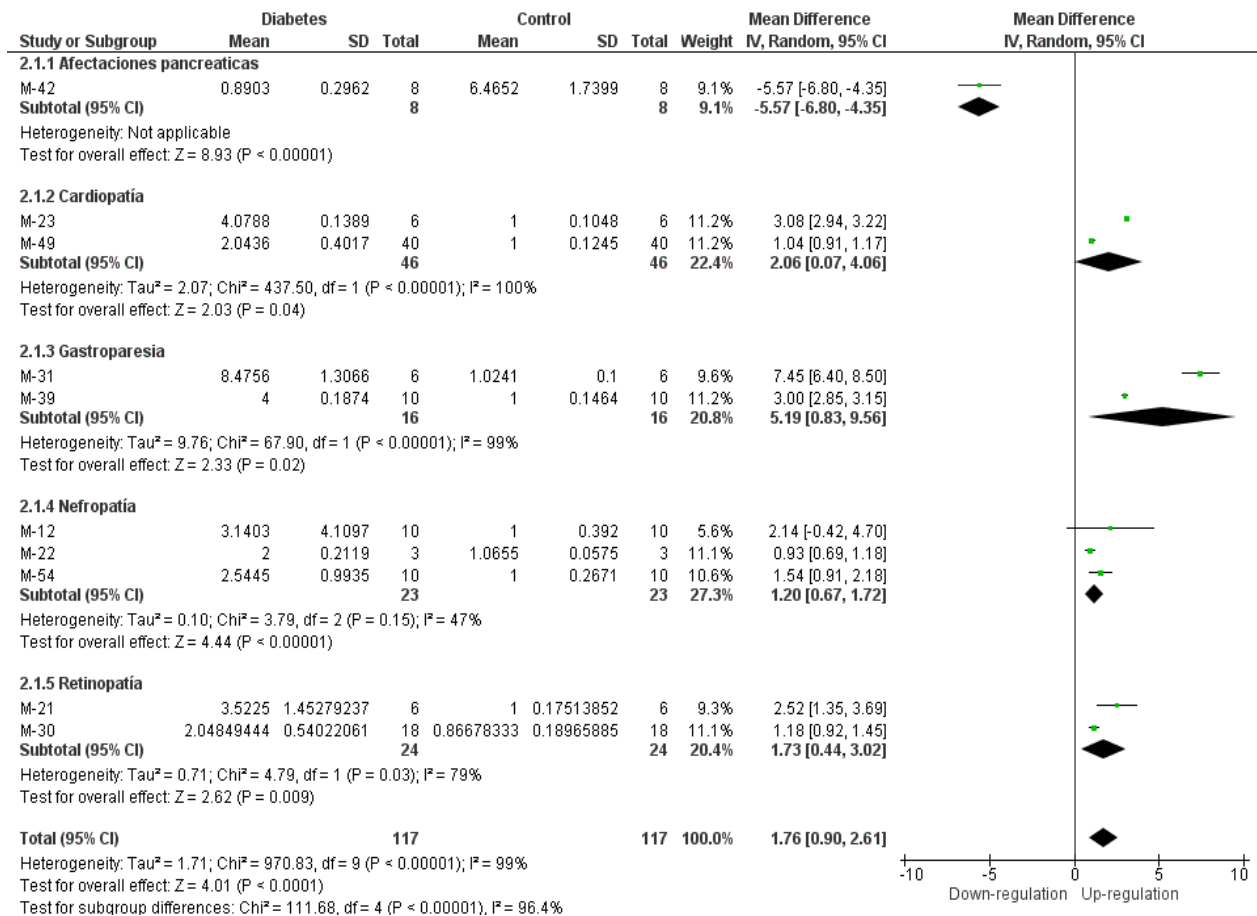


Figura 52. Forest plot sobre el comportamiento de MALAT1 en diversas complicaciones diabetes en modelo de ratón.

Sin embargo, solamente en la Fig. 52, se logra apreciar el comportamiento de MALAT1 sobre la RD, esto es un punto relevante a destacar, ya que no se identificaron estudios sobre MALAT1 y RD en modelo de rata, esto pudo ocurrir debido a los estrictos criterios de elegibilidad que fueron implementados en el presente estudio, la falta de estos datos tan relevantes, deja en claro un posible sesgo de publicación a lo largo de la realización de esta SR y MA, siempre y cuando, estos valores si existiesen. Sin embargo, con la información disponible, se puede hacer la aseveración sobre el incremento significativo de MALAT1 en presencia de RD, datos que son contrastables con lo mencionado anteriormente.

Asimismo, hay una relación entre MALAT1 y la gastroparesia, de acuerdo con lo obtenido tras la búsqueda exhaustiva y lo que se logra identificar, ya que, en ambos casos, la expresión del lncRNA suele estar sobre expresado, esto se puede observar en la Fig. 52.

### 9.5.2.1.2 Contraste entre la búsqueda exhaustiva y H19

Después de revisar la expresión de H19 a lo largo del estudio, se observan ciertas divergencias. En el caso de la DCM, se encontró una disminución en la expresión del lncRNA en cuestión, como se puede observar en la Fig. 53. En cambio, en la DKD, la literatura menciona la participación de H19 en diversas vías de señalización, pero en el análisis no se apreció ningún cambio en los niveles de expresión. Esto sugiere que puede haber otros reportes que describen dicho comportamiento. En la NeD, los niveles de expresión son similares a los reportados en la literatura, y en ambas situaciones, la sobreexpresión de H19 está asociada con el daño nervioso, especialmente a nivel periférico.

Es importante destacar que H19 solo se identifica en las complicaciones de la diabetes de ratones, no de ratas.

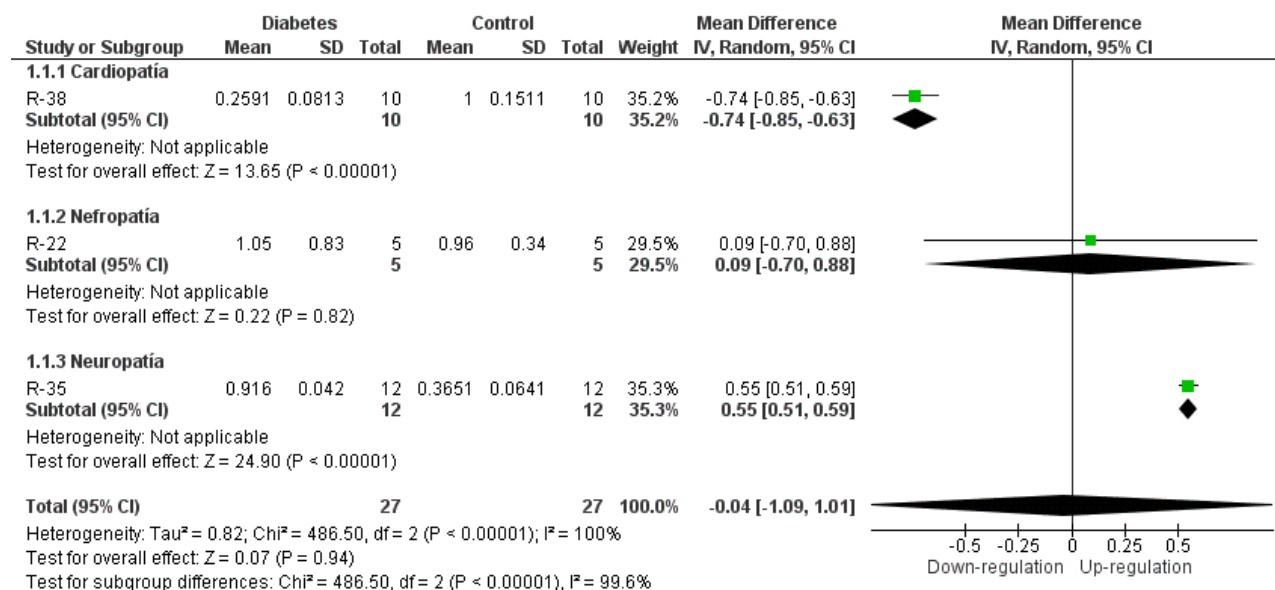


Figura 53. Forest plot sobre el comportamiento de H19 en diversas complicaciones diabetes en modelo de ratón.

### 9.5.2.1.3 Contraste entre la búsqueda exhaustiva y NEAT1

La expresión de NEAT1 en ratas y ratones (Figuras 54 y 55) se encuentra sobreexpresada en DKD, lo cual concuerda con lo mencionado anteriormente. Sin embargo, los niveles de I<sup>2</sup> son elevados debido a la diversidad clínica y metodológica de los informes.

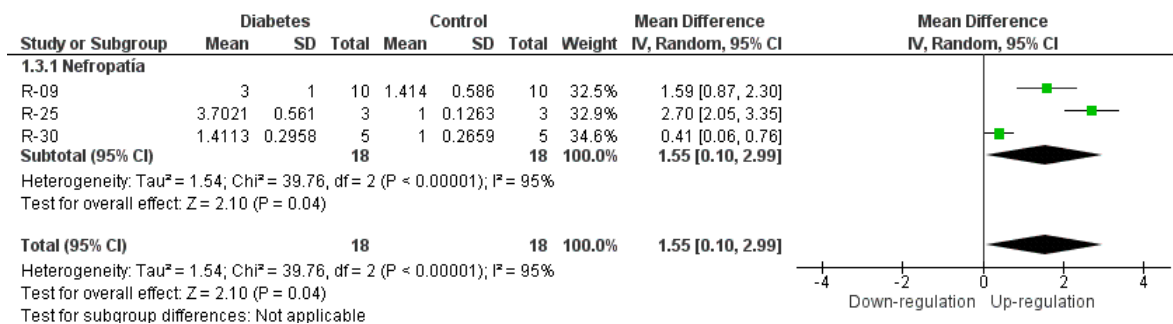


Figura 54. Forest plot sobre el comportamiento de NEAT1 en diversas complicaciones diabetes en modelo de rata.

En el caso de la RD, solamente se observó en el modelo de ratón. Esto podría deberse a que este modelo se usa con más frecuencia para la T2DM, ya que la RD es una complicación bastante común en este tipo de diabetes. Además, los niveles de expresión se presentaron significativamente elevados (Figura 55), lo que concuerda con lo mencionado anteriormente, ya que la sobreexpresión de NEAT1 promueve la inflamación y la apoptosis en la retina.

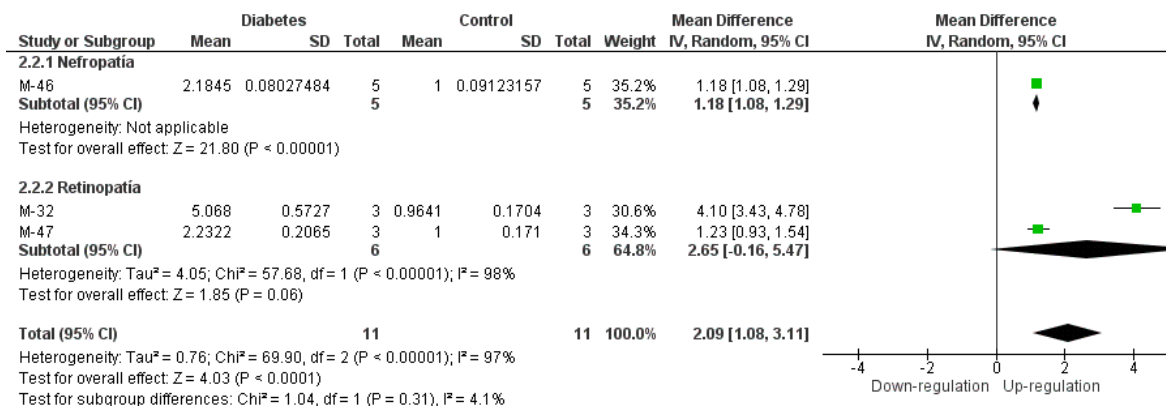


Figura 55. Forest plot sobre el comportamiento de NEAT1 en diversas complicaciones diabetes en modelo de ratón.

#### 9.5.2.1.4 Contraste entre la búsqueda exhaustiva y TUG1

TUG1 es uno de los únicos lncRNAs que tiende a disminuir sus niveles de expresión, ya que, en la Fig. 56, se puede observar que tanto en la DKD como en la gastroparesia se encuentra desregulada. Asimismo, ambas complicaciones van acorde a la investigado en la literatura, ya que, las afecciones a niveles bioquímicos y moleculares se hacen presentes cuando el TUG1 se

encuentra subexpresado con respecto a los controles, por lo cual, los principales blancos terapéuticos irán dirigidos hacia el incremento de su expresión.

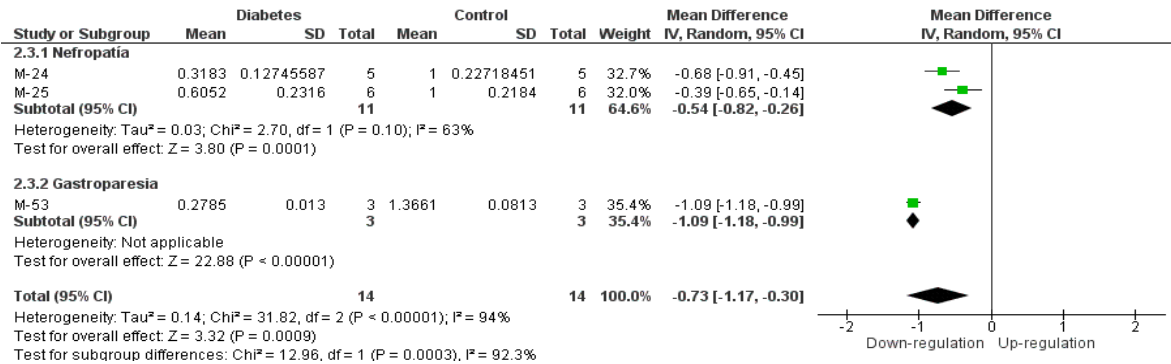


Figura 56. Forest plot sobre el comportamiento de TUG1 en diversas complicaciones diabetes en modelo de ratón.

### 9.5.3 lncRNAs con mayor tasa de cambio de expresión

Es importante destacar que dentro de todos los lncRNAs que fueron identificados, hubo algunos que tuvieron un mayor interés, ya que, su tasa de cambio de expresión fue mayor o menor, con diferencia.

#### Resultados en ratas

En el caso particular de modelo de rata, se pudieron notar dos lncRNAs que presentaban sobreexpresión, pero al contrastarlos con otros, estos destacaban por su cambio. Cabe destacar, que el lncRNA MSTRG.1662, fue el que presentó la mayor expresión de todos los lncRNAs en ratones, seguido de ENSRNOT00000093120-Aox3 (Fig. 57).

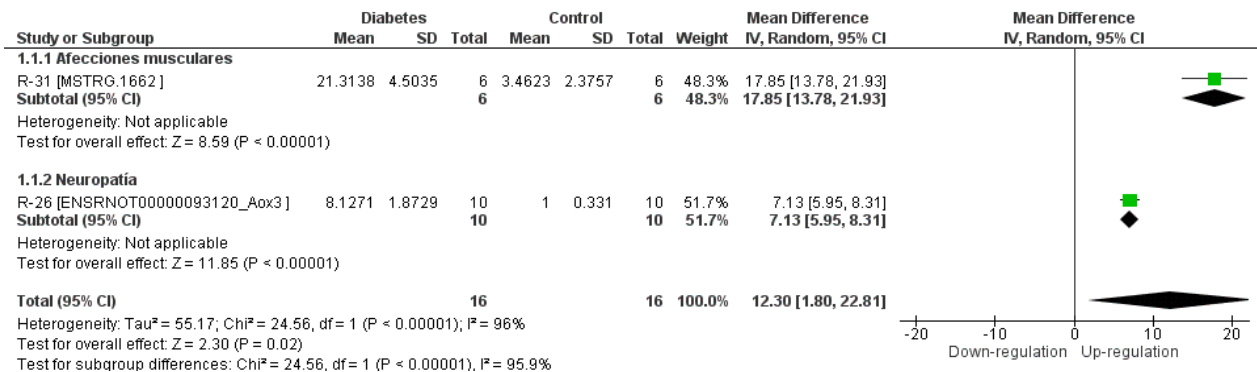


Figura 57. Forest plot sobre los lncRNAs con mayor expresión en modelo de rata.

Por otra parte, el lncRNA de nombre NONRATG013497.2 fue el que presentó la menor expresión al estar expuesto a un ambiente diabético, a pesar de que no se observó una gran diferencia con respecto a los otros lncRNAs que disminuyeron la expresión, este fue el que tuvo un decremento mayor (Fig. 58).

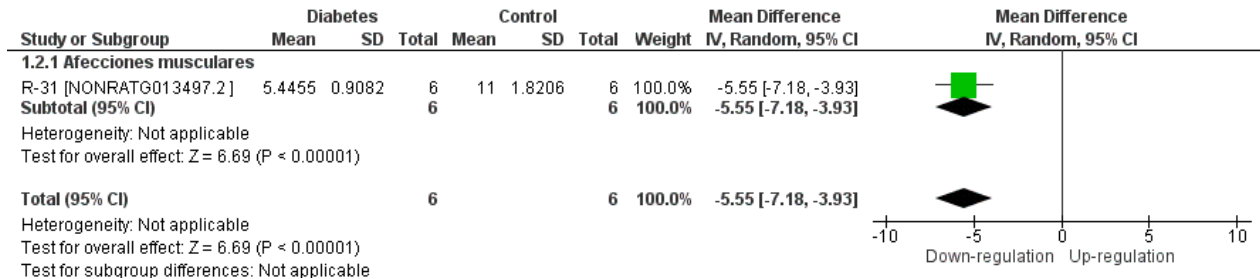


Figura 58. Forest plot sobre los lncRNAs con menor expresión en modelo de rata.

## Resultados en ratones

En cuanto al modelo de ratón, este también presentó lncRNAs con grandes niveles de sobreexpresión, incluyendo a ENSMUST000000137025, CYP4B1-PS1-001 y sobre todo Blinc2, el cual, presenta niveles tan elevados, que no se puede observar en el forest plot (Fig. 59).

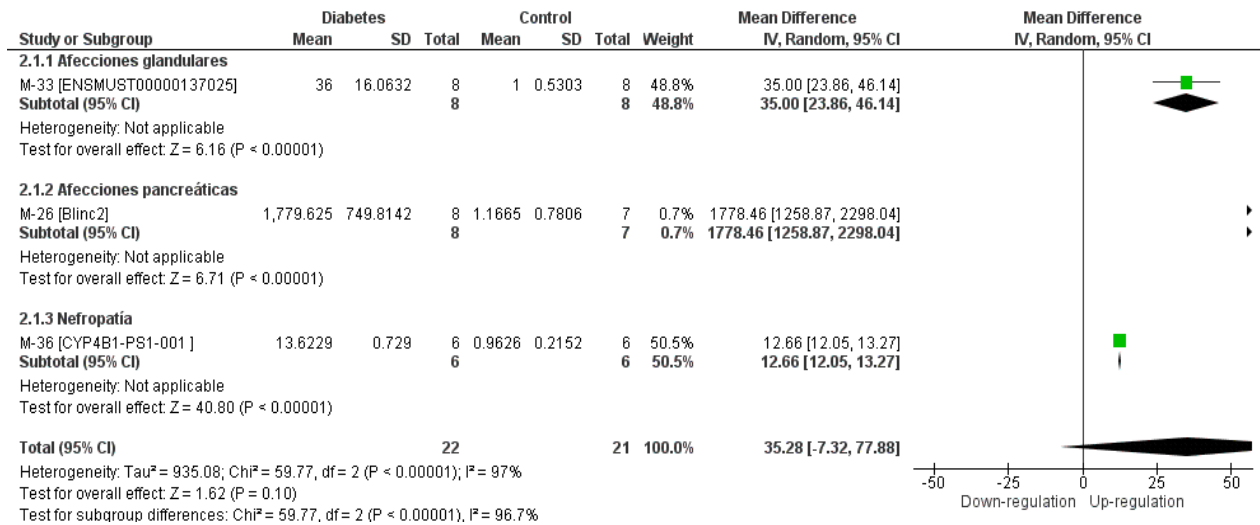


Figura 59. Forest plot sobre los lncRNAs con mayor expresión en modelo de ratón.

Mientras que, en la Fig. 60, se encuentran los lncRNAs 4930412C18Rik y GM6300, los cuales tienen tasas de cambio de expresión bajas, al estar expuestos a un ambiente diabético, sobre todo este último, ya que cuenta con los niveles más bajos, identificados en el presente trabajo.

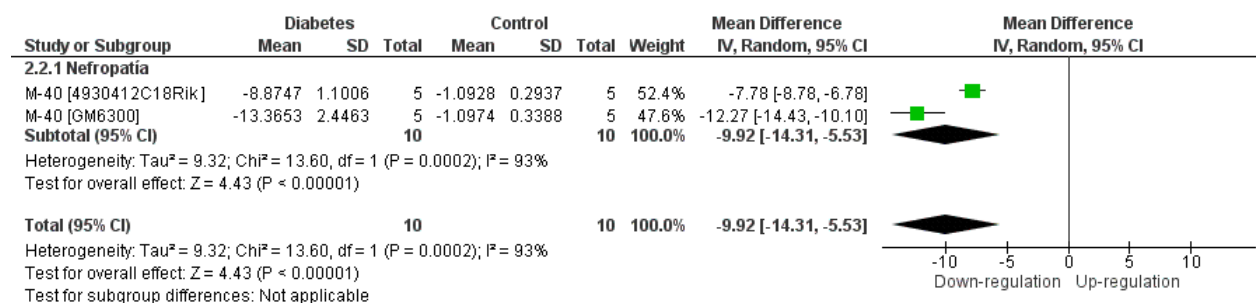


Figura 60. Forest plot sobre los lncRNAs con menor expresión en modelo de ratón.

## 9.6 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En las Figuras 61 y 62 se muestran las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada elemento en estudios con ratones. La mayoría de los estudios presentan cierto nivel de incertidumbre y alto riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización. A pesar de que la gran mayoría de los estudios mencionan que la separación de los individuos se ha aleatorizado para la formación de los grupos, esto deja presente algunas incertidumbres, ya que, no se especifica cómo se realizó esa aleatorización. Existen métodos aleatorios sistemáticos, que no son ideales para generar aleatorización. Además, en ninguno de los estudios se menciona la presencia de cegamiento, en el cual los investigadores desconocen con qué individuo están trabajando. Esto es fundamental, ya que se puede generar un análisis subjetivo de la investigación debido a la idea previa que tienen los investigadores de los resultados que esperan obtener. Esta preocupación es mayor en aquellos estudios que mencionan un tamaño de muestra, pero al presentar los resultados, dicho tamaño no concuerda con lo expuesto en los resultados. Sobre todo, si no se mencionan los datos faltantes, lo cual deja en duda la confiabilidad del estudio.

De manera similar, en el sesgo en la medición del resultado, suele haber una mayor proporción de incertidumbre y alto riesgo, ya que no se encuentra ningún tipo de cegamiento. Este suele ser un problema común en estudios animales, ya que, a diferencia de los estudios en humanos, estos no afectan a la salud pública. Lo ideal es que los resultados no sean procesados por la misma persona que conoce las intervenciones realizadas, ya que al no presentar un

protocolo donde se puedan analizar las pautas iniciales del planteamiento de la investigación, no se puede conocer si manipularon los grupos para afectar la diferencia significativa entre los grupos o incluso la presencia de aislamiento o contaminación de datos. Además, no se puede conocer el tamaño de efecto o si se alteró la independencia de muestras. También se pueden utilizar estrategias como el uso de otras unidades de medición o la visualización de gráficos para enmascarar el efecto real, lo cual también aumenta el riesgo de sesgo en la medición del resultado (para más información revisar los [materiales suplementarios sección C](#)).

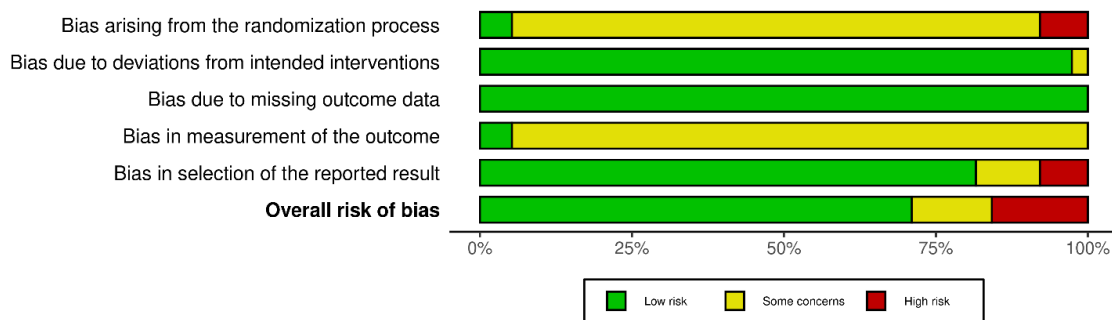


Figura 61. Riesgo de sesgo por elemento dentro de los estudios de modelo animal de rata evaluados mediante la modificación de Cochrane, SYRCLE, CAMARADES y QUADAS2 Risk of Bias.

Sin embargo, no todo es negativo. Dejando de lado esos tipos de sesgo, los estudios cuentan con un buen planteamiento. Esto se ve reflejado en el porcentaje de bajo riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (figuras 61 y 62). Adicionalmente, se pudo observar que a lo largo de los estudios se reportaban los resultados de todos los puntos que se mencionan en la metodología. Además, sólo en algunos casos se daba uso de múltiples medidas de resultado elegibles (por ejemplo, escalas, definiciones, puntos de tiempo) dentro del dominio de resultado o múltiples análisis elegibles de los datos. Por lo tanto, se puede ver que la mayoría de los estudios incluidos no recurren a la manipulación de la exposición de la información para mejorar los resultados encontrados.



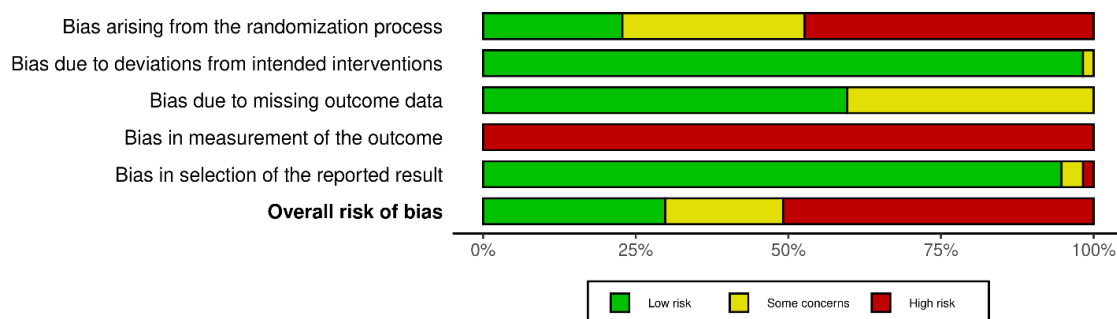


Figura 62. Riesgo de sesgo por elemento dentro de los estudios de modelo animal de ratón evaluados mediante la modificación de Cochrane, SYRCLE, CAMARADES y QUADAS2 Risk of Bias.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó para cada elemento en estudios de modelo animal de rata. Se encontró sesgo derivado del proceso de aleatorización en 36 estudios (86.8% con algunas incertidumbres [R-01-23, R-25-27, R-31-34, R-36-38], y 7.8% con riesgo alto [R-29-30, R-35]). En 37 estudios se informó sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas, con un 97% de riesgo bajo [R-01-21, R-23-38]. En todos los estudios, el sesgo debido a la falta de datos de resultados se manejó adecuadamente, ya que los datos estaban disponibles para todos los participantes, lo que representa un 100% de riesgo bajo.

En la mayoría de los estudios (94.7% [R-01-23, R-25-27, R-29-38]), hubo algunas preocupaciones sobre el sesgo en la medición del resultado debido a la ausencia o manejo poco claro de los métodos utilizados para la secuencia de, la evidencia de animales alojados al azar y la evidencia de cuidadores o investigadores cegados. En la selección del resultado informado, la mayoría de los estudios (81.5% [R-03-06, R-08-12, R-14-20, R-22-23, R-25-26, R-28-38]) presentó un riesgo bajo, ya que se analizaron los datos que produjeron este resultado de acuerdo con un plan de análisis preespecificado. Sin embargo, hubo algunas preocupaciones (10.5% [R-01-02, R-13, R-21]) y un alto riesgo (7.8% [R-07, R-24, R-27]) en algunos estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo en estudios de modelo animal de ratón. Se identificó sesgo derivado del proceso de aleatorización en 44 estudios (29.8% de algunas preocupaciones [M-01, M-03, M-05, M-06, M-09, M-12, M-18, M-28, M-31, M-34, M-38-40, M-45, M-54, M-56, M-57], 47.3% de riesgo alto [M-02, M-04, M-08, M-10, M-11, M-14-16, M-19-22, M-25, M-26, M-29, M-30, M-35-37, M-41, M-43, M-44, M-46, M-47, M-50, M-52, M-53]). Se informó sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas en 56 estudios (98.2% de riesgo bajo [M-01-20, M-21-57]). En 34 estudios (59.6% [M-01, M-03-08, M-10-13, M-15, M-17-20, M-23, M-24, M-27, M-28, M-34, M-38-41, M-43, M-46, M-47, M-49, M-50, M-52-54, M-57]) se manejó adecuadamente

el sesgo debido a la falta de datos de resultados, ya que estaban disponibles los datos para este resultado para todos los participantes, mientras que en 23 estudios (40.3% [M-02, M-09, M-14, M-16, M-21, M-22, M-25, M-26, M-29-33, M-35-37, M-42, M-44, M-45, M-48, M-51, M-55, M-56]) hubo algunas preocupaciones.

En todos los estudios (100% de riesgo alto), se identificó sesgo en la medición del resultado debido a la ausencia o manejo poco claro de los métodos utilizados para la secuencia de ocultamiento de la asignación de animales.

En la mayoría de los estudios (94.7% [M-01-15, M-17-29, M-31-38, M-40-57]) hubo un riesgo bajo de sesgo en la selección del resultado informado debido a que se analizaron los datos que produjeron este resultado de acuerdo con un plan de análisis preespecificado. Sin embargo, hubo algunas preocupaciones en un 3.5% de los estudios [M-16, M-39] y alto riesgo en un 1.7% de los estudios (M-30).

## 10 DISCUSIÓN

### 10.1 Interpretación general de los resultados

Los modelos animales son utilizados en la ciencia, para permitir a los investigadores estudiar aspectos específicos de la biología y la enfermedad sin dañar a seres humanos. Además, estos modelos pueden ser controlados y manipulados en un entorno experimental y son más económicos que el uso de humanos (Andersen y Winter, 2019; Varga *et al.*, 2010). Sin embargo, aunque algunos animales tienen una biología y fisiología similares a la de los seres humanos, los resultados de los experimentos en animales no siempre se traducen directamente a los humanos (Barré-Sinoussi y Montagutelli, 2015). Por lo tanto, se deben tomar precauciones al aplicar estos resultados a la práctica clínica.

En la investigación de la diabetes, los modelos animales son importantes para estudiar cómo la enfermedad afecta a un organismo y cómo se pueden desarrollar nuevas terapias para prevenirla o tratarla (Rösen *et al.*, 2001). Entre los modelos animales utilizados, los ratones son los más comúnmente estudiados para la T2DM debido a su homología genética con los humanos (Heydemann, 2016). También se utiliza ampliamente la rata para entender el perfil metabólico y la patología asociada con diferentes etapas de la T2DM (Kottaisamy *et al.*, 2021). Dicho lo anterior, los resultados del estudio concuerdan con el uso más frecuente de los modelos animales, siendo el modelo de ratón el más común.

Además, los resultados obtenidos muestran una mayor prevalencia de T1DM en el metaanálisis; a pesar de que en humanos la T2DM representa alrededor del 90% de los casos de diabetes en todo el mundo (Pullen y Rutter, 2013), con más de 400 millones de pacientes afectados (Nathan, 2015). La prevalencia de T1DM varía según las estadísticas de cada país (Bruno *et al.*, 2005; Sandu *et al.*, 2016), entre el 5% y el 10% (Mobasserri *et al.*, 2020), lo que podría explicar la prevalencia en el metaanálisis, con un 28,8% del total de artículos incluidos.

En cuanto a la GDM, aunque es un problema de salud global (Coustan, 2013), solo el 15% de los nacimientos en todo el mundo se ven afectados por hiperglucemia durante el embarazo, y de ellos, el 83,6% corresponde a GDM (Zhang *et al.*, 2020a). Es importante destacar que la presencia de GDM puede aumentar el riesgo de desarrollar T2DM en el futuro (Bellamy *et al.*, 2009; Zhu y Zhang, 2016).

En resumen, aunque se esperaría que la T2DM fuera el foco principal en los estudios con modelos animales, los resultados obtenidos indican que esto no es del todo cierto según lo reportado en la revisión sistemática y el metaanálisis.

En cuanto a las patologías consideradas en el metaanálisis, la mayoría de ellas son las complicaciones crónicas más comunes asociadas con la DM. Según Kikkawa (2007), estas incluyen RD, DKD, NeD y aterosclerosis, y pueden afectar los riñones, el hígado y los nervios periféricos debido a las lesiones en vasos pequeños y grandes. Estos hallazgos coinciden con los de Dabelea *et al.* (2017), quienes analizaron la prevalencia y los factores de riesgo de complicaciones en adolescentes y adultos jóvenes con DM diagnosticada durante la niñez y la adolescencia. En su estudio, las patologías más prevalentes, de mayor a menor incidencia, fueron rigidez arterial, enfermedad renal diabética, RD, NeD periférica y NeD autonómica cardiovascular, siendo las complicaciones más frecuentes en pacientes con T2DM.

Por otra parte, a pesar de que la RD es considerada la complicación más frecuente (Simó-Servat *et al.*, 2019), su incidencia no se refleja en la obtención y adición de estudios en este informe, ya que, no representa ni una tercera parte del total de los estudios. En el caso de la DKD, que también se considera una complicación común y una de las principales causas de enfermedad renal en etapa terminal en todo el mundo (Qi *et al.*, 2017), estuvo presente en ambos modelos en una proporción considerable. Por otra parte, en los últimos años, la enfermedad renal crónica ha estado en aumento y se considera la complicación más debilitante y costosa de la DM. Sin embargo, si se aborda de manera efectiva, se puede minimizar el riesgo vascular y abordar otras complicaciones diabéticas importantes (Garla *et al.*, 2019; Tong y Adler, 2017).

Tanto las NeD como las DCM presentan una relación consistente con la (DM). Según Zakin *et al.* (2019) y Feldman *et al.* (2019), las NeDs son una de las complicaciones más prevalentes de la DM, aunque no tanto como la DKD o la RD. La polineuropatía simétrica distal es la neuropatía más común en la DM y la principal causante del pie diabético (Li *et al.*, 2016c). A pesar de esto, hubo una divergencia entre lo que se identificó en la búsqueda, ya que, en ratas, corresponde a una tercera parte del total, mientras que, en ratones, es casi inexistente.

Por otro lado, las patogenicias de las enfermedades cardiovasculares también son relevantes en la DM, a pesar de esto, lo representado en nuestros resultados los estudios asociados a esta complicación son proporcionales, pero no representan una parte significativa de los estudios reportados, a pesar de esto, según datos de Gregg *et al.* (2014) y Skriverhaug *et al.* (2006). Las enfermedades cardiovasculares son una de las causas más comunes de muerte entre las complicaciones de la diabetes, abarcando desde enfermedades de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca congestiva hasta microangiopatías y disfunciones autonómicas (Haas y McDonnell, 2018). Además, se han encontrado modificaciones moleculares en las estructuras miocárdicas (Braunwald, 2019), las cuales pueden provocar la muerte de miocitos o

enfermedades microvasculares coronarias, siendo fuentes de fallas del corazón (Sandesara *et al.*, 2018; Verma *et al.*, 2019).

El resultado de la exposición de distintos lncRNAs a un ambiente diabético fomenta un conjunto de afecciones epigenéticas y metabólicas que, a largo plazo, pueden provocar diversas patologías (Guo *et al.*, 2019; Ignarsky *et al.*, 2019; Ji *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2019; Leung *et al.*, 2018; Tao *et al.*, 2018), en los procesos celulares, el desarrollo y la función de los tejidos (Goyal *et al.*, 2018; Kornfeld y Brüning, 2014). Los lncRNAs tienen un papel regulatorio importante en muchos procesos celulares, ya que se ha observado que tienen patrones de expresión específicos a tejidos más fuertes que los genes que codifican proteínas (Kapusta *et al.*, 2013). Aunque los niveles de expresión de los lncRNAs son muy bajos en los tejidos (Ponting *et al.*, 2009), a nivel celular se han identificado expresiones abundantes (Liu *et al.*, 2016b; Shalek *et al.*, 2013), tanto en un estado normal como en uno diabético (Leung y Natarajan, 2018).

Cabe destacar que la conservación de los distintos lncRNAs entre especies es muy baja, sobre todo en comparación con los mRNAs (Cabili *et al.*, 2011; DiStefano, 2018; Guttman *et al.*, 2009). Por lo tanto, es común encontrar divergencias en las expresiones de un mismo lncRNA en distintas especies, aunque en algunos casos es probable que algunos lncRNAs compartan funciones (Diederichs, 2014; Gutschner *et al.*, 2013). En este sentido, la exposición a un ambiente diabético puede tener efectos diferentes en los lncRNAs en distintas especies, lo que puede contribuir a la variabilidad en la respuesta a la diabetes entre distintos organismos.

En cuanto a los lncRNAs en ratas, destacan MALAT1, H19, NEAT1 y TUG1, ya que presentaron varias repeticiones a lo largo de todos los resultados. En algunos casos, presentaron comportamientos distintos, ya sea por la patología a estudiar o el modelo biológico empleado.

## **10.2 Comportamiento de lncRNA MALAT1**

La implicación de MALAT1 en varios estudios ha demostrado que este lncRNA está desregulado en la DCM, DKD y RD, y puede contribuir a su patogénesis mediante la activación de procesos inflamatorios, estrés oxidativo, apoptosis y angiogénesis.

En la DCM, se ha demostrado que MALAT1 induce la disfunción mitocondrial, el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, apoptosis y la inflamación en los cardiomiocitos (Hu *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2021). Además, puede activar la señalización de NF- $\kappa$ B y promover la expresión de citocinas proinflamatorias en estos mismos (Yao *et al.*, 2015).

También se ha demostrado que MALAT1 está desregulado en pacientes con T1DM y T2DM, y puede contribuir a la progresión de la enfermedad (McWilliams *et al.*, 2018).

En la DKD, se ha encontrado un aumento significativo en la expresión de MALAT1 en las células renales de pacientes con esta enfermedad (Huang *et al.*, 2021). Además, se ha demostrado que MALAT1 regula la expresión de diversos genes implicados en la inflamación, el estrés oxidativo y la fibrosis, todos ellos involucrados en la patogénesis de la enfermedad (Yang *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2016). La inhibición de MALAT1 en células renales ha demostrado reducir la expresión de estos genes y prevenir el desarrollo de la DKD en modelos animales (Li *et al.*, 2017d).

En RD, se ha demostrado que la desregulación de MALAT1 puede contribuir a la angiogénesis y la neovascularización en la retina, mediante la producción de VEGF (Liu *et al.*, 2019; Machalik *et al.*, 2014), VEGFR2 (Li *et al.*, 2020a; Sun *et al.*, 2014), y la modulación de la señalización de Wnt/b-catenina (Liu *et al.*, 2019). Además, MALAT1 también puede contribuir a la activación de la inflamación en el tejido retiniano (Li *et al.*, 2021b) y generación de estrés oxidativo (Radhakrishnan y Kowluru, 2021), aumentando la producción de citocinas proinflamatorias y regulando la expresión de moléculas de adhesión celular (Biswas *et al.*, 2018).

Adicionalmente, estudios recientes sugieren que MALAT1 puede estar involucrado en la regulación de la glucemia, la función celular y la inflamación, y se ha observado su relación con la resistencia a la insulina (Luo *et al.*, 2016b; Yan *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2020a). Además, se ha observado un aumento gradual de los niveles de lípidos en plasma durante el embarazo, lo que podría estar relacionado con la implicación de MALAT1 y otros lncRNAs en los procesos reguladores del embarazo (Barret *et al.*, 2014; National Cholesterol Education Program, 2002; Zhang *et al.*, 2018b).

Asimismo, se ha encontrado que MALAT1 puede desempeñar un papel regulador en la patogénesis de la gastroparesia diabética tras ser sobre expresado (Abdulle *et al.*, 2019), y que puede estar involucrado en la regulación epigenética/transcripcional de la expresión génica en las células del músculo esquelético y la regeneración muscular (Han *et al.*, 2015). En particular, MALAT1 puede estar implicado en la proliferación de mioblastos y la posible regeneración muscular a través de su capacidad para conectarse con los loci objetivo de MyoD y formar un complejo con Suv39h1/HDAC1/HP1 $\beta$ , lo que lleva a la represión de la expresión del gen diana (Chen *et al.*, 2017).

La gastroparesia diabética es una complicación que puede ocurrir cuando la diabetes no está bien controlada. Esta afección es causada por problemas en el sistema nervioso autónomo, en las neuronas, las células marcapasos especializadas del estómago e intestino (conocidas como células intersticiales de Cajal, ICC) y en las células musculares lisas del tracto gastrointestinal. Como consecuencia, se produce una digestión más lenta y pueden aparecer síntomas como náuseas y vómitos (Aswath *et al.*, 2022; Bagyánszki y Bódi *et al.*, 2012).

Es importante destacar que la inervación autonómica del tracto gastrointestinal está conformada por el sistema nervioso entérico, nervios vágales y esplácnicos, y debido a sus particularidades, puede tener afecciones a diferentes niveles, como el esofágico, gástrico e intestinal (Marathe *et al.*, 2020).

La diabetes crónica es una de las principales causas de la gastroparesia diabética, ya que el exceso de glucosa en la sangre puede dañar los nervios del estómago y otros órganos del cuerpo. Además, la gastroparesia diabética también puede estar relacionada con la afectación del tejido adiposo, que es un tipo de tejido conectivo que almacena grasa en el cuerpo (Khoo *et al.*, 2010). La obesidad y el exceso de grasa en el cuerpo pueden afectar la función del sistema nervioso autónomo y aumentar el riesgo de desarrollar gastroparesia diabética (O'Brien *et al.*, 2017; Russo *et al.*, 2021).

En conclusión, los estudios científicos sugieren que la desregulación de MALAT1 puede estar implicada en la patogénesis de diversas enfermedades relacionadas con la diabetes, incluyendo la DCM, DKD y RD. Estos hallazgos pueden tener implicaciones importantes para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a la regulación de MALAT1 como una posible estrategia para prevenir o tratar estas enfermedades.

### **10.3 Comportamiento de lncRNA H19**

El lncRNA H19 es un RNA no codificante que ha sido estudiado en diferentes patologías relacionadas con la diabetes, incluyendo la DCM, la DKD y la NeD. Estos estudios han demostrado que H19 desempeña un papel importante en la regulación de la diabetes y sus complicaciones, y que su expresión y perfiles metabólicos pueden ser útiles para comprender mejor la relación entre la diabetes y sus cambios metabólicos asociados (Esawy *et al.*, 2022).

En el caso de la GDM, se ha encontrado que la expresión de H19 se correlaciona negativamente con la gravedad de la enfermedad (Bi *et al.*, 2022; Zhang, 2019b). Además, H19

está involucrado en la regulación de la expresión de genes relacionados con la función pancreática y la homeostasis de la glucosa en ratones diabéticos (Zhang *et al.*, 2018c), sugiriendo que H19 puede ser un objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de la GDM.

En la DCM, se ha encontrado que la inhibición de la expresión de H19 puede tener efectos beneficiosos en la función miocárdica y en la reducción de la fibrosis renal (Omura *et al.*, 2020). Además, la sobreexpresión de H19 se ha observado en pacientes con DCM en comparación con los controles sanos (Alfaifi *et al.*, 2020), sugiriendo que la sobreexpresión de H19 puede estar involucrada en la patogénesis de la DCM y que la inhibición de su expresión puede ser una estrategia terapéutica efectiva.

La DKD ha sido relacionada con la desregulación del lncRNA H19, a través de diversas afecciones bioquímicas y moleculares (Shang *et al.*, 2019), lo que puede provocar la activación de células mesangiales y una producción excesiva de matriz extracelular, conduciendo a la fibrosis renal (Carranza *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2020). La inhibición de H19 puede reducir la expresión de genes relacionados con la fibrosis renal, como COL1A1, COL4A1 y FN1 (Dilmaghnaei *et al.*, 2021; Lagranha *et al.*, 2007), y la vía mTOR puede verse afectada por su desregulación en células renales (Zhao *et al.*, 2021). Además, se ha descubierto que el lncRNA H19 puede interactuar con microRNAs (Shang *et al.*, 2019; Srivastava *et al.*, 2021), como miR-29b y miR-874 (Shi *et al.*, 2020). Los mecanismos moleculares subyacentes a la DKD incluyen la hiperfiltración, la generación de radicales libres (ROS) y la activación del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Carranza *et al.*, 2015; Fierro, 2009).

En cuanto a la NeD, se ha encontrado que H19 está involucrado en la cicatrización de heridas de úlceras del pie diabético y que la sobreexpresión de CTGF, regulada por H19, puede promover la proliferación celular, la angiogénesis y la cicatrización de heridas (Li *et al.*, 2020b). Además, se ha identificado una relación entre el lncRNA H19, miR-29b y VEGFA en la disfunción endotelial inducida por hiperglucemia, ya que la supresión de H19 puede aliviar la inflamación en las células endoteliales incubadas a altas concentraciones de glucosa mediante la regulación positiva de miR-29b y la inhibición de la expresión de VEGFA (Cheng *et al.*, 2019). Estos hallazgos sugieren que H19 puede ser un objetivo terapéutico potencial para la prevención y el tratamiento de la NeD.

En general, estos hallazgos resaltan la importancia de H19 en la regulación de la diabetes y sus complicaciones, y sugieren que su expresión y perfiles metabólicos pueden ser útiles para comprender mejor la relación entre la diabetes y sus cambios metabólicos asociados.



#### 10.4 Comportamiento de lncRNA NEAT1

La DKD es una complicación grave y común de la diabetes mellitus, que puede llevar a la falla renal y a la necesidad de diálisis o trasplante renal. Por tanto, se necesitan enfoques terapéuticos efectivos para prevenir o retrasar la progresión de esta enfermedad. En este contexto, los estudios recientes que examinan el papel del lncRNA NEAT1 en la patología de la DKD son relevantes e interesantes.

Estos estudios evaluaron la expresión de NEAT1 en células y tejidos renales de ratones diabéticos y no diabéticos. Los resultados demostraron que la expresión de NEAT1 era mayor en células y tejidos renales de ratones diabéticos en comparación con los no diabéticos (Ma *et al.*, 2022). Además, la inhibición de NEAT1 mediante una molécula de RNA de interferencia redujo la apoptosis celular y la fibrosis en células renales diabéticas (Xu *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2022).

En otro estudio, se evaluó la eficacia de la inhibición de NEAT1 en modelos animales de DKD. Los resultados mostraron que la inhibición de NEAT1 mediante un oligonucleótido antisentido redujo significativamente la proteinuria, la inflamación renal y la fibrosis en ratones diabéticos (Huang *et al.*, 2019). Estos hallazgos sugieren que NEAT1 puede estar involucrado en la patología de la DKD a través de la regulación de la apoptosis celular y la fibrosis. Aunque estos estudios se realizaron en modelos animales, los resultados son prometedores y sugieren que NEAT1 podría ser una diana terapéutica potencial para la DKD.

Por otro lado, se ha demostrado que NEAT1 desempeña un papel en la patogénesis de la RD. La expresión de NEAT1 se encontró aumentada en células y tejidos retinianos de ratones diabéticos en comparación con ratones no diabéticos, lo que indica su implicación en la enfermedad (Chen *et al.*, 2022). Además, se observó que la inhibición de NEAT1 reducía la apoptosis celular y la inflamación en células de la retina humana y en ratones diabéticos, sugiriendo que este lncRNA juega un papel crucial en el daño de la integridad estructural y genómica mitocondrial en un entorno hiperglucémico (Mohammad y Kowluru, 2021) al regular la apoptosis celular y la inflamación (Cataldi *et al.*, 2022).

En conclusión, la evidencia actual sugiere que el lncRNA NEAT1 está implicado en la patogénesis de la DKD al regular la apoptosis celular y la fibrosis. Los hallazgos de los estudios en modelos animales sugieren que la inhibición de NEAT1 puede ser una estrategia terapéutica prometedora para la DKD. A pesar de ello, se requieren estudios adicionales para comprender mejor el papel de NEAT1 en la patogénesis de la DKD y su potencial como diana terapéutica.

Es importante destacar que estos estudios en modelos animales pueden no representar completamente la complejidad de la patogénesis de la enfermedad en humanos, por lo que se necesitan más investigaciones para confirmar si la inhibición de NEAT1 podría ser efectiva en el tratamiento de DKD y RD en pacientes humanos.

## 10.5 Comportamiento de lncRNA TUG1

La evidencia disponible sugiere que el lncRNA TUG1 está implicado en la patogénesis de la DKD. En particular, Salazar-Torres *et al.* (2021) encontraron que TUG1 está aumentado en pacientes con ND y en modelos animales de diabetes. Los mecanismos por los cuales TUG1 contribuye a la patogénesis de la ND parecen estar relacionados con la inflamación renal y la disfunción de los podocitos debido a su sobreexpresión (Wang *et al.*, 2019). La inhibición de TUG1 ha demostrado tener efectos beneficiosos en modelos animales de ND, mejorando la función renal y reduciendo la inflamación renal.

Por otro lado, en un estudio de Zhang *et al.* (2020b), se identificó que el lncRNA TUG1 revierte significativamente el desarrollo de la diabetes al regular negativamente la expresión de miR-204 y al regular al alza su vía de señalización específica SIRT1/AMPK/ACC. Además, en el mismo estudio, se observó que la sobreexpresión de TUG1 puede suprimir la inflamación en los adipocitos a través de la regulación negativa de miR-204 y promover la inflamación inducida por el alto contenido de glucosa en la vía GLUT4/PPAR $\gamma$ /AKT en las células 3T3-L1 (Zhang *et al.*, 2020c).

En cuanto a la relación de TUG1 con la obesidad, un estudio de Ebrahimi *et al.* (2020) con pacientes con sobrepeso y sus controles encontró que los niveles de TUG1 eran más bajos en tejido adiposo visceral y en tejido adiposo subcutáneo de mujeres obesas en comparación con mujeres de peso normal.

En resumen, los estudios revisados sugieren que el lncRNA TUG1 está implicado en la patogénesis de la DKD y que su inhibición puede tener efectos beneficiosos en la función renal y en la reducción de la inflamación renal en modelos animales de diabetes. Además, se ha identificado que TUG1 juega un papel en la regulación de la inflamación en los adipocitos y su sobreexpresión puede estar relacionada con la obesidad.

## 10.6 Implicaciones para la práctica, la política y la investigación futura

La práctica es una herramienta que proporciona eficacia y seguridad en una intervención o tratamiento. Dicho esto, a lo largo del presente trabajo, hemos confirmado la relación entre la desregulación de diversos lncRNAs y el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes, a través de distintos tipos de investigación que involucran modelos animales (roedores).

Para inducir DM en los animales, se utilizaron dos vías principales. La primera consistía en el uso de cepas que fomentaban el desarrollo de la enfermedad, especialmente mediante el noqueo de la hormona de leptina, lo cual ha sido ampliamente documentado como efectivo (King *et al.*, 2017; Mahammed *et al.*, 2017; Szabadfi *et al.*, 2014). En la segunda vía, se utilizó la inyección de fármacos, especialmente la estreptozotocina (STZ), que pasó de ser un antibiótico para convertirse en un importante fármaco para inducir DM. Sin embargo, hay controversia en cuanto a la dosis, frecuencia y duración de la STZ, ya que los estudios incluidos presentaban divergencias metodológicas que podrían inducir sesgos. Es importante destacar que algunos estudios mencionan la inducción de algún tipo de DM en particular, pero su metodología representaba otro diferente. Se sugiere el uso de guías o estandarizaciones para evitar este tipo de divergencias y homogeneizar los resultados publicados. En este sentido, el trabajo de Furman (2015) retrata de manera efectiva el correcto uso de la STZ para la inducción de DM en ratas y ratones.

Asimismo, el propósito de este trabajo es recopilar información existente sobre la relación entre la diabetes mellitus y los lncRNAs, para facilitar el diseño de investigaciones relacionadas con este tema. Además, se describieron los principales sujetos de estudio utilizados en este tipo de experimentos. La utilidad de este estudio radica en evitar gastos innecesarios en la realización de investigaciones que aborden una hipótesis que ya esté bien fundamentada. Aunque este trabajo no va a generar cambios en la política de salud, puede ser una herramienta valiosa al ofrecer información importante para la toma de decisiones y mejorar la efectividad y rentabilidad de las intervenciones para abordar problemas de salud específicos.

A lo que respecta a futuras investigaciones se presume la emergente publicación de otros lncRNAs, además de la identificación de nuevas vías de señalización que tengan relación con diversas complicaciones diabéticas, por lo cual en un futuro sea conveniente el actualizar el MA para dar resultados novedosos y mejor sustentados; además, de realizar un MA enfocado en salud pública, ya que la epidemiología de la enfermedad es relevante para la salud y la asistencia social.

## 11 CONCLUSIONES

*Implicaciones para la investigación.* Esta revisión ha intentado responder a la pregunta sobre la participación de los lncRNAs en el desarrollo de patologías asociadas a una hiperglucemia crónica en modelos biológicos de murino. A pesar de los resultados que indican una clara asociación entre los cambios de expresión de lncRNAs en la DM, a través de la afectación de diversas rutas de señalización por modificaciones moleculares, se necesita contar con estudios amplios, controlados aleatorios y a largo plazo, realizados con una metodología rigurosa y un tamaño de muestra grande que investiguen variables de evaluación relevantes para considerar a los lncRNAs como biomarcadores y objetivos terapéuticos para la DM.

*Implicaciones para la práctica.* De manera adicional, se puede concluir lo siguiente:

- Se identificaron un total de once complicaciones diabéticas, siendo las más representativas afecciones pancreáticas, retinopatías y nefropatías dominantes en ratas, mientras que en ratones fue la nefropatía.
- La prevalencia de los distintos tipos de diabetes mellitus (DM) varió según el modelo utilizado, siendo la T1DM más prevalente en ratas y en ratones prevaleció la T2DM con mayor afectación en las nefropatías.
- Los lncRNAs más representativos del estudio fueron MALAT1, H19, NEAT1 y TUG1, debido a su frecuencia de repetición.
- Los lncRNAs presentes en ratas con tasas de cambio elevadas en su expresión, fueron MSTRG.1662 y ENSRNOT00000093120\_Aox3 (a la alta) y NONRATG013497.2 (a la baja),
- Los lncRNAs presentes en ratones con tasas de cambio elevadas en su expresión, fueron SIRT1, TUG1 (a la alta), CYP4B1-PS1-001, M-50.6, 1500026H17Rik y NEAT1 (a la baja).

## 12 LITERATURA CITADA

- Abdulle L. E., Hao J. L., Pant O. P., Liu X. F., Zhou D. D., Gao Y., Suwal A., Lu C. W. (2019). MALAT1 as a Diagnostic and Therapeutic Target in Diabetes-Related Complications: A Promising Long-Noncoding RNA. *Int. J. Med. Sci.*, 16(4): 548–555. <https://doi.org/10.7150/ijms.30097>
- Abi Khalil C., Roussel R., Mohammedi K., Danchin N., Marre M. (2012). Causespecific mortality in diabetes: recent changes in trend mortality. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 19(3): 374381. <https://doi.org/10.1177/1741826711409324>
- Adjei N. K., SamkangeZeeb F., Kebede M., Saleem M., Heise T. L., Zeeb H. (2020). Racial/ethnic differences in the prevalence and incidence of metabolic syndrome in highincome countries: a protocol for a systematic review. *Syst. Rev.*, 9(1): 134. <https://doi.org/10.1186/s1364302001400y>
- Afkarian M., Sachs M. C., Kerstenbaum B., Hirsch I.B., Tuttle K. R., Himmelfarb J., de Boer I. H. (2013). Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 24(2): 302308. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070718>
- Ahmed A. M. (2002). History of DM. *Saudi Med J*, 23(4): 373378. <https://bit.ly/3r47Uv0>
- Albino G., Capoluongo E., Rocchetti S., Palumbo S., Zuppi C., CirilloMarucco E. (2014). Evaluation of the diagnostic and predictive power of PCA3 in the prostate cancer. A different best cutoff in each different scenario. Preliminary results. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 86(4): 306310. <https://doi.org/10.4081/aiua.2014.4.306>
- Alfaifi M., Verma A. K., Alshahrani M. Y., Joshi P. C., Alkathami A. G., Ahmad I., Hakami A. R., Beg M. M. A. (2020). Assessment of Cell-Free Long Non-Coding RNA-H19 and miRNA-29a, miRNA-29b Expression and Severity of Diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 13, 3727–3737. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S273586>
- Algaonker S. S. (1972). DM as seen in Ancient Ayurvedic Medicine. In: Bajaj AS (Ed), *Insulin and Metabolism* (p. 119) Indian Press.
- Al-Tobasei R., Paneru B., Salem M. (2016). Genome-Wide Discovery of Long Non-Coding RNAs in Rainbow Trout. *PLoS ONE*, 11(2): e0148940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148940>
- Alvarez-Dominguez, J.R., Lodish, H. F. (2017). Emerging mechanisms of long noncoding RNA function during normal and malignant hematopoiesis. *Blood*, 130 (18): 1965–1975. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788695>
- Amaral P. P., Clark M. B., Gascoigne D. K., Dinger M. E., Mattick J. S. (2011). lncRNADB: a reference database for long noncoding RNAs. *Nucleic. Acids. Res.*, 39(1): 146-151. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1138>
- American Diabetes Association (2010). Diagnosis and classification of DM. *Diabetes Care*. 33 (s1): S62. <https://doi.org/10.2337/dc10S062>
- American Diabetes Association (2021). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes2021. *Diabetes Care*, 44(1): S15S33. <https://doi.org/10.2337/dc21S002>
- American Psychological Association (2008). Evidence-Based Practice in Psychology. <https://bit.ly/3gYQX3A>
- An Y., Furber K. L., Ji S. (2017). Pseudogenes regulate parental gene expression via ceRNA network. *J. Cell. Mol. Med.*, 21(1): 185–192. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12952>

- Andersen M. L., Winter L. M. F. (2019). Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. *An. Acad. Bras. Cienc.*, 91(1): e20170238. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720170238>
- Anderson R., Gebhard C., Miguel-Escalada I., Hoof I., Bornhold J., Boyd M., Chen Y., Zhao X., Schmidl C., Suzuki T., Ntini E., RNAer E., Valen E., Li K., Schwarzfischer L., Glatz D., Raithel J., Lilje B., Rapin N., Bagger F. O., Jørgensen M., Andersen P. R., Bertin N., Rackham O., Burroughs A. M. ... Sandelin A. (2014). An atlas of active enhancers across human cell types and tissues. *Nature*, 507: 455-461. <https://doi.org/10.1038/nature12787>
- Anderson, K. M., Anderson, D. M., McAnally, J. R., Shelton, J. M., Bassel-Duby, R., Olson, E. N. (2016). Transcription of the noncoding RNA upperhand controls hand2 expression and heart development. *Nature*, 539: 433–436. <https://doi.org/10.1038/nature20128>
- Andrade C. (2020). Understanding the Basics of MetaAnalysis and How to Read a Forest Plot: As Simple as It Gets. *J. Clin. Psychiatry*, 81(5): 20f13698. <https://doi.org/10.4088/JCP.20f13698>
- Antonetti A. D., Barber A. J., Bronson S. K., Freeman W. M., Gardner T. W., Jefferson L. S., Kester M., Kimball S. R., Krady J. K., LaNoue K. F., Norbury C. C., Quinn P. G., Sandirasegarane L., Simpson I. A., for the JDRF Diabetic Retinopathy Center Group (2006). Diabetic Retinopathy: Seeing Beyond GlucoseInduced Microvascular Disease. *Diabetes*, 55(9): 24012411. <https://doi.org/10.2337/db051635>
- Aprea J., Prenninger S., Dori M., Ghosh T., Monasor L. S., Wessendorf E., Zocher S., Massalini S., Alexopoulou D., Lesche M., Dahl A., Groszer M., Hiller M., Calegari F. (2013). Transcriptome sequencing during mouse brain development identifies long noncoding RNAs functionally involved in neurogenic commitment. *EMBO J.*, 32(24): 31453160. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.245>
- Araetus C. (1856). On causes and symptoms of chronic diseases. Translated by Adam C. F. London Sydenham Society. 138.
- Arnold P. R., Wells A. D., Li x. C. (2020). Diversity and Emerging Roles of Enhancer RNA in Regulation of Gene Expression and Cell Fate. *Front. Cell. Dev. Biol.*, 7: 377. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00377>
- Arribas, C. J. M., Vallina, A. E. (2007). Endocrinología médica y metabolismo. 4a ed. Editorial Universidad de Oviedo. Asturias, España. 245248.
- Arroyo R. A., Martínez L.O., González O. A. (2008). Enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*, 28(3): 1139. <https://bit.ly/3AWwpi3>
- Ashwal-Fluss R., Meyer M., Pamudurti N. R., Ivanov A., Bartok O., Hanan M., Evtantal N., Memczak S., Rajewsky N., Kadener S. (2014). circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell.*, 56(1): 55-66. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.019>
- Aswath G. S., Foris L. A., Ashwath A. K., Patel K. (2022). *Diabetic Gastroparesis*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430794/>
- Atkinson E. (2000). In Defence of Ideas, or Why 'What Works' is Not Enough. *Br. J. Sociol. Ed.*, 21(3): 317-330. <https://doi.org/10.1080/713655359>

- Atkinson M. A., Eisenbeth G. S., Michels A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet*, 383(9911): 6982. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(13\)605917](https://doi.org/10.1016/S01406736(13)605917)
- Atkinson, S. R., Marguerat, S., Bähler, J. (2012). Exploring long noncoding RNAs through sequencing. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 23(2): 200205. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.12.003>
- Bagyánszki, M., Bódi, N. (2012). Diabetes-related alterations in the enteric nervous system and its microenvironment. *World J. Diabetes.*, 3(5): 80–93. <https://doi.org/10.4239/wjd.v3.i5.80>
- Bannister A. J., Kouzarides T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.*, 21: 381-395. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.22>
- Bao X., Wu H., Zhu X., Guo X., Hutchins A. P., Luo Z., Song H., Chen Y., Lai K., Yin M., Xu L., Zhou L., Chen J., Wang D., Qin B., Frampton J., Tse H.-F., Pei D., Wang H., Zhang B., Esteban M. A. (2015). The p53-induced lincRNA-p21 derails somatic cell reprogramming by sustaining H3K9me3 and CpG methylation at pluripotency gene promoters. *Cell Res.*, 25: 80-92. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.165>
- Barazzoni R., GortanCappellari G., Ragni M., and Nisoli E. (2018). Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord.*, 23(2): 149157. <https://doi.org/10.1007/s4051901804816>
- Barlow D. P. (2011). Genomic imprinting: a mammalian epigenetic discovery model. *Annu. Rev. Genet.*, 45: 379-403. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-110410-132459>
- Barlow D. P., Stöger R., Herrmann B. G., Saito K., Schweifer N. (1991). The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the Tme locus. *Nature*, 349: 84-87. <https://doi.org/10.1038/349084a0>
- Barré-Sinoussi F., Montagutelli X. (2015). Animal models are essential to biological research: issues and perspectives. *Future Sci OA.*, 1(4), FSO63. <https://doi.org/10.4155/fso.15.63>
- Barret H. L., Nitert M. D., McIntyre D. H., Callaway L. K. (2014). Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: is it time to target lipids? *Diabetes Care*, 37(5): 1484-1493. <https://doi.org/10.2337/dc13-1934>
- Bartolomei M. S. (2009). Genomic imprinting: employing and avoiding epigenetic processes. *Genes Dev.*, 23: 2124-2133. DOI: [10.1101/gad.1841409](https://doi.org/10.1101/gad.1841409)
- Bartolomei M. S., Zemel S., Tolghman S. M. (1991). Parental imprinting of the mouse H19 gene. *Nature*, 351: 153-155. <https://doi.org/10.1038/351153a0>
- Bartonicek N., Maag J. L. V., Dinger M. E. (2016). Long noncoding RNAs in cancer: mechanisms of action and technological advancements. *Mol. Cancer*, 15: 43. <https://doi.org/10.1186/s1294301605306>
- Beer mann J., Piccoli M.-T., Viereck J., Thum T. (2016). Non-coding RNAs in Development and Disease: Background, Mechanisms, and Therapeutic Approaches. *Physiol. Rev.*, 96(4): 1297-1325. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2015>
- Beisel C., Paro R. (2011). Silencing chromatin: comparing modes and mechanisms. *Nat. Rev. Genet.*, 12: 123-135. <https://doi.org/10.1038/nrg2932>

- Bell J. C., Jukam D., Teran N. A., Risca V. I., Smith O. K., Johnson W. L., Skotheim J. M., Greenleaf W. J., Straight A. F. (2018). Chromatin-associated RNA sequencing (ChAR-seq) maps genome-wide RNA-to-DNA contacts. *Elife*, 7: e27024. <https://doi.org/10.7554/eLife.27024>
- Bellamy L., Casas J.P., Hingorani, A. D., Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 373(9677): 1773–1779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5)
- Benner C., van der Meulen T., Cacéres E., Tigyi K., Donaldson C. J., Huising M. O. (2014). The transcriptional landscape of mouse beta cells compared to human beta cells reveals notable species differences in long noncoding RNA and protein-coding gene expression. *BMC Genomics*, 15: 620. <https://doi.org/10.1186/1471216415620>
- Berchtold L. A., Prause M., Størling J., Mandrup-Poulsen T. (2016). Cytokines and Pancreatic  $\beta$ Cell Apoptosis. *Adv. Clin. Chem.*, 75: 99158. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.02.001>
- Bernard D., Prasanth K., Tripathi V., Colasse S., Nakamura T., Xuan Z., Zhang M. Q., Sedel F., Jourden L., Couplier F., Triller A., Spector D. L., Bessis A. (2015). A long nuclear-retained noncoding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. *EMBO J.*, 29(18): 30823093. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.199>
- Bernstein E., Allis C. D. (2005). RNA meets chromatin. *Genes Dev.*, 19: 1635-1655. <https://doi.org/10.1101/gad.1324305>
- Bernstein E., Duncan E. M., Masui O., Gil J., Heard E., Allis C. D. (2006). Mouse polycomb proteins bind differentially to methylated histone H3 and RNA and are enriched in facultative heterochromatin. *Mol. Cell Biol.*, 26(7): 2560-2569. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.7.2560-2569.2006>
- Bhan A., Soleimani M., Mandal S. S. (2017). Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res.*, 77(15): 39653981. DOI: 10.1158/00085472.CAN162634
- Bi Y., Wang Y., Sun X. (2022). Recent Advances of LncRNA H19 in Diabetes LncRNA H19 in Diabetes. *Horm. Metab. Res.*, 54(4): 212-219. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1769-5032>
- Bird A. J., Gordon M., Eide D. J., Winge D. R. (2006). Repression of ADH1 and ADH3 during zinc deficiency by Zap1-induced intergenic RNA transcripts. *EMBO J.*, 25(24): 5726-5734. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601453>
- Biswas S., Thomas A. A., Chen S., Aref-Eshghi E., Feng B., Gonder J., Sadikovic B., Chakrabarti, S. (2018). MALAT1: An Epigenetic Regulator of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Sci. Rep.*, 8(1): 6526. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24907-w>
- Blank-Giwojna A., Postepska-Igielska A., Grummt I. (2019). lncRNA KHPS1 Activates a Poised Enhancer by Triplex-Dependent Recruitment of Epigenomic Regulators. *Cell Rep.*, 26(11): 2904-2915.E4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.059>
- Boden G., Lebed B., Schatz M., Homko C., Lemieux S. (2001). Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes*, 50(7): 16121617. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.7.1612>



- Bond A. M., Vangompel M. J. W., Sametsky E. A., Clark M. F., Savage J. C., Disterhoft J. F., Kohtz J. D. (2009). Balanced gene regulation by an embryonic brain ncRNA is critical for adult hippocampal GABA circuitry. *Nat. Neurosci.*, 12: 1020-1027. <https://doi.org/10.1038/nn.2371>
- Bonetti A., Agostini F., Suzuki A. M., Hashimoto K., Pascarella G., Gimenez J., Roos L., Nash A., J., Ghilotti M., Cameron C. J. F., Valentine M., Medvedeva Y. A., Noguchi S., Agirre E., Kashi K., Samudiyata, Luginbühl J., Cazzoli R., Agrawal S., Luscombe N. M., Blanchette M., Kasukawa T., de Hoon M., RNAer E., ... CRNAici P. (2020). RADICL-seq identifies general and cell type-specific principles of genome-wide RNA-chromatin interactions. *Nat. Commun.*, 11: 1018. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14337-6>
- Boon R. A., Jaé N., Holdt L., Dimmeler S. (2016). Long Noncoding RNAs: From Clinical Genetics to Therapeutic Targets? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 67(10): 1214-1226. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.051>
- Bosson A. D., Zamudio J. R., Sharp, P. A. (2014). Endogenous miRNA and target concentrations determine susceptibility to potential ceRNA competition. *Mol. Cell*, 56(3): 347-359. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.09.018>
- Boulton A. J. M., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. (2005). The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 366(9498): P1719-1724. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(05\)676982](https://doi.org/10.1016/S01406736(05)676982)
- Boyle E. C., Sedding D. G., Haverich A. (2017). Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 9698: 510. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.08.003>
- Braunwald E. (2019). Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 62(4): 292-302. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.003>
- Britten R. J., Davidson E. H. (1969). Gene regulation for higher cells: a theory. *Science*, 165(3891): 349-357. <https://doi.org/10.1126/science.165.3891.349>
- Brookes E., Pombo A. (2009). Modifications of RNA polymerase II are pivotal in regulating gene expression states. *EMBO Rep.*, 10(11): 1213-1219. <https://doi.org/10.1038/embor.2009.221>
- Brosius J. (2005). Waste not, want not--transcript excess in multicellular eukaryotes. *Trends. Genet.*, 21(5): 287-288. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2005.02.014>
- Brown C. J., Ballabio A., Rupert J. L., Lafreniere R. G., Grompe M., Tonlorenzi R., Willard H. F. (1991). A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature*, 349: 38-44. <https://doi.org/10.1038/349038a0>
- Brown T. A. (2008). Genomas. 3ra edición. Editorial Reverte. 15 p.
- Bruno G., Runzo C., Cavallo-Perin P., Merletti F., Rivetti M., Pinach S., Novelli G., Trovati M., Cerutti F., Pagano G. (2005). Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30 -49 Years. *Diabetes Care*, 28(11): 2613-2619. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2613>
- Buchanan T. A., Xiang A., Kjos S. L., Watanabe R. (2007). What Is Gestational Diabetes? *Diabetes Care*, 30(S2): S105-S111. <https://doi.org/10.2337/dc07s201>

- Bumgarner S., Dowell R. D., Grisafi P., Gifford D. K., Fink G. R. (2009). Toggle involving cis-interfering noncoding RNAs controls variegated gene expression in yeast. *PNAS*, 106(43): 18321-18326. <https://doi.org/10.1073/pnas.090964110>
- Cabili M. N., Trapnell C., Goff L., Koziol M., TazonVega B., Regev A., Rinn J. L. (2011). Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev.*, 25(18): 1915-1927. <https://doi.org/10.1101/gad.17446611>
- Cabrero L. (2010). Diabetes y Embarazo. En: Cabero L., Saldívar D. y Cabrillo E. (Eds.), *Obstetricia y Medicina Materno-Fetal* (pp. 847-852). CDMX, México: Editorial Medica Panamericana.
- Calcutt N. A. (2002). Potential mechanisms of neuropathic pain in diabetes. *Int. Rev. Neurobiol.*, 50: 205-228. [https://doi.org/10.1016/S00747742\(02\)500787](https://doi.org/10.1016/S00747742(02)500787)
- Canoy D., Tran J., Zottoli M., Ramakrishnan R., Hassaine A., Rao S., Li Y., SalimiKhorshidi G., Norton R., Rahimi K. (2021). Association between cardiometabolic disease multimorbidity and all-cause mortality in 2 million women and men registered in UK general practices. *BMC Med.*, 19: 258. <https://doi.org/10.1186/s1291602102126x>
- Cao Q., Guo Z., Yan Y., Wu J., Song C. (2019). Exosomal long noncoding RNAs in aging and age-related diseases. *IUBMB Life*, 71(12): 1846-1856. <https://doi.org/10.1002/iub.2141>
- Carbone S., Del Buono M. G., Ozemek C., Lavie C. J. (2019). Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 62(4): 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.08.004>
- Carlevaro-Fita J., Rahim A., Guigó R., Vardy L. A., Johnson R. (2016). Cytoplasmic long noncoding RNAs are frequently bound to and degraded at ribosomes in human cells. *RNA*, 22(6), 867-882. <https://doi.org/10.1261/rna.053561.115>
- Carranza K., Veron D., Cercado A., Bautista N., Pozo W., Tufro A., Veron D. (2015). Aspectos celulares y moleculares de la nefropatía diabética, rol del VEGF-A. *Nefrología*, 35(2): 125-226. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.013>
- Carrieri, C., L. Cimatti, M. Biagioli, A., Beugnet, S., Zucchelli, S., Fedele, E., Pesce, I., Ferrer, L., Collavin, C., Santoro, A. R. R., Forrest, P., CRNAinci, S., Biffo, E., Stupka, S., Gustincich, (2012). Long noncoding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat, *Nature*, 49: 454-457. <https://doi.org/10.1038/nature11508>
- Carrozza M. J., Li B., Florens L., Suganuma T., Swanson S. K., Lee K. K., Shia W.-J., Anderson S., Yates J., Washburn M. P., Workman J. L. (2005). Histone H3 methylation by Set2 directs deacetylation of coding regions by Rpd3S to suppress spurious intragenic transcription. *Cell*, 123(4): 581-592. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.10.023>
- Cataldi S., Tramontano M., Costa V., Aprile M., Ciccociola, A. (2022). Diabetic Retinopathy: Are lncRNAs New Molecular Players and Targets? *Antioxidants*, 11(10): 2021. <https://doi.org/10.3390/antiox11102021>
- Centers for Disease Control and Prevention (2020). National Diabetes Statistics Report. 56 pp. <https://bit.ly/3CSONZg>

- Centro Cochrane Iberoamericano, traductores (2011). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. Disponible en: <https://bit.ly/2XFYWcz>
- Cesana M., Cacchiarelli D., Legnini I., Santini T., Sthandier O., Chinappi M., Tramontano A., Bozzoni I. (2011). A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell*, 147(2): 358369. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.028>
- Chan J. M., Rimm E. B., Colditz G. A., Stampfer M. J., Willett W. C. (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 17(9): 961969. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.9.961>
- Chang C.P. Han P. (2016). Epigenetic and lncRNA regulation of cardiac pathophysiology. *Biochim Biophys Acta*. 1863(7): 17671771. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.005>
- Cheema S., Maisonneuve P., Zirie M., Jayyousi A., Alrouh H., Abraham A., AlSamraye S., Mahfoud Z., AlJanahi I. M., Ibrahim B., Lowenfels A. B., Mamtani R. (2018). Risk Factors for Microvascular Complications of Diabetes in a HighRisk Middle East Population. *J. Diabetes Res.*, 2018: 8964027. <https://doi.org/10.1155/2018/8964027>
- Chekanova, J.A. (2015). Long noncoding RNAs and their functions in plants. *Curr. Op. Plant. Biol.*, 27: 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2015.08.003>
- Chen Q., Xi X., Ma J., Wang X., Xia Y., Wang X., Deng Y., Li Y. (2022). The mechanism by which crocetin regulates the lncRNA NEAT1/miR-125b-5p/SOX7 molecular axis to inhibit high glucose-induced diabetic retinopathy. *Exp. Eye. Res.*, 222: 109157. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109157>
- Chen X., He L., Zhao Y., Li Y., Zhang S., Sun K., So K., Chen F., Zhou L., Lu L., Wang L., Zhu X., Bao X., Esteban M. A., Nakagawa S., Prasanth K. V., Wu Z., Sun H., Wang H. (2017). Malat1 regulates myogenic differentiation and muscle regeneration through modulating MyoD transcriptional activity. *Cell Discov.*, 3: 17002. <https://doi.org/10.1038/celldisc.2017.2>
- Chen X., Song D. (2021). lncRNA MEG3 Participates in CaeruleinInduced Inflammatory Injury in Human Pancreatic Cells via Regulating miR1955p/FGFR2 Axis and Inactivating NFkB Pathway. *Inflammation*, 44: 160173. <https://doi.org/10.1007/s10753020013186>
- Chen X., Sun Y., Cai R., Wang G., Shu X., Pang W. (2018). Long noncoding RNA: multiple players in gene expression. *BMB Rep.*, 51(6): 280289. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2018.51.6.025>
- Cheng F., Torzewski M., Degreif A., Rossmann H., Canisius A., Lackner K. J. (2013). Impact of glutathione peroxidase1 deficiency on macrophage foam cell formation and proliferation: implications for atherogenesis. *PLoS One*, 8(8): e72063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072063>
- Cheng J., Kapranov P., Drenkow J., Dike S., Brubaker S., Patel S., Long J., Stern D., Tammana H., Helt G., Sementchenko V., Piccolboni A., Bekiranov S., Bailey D. K., Ganesh M., Ghosh S., Bell I., Gerhard D. S., Gingeras T. R. (2005). Transcriptional maps of 10 human chromosomes at 5-nucleotide resolution. *Science*, 308(5725): 1149-1154. <https://doi.org/10.1126/science.1108625>
- Cheng X.-w., Chen Z.-f., Wan Y.-f., Zhou Q., Wang H., Zhu H.-q. (2019). Long Non-coding RNA H19 Suppression Protects the Endothelium Against Hyperglycemic-Induced Inflammation via Inhibiting Expression of miR-29b

- Target Gene Vascular Endothelial Growth Factor  $\alpha$  Through Activation of the Protein Kinase B/Endothelial Nitric Oxide Synthase Pathway. *Front. Cell Dev. Biol.*, 7: 263. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00263>
- Cheung N., Mitchell P., Wong T. Y. (2010). Diabetic retinopathy. *Lancet*, 376(9735): P124P136. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(09\)621243](https://doi.org/10.1016/S01406736(09)621243)
- Cho N. H., Shaw J. E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha F. J. D., Ohlrogge A. W., Malanda B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 138: P271281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 375(9731): P20732081. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(10\)606745](https://doi.org/10.1016/S01406736(10)606745)
- Chu C., Qu K., Zhong F. L., Artandi S. E., Chang H. Y. (2011). Genomic maps of long noncoding RNA occupancy reveal principles of RNA-chromatin interactions. *Mol. Cell*, 44(4): 667-678. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.027>
- Cipolla G. A., de Oliveira J. C., Salviano-Silva A., Lobo-Alves S., Lemos D. S., Oliveira L. C., Jucoski T. S., Mathias C., Pedroso G. A., Zambalde E. P., Gradia D. F. (2018). Long Non-Coding RNAs in Multifactorial Diseases: Another Layer of Complexity. *Noncoding RNA*, 4(2): 13. <https://doi.org/10.3390/ncrna4020013>
- Clotet S., Riera M., Pascual J., Soler M. J. (2016). RAS and sex differences in diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 310(10): F945F957. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00292.2015>
- Cole J. B., Florez J. C. (2020). Genetics of DM and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*, 16(7): 377390. <https://doi.org/10.1038/s4158102002785>
- Coleman W.B., Tsongalis G.J. (2017) Cancer Epidemiology: Incidence and Etiology of Human Neoplasms. In: Coleman W., Tsongalis G. (eds) The Molecular Basis of Human Cancer. *Humana Press*, [https://doi.org/10.1007/9781597454582\\_1](https://doi.org/10.1007/9781597454582_1)
- Comisión Nacional de los Salarios Mínimos (2021). Salarios mínimos 2021. <https://bit.ly/3fsjGeg>
- Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (2018). Pobreza en México [Imagen]. <https://bit.ly/3mkyvkH>
- Cooper D. R., Carter G., Li P., Patel R., Watson J. E., Patel N. A. (2014). Long NonCoding RNA NEAT1 Associates with SRp40 to Temporally Regulate PPAR $\gamma$ 2 Splicing during Adipogenesis in 3T3L1 Cells. *Genes*, 5(4): 10501063. <https://doi.org/10.3390/genes5041050>
- Cordero C. P., Dans A. L. (2021). Key concepts in clinical epidemiology: detecting and dealing with heterogeneity in meta-analyses. *J. Clin. Epidemiol.*, 130: 149151. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.045>
- Couser W. G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. (2011). The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.*, 80(12): P12581270. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.368>

- Coustan D. R. (2013). Gestational diabetes mellitus. *Clin. Chem.*, 59(5): 1310-1321. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.203331>
- Cui X.-Y., Zhan J.-K., Liu Y.-S. (2021). Roles and functions of antisense lncRNA in vascular aging. *Ageing Res. Rev.*, 72: 101480. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101480>
- da Rocha R. B., Sales S. C., Saura C. V. (2020). SelfCare in Adults with Type 2 DM: A Systematic Review. *Curr. Diabetes Rev.*, 16(6): 598607. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190702161849>
- Dabelea D. (2007). The Predisposition to Obesity and Diabetes in Offspring of Diabetic Mothers. *Diabetes Care*, 30(S2): S169S174. <https://doi.org/10.2337/dc07s211>
- Dahariya S., Paddibhatla I., Kumar S., Raghuwanshi S., Palapati A., Kumar-Gutti R. (2019). Long non-coding RNA: Classification, biogenesis, and functions in blood cells. *Mol. Immunol.*, 112: 82-92. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.04.011>
- Dariya B., Chalikonda G., Srivani G., Alam A., Nagaraju G. P. (2019). Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Crit. Rev. Immunol.*, 39(4): 239265. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2019033126>
- De Santa F., Barozzi I., Mietton F., Ghisletti S., Polleti S., Tusi B. K., Muller H., Ragoussis J., Wei C.-L., Natoli G. (2010). A large fraction of extragenic RNA pol II transcription sites overlap enhancers. *PLoS Biol.*, 8(5): e1000384. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000384>
- Deaton A. M., Bird A. (2011). CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev.*, 25: 1010-1022. <https://doi.org/10.1101/gad.2037511>
- DeFronzo R. A., Tripathy D. (2009). Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 32(2): S157S163. <https://doi.org/10.2337/dc09S302>
- Delebecque C. J., Lindner A. B., Silver P. A., Aldaye F. A. (2011). Organization of intracellular reactions with rationally designed RNA assemblies. *Science*, 333(6041). 470-474. <https://doi.org/10.1126/science.1206938>
- Dempsey J. L., Cui, J. Y. (2017). Long Non-Coding RNAs: A Novel Paradigm for Toxicology. *Toxicol. Sci.*, 155(1): 3–21. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw203>
- Denzler R., Agarwal V., Stefano J., Bartel D. P., Stoffel M. (2014). Assessing the ceRNA hypothesis with quantitative measurements of miRNA and target abundance. *Mol. Cell*, 54(5): 766-776. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.045>
- Deputy N. P., Kim S. Y., Conrey E. J., McKeever B. K. (2018). Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth United States, 2012-2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 67(47): 12011207. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6743a2>
- Derrien T., Johnson R., Bussotti G., Tanzer A., Djebali S., Tilger H., Guernec G., Martin D., Merkel A., Knowles D. G., Lagarde J., Veeravali L., Ruan X., Ruan Y., Lassmann T., CRNAinci P., Brown J. B., Lipovich L., Gonzalez J. M., Thomas M., Davis C. A., Shiekhhattar R., Gingeras T. R., Hubbard T. J., Notredame C., Harrow J., Guigó

- R. (2012). The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res.*, 22(9): 1775-1789. <https://doi.org/10.1101/gr.132159.111>
- Devaux Y., Zangrando J., Schroen B., Creemers E. E., Pedrazzini T., Chang C.-P., Dorn 2<sup>nd</sup> G. W., Thum T., Heymans S., Cardioline network (2015). Long noncoding RNAs in cardiac development and ageing. *Nat. Rev. Cardiol.*, 12(7): 415-425. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.55>
- Deveson I. W., Hardwick S. A., Mercer T. R., Mattick J. S. (2017). The Dimensions, Dynamics, and Relevance of the Mammalian Noncoding Transcriptome. *Cell*, 33(7): 464-478. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.04.004>
- Di Biase N., Balducci S., Lencioni C., Bertolotto A., Tumminia A., Dodesini A. R., Pintaudi B., Marcone T., Vitacolonna E., Napoli A. (2018). Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and preexisting diabetes during pregnancy and in postpartum. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 29(2): 115126. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.10.013>
- Di Rosa M., Distefano G., Gagliano C., Rusciano D., MalaguRNAera L. (2016). Autophagy in Diabetic Retinopathy. *Curr. Neuropharmacol.*, 14(8): 810825 <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X14666160321122900>
- Diabetes Prevention Program Research Group (2002). Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N. Engl. J. Med.*, 346(6): 393403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
- Diederichs S. (2014). The four dimensions of noncoding RNA conservation. *Trends. Genet.*, 30(4): 121-123. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2014.01.004>
- Dijkstra S., Leyten G. H. J. M., Jannink S. A., de Jong H., Mulders P. F. A., van Oort I. M., Schalken J. A. (2014). KLK3, PCA3, and TMPRSS2ERG expression in the peripheral blood mononuclear cell fraction from castrationresistant prostate cancer patients and response to docetaxel treatment. *Prostate*. 74(12): 12221230. <https://doi.org/10.1002/pros.22839>
- Dilmaghnaei N. A., Shoorei H., Sharifi G., Mhaqiq M., Majidpoor J., Dinger M. E., Taheri M., Ghafouri-Fard S. (2021). Non-coding RNAs modulate function of extracellular matrix proteins. *Biomed. Pharmacother.*, 136: 111240. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111240>
- Dimitrova, N., Zamudio, J. R., Jong, R. M., Soukup, D., Resnick, R., Sarma, K., Ward, A. J., Raj, A., Lee, J. T., Sharp, P. A., & Jacks, T. (2014). LincRNA-p21 activates p21 in cis to promote Polycomb target gene expression and to enforce the G1/S checkpoint. *Molecular cell*, 54(5), 777–790. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.04.025>
- DiStefano J. K. (2018). The emerging role of long noncoding RNAs in human disease. In: DiStefano J. (eds) Disease gene identification. Methods in Molecular Biology, vol 1706. Humana Press, 93-96. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7471-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7471-9_6)
- Divers J., MayerDavis E. J., Lawrence J. M., Isom S., Dabelea D., Dolan L., Imperatore G., Marcovina S., Pettitt D. J., Pihoker C., Hamman R. F., Saydah S., Wagenknecht L. E. (2020). Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths Selected Counties and Indian Reservations, United States, 20022015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 69(6): 161165. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6906a3>.
- Dobson M. (1776). Experiments and observations on the urine in a diabetes. *Med. Obs. Inq.*, 5: 298316

- Drury P. L., Ting R., Zannino D., Ehnholm C., Flack J., Whiting M., Fassett R., Ansquer J. C., Dixon P., Davis T. M. E., Pardy C., Colman P., Keech A. (2011). Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 DM: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia*. 54: 3243. <https://doi.org/10.1007/s0012501018541>
- Dueva R., Akopyan K., Pederiva D., Trevisan D., Dhanjal S., Lindqvist A., FRNAebo M. (2019). Neutralization of the Positive Charges on Histone Tails by RNA Promotes an Open Chromatin Structure. *Cell. Chem. Biol.*, 26(10): 1436-1449.E5. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.08.002>
- Dykes, I. M., Emanuelli, C. (2017). Transcriptional and Post-transcriptional Gene Regulation by Long Non-coding RNA. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 15(3): 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.12.005>
- Eaton S. B. and Eaton S. B. (2017). Physical Inactivity, Obesity, and Type 2 Diabetes: An Evolutionary Perspective. *Res. Q. Exerc. Sport.*, 88(1): 18. <https://doi.org/10.1080/02701367.2016.1268519>
- Eaton S. B., Strassman B. I., Nesse R. M., Neel J. V., Ewald P. W., Williams G. C., Weder A. B., Eaton 3rd S. B., Lindeberg S., Konner M. J., Myserud I., Cordain L. (2002). Evolutionary health promotion. *Prev. Med.*, 34(2): 109118. <https://doi.org/10.1006/pmed.2001.0876>
- Ebbel B., Banov L. (1937). The papyrus Ebers. Copenhagen: Levinn and Munksgaard. 115.
- Ebrahimi R., Toolabi K., Ali P. N. J., Azadi S. M., Bahirae A., Zamani-Garmsiri F., Emamgholipour S. (2020). Adipose tissue gene expression of long non-coding RNAs; MALAT1, TUG1 in obesity: is it associated with metabolic profile and lipid homeostasis-related genes expression? *Diabetol. Metab. Syndr.*, 12: 36. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00544-0>
- Eddy S. R. (2001). Noncoding RNA genes and the modern RNA world. *Nat. Rev. Genet.*, 2: 919929. <https://doi.org/10.1038/35103511>
- Edwards J. L., Vincent A. M., Cheng H. T., Feldman E. L. (2008). Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol. Ther.*, 120(1): 134. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005>
- Ehrensberger A. H., Svejstrup J. Q. (2012). Reprogramming chromatin. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 47(5): 464-482. <https://doi.org/10.3109/10409238.2012.697125>
- Eisenbarth G. S. (1986). Type I DM. A chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.*, 314(21): 13601368. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198605223142106>
- Elcheva I. A., Spiegelman V. S. (2020). The Role of cis- and trans-Acting RNA Regulatory Elements in Leukemia. *Cancers*, 12(12), 3854. <https://doi.org/10.3390/cancers12123854>
- Elliot D., Ladomery M. (2016). Molecular Biology of the RNA. 2da edición. Editorial Oxford. 15 pp.
- Elliott J. (2001). Making Evidence-based Practice Educational. *BERJ*, 27(5): 555-574. <https://doi.org/10.1080/01411920120095735>
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2020). Resultados Nacionales. *Instituto Nacional de Salud Pública*. 45-46. <https://bit.ly/2Ob1hHK>

- Engreitz J. M., Haines J. E., Perez E. M., Munson G., Chen J., Kane M., McDonel P. E., Guttman M., Lander E. S. (2016). Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing. *Nature*, 539: 452-455. <https://doi.org/10.1038/nature20149>
- Erren T. C., Cullen P., Erren M. (2009). How to surf today's information tsunami: on the craft of effective reading. *Med. Hypotheses*, 73(3): 278-279. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.05.002>
- Esawy M. M., Al-Sowayan N. S., Mobasher M. A., Abd-elhameed A., Abd-elbaser E. S., Baioumy S. A., Shabana M. A. (2022). *Biomedicines*, 10(11): 2978. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112978>
- Espinoza C. A., Allen T. A., Hieb A. R., Kugel J. F., Goodrich J. A. (2004). B2 RNA binds directly to RNA polymerase II to repress transcript synthesis. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 11: 822-829. <https://doi.org/10.1038/nsmb812>
- Espinoza C. A., Goodrich, J. A., Kugel J. F. (2007). Characterization of the structure, function, and mechanism of B2 RNA, an ncRNA repressor of RNA polymerase II transcription. *RNA*, 13(4), 583–596. <https://doi.org/10.1261/rna.310307>
- Faghihi M. A., Modarresi F., Khalil A. M., Wood D. E., Sahagan B. G., Morgan T. E., Finch C. E., St Laurent 3rd G., Kenny P. J., Wahlestedt C. (2008). Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feedforward regulation of betasecretase. *Nat. Med.*, 14: 723730. <https://doi.org/10.1038/nm1784>
- Falk E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47(8): C7C12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>
- Fan J., Xing Y., Wen X., Jia P., Ni H., He J., Ding X., Pan H., Qian G., Ge S., Hoffman A. R., Zhang H., Fan X. (2015). Long noncoding RNA ROR decoys genespecific histone methylation to promote tumorigenesis. *Genome Biol.*, 16: 139. <https://doi.org/10.1186/s1305901507052>
- Fanucchi S., Mhlanga M. M. (2017). Enhancer-Derived lncRNAs Regulate Genome Architecture: Fact or Fiction? *Trends. Genet.*, 33(6): 375-377. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.03.004>
- Federici M., Lauro R. (2005). Review article: diabetes and atherosclerosisrunning on a common road. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 22(2): 1115. <https://doi.org/10.1111/j.13652036.2005.02617.x>
- Feldman E.L., Callaghan B.C., PopBusui R., Zochodne D. W., Wright D. E., Bennett D. L., Bril V., Russel J. W., Viswanathan V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 5: 41. <https://doi.org/10.1038/s4157201900921>
- Fierro J. A. (2009). Nefropatía diabética: fisiopatología, diagnóstico, evolución clínica y epidemiología. *RMCLC*, 20(5): 639-650. <https://bit.ly/3EtREuH>
- Filla L. A., Edwards J. L. (2016). Metabolomics in diabetic complications. *Mol. Biosyst.*, 12(4): 10901105. <https://doi.org/10.1039/C6MB00014B>
- Fischer, J. (1973) Is casework effective? A review. *Social Work*, 18(1): 5–20. <https://www.jstor.org/stable/23712511>
- Fletcher B., Gulanick M., Lamendola C. (2002). Risk factors for type 2 DM. *J. Cardiovasc. Nurs.*, 16(2): 1723. <https://doi.org/10.1097/0000508220020100000003>



- Forbes J. M., Cooper M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiol. Rev.*, 93(1): 137188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
- Forsblom C., Harjutsalo V., Thorn L. M., Wadén J., Tolonen N., Saraheimo M., Gordin D., Moran J. L., Thomas M. C., Groop P. H., on behalf of the FinnDiane Study Group (2011). Competing Risk Analysis of ESRD and Death among Patients with Type 1 Diabetes and Macroalbuminuria. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 22(3): 537544. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010020194>
- Foulis A. K., McGill M., Farquharson M. A. (1991). Insulinitis in type 1 (insulindependent) DM in man macrophages, lymphocytes, and interferon-gamma containing cells. *J. Pathol.*, 165(2): 97103. <https://doi.org/10.1002/path.1711650203>
- Fox A. H., Lamond A. I. (2010). Paraspeckles. *Cold Spring. Harb. Perspect. Biol.*, 14(2): a000687. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000687>
- Frank L. L. (1957). DM in the texts of old Hindu medicine (Charaka, Susruta, Vagbhata). *Am. J. Gastroenterol.*, 27(1): 7695.
- Frank R. N. (2004). Diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.*, 350: 4858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021678>
- Fritzen A. M., Lundsgaard A.M., Kiens B. (2020). Tuning fatty acid oxidation in skeletal muscle with dietary fat and exercise. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 16: 683696. <https://doi.org/10.1038/s4157402004051>
- Furman B. L. (2015). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr. Protoc. Pharmacol.*, 70: 5. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>
- Gale E. A. M. (2006). Declassifying diabetes. *Diabetologia*, 49(9): 19891995. <https://doi.org/10.1007/s0012500603487>
- Gao B.B., Clermont A., Rook S., Fonda S. J., Srinivasan V. J., Wojtkowski M., Fujimoto J. G., Avery R. L., Arrigg P. G., Bursell S.E., Aiello L. P., Feener E. P. (2007). Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat. Med.*, 13: 181188. <https://doi.org/10.1038/nm1534>
- García, L. I. J. (2019). Identificación de lncRNAs durante el fenómeno de proximidad vecina en *A. thaliana*. Tesis de Maestría en Ciencias, *Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional*. 1113 <https://bit.ly/2Qc9QTO>
- Garla V., Kanduri S., Yanes-Cardozo L., Lién L. F. (2019). Management of diabetes mellitus in chronic kidney disease. *Minerva Endocrinol.*, 44(3): 273-287. DOI: 10.23736/S0391-1977.19.03015-3
- Ghalioungui P. (1987). The Ebers papyrus: a new English translation, commentaries, and glossaries. *Academy of Scientific Research and Technology*.
- Gibbons C. H., Goebel-Fabbri A. (2017). Microvascular Complications Associated With Rapid Improvements in Glycemic Control in Diabetes. *Curr. Diab. Rep.*, 17: 48. <https://doi.org/10.1007/s1189201708805>
- Gil N., Ulitsky I. (2018). Production of Spliced Long Noncoding RNAs Specifies Regions with Increased Enhancer Activity. *Cell Syst.*, 7(5): 537-547.E3. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.10.009>

- Gil N., Ulitsky I. (2020). Regulation of gene expression by cis acting long non-coding RNAs. *Nat. Rev. Genet.*, 21: 102-117. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0184-5>
- Gilbert R. E. (2013). Endothelial loss and repair in the vascular complications of diabetes: pathogenetic mechanisms and therapeutic implications. *Circ. J.*, 77(4): 849856. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ130236>
- Gillespie K. M. (2006). Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*, 175(2): 165170. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060244>
- Giroud M., Scheideler M. (2017). Long Non-Coding RNAs in Metabolic Organs and Energy Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(12): 2578. <https://doi.org/10.3390/ijms18122578>
- Goldman D. (2014). Müller glial cell reprogramming and retina regeneration. *Nat. Rev. Neurosci.*, 15: 431442. <https://doi.org/10.1038/nrn3723>
- Gong, C., Maquat, L. E. (2011). lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. *Nature*, 470(7333), 284–288. <https://doi.org/10.1038/nature09701>
- Goyal N., Kesharwani D., Datta M. (2018). Lncing noncoding RNAs with metabolism and diabetes: roles of lncRNAs. *Cell Mol. Life. Sci.*, 75: 18271837. <https://doi.org/10.1007/s0001801827609>
- Grant M. J., Booth A. (2009). A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info. Libr. J.*, 26(2): 91-108. <https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
- Gregg E. W., Li Y., Wang J., Burrows R. N., Ali M. K., Rolka D., Williams D. E. (2014). Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N. Engl. J. Med.*, 370: 1514-1523. DOI: 10.1056/NEJMoa1310799
- Groff A. F., Sanchez-Gomez D. B., Soruco M. M. L., Gerhardinger C., Barutcu A. R., Li E., Elcavage L., Plana O., Sanchez L. V., Lee J. C., Sauvageau M., Rinn, J. L. (2016). In Vivo Characterization of linc-p21 Reveals Functional cis-Regulatory DNA Elements. *Cell reports*, 16(8), 2178–2186. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.050>
- Grossi E., Raimondi I., Goñi E., González J., Marchese F. P., Chapaprieta V., Martín-Subero J. I., Guo S., Huarte M. (2020). A lncRNA-SWI/SNF complex crosstalk controls transcriptional activation at specific promoter regions. *Nat. Commun.*, 11: 936. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14623-3>
- Grote P., Wittler L., Hendrix D., Koch F., Währisch S., Beisaw A., Macura K., Bläss G., Kellis M., Werber M., Herrmann B. G. (2013). The tissue-specific lncRNA Fendrr is an essential regulator of heart and body wall development in the mouse. *Dev. Cell.*, 24(2): 206-214. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2012.12.012>
- Gudenas B. L., Wang L. (2018). Prediction of lncRNA Subcellular Localization with Deep LeRNAing from Sequence Features. *Sci. Rep.*, 8: 16385. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34708-w>
- Gummalla M., Maeda R. L., Castro A. J. J., Gyurkovics H., Singari S., Edwards K. A., Karch F., Bender W. (2012). abd-A Regulation by the iab-8 Noncoding RNA. *PLoS Genet.*, 8(5): e1002720. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002720>

- Guo C.-J., Ma X.-K., Xing Y.-H., Zheng C.-C., Xu Y.-F., Shan L., Zhang J., Wang S., Wang Y., Carmichael G. G., Yang L., Chen L.-L. (2020). Distinct Processing of lncRNAs Contributes to Non-conserved Functions in Stem Cells. *Cell*, 181(3): 621-636.E22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.006>
- Guo J., Liu Z., Gong R. (2019). Long noncoding RNA: an emerging player in diabetes and diabetic kidney disease. *Clin. Sci.*, 133(12): 1321-1339. <https://doi.org/10.1042/CS20190372>
- Gupta R. A., Shah N., Wang K. C., Kim J., Horlings H. M., Wong D. J., Tsai M.-C., Hung T., Argani P., Rinn J. L., Wang Y., Brzoska P., Kong B., Li R., West R. B., van de Vijver M. J., Sukumar S., Chang H. Y. (2010). Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 464: 1071-1076. <https://doi.org/10.1038/nature08975>
- Gutschner T., Hämmerle M., Eissman M., Hsu J., Kim Y., Hung G., Revenko A., Arun G., Stentrup M., Gross M., Zörnig M., MacLeod A. R., Spector D. L., Diederichs S. (2013). The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer Res.*, 73(3): 1180-1189. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2850
- Guttman M., Amit I., Garber M., French C., Lin M. F., Feldser D., Huarte M., Zuk O., Carey B. W., Cassady J. P., Carey B. W., Cassady J. P., Cabili M. N., Jaenisch R., Mikkelsen T. S., Jacks T., Hacohen N., Bernstein B. E., Kellis M., Regev A., Rinn J. L., Lander E. S (2009). Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large noncoding RNAs in mammals. *Nature*, 458(7235): 223227. <https://doi.org/10.1038/nature07672>
- Guttman M., Donaghey J., Carey B. W., Garber M., Grenier J. K., Munson G., Young G., Lucas A. B., Ach R., Bruhn L., Yang X., Amit I., Meissner A., Regev A., Rinn J. L., Root D. E., Lander E. S. (2011). lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation. *Nature*, 477(7364): 295–300. <https://doi.org/10.1038/nature10398>
- Guttman M., Rinn J. L. (2012). Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature*, 482: 339-346. <https://doi.org/10.1038/nature10887>
- Haas A.V., McDonnell M. E. (2018). Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 47(1): 51-63. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010>
- Haffner S. M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 339: 229234. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>
- Hah N., Danko C. G., Core L., Waterfall J. J., Siepel A., Lis J. T., Kraus W. L. (2011). A rapid, extensive, and transient transcriptional response to estrogen signaling in breast cancer cells. *Cell*, 145(4): 622-634. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.03.042>
- Hall M. E., Harmancey R., Stec D. E. (2015). Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. *World J. Cardiol.*, <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i9.511>
- Hammersley M. (2001). On 'Systematic' Reviews of Research Literatures: A 'narrative' response to Evans & Benefield. *BERJ*, 27(5): 543-554. <https://doi.org/10.1080/01411920120095726>

- Han X., Yang F., Cao H., Liang Z. (2015). Malat1 regulates serum response factor through miR-133 as a competing endogenous RNA in myogenesis. *FASEB J.*, 29(7): 3054-3064. <https://doi.org/10.1096/fj.14-259952>
- Han X., Zhang J., Liu Y., Fan X., Ai S., Luo Y., Li X., Jin H., Luo S., Zheng H., Yue Y., Chang Z., Yang Z., Tang F., He A., Shen X. (2019). The lncRNA Hand2os1/ Uph locus orchestrates heart development through regulation of precise expression of Hand2. *Development*, 146(13): dev176198. <https://doi.org/10.1242/dev.176198>
- Hanahan D., Weinberg R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell.*, 100(1): 5770. [https://doi.org/10.1016/S00928674\(00\)816839](https://doi.org/10.1016/S00928674(00)816839)
- Hanahan D., Weinberg R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 144(5): 646674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Harding J. L., Pavkov M. E., Magliano D. J., Shaw J. E., Gregg E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 62: 316. <https://doi.org/10.1007/s0012501847112>
- Hargreaves M., Priet L. L. (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat. Metab.*, 2: 817828. <https://doi.org/10.1038/s4225502002514>
- Harris M. I., Flegal K. M., Cowie C. C., Eberhardt M. S., Goldstein D. E., Little R. R., Wiedmeyer H. M., and Byrd-Holt D. D. (1998). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*, 21(4): 518524. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.518>
- Harrow, J., Frankish, A., Gonzalez, J.M., Tapanari, E., Diekhans, M., Kokocinski, F., Aken, B.L., Barrell, D., Zadissa, A., Searle, S., BRNAes I., Bignell A., Boychenko V., Hunt T., Kay M., Mukherjee G., Rajan J., Despacio-Reyes G., Saunders G., Steward C., ... Hubbard T. J. (2012). GENCODE: the reference human genome annotation for the ENCODE project. *Genome Res.*, 22 (9): 1760–1774. <https://doi.org/10.1101/gr.135350.111>
- Hart C. (1998). Doing a literature review: releasing the social science research imagination. 2<sup>d</sup> edition. Editorial Sage. 1-2 pp.
- Hartford C. C., Lal A. (2020). When Long Noncoding Becomes Protein Coding. *Mol. Cell Biol.*, 40(6): e00528-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00528-19>
- Haynes R. B., Devereaux P. J., Guyatt G. H. (2002). Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 7: 36-38. <http://dx.doi.org/10.1136/ebm.7.2.36>
- He Y., Meng X.M., Huang C., Wu B.M., Zhang L., Lv X.W., Li J. (2014). Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.*, 344(1): 2027. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.10.021>
- He C., Hu, H., Wilson, K. D., Wu, H., Feng, J., Xia, S., Churko, J., Qu, K., Chang, H. Y., Wu, J. C. (2016) Systematic characterization of long noncoding RNAs reveals the contrasting coordination of cis and trans-molecular regulation in human fetal and adult hearts. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 9(2):110–118. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001264>
- Helmrich S. P., Ragland D. R., Leung R. W., Paffenbarger Jr R. S. (1991). Physical activity and reduced occurrence of noninsulin-dependent DM. *N. Engl. J. Med.*, 325(3): 147152. <https://doi.org/10.1056/NEJM199107183250302>

- Heo J. B., Sung S. (2011). Vernalization-mediated epigenetic silencing by a long intronic noncoding RNA. *Science*, 331(6013): 76-79. <https://doi.org/10.1126/science.1197349>
- Hernandez O. M., Housmans P. R., Potter J. D. (2001). Invited Review: Pathophysiology of cardiac muscle contraction and relaxation as a result of alterations in thin filament regulation. *J. Appl. Physiol.*, 90(3): 1125-1136. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.3.1125>
- Hernández-Ávila, M., Gutiérrez J. P., ReynosoNoverón, N. (2013) DM en México. El estado de la epidemia. *Salud pública Méx.* 55 (supl. 2); 129-136. <https://bit.ly/3YgUrhT>
- Heydemann A. (2016). An Overview of Murine High Fat Diet as a Model for Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.*, 2016: 2902351. <https://doi.org/10.1155/2016/2902351>
- Higgs P., Lehman N. (2015). The RNA World: molecular cooperation at the origins of life. *Nat. Rev. Genet.*, 16: 717. <https://doi.org/10.1038/nrg3841>
- Hirai F. E., Tielsch J. M., Klein B. E. K., Klein R. (2011). Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 118(2): P353-P358. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.06.022>
- Hoernes T. P., Hüttenhofs A., Erlacher M. D. (2016). mRNA modifications: Dynamic regulators of gene expression? *RNA Biol.*, 13(9): 760-765. <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1203504>
- Hon C.-C., Ramilowski J. A., Harshbarger J., Bertin N., Rackham O. J. L., Gough J., Denisenko E., Schmeier S., Poulsen T. M., Severin J., Lizio M., Kawaji H., Kasukawa T., Itoh M., Burroughs A. M., Noma S., Djebali S., Alam T., Medvedeva Y. A., Testa A. C., Lipovich L., Yip C.-W., Abugessaisa I., Mendez M., Hasegawa A., ... Forrest A. R. R. (2017). An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends. *Nature*, 543: 199-204. <https://doi.org/10.1038/nature21374>
- Hu H., Wu J., Yu X., Zhou J., Yu H., Ma L. (2019). Long non-coding RNA MALAT1 enhances the apoptosis of cardiomyocytes through autophagy inhibition by regulating TSC2-mTOR signaling. *Biol. Res.*, 52:58. <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0265-0>
- Hu S., Shan G. (2016). LncRNAs in Stem Cells. *Stem Cell Int.*, 2016: 2681925. <https://doi.org/10.1155/2016/2681925>
- Hu S., Wu J., Chen L., Shan G. (2012). Signals from noncoding RNAs: unconventional roles for conventional pol III transcripts. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 44(11): 1847-1851. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.07.013>
- Huang H., Zhang G., Ge Z. (2021). lncRNA MALAT1 Promotes Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy by Targeting the miR-2355-3p/IL6ST Axis. *Front. Pharmacol.*, 12, 647650. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.647650>
- Huang M., Zhong Z., Lv M., Shu J., Tian Q., Chen J. (2016). Comprehensive analysis of differentially expressed profiles of lncRNAs and circRNAs with associated coexpression and ceRNA networks in bladder carcinoma. *Oncotarget*, 7: 4718647200. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9706>
- Huang S., Xu Y., Ge X., Xu B., Peng W., Jiang X., Shen L., Xia L. (2019). Long noncoding RNA NEAT1 accelerates the proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy through activating Akt/mTOR signaling pathway. *J. Cell. Physiol.*, 234(7): 11200-11207. <https://doi.org/10.1002/jcp.27770>

- Huarte M., Guttman M., Feldser D., Garber M., Koziol M. J., Kenzelmann-Broz D., Khalil A. M., Zuk O., Amit I., Rabani M., Attardi L. D., Refev A., Lander E. S., Jacks T., Rinn J. L. (2010). A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*, 142(3): 409-419. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.040>
- Hughes A. L., Jin Y., Rando O. J., Struhl K. (2012). A functional evolutionary approach to identify determinants of nucleosome positioning: a unifying model for establishing the genome-wide pattern. *Mol. Cell*, 48(1): 5-15. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.07.003>
- Hung T., Wang Y., Lin M. F., Koegel A. K., Kotake Y., Grant G. D., Horlings H. M., Shah N., Umbricht C., Wang P., Wang Y., Kong B., Langerød A., Børresen-Dale A. L., Kim S. K., van de Vijver M., Sukumar S., Whitfield M. L., Kellis M., Xiong Y., ... Chang H. Y. (2011). Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. *Nat. Genet.*, 43(7): 621–629. <https://doi.org/10.1038/ng.848>
- Iannaccone P. M., Jacob H. J. (2009). Rats!. *Dis Model Mech.*, 2(5-6): 206–210. <https://doi.org/10.1242/dmm.002733>
- Ignarsky M., Islam R., Müller R.U. (2019). Long NonCoding RNAs in Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(13): 3276. <https://doi.org/10.3390/ijms20133276>
- Ilonen J., Lempainen J., Veijola R. (2019). The heterogeneous pathogenesis of type 1 DM. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 15(11): 635650. <https://doi.org/10.1038/s415740190254y>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2020). Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. <https://bit.ly/3m6qaAQ>
- International Diabetes Federation (2021). Diabetes Atlas, 10th edition. 30-37 pp. <https://bit.ly/31zBkEQ>
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409: 860921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
- Iqbal Z., Azmi S., Yadav R., Ferdousi M., Kumar M., Cuthbertson D. J., Lim J., Malik R. A., Alam U. (2018). Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin. Ther.*, 40(6): P828P849. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.001>
- Islas, A. S. A., Revilla, M. M. C. (2004). DM: Concepto y nueva clasificación. En: Islas A. S. A., Revilla M. M. C. (eds.), DM (3ª ed). McGrawHill Interamericana, Sección I, cap.1: 320.
- Isoda T., Moore A. J., He Z., Chandra V., Aida M., Denholtz M., van Hamburg J. P., Fisch K. M., Chang A. N., Fahl S. P., Wiest D. L., Murre C. (2017). Non-coding Transcription Instructs Chromatin Folding and Compartmentalization to Dictate Enhancer-Promoter Communication and T Cell Fate. *Cell*, 171(1): 103-109.E18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.001>
- Jacob F., Monod J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.*, 3: 318356. [https://doi.org/10.1016/S00222836\(61\)800727](https://doi.org/10.1016/S00222836(61)800727)
- Jafari M., AnsariPour N., Azimzadeh S., Mirzaie M. (2017). A logicbased dynamic modeling approach to explicate the evolution of the central dogma of molecular biology. *PLoS ONE*, 12(12): e0189922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189922>

- Jain A. K., Xi Y., McCarthy R., Allton K., Akdemir K. C., Patel L. R., Aronow B., Lin C., Li W., Yang L., Barton M. C. (2016). LncPRESS1 Is a p53-Regulated LncRNA that Safeguards Pluripotency by Disrupting SIRT6-Mediated De-acetylation of Histone H3K56. *Mol Cell.*, 64(5): 967-981. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.10.039>
- Jang J. H., Kim E.A., Park H.J., Sung E.G., Song I.H., Kim J.Y., Woo C.H., Doh K.O., Kim K.H., Lee T.J. (2017), Methylglyoxal-induced apoptosis is dependent on the suppression of cFLIPL expression via downregulation of p65 in endothelial cells. *J. Cell. Mol. Med.*, 21: 27202731. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13188>
- Jeffcoate W. J. (2015). Charcot foot syndrome. *Diabetes Med.*, 32(6): 760770. <https://doi.org/10.1111/dme.12754>
- Jeon Y., Lee J. T. (2011). YY1 tethers Xist RNA to the inactive X nucleation center. *Cell*, 146(1): 119-133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.026>
- Ji E., Kim C., Kim W., Lee E. K. (2020). Role of long non-coding RNAs in metabolic control. *Biochim. Biophys. Acta Gene. Regul. Mech.*, 1863(4): 194348. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2018.12.006>
- Jiao W., Chen Y., Song H., Li D., Mei H., Yang F., Fang E., Wang X., Huang K., Zheng L., Tong Q. (2018). HPSE enhancer RNA promotes cancer progression through driving chromatin looping and regulating hnRNPU/p300/EGR1/HPSE axis. *Oncogene.*, 37: 2728-2745. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0128-0>
- Johnsson P., Lipovich L., Grandér D., Morris K. V. (2014). Evolutionary conservation of long noncoding RNAs; sequence, structure, function. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1840(3): 10631071. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.10.035>
- Jones P. A. (2012). Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat. Rev. Genet.*, 13: 484-492. <https://doi.org/10.1038/nrg3230>
- Jouvet N., Estall J. L. (2017). The pancreas: Bandmaster of glucose homeostasis. *Exp. Cell. Res.*, 30(1): 1923. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.050>
- Kahn B. B., Flier J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 106(4): 473481. DOI: 10.1172/JCI10842
- Kaikkonen M. U., Spann N. J., Heinz S., Romanoski C. E., Allison K. A., Stender J. D., Chun H. B., Tough D. F., Prinjha R. K., Benner C., Glass C. K. (2013). Remodeling of the enhancer landscape during macrophage activation is coupled to enhancer transcription. *Mol. Cell*, 51(3): 310–325. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.07.010>
- Kaiser N., Sasson S., Feener E. P., BoukobzaVardi N., Higashi S., Moller D. E., Davidheiser S., Przybylski R. J., King G. L. (1993). Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes*, 42(1): 8089. <https://doi.org/10.2337/diab.42.1.80>
- Kaku M., Vinik A., Simpson D. M. (2015). Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr. Diab. Rep.*, 15: 35. <https://doi.org/10.1007/s1189201506092>
- Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V J., Zhuo X., Ramsay L. A., Bourque G., Yandell M., Feschotte C. (2013). Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet.*, 9(4): e1003470. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003470>
- Karamanou M., Protogerou A., Tsoucalas G., Androutsos G., PoulakouRebelakou E. (2016). Milestones in the history of DM: The main contributors. *World J. Diabetes*, 7(1): 17. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i1.1>

- Karlsson L. E., Takahashi R. (2017). A resource for developing an evidence synthesis report for policy-making. *WHO*.  
<https://bit.ly/3DTc9B0>
- Kern T. S., Barber A. J. (2008). Retinal ganglion cells in diabetes. *J. Physiol.*, 586(18): 44014408.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.156695>
- Kerner W., Brückel J. (2014). Definition, classification, and diagnosis of DM. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 122(7): 384386. <https://doi.org/10.1055/s00341366278>
- Khalil A. M., Guttman M., Huarte M., Garber M., Raj A., Rivea M. D., Thomas K., Presser A., Bernstein B. E., van Oudenaarden A., Regev A., Lander E. S., Rinn J. L. (2009). Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *PNAS*, 106(28): 11667-11672.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0904715106>
- Khan R. M. M., Chua Z. J. Y., Tan J. C., Yang Y., Liao Z., Zhao Y. (2019). From PreDiabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina*, 55(9): 546. <https://doi.org/10.3390/medicina55090546>
- Khoo J., Rayner C. K., Feinle-Bisset C., Jones K. L., Horowitz M. (2010). Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Nuergastroenterol. Mol.*, 22(12): 1270-1278.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01609.x>
- Kikkawa R. (2007). Chronic complications in diabetes mellitus. *Br. J. Nutr.*, 84(2): S183-S185.  
<https://doi.org/10.1079/09658219738865>
- Kim B., McLean L. L., Philip S. S., Feldman E. L. (2011). Hyperinsulinemia induces insulin resistance in dorsal root ganglion neurons. *Endocrinology*, 152(10): 36383647. <https://doi.org/10.1210/en.20110029>
- Kim E. S., Lee S. W., Mo E. Y., Moon S. D., Han J. H. (2015). Inverse association between serum total bilirubin levels and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*, 50: 405412.  
<https://doi.org/10.1007/s1202001505830>
- Kim H., Kim J. J., Yoon Y.s. (2012). Emerging Therapy for Diabetic Neuropathy: Cell Therapy Targeting Vessels and Nerves. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets.*, 12(2): 168178.  
<https://doi.org/10.2174/187153012800493486>
- Kim T.-K., Hemberg M., Gray J. M., Costa A. M., Bear D. M., Wu J., Harmin D. A., Laptewicz M., Barbara-Haley K., Kuersten S., Markenscoff-Papadimitriou E., Kuhl D., Bito H., Worley P. F., Kreiman G., Greenberg M. E. (2010). Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. *Nature*, 465(7295): 182-187.  
<https://doi.org/10.1038/nature09033>
- Kim T.-S., Buratowski S. (2009). Dimethylation of H3K4 by Set1 recruits the Set3 histone deacetylase complex to 5' transcribed regions. *Cell*, 137(2): 259-272. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.045>
- Kim V. N., Han J., Siomi M. C. (2009). Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 10: 126-139.  
<https://doi.org/10.1038/nrm2632>
- Kim Y. J., Xie P., Cao L., Zhang M. Q., Kim T. H. (2018). Global transcriptional activity dynamics reveal functional enhancer RNAs. *Genome Res.*, 28(12): 1799-1811. DOI: [10.1101/gr.233486.117](https://doi.org/10.1101/gr.233486.117)



- King A., Austin A. (2017). Animal Models of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. In Conn M. (Ed.), *Animal Models for the Study of Human Disease*. (pp. 245-265). Editorial Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00010-3>
- Kino T., Hurt D. E., Ichijo T., Nader N., Chrousos G. P. (2010). Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci. Signal.*, 3(107): ra8. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2000568>
- Knopf J. W. (2006). Doing a Literature Review. *Political Science and Politics*, 39: 1. 127-132. <https://calhoun.nps.edu/handle/10945/50674>
- Koerner M. V., Pauler F. M., Huang R., Barlow D. P. (2009). The function of non-coding RNAs in genomic imprinting. *Development*, 136(11): 1771-1783. <https://doi.org/10.1242/dev.030403>
- Koh-Banerjee P., Wang Y., Hu F. B., Spiegelman D., Willett W. C., Rimm E. B. (2004). Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am. J. Epidemiol.*, 159(12): 1150-1159. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh167>
- Koonin E. V. (2012). Does the central dogma still stand? *Biol. Direct.*, 23: 727. <https://doi.org/10.1186/17456150727>
- Kopp F., Mendell J. T. (2018). Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*, 172(3): 393-407. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>
- Kornberg R. D., Lorch Y. (1999). Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell*, 98(3): 285-294. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81958-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81958-3)
- Kornfeld J. W., Brüning J. C. (2014). Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs. *Front. Genet.*, 5: 57. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00057>
- Kornienko A. E., Guenzl P. M., Barlow D. P., Pauler F. M. (2013). Gene regulation by the act of long non-coding RNA transcription. *BMC Biol.*, 11: 59. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-59>
- Korostowski L., Sedlak N., Engel N. (2012). The Kcnq1ot1 long non-coding RNA affects chromatin conformation and expression of Kcnq1, but does not regulate its imprinting in the developing heart. *PLoS Genet.*, 8(9): e1002956. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002956>
- Kotake Y., Nakagawa T., Kitagawa K., Suzuki S., Liu N., Kitagawa M., Xiong, Y. (2011). Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15(INK4B) tumor suppressor gene. *Oncogene*, 30(16): 1956–1962. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.568>
- Kottaisamy C. P. D., Raj D. S., Prasanth-Kumar, V., Sankaran U. (2021). Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review. *Lab. Anim. Res.*, 37(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4>
- Kowalczyk M. S., Higgs D. R., Gingeras T. R. (2012). Molecular biology: RNA discrimination. *Nature*, 482: 310-311. <https://doi.org/10.1038/482310a>
- Kretz M., Siprashvili Z., Chu C., Webster D. E., Zehnder A., Qu K., Lee C. S., Flockhart R. J., Groff A. F., Chow J., Johnson D., Kim G. E., Spitale R. C., Flynn R. A., Zheng G. X. Y., Aiyer S., Raj A., Rinn J. L., Chang H. Y.,

- Khavari P. A. (2013). Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR. *Nature*, 493: 231-235. <https://doi.org/10.1038/nature11661>
- Krishnan F., Syed F., Jiyun K. N., Mirmira R. G., EvansMolina C. (2019). Profiling of RNAs from Human IsletDerived Exosomes in a Model of Type 1 Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(23): 5903. <https://doi.org/10.3390/ijms20235903>
- Ku G. M., Kim H., Vaughn I. W., Hangauer M. J., Oh C. M., German M. S., McManus M. T. (2012). Research resource: RNASeq reveals unique features of the pancreatic  $\beta$ cell transcriptome. *Mol. Endocrinol.*, 26(10): 17831792. <https://doi.org/10.1210/me.20121176>
- Kuo C.-C., Hänzelmann S., Cetin N. S., Frank S., Zajzon B., Derks J.-P., Akhade V. S., Ahuja G., Kanduri C., Grummit I., Kurian L., Costa I. G. (2019). Detection of RNA-DNA binding sites in long noncoding RNAs. *Nucleic Acids Res.*, 47(6): e32. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz037>
- Lachin J. M., Bebu I., Bergenstal R. M., PopBusui R., Service F. J., Zinman B., Nathan D. M., for the DCCT/EDIC Research Group (2017). Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 40(6): 777783. <https://doi.org/10.2337/dc162426>
- Lagranha C. J., Fiorino P., Casarini D. E., Schaan B. D., Irigoyen M. C. (2007). Molecular bases of diabetic nephropathy. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 51(6): <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000600003>
- Lai F., Orom U. A., Cesaroni M., Beringer M., Taatjes D. J., Blobel G. A., Shiekhattar R. (2013). Activating RNAs associate with Mediator to enhance chromatin architecture and transcription. *Nature*, 494(7438): 497–501. <https://doi.org/10.1038/nature11884>
- Laing S. P., Swerdlow A. J., Slater S. D., Burden A. C., Morris A., Waugh N. R., Gatling W., Bingley P. G., Patterson C. C. (2003). Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulintreated diabetes. *Diabetologia*, 46: 760765. <https://doi.org/10.1007/s0012500311166>
- Laios K., Karamanou M., Saridaki Z., Androustos G. (2012). Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones*, 11(1): 109113. <https://doi.org/10.1007/BF03401545>
- Lakhtakia R. (2013). The History of DM. *SQUMJ*, 13(3): 368370. <https://doi.org/10.12816/0003257>
- Landgraf R., Aberle J., Birkenfeld A. L., Gallwitz B., Kellerer M., Klein H., MüllerWieland D., Nauck M. A., Reuter H. M., Siegel E. (2019). Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 127(1): 73-92. <https://doi.org/10.1055/a10189106>
- LaRocca T. J., Sosunov S. A., Shakerley N. L., Ten V. S., Rather A. J. (2016). Hyperglycemic Conditions Prime Cells for RIP1dependent Necroptosis. *J. Biol. Chem.*, 291(26): P13753P13761. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.716027>
- Latos P. A., Pauler F. M., Koerner M. V., Şenergin H. B., Hudson Q. J., Stocsits R. R., Allhoff W., Stricker S. H., Klement R. M., Warczok K. E., Aumayr K., Pasierbek P., Barlow D. P. (2012). Airn transcriptional overlap, but not its lncRNA products, induces imprinted Igf2r silencing. *Science*, 338(6113): 1469-1472. <https://doi.org/10.1126/science.1228110>

- Lau J., Ioannidis P. A., Schmid C. H. (1997). Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. *Annals of Internal Medicine*, 127(9): 820826. <https://doi.org/10.7326/00034819127919971101000008>
- Laurent F., Girdziusaite A., Gamart J., Borozzi I., Osterwalder M., Akiyama J. A., Lincoln J., Lopez-Rios J., Visel A., Zuniga A., Zeller R. (2017). HAND2 Target Gene Regulatory Networks Control Atrioventricular Canal and Cardiac Valve Development. *Cell Rep.*, 19(8): 1602-1613. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.004>
- Lean M., McCombie L., McSorely J. (2019). Trends in type 2 diabetes. *Br. Med. J.*, 366: I5407. <https://doi.org/10.1136/bmj.I5407>
- Lechner J., O'Leary O. E., Stitt A. W. (2017). The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res.*, 139: 714. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.003>
- Lee D. Y., Moon J., Lee S.T., Jung K.H., Park D.K., Yoo J.S., Sunwoo J.S., Byun J.I., Shin J.W., Jeon D., Jung K.Y., Kim M., Lee S. K., Chu K. (2015). Distinct Expression of Long NonCoding RNAs in an Alzheimer's Disease Model. *J. Alzheimers. Dis.*, 45(3): 837849. <https://doi.org/10.3233/JAD142919>
- Lee J. T. (2009). Lessons from X-chromosome inactivation: long ncRNA as guides and tethers to the epigenome. *Genes Dev.*, 23(16), 1831–1842. <https://doi.org/10.1101/gad.1811209>
- Lei X., Zhang L., Li Z., Ren J. (2018). Astragaloside IV/lncRNA-TUG1/TRAF5 signaling pathway participates in podocyte apoptosis of diabetic nephropathy rats. *Drug Des. Devel. Ther.*, 12: 2785–2793. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S166525>
- Leiner B. M., Cerf V. G., Clark D. D., Kahn R. E., Kleinrock L., Lynch D. C., Postel J., Roberts L. G., Wolff S. (1997). *Internet Society*. <https://bit.ly/3sU3JDj>
- Leuci E., Vendramin R., Spinazzi M., Laurette P., Fiers M., Wouters J., Radaelli E., Eyckerman S., Leonelli C., Vanderheyden K., Rogiers A., Hermans E., Baatsen P., Aerts S., Amant F., Aelst S. V., van den Oord J., de Strooper B., Davidson I., Lafontaine D. L. J., Gevaert K., Vandesompele J., Mestdagh P., Marine J.-C. (2016). Melanoma addiction to the long non-coding RNA SAMMSON. *Nature*, 531: 518-522. <https://doi.org/10.1038/nature17161>
- Leung A., Amaram V., Natarajan R. (2018). Linking diabetic vascular complications with LncRNAs. *Vascul. Pharmacol.*, 114: 139144. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.01.007>
- Leung A., Natarajan R. (2018). Long Noncoding RNAs in Diabetes and Diabetic Complications. *Antioxid. Redox Signal.*, 29(11): 10641073. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7315>
- Li B., Carey M., Workman J. L. (2007). The role of chromatin during transcription. *Cell.*, 128(4): 707-719. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.015>
- Li B., Zhou Y., Chen J., Wang T., Li Z., Fu Y., Zhai A., Bi C. (2020b). Long non-coding RNA H19 contributes to wound healing of diabetic foot ulcer. *J. Mol. Endocrinol.*, 65(3): 69-84. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0242>
- Li G., Sheng X., Xu Y., Jiang H., Zheng C., Guo J., Sun S., Yi Z., Qin S., Liu S., Gao Y., Zhang C., Xu H., Wu B., Zou L., Liang S., Zhu G. (2016c). Co-expression changes of lncRNAs and mRNAs in the cervical sympathetic

- ganglia in diabetic cardiac autonomic neuropathic rats. *J. Neurosci. Res.*, 95(8): 1690-1699. <https://doi.org/10.1002/jnr.24000>
- Li M., Sun X., Cai H., Sun Y., Plath M., Li C., Lan X., Lei C., Lin F., Bai Y., Chen H. (2016b). Long noncoding RNA DNACR suppresses adipogenic differentiation by targeting miR204. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1859(7): 871882. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.05.003>
- Li M., Wang X., Aa J., Qin W., Zha W., Ge Y., Liu L., Zheng T., Cao B., Shi J., Zhao C., Wang X., Yu X., Wang G., Liu Z. (2013a). GC/TOFMS analysis of metabolites in serum and urine reveals metabolic perturbation of TCA cycle in db/db mice involved in diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 304(11): F13171324. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00536.2012>
- Li S., Li Y., Chen B., Zhao J., Yu S., Tang Y., Zheng Q., Li Y., Wang P., He X., Huang S. (2018). exoRBase: a database of circRNA, lncRNA and mRNA in human blood exosomes. *Nucleic Acids Res.*, 46(1): D106-D112. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx891>
- Li W., Notani D., Ma Q., Tanasa B., Nunez E., Chen A. Y., Merkurjev D., Zhang J., Ohgi K., Song X., Oh S., Kim H. S., Glass C. K., Rosenfeld M. G. (2013b). Functional roles of enhancer RNAs for oestrogen-dependent transcriptional activation. *Nature*, 498(7455), 516–520. <https://doi.org/10.1038/nature12210>
- Li W., Notani D., Rosenfeld M. G. (2016a). Enhancers as non-coding RNA transcription units: recent insights and future perspectives. *Nat. Rev. Genet.*, 17: 207-223. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.4>
- Li X., Zeng L., Cao C., Lu C., Lian W., Han J., Zhang X., Zhang J., Tang T., Li M. (2017d). Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR-23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy. *Exp. Cell. Res.*, 350(2): 327-335. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.12.006>
- Li X., Zhou B., Chen L., Gou L.-T., Li H., Fu X.-D. (2017c). GRID-seq reveals the global RNA–chromatin interactome. *Nat. Biotechnol.*, 35: 940-950. <https://doi.org/10.1038/nbt.3968>
- Li Y., Chen X., Sun H., Wang H. (2018). Long noncoding RNAs in the regulation of skeletal myogenesis and muscle diseases. *Cancer Lett.*, 417(28): 5864. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.12.015>
- Li Y., Fu J., Yu N., Wu Y., Han N. (2020a). Long noncoding RNA MALAT1 participates in the pathological angiogenesis of diabetic retinopathy in an oxygen-induced retinopathy mouse model by sponging miR-203a-3p. *Can J Physiol. Pharmacol.*, 98(4): 219-227. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0489>
- Li Y., Liu F., Cai Y., Yang Y., Wang Y. (2021b). LncRNA MALAT1: A Potential Fibrosis Biomarker and Therapeutic Target. *Crystals*, 11(3): 249. <https://doi.org/10.3390/cryst11030249>
- Li Y., Shi H., Chen R., Zhou S., Lei S., She Y. (2021a). Role of miRNAs and lncRNAs in dexamethasone-induced myotube atrophy in vitro. *Exp. Ther. Med.*, 21(2): 146. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9577>
- Li Y., Syed J., Sugiyama H. (2016c). RNA-DNA Triplex Formation by Long Noncoding RNAs. *Cell. Chem. Biol.*, 23(11): 1325-1333. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2016.09.011>
- Li Y., Wang X. (2016d). Role of long noncoding RNAs in malignant disease (Review). *Mol. Med. Rep.*, 13(2): 1463-1469. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4711>

- Li L. J., Leng, R. X., Fan, Y. G., Pan, H. F., Ye, D. Q. (2017a). Translation of noncoding RNAs: Focus on lncRNAs, pri-miRNAs, and circRNAs. *Exp. Cell Res.*, 361(1): 18. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.10.010>
- Li, Y., Zhang, J., Huo, C., Ding, N., Li, J., Xiao, J., Lin, X., Cai, B., Zhang, Y., Xu, J. (2017b). Dynamic organization of lncRNA and circular RNA regulators collectively controlled cardiac differentiation in humans. *EBioMedicine*, 24: 137146. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.015>
- Liang C., Raza S. H. A., Naqvi, M.A.R., Feng Y., Khan R., Mohammedsalem Z. M., Shater A. F., AlAhmadi B. M., Saleh F. M., Bilal M. A., Zan L. (2021). Construction of Adipogenic ceRNA Network Based on lncRNA Expression Profile of Adipogenic Differentiation of Human MSC Cells. *Biochem. Genet.*, <https://doi.org/10.1007/s10528021101151>
- Liang W., Chen M., Zheng D., He J., Song M., Mo L., Feng J., Luan J. (2017). A novel damage mechanism: Contribution of the interaction between necroptosis and ROS to high glucose-induced injury and inflammation in H9c2 cardiac cells. *Int. J. Mol. Med.*, 40(1): 201208. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3006>
- Liapi E., van Bilsen M., Verjans R., Schroen B. (2020). tRNAs and tRNA fragments as modulators of cardiac and skeletal muscle function. *Biochem. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.*, 1867(3): 118465. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.03.012>
- Liu C., Li C.p, Wang J.J., Shan K., Liu X., Yan B. (2016a). RNCR3 knockdown inhibits DM-induced retinal reactive gliosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 479(2): 198203. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.032>
- Liu E. Y., Cali C. P., Lee E. B. (2017). RNA metabolism in neurodegenerative disease. *Dis. Model. Mech.*, 10(5): 509518. <https://doi.org/10.1242/dmm.028613>
- Liu P., Jia S. B., Shi J. M., Li W. J., Tang L. S., Zhu X. H., Tong, P. (2019). lncRNA-MALAT1 promotes neovascularization in diabetic retinopathy through regulating miR-125b/VE-cadherin axis. *Biosci Rep.*, 39(5), BSR20181469. <https://doi.org/10.1042/BSR20181469>
- Liu S. J., Nowakowski T. J., Pollen A. A., Lui J. H., Horlbeck M. A., Attenello F. J., He D., Weissman J. S., Kriegstein A. R., Diaz A. A., Lim D. A. (2016b). Single-cell analysis of long non-coding RNAs in the developing human neocortex. *Genome Biol.*, 17: 67. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0932-1>
- Liu Z.-W., Zhao N., Su Y.-N., Chen S.-S., He X.-J. (2020). Exogenously overexpressed intronic long noncoding RNAs activate host gene expression by affecting histone modification in Arabidopsis. *Sci. Rep.*, 10: 3094. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59697-7>
- Lois N., McCarter R. V., O'Neil C., Medina R. J., Stitt A. W. (2014). Endothelial progenitor cells in diabetic retinopathy. *Front. Endocrinol.*, 5: 44. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00044>
- Long J., Badal S. S., Ye Z., Wang Y., Ayanga B. A., Galvan D. L., Green N. H., Chang B. H., Overbeek P. A., Danesh F. R. (2016). Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy. *J. Clin. Invest.*, 126(11), 4205–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI87927>
- López-Camarillo C., Ruíz-García E., Salinas-Vera Y. M., Silva-Cázares M. B., Hernández-de la Cruz O. N., Marchat L. A., Gallardo-Rincón D. (2021). Deciphering the Long Non-Coding RNAs and MicroRNAs Coregulation

- Networks in Ovarian Cancer Development: An Overview. *Cells*, 10(6): 1407. <https://doi.org/10.3390/cells10061407>
- López–Noriega L., Rutter G. A. (2021). Long NonCoding RNAs as Key Modulators of Pancreatic  $\beta$ Cell Mass and Function. *Front. Endocrinol.*, 11: 610213. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.610213>
- Losko M., Kotlinowski J., Jura J. (2016). Long Noncoding RNAs in Metabolic Syndrome Related Disorders. *Mediators Inflamm.*, 2016: 5365209. <https://doi.org/10.1155/2016/5365209>
- Lowe Jr W. L., Scholtens D. M., Lowe L. P., Kuang A., Nodzinski M., Talbot O., Catalano P. M., Linder B., Brickman W. J., Clayton P., Deerochanawong C., Hamilton J., Josefson J. L., Lashley M., Lawrence J. M., Lebenthal Y., Ma R., Maresh M., McCance D., Tam W. H., Sacks D. A., Dyer A. R., Metzger B. E. (2018). Association of Gestational Diabetes with Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA*, 320(10): 10051016. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>
- Luk, A. C, Chan, W. Y., Rennert, O. M., Lee, T. L. (2014). Long noncoding RNAs in spermatogenesis: insights from recent highthroughput transcriptome studies. *Reproduction*, 147(5): 131141. <https://doi.org/10.1530/REP130594>
- Luna R., Manjunatha R. T., Bollu B., Jhaveri S., Avanthika C., Reddy N., Saha T., Gandhi F. (2021). A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus.*, 13(10): e19142. <https://doi.org/10.7759/cureus.19142>
- Luo F., Liu X., Ling M., Lu L., Shi L., Lu X., Li J., Zhang A. (2016b). The lncRNA MALAT1, acting through HIF-1 $\alpha$  stabilization, enhances arsenite-induced glycolysis in human hepatic L-02 cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1862(9): 1685-1695. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.06.004>
- Luo S., Lu J. Y., Liu L., Yin Y., Chen C., Han X., Wu B., Xu R., Liu W., Yan P., Shao W., Lu Z., Li H., Na J., Tang F., Wang J., Zhang Y. E., Shen X. (2016a). Divergent lncRNAs Regulate Gene Expression and Lineage Differentiation in Pluripotent Cells. *Cell Stem Cell*, 18(5): 637-652. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.01.024>
- Ma L., Bajic V. B., Zhang Z. (2013). On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biology*, 10(6): 924-933. <https://doi.org/10.4161/rna.24604>
- Ma T., Li H., Liu H., Peng Y., Lin T., Deng Z., Jia N., Chen Z. (2022). Neat1 promotes acute kidney injury to chronic kidney disease by facilitating tubular epithelial cells apoptosis via sequestering miR-129-5p. *Mol. Ther.*, 30(10): 3313-3332. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.05.019>
- Maassen J. A., 't Hart L. M., van Essen E., Heine R. J., Nijpels G., JahangirTafrechi T. R. S., Raap A. K., Janssen G. M. C., Lemkes H. P. J. (2004). Mitochondrial Diabetes Molecular Mechanisms and Clinical Presentation. *Diabetes*, 53(1): 103109. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.S103>
- MacCracken J., Hoel D. (1997). From ants to analogues. Puzzles and promises in diabetes management. *Postgrad. Med.*, 101(4): 138140. <https://doi.org/10.3810/pgm.1997.04.195>
- Machalik K. M., You X., Manavski Y., Doddaballapur A., Zörnig M., Braun T., John D., Ponomareva Y., Chen W., Uchida S., Boon R. A., Dimmeler S. (2014). Long Noncoding RNA MALAT1 Regulates Endothelial Cell Function and Vessel Growth. *Circ. Res.*, 114(9): 1389-1397. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303265>

- Magistri M., Faghihi M. A., St Laurent 3<sup>rd</sup> G., Wahlestedt C. (2012). Regulation of chromatin structure by long noncoding RNAs: focus on natural antisense transcripts. *Trends Genet.*, 28(8): 389-396. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.03.013>
- Malik S., Roeder, R. G. (2010). The metazoan Mediator co-activator complex as an integrative hub for transcriptional regulation. *Nat. Rev. Genet.*, 11(11): 761–772. <https://doi.org/10.1038/nrg2901>
- Mancini-Dinardo D., Steele S. J., Levorse J. M., Ingram R. S., Tilghman, S. M. (2006). Elongation of the Kcnq1ot1 transcript is required for genomic imprinting of neighboring genes. *Genes Dev.*, 20(10): 1268–1282. <https://doi.org/10.1101/gad.1416906>
- Mandavia C. H., Aroor A. R., Demarco V. G., Sowers J. (2013). Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. *Life sci.*, 92(11): 601608. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.028>
- Marathe C. S., Jones K. L., Wu T., Rayner C. K., Horowitz M. (2020). Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes. *Auton. Neurosci.*, 229: 102718. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102718>
- Martianov I., Ramadass A., Barros A. S., Chow N., Akoulitchev A. (2007). Repression of the human dihydrofolate reductase gene by a non-coding interfering transcript. *Nature*, 445: 666-670. <https://doi.org/10.1038/nature05519>
- Masic, I., Miokovic, M., Muhamedagic, B. (2008). Evidence based medicine - new approaches and challenges. *Acta inform. Med.*, 16(4), 219–225. <https://doi.org/10.5455/aim.2008.16.219-225>
- Matsumoto A., Pasut A., Matsumoto M., Yamashita R., Fung J., Monteleone E., Saghatelian A., Nakayama K. I., Clohessy J. G., Pandolfi P. P. (2017). mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961-encoded SPAR polypeptide. *Nature*, 541: 228-232. <https://doi.org/10.1038/nature21034>
- Mattick J. S. (2009). Deconstructing the dogma: a new view of the evolution and genetic programming of complex organisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1178(1): 29-46. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04991.x>
- Mattick J. S., Taft R. J., Faulkner G. J. (2010). A global view of genomic information--moving beyond the gene and the master regulator. *Trens Genet.*, 26(1): 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2009.11.002>
- Mattick J.S., Amaral P. P., CRNAici P., Carpenter S., Chang H. Y., Chen L.-L., Chen R., Dean C., Dinger M. E., Fitzgerald K. A., Gingeras T. R., Guttman M., Hirose T., Huarte M., Johnson R., Kanduri C., Kapranov P., Lawrence J. B., Tee J. T., Mendell J. T., Mercer T. R., Moore K. J., Nakagawa S., Rinn J. L. (2023). Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges, and recommendations. *Nat. Rev. Mol. Cel. Biol.*, <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8>
- McMullen J. R., Drew B. G. (2016). Long noncoding RNAs (lncRNAs) in skeletal and cardiac muscle: potential therapeutic and diagnostic targets? *Clin. Sci.*, 130(24): 22452256. <https://doi.org/10.1042/CS20160244>
- McWilliams T. G., Prescott A. R., Montava-Garriga L., Ball G., Singh F., Barini E., Muqit M. M. K., Brooks S. P., Ganley I. G. (2018). Basal Mitophagy Occurs Independently of PINK1 in Mouse Tissues of High Metabolic Demand. *Cell Metab.*, 27(2): 439-449.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.008>

- Meigs J. B., Cupples L. A., Wilson P. W. (2000). Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*, 49(12): 2201-2207. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2201>
- Melissari M.-T., Grote P. (2016). Roles for long non-coding RNAs in physiology and disease. *Pflugers. Arch.*, 468: 945-958. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1804-y>
- Mercer T. R., Dinger M. E., Mattick J. S. (2009). Long noncoding RNAs: insights into functions. *Nat. Rev. Genet.*, 10: 155-159. <https://doi.org/10.1038/nrg2521>
- Mercer T. R., Neph S., Dinger M. E., Crawford J., Smith M. A., Shearwood A. M., Haugen E., Bracken C. P., Rackham O., Stamatoyannopoulos J. A., Filipovska A., Mattick J. S. (2011). The human mitochondrial transcriptome. *Cell*, 146(4), 645–658. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.051>
- Milligan M. J., Lipovich L. (2015). Pseudogene-derived lncRNAs: emerging regulators of gene expression. *Front. Genet.*, 5: 476. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00476>
- Mobasser M., Shirmohammadi M., Amiri T., Vahed N., Hosseini F., Ghojzadeh M. (2020). Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot. Perspect.*, 10(2): 98-115. DOI: 10.34172/hpp.2020.18
- Mogensen C. E., Christensen C. K., Vittinghus E. (1983). The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 32(2): 6478. <https://doi.org/10.2337/diab.32.2.S64>
- Mohammad, G., Kowluru, R. A. (2021). Nuclear Genome-Encoded Long Noncoding RNAs and Mitochondrial Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*, 10(12): 3271. <https://doi.org/10.3390/cells10123271>
- Mohammed-Ali Z., Carlisle R. E., Nademi S., Dickhout J. G. (2017). Animal Models of Kidney Disease. In Conn M. (Ed.), *Animal Models for the Study of Human Disease*. (pp. 379-417). Editorial Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00016-4>
- Mondal T., Subhash S., Vaid R., Enroth S., Uday S., Reinius B., Mitra S., Mohammed A., James A. R., Hoberg E., Moustakas A., Gyllenstein U., Jones S. J. M., Gustafsson C. M., Sims A. H., Westerlund F., Gorab E., Kanduri C. (2015). MEG3 long noncoding RNA regulates the TGF- $\beta$  pathway genes through formation of RNA-DNA triplex structures. *Nat. Commun.*, 6: 7743. <https://doi.org/10.1038/ncomms8743>
- Morán I., Akerman I., van de Bunt M., Xie R., Benazra M., Nammo T., RNAes L., Nakić N., GarcíaHurtado J., RodríguezSeguí S., Pasquali L., SautyColace C., Beucher A., Schrfmann R., van Arensbergen J., Johnson P. R., Berry A., Lee C., Harkins T., Gmyr V., Pattou F., KerrConte J., Piemonti L., Berney T., ..., Ferrer J. (2012). Human  $\beta$  cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissuespecific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes. *Cell Metab.*, 16(4): 435-448. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.08.010>
- Morla, B. E. (2004). *Manual para el niño y adolescente con DM*. Editorial Instituto Tecnológico de Santo Domingo. 14.
- Mottl A. K., Gasim A., Schober F. P., Hu Y., Dunnon A. K., Hogan S. L., Jennette J. C. (2018). Segmental Sclerosis and Extracapillary Hypercellularity Predict Diabetic ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 29(2): 694-703. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020192>



- Mulrow C. D. (1987). The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med.*, 106(3): 485-488. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-3-485>
- Mumbach M. R., Granja J. M., Flynn R. A., Roake C. M., Satpathy A. T., Rubin A. J., Qi Y., Jiang Z., Shams S., Louie B. H., Guo J. K., Gennert D. G., Corces M. R., Khavari P. A., Atianand M. K., Artandi S. E., Fitzgerald K. A., Greenleaf W. J., Chang H. Y. (2019). HiChIRP reveals RNA-associated chromosome conformation. *Nat. Methods.*, 16(6): 489-492. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0407-x>
- Nagano, T., Mitchell, J. A., Sanz, L. A., Pauler, F. M., Ferguson-Smith, A. C., Feil R., Fraser, P. (2008) The Air Noncoding RNA Epigenetically Silences Transcription by Targeting G9a to Chromatin, *Science*, 322, 1717-1720. <https://doi.org/10.1126/science.1163802>
- Nathan D. M. (2015). Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 314(10): 1052-1062. DOI: 10.1001/jama.2015.9536
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106: 3143. <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>
- National Diabetes Data Group (1979). Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*, 28(12): 1039-1057. <https://doi.org/10.2337/diab.28.12.1039>
- National Institute for Health and Care Excellence (2020). Type 2 diabetes in adults: management. 5p. <https://bit.ly/3mNrBGe>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2016). What is Diabetes? <https://bit.ly/3cPuwJA>
- Necsulea A., Soumilon M., WRNAefors M., Liechti A., Daish T., Zeller U., Baker J. C., Grützner F., Kaessmann H. (2014). The evolution of lncRNA repertoires and expression patterns in tetrapods. *Nature*, 505: 535-540. <https://doi.org/10.1038/nature12943>
- Neil H., Malabat C., d'Aubenton-Carafa Y., Xu Z., Steinmetz L. M. (2009). Widespread bidirectional promoters are the major source of cryptic transcripts in yeast. *Nature*, 457: 1038-1042. <https://doi.org/10.1038/nature07747>
- Ng S.-Y., Johnson R., Stanton L. W. (2012). Human long non-coding RNAs promote pluripotency and neuronal differentiation by association with chromatin modifiers and transcription factors. *EMBO J.*, 31: 522-533. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.459>
- Nguyen T. T., Wang J. J., Sharett A. R., Islam F. M. A., Klein R., Klein B. E. K., Cotch M. F., Wong T. Y. (2008). Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*, 31(3): 544-549. <https://doi.org/10.2337/dc071528>
- Nimgampalle M., Chakravarthy H., Devanathan V. (2021). Chapter 8 Glucose metabolism in the brain: An update. *Recent Development in Applied Microbiology and Biochemistry*, 2: 7788. <https://doi.org/10.1016/B9780128214060.000084>

- Nociti V., Santoro M. (2021). What do we know about the role of lncRNAs in multiple sclerosis? *Neural Regen. Res.*, 16(9): 1715-1722. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.306061>
- Noh J. H., Kim K. M., Abdelmohsen K., Yoon J. H., Panda A. C., Munk R., Kim J., Curtis J., Moad C. A., Wohler C. M., Indig F. E., de Paula W., Dudekula D. B., De, S., Piao Y., Yang X., Martindale, J. L., de Cabo R., Gorospe M. (2016). HuR and GRSF1 modulate the nuclear export and mitochondrial localization of the lncRNA RMRP. *Genes & development*, 30(10), 1224–1239. <https://doi.org/10.1101/gad.276022.115>
- Nongmaithem M., Bawa A. P. S., Pithwa A. K., Bhatia S. K., Slingh G., Goptu S. (2016). A study of risk factors and foot care behavior among diabetics. *J. Family. Med. Prim. Care.*, 5(2): 399-403. <https://doi.org/10.4103/22494863.192340>
- Norris J. M., Johnson R. K., Stene L. C. (2020). Type 1 diabetes early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 8(3): 226-238. [https://doi.org/10.1016/S22138587\(19\)304127](https://doi.org/10.1016/S22138587(19)304127)
- O'Brien K. D., McDonald T. O., Chait A., Allen M. D., Alpers C. E. (1996). Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation*, 93: 672-682. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.4.672>
- O'Leary V. B., Ovsepian S. V., Garcia C. L., Buske F. A., Radulovic V., Niyazi M., Moertl S., Trau M., Atkinson M. J., Anastasov N. (2015). PARTICLE, a Triplex-Forming Long ncRNA, Regulates Locus-Specific Methylation in Response to Low-Dose Irradiation. *Cell Rep.*, 11(3): 474-485. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.03.043>
- O'Sullivan E. P., Avalos G., O'Reilly M. W., Denny M. C., Gaffney G., Dunne F. (2011). Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational DM using new diagnostic criteria. *Diabetologia*, 54(7): 1670-1675. <https://doi.org/10.1007/s0012501121504>
- Oakley A. (2002). Social Science and Evidence-based Everything: the case of education. *Ed. Rev.*, 55(3): 277-286. <https://doi.org/10.1080/0013191022000016329>
- O'Brien P. D., Hinder L. M., Callaghan B. C., Feldman E. L. (2017). Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*, 16(6): 465–477. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30084-4)
- Ogiso K., Shayo S. C., Kawade S., Hashiguchi H., Deguchi T., Nishio Y. (2022). Repeated glucose spikes and insulin resistance synergistically deteriorate endothelial function and bardoxolone methyl ameliorates endothelial dysfunction. *PLoS One*, 17(1): e0263080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263080>
- Omura J., Habbout K., Shimauchi T., Wu W.-H., Breulis-Bonnet S., Martineau S., Nadaeau V., Gagnon K., Mazoyer F., Perron J., Potus F., Lin J.-H., Zafar H., Kiely D. G., Lawrie A., Archer S. L., Paulin R., Provencher S., Boucherat O., Bonnet S. (2020). Identification of Long Noncoding RNA H19 as a New Biomarker and Therapeutic Target in Right Ventricular Failure in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 142(15): 1464-1484. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047626>
- Ong C.-T., Corces V. G. (2012). Enhancers: emerging roles in cell fate specification. *EMBO Rep.*, 13(5): 423-430. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.52>

- Ooi S. K. T., O'Donnell A. H., Bestor T. H. (2009). Mammalian cytosine methylation at a glance. *J. Cel. Sci.*, 122(16): 2787-2791. <https://doi.org/10.1242/jcs.015123>
- Ooi S. K. T., Qiu C., Bernstein E., Li K., Jia D., Yang Z., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Lin S.-P., Allis C. D., Cheng X., Bestor T. H. (2007). DNMT3L connects unmethylated lysine 4 of histone H3 to de novo methylation of DNA. *Nature*, 448: 714-717. <https://doi.org/10.1038/nature05987>
- Organización Panamericana de la Salud (2011). Situación de la Salud de las Américas, Indicadores Básicos. <https://bit.ly/3u9RH7f>
- Orgel L. E. (1968). Evolution of the genetic apparatus. *J. Mol. Biol.*, 38(3): 381-393. [https://doi.org/10.1016/00222836\(68\)903938](https://doi.org/10.1016/00222836(68)903938)
- Ørom U. A., Derrien T., Beringer M., Gumireddy K., Gardini A., Bussotti G., Lai F., Zytnicki M., Notredame C., Huang Q., Guigo R., Shiekhattar, R. (2010). Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells. *Cell*, 143(1): 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.09.001>
- Oshima M., Shimizu M., Yamanouchi M., Toyama T., Hara A., Furuichi K., Wada T. (2021). Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat. Rev. Nephrol.*, 17: 740-750. <https://doi.org/10.1038/s4158102100462y>
- Owusu J., Barret E. (2021). Early Microvascular Dysfunction: Is the Vasa Vasorum a "Missing Link" in Insulin Resistance and Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(14): 7574. <https://doi.org/10.3390/ijms22147574>
- Palmer A. C., Egan J. B., Shearwin K. E. (2011). Transcriptional interference by RNA polymerase pausing and dislodgement of transcription factors. *Transcription*, 2(1): 9-14. <https://doi.org/10.4161/trns.2.1.13511>
- Pandey R. R., Mondal T., Mohammad F., Enroth S., Redup L., Komorowski J., Nagano T., Mancini-Dinardo D., Kanduri C. (2008). Kcnq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation. *Mol Cell.*, 32(2): 232-246. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.08.022>
- Paralkar V. R., Taborda C. C., Huang P., Yao Y., Kossenkov A. V., Prasad R., Luan J., Davies J. O. J., Hughes J. R., Hardison R. C., Blobel G. A. Weiss M. J. (2016). Unlinking an lncRNA from Its Associated cis Element. *Mol. Cell.*, 62(1): 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.029>
- Parasramka M. A., Maji S., Matsuda A., Yan I. K., Patel T. (2016). Long noncoding RNAs as novel targets for therapy in hepatocellular carcinoma. *Pharmacol. Ther.*, 161: 677-688. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.03.004>
- Park E., Maquat L. E. (2013). Staufen-mediated mRNA decay. *Wiley interdiscip. Rev. RNA.*, 4(4): 423–435. <https://doi.org/10.1002/wrna.1168>
- Paul J., Duerksen J. D. (1975). Chromatin-associated RNA content of heterochromatin and euchromatin. *Mol. Cell Biochem.*, 9: 9-16. <https://doi.org/10.1007/BF01731728>
- Pauler F. M., Barlow D. P., Hudson Q. J. (2012). Mechanisms of long range silencing by imprinted macro non-coding RNAs. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 22(3): 283-289. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2012.02.005>

- Pauler F. M., Koerner M. V., Barlow D. P. (2007). Silencing by imprinted noncoding RNAs: is transcription the answer? *Trends Genet.*, 23(6): 284-292. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.03.018>
- Pauli A., Valen E., Lin M. F., Garber M., Vastenhouw N. L., Levin J. Z., Fan L., Sandelin A., Rinn J. L., Regev A., Schier A. F. (2011). Systematic identification of long noncoding RNAs expressed during zebrafish embryogenesis. *Genome Res.*, 22: 577-591. <https://doi.org/10.1101/gr.133009.111>
- Pearson K. (1904). Report on Certain Enteric Fever Inoculation Statistics. *Br. Med. J.*, 2 :1243-1246. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.2288.1243>
- Peng W.X., Koirala P., Mo Y.Y. (2017). LncRNA mediated regulation of cell signaling in cancer. *Oncogene*, 36: 56615667. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.184>
- Peng Z., Zhang C., Duan C. (2016). Functions and mechanisms of long noncoding RNAs in lung cancer. *Onco. Targets Ther.*, 9: 44114424. <https://doi.org/10.2147/OTT.S109549>
- Peterlin B. M., Brogie J. E., Price D. H. (2012). 7SK snRNA: a noncoding RNA that plays a major role in regulating eukaryotic transcription. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.*, 3(1): 92-103. <https://doi.org/10.1002/wrna.106>
- Peters T., Hermans-Beijnsberger S., Beqqali A., Bitsch N., Nakagawa S., Prasanth K. V., de Windt L. J., van Oort R. J., Heymans S., Schroen B. (2016). Long Non-Coding RNA Malat-1 Is Dispensable during Pressure Overload-Induced Cardiac Remodeling and Failure in Mice. *PLoS One*, 11(2): e0150236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150236>
- Petersmann A., MüllerWieland D., Müller U. A., Landgraf R., Nauck M., Freckmann G., Heinemann L., Schleicher E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of DM. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 127(S1): S1S7. <https://doi.org/10.1055/a10189078>
- Petruk S., Sedkov Y., Riley K. M., Hodgson J., Schweisguth F., Hirose S., Jaynes J. B., Brock H. W., Mazo A. (2006). Transcription of bxd noncoding RNAs promoted by trithorax represses Ubx in cis by transcriptional interference. *Cell*, 127(6): 1209-1221. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.10.039>
- Peumery J. J. (1987). Histoire illustrée du diabète: De l'antiquité à nos jours. Editorial Roger Dacosta.
- Poliseno L., Salmena L., Zhang J., Carver B., Haveman W. J., Pandolfi, P. P. (2010). A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*, 465(7301): 1033–1038. <https://doi.org/10.1038/nature09144>
- Ponnamperuma C., Gabel N. W. (1968). Current status of chemical studies on the origin of life. *Sci. Space Res.*, 1(1): 6496. <https://doi.org/10.1007/BF00924231>
- Ponting, C.P., Oliver, P.L., Reik, W. (2009). Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 136 (4): 629–641. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.006>
- Poznyak A., Grechko A. V., Poggio P., Myasoedova V. A., Alfieri V., Orekhov A. N. (2020). The DMAtherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(5): 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>

- Prensner J. R., Iyer M. K., Balbin O. A., Dhanasekaran S. M., Cao Q., Brenner J. C., Laxman B., Asangani I. A., Grasso C. S., Kominsky H. D., Cao X., Jing X., Wang X., Siddiqui J., Wei J. T., Robinson D., Iyer H. K., Palanisamy N., Maher C. A., Chinnaiyan A. M. (2011). Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression. *Nat. Biotechnol.*, 29(8): 742-749. <https://doi.org/10.1038/nbt.1914>
- Prince C. T., Becker D. J., Costacou T., Miller R. G., Orchard T. J. (2007). Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 DM: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia*, 50: 2280-2288. <https://doi.org/10.1007/s0012500707977>
- Pullen T. J., Rutter G. A. (2013). Could lncRNAs contribute to  $\beta$ cell identity and its loss in Type 2 diabetes? *Biochem. Soc. Trans.*, 41(3): 797-801. <https://doi.org/10.1042/BST20120355>
- Qi C., Mao X., Zhang Z., Wu H. (2017). Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J. Diabetes Res.*, 2017: 8637138. <https://doi.org/10.1155/2017/8637138>
- Qin Z., Yao J., Xu L., Xu Z., Ge Y., Zhou L., Zhao F., Jia R. (2020). Diagnosis accuracy of PCA3 level in patients with prostate cancer: a systematic review with metaanalysis. *Int. Braz. J. Urol.*, 46(5): 691-704. <https://doi.org/10.1590/S16775538.IBJU.2019.0360>
- Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M., Kallinikos P., Tesfaye S., Finnigan J., Marshall A., Boulton A. J. M., Efron N., Malik R. A. (2007). Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes*, 56(8): 2148-2154. <https://doi.org/10.2337/db070285>
- Rackham O., Shearwood A. M., Mercer T. R., Davies S. M., Mattick J. S., Filipovska, A. (2011). Long noncoding RNAs are generated from the mitochondrial genome and regulated by nuclear-encoded proteins. *RNA*, 17(12), 2085–2093. <https://doi.org/10.1261/rna.029405.111>
- Radhakrishnan R., Kowluru R. A. (2021). Long Noncoding RNA MALAT1 and Regulation of the Antioxidant Defense System in Diabetic Retinopathy. *Diabetes*, 70(1): 227–239. <https://doi.org/10.2337/db20-0375>
- Raina M., Ibbá M. (2014). tRNAs as regulators of biological processes. *Front. Genet.*, 5: 171. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00171>
- Rajbhandari J., Fernandez C. J., Agarwal M., Yeap B. X. Y., Pappachan J. M. (2021). Diabetic heart disease: A clinical update. *World J. Diabetes*, 12(4): 383-406. <https://dx.doi.org/10.4239/wjd.v12.i4.383>
- Rangel N. H. (2010). Cambios Metabólicos durante la Gestación. En: Cabero L., Saldivar D. y Cabrillo E. (Eds.), *Obstetricia y Medicina MaternoFetal* (pp. 215-217). CDMX, México: Editorial Médica Panamericana.
- Reaven G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12): 1595-1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- Regazzi, R. (2018). MicroRNAs as therapeutic targets for the treatment of DM and its complications. *Expert Opin. Ther. Targets*, 22(2): 153–160. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1420168>

- Reichelt-Wurm, S., Wirtz, T., Chittka, D., Lindenmeyer M., Reichelt R. M., Beck S., Politis P., Charonis A., Kretz M., Huber T. B., Liu S., Banas B., Banas M. C. (2019). Glomerular expression pattern of long noncoding RNAs in the type 2 DM BTBR mouse model. *Sci. Rep.*, 9: 9765. <https://doi.org/10.1038/s41598019461801>
- Rinn J. L., Chang H. Y. (2012). Genome Regulation by Long Noncoding RNAs. *Annu. Rev. Biochem.*, 81: 145-166. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-051410-092902>
- Rinn J. L., Kertesz M., Wang J. K., Squazzo S. L., Xu X., Bruggmann S. A., Goodnough L. H., Helms J. A., FRNAham P. J., Segal E., Chang, H. Y. (2007). Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*, 129(7), 1311–1323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.022>
- Roh E., Song D. K., Kim M.S. (2016). Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp. Mol. Med.*, 48: e216. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.4>
- Rom A., Melemed L., Gil N., Goldrich M. J., Kadir R., Golan M., Biton I., Perry R. B.-T., Ulitsky I. (2019). Regulation of CHD2 expression by the Chaserr long noncoding RNA gene is essential for viability. *Nat. Commun.*, 10(1): 5092. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13075-8>
- Romero-Barrios N., Legascue M. F., Benhamed M., Ariel, F. Crespi M. (2018). Splicing regulation by long noncoding RNAs. *Nucleic Acids Res.*, 46(5), 2169–2184. <https://doi.org/10.1093/nar/gky095>
- Rosa S., Duncan S., Dean C. (2016). Mutually exclusive sense-antisense transcription at FLC facilitates environmentally induced gene repression. *Nat. Commun.*, 7: 13031. <https://doi.org/10.1038/ncomms13031>
- Rösen P., Nawroth P. P., King G., Möller W., Tritschler H. J., Packer L. (2001). The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 17(3): 183-212. <https://doi.org/10.1002/dmrr.196>
- Rosenberger D. C., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.D. (2020). Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J. Neural. Trans.*, 127: 589624. <https://doi.org/10.1007/s00702020021457>
- Ruegsegger G. N., Booth F. W. (2017). Running from Disease: Molecular Mechanisms Associating Dopamine and Leptin Signaling in the Brain with Physical Inactivity, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Front. Endocrinol.*, 23: 109. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00109>.
- Rui L. (2014). Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol.* 4: 177197. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130024>
- Russell, J.M., Zilliox, L.A. (2014). Diabetic Neuropathies. *Continuum (Minneap. Minn.)*, 20(5): 12261240. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2>
- Russo B., Menduni M., Borboni P., Picconi F., Frontoni, S. (2021). Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance-The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(10): 5187. <https://doi.org/10.3390/ijms22105187>
- Sabaratnam R., Svenningsen P. (2021). AdipocyteEndothelium Crosstalk in Obesity. *Front. Endocrinol.*, 12: 681290. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.681290>

- Saini H. K., Griffiths-Jones S., Enright A. J. (2007). Genomic analysis of human microRNA transcripts. *PNAS*, 104(45): 17719–17724. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703890104>
- Salameh A., Lee A. K., CardóVila M., Nunes D. N., Efstathiou E., Staquicini F. I., Dobroff A. S., Marchiò S., Navone N. M., Hosoya H., Lauer R. C., Wen S., Salmeron C. C., Hoang A., Newsham I., Lima L. A., Carraro D. M., Oliviero S., Kolonin M. G., Sidman R. L., Do K.A., Troncoso P., Logothetis C. J., Brentani R. R., Calin G. A., Cavenee W. K., DiasNeto E., Pasqualini R., Arap W. (2015). PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3. *PNAS*, 112(27): 84038408. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507882112>
- Salazar-Torres F. J., Medina-Perez M., Melo Z., Mendoza-Cerpa C., Echavarría R. (2021). Urinary expression of long non-coding RNA TUG1 in non-diabetic patients with glomerulonephritides. *Biomed. Rep.*, 14(1), 17. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1393>
- Saldaña-Meyer R., Rodríguez-Hernández J., Escobar T., Nishana M., Jácome-López K., Nora E. P., Bruneau B. G., Tsirigos A., Furlan-Magaril M., Skok J., Reinberg D. (2019). RNA Interactions Are Essential for CTCF-Mediated Genome Organization. *Mol. Cell.*, 76(3): 412-422.E5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.08.015>
- Salmena L., Poliseno L., Tay Y., Kats L., Pandolfi P. P. (2011). A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell*, 146(3): 353–358. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.014>
- Samnani S. S., Vaska M., Ahmed S., Turin T. C. (2017). Review Typology: The Basic Types of Reviews for Synthesizing Evidence for the Purpose of Knowledge Translation. *JCPSP*, 27(10): 635-641. <https://www.jcpsp.pk/archive/2017/Oct2017/10.pdf>
- Sandesara P. B., O’Neal W. T., Kelli H. M., Samman-Tahhan A., Hammadah M., Quyyumi A. A., Sperling L. S. (2018). The prognostic significance of diabetes and microvascular complications in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care*, 41(1): 150-155. <https://doi.org/10.2337/dc17-0755>
- Sandu M. M., Protasiewicz D. C., Firănescu A. G., Lăcățusu E. C., Bîcu M. L., Mota M. (2016). Data regarding the prevalence and incidence of diabetes mellitus and prediabetes. *Rom. J. Diabetes Nutr. Metab. Dis.*, 23: 95-103. <https://doi.org/10.1515/rjdnmd-2016-0012>
- Sankaran N. (2016). The RNA World at Thirty: A Look Back with its Author. *J. Mol. Evol.*, 83(56): 169175. <https://doi.org/10.1007/s0023901697673>
- Santoro F., Barlow D. P. (2011). Developmental control of imprinted expression by macro non-coding RNAs. *Semin. Cell. Dev. Biol.*, 22(4): 328-335. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.02.018>
- Santoro F., Mayer D., Klement R. M., Warczuk K. E., Stukalov A., Barlow D. P., Pauler F. M. (2013). Imprinted Igf2r silencing depends on continuous Airn lncRNA expression and is not restricted to a developmental window. *Development*, 140(6): 1184-1195. <https://doi.org/10.1242/dev.088849>
- Sartonelli V., Laubeth S. M. (2020). Enhancer RNAs are an important regulatory layer of the epigenome. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 27: 521-528. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0446-0>

- Sathish K. S. (2012). Physiology in N. Thomas, K. Jeyaraman, H. S. Asha, J. Velavan, K. Senthilvasan (Eds.), *A Practical Guide to DM* (6th ed., pp. 911). JAYPEE Editorial.
- Schadewaldt H. (1989). History of DM. En: von Engelhardt D. (eds.), *Diabetes Its Medical and Cultural History*. Springer. 4347. [https://doi.org/10.1007/9783642483646\\_5](https://doi.org/10.1007/9783642483646_5)
- Schatz D., Swanson P. C. (2011). V(D)J recombination: mechanisms of initiation. *Annu. Rev. Genet.*, 45: 167-202. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-110410-132552>
- Scheidt S., Vavken P., Jacobs C., Koob S., Cucchi D., Kaup E., Wirtz D. C. y Wimmer M. D. (2019). Systematic Reviews and Metaanalyses: Reading, understanding, interpreting. *Z. Orthop. Unfall.*, 157(4): 392399. <https://doi.org/10.1055/a07513156>
- Schertzer M. D., Braceros K. C., Starmer J., Cherney R. E., Lee D. M., Salazar G., Justice M., Bischoff S. R., Cowley D. O., Ariel P., Zylka M. J., Downen J. M., Magnuson T., Calabrese J M. (2019). IncRNA-Induced Spread of Polycomb Controlled by Genome Architecture, RNA Abundance, and CpG Island DNA. *Mol. Cell.*, 75(3): 523-537.E10. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.05.028>
- Schmitz K.-M., Mayer C., Postepska A., Grummt I. (2010). Interaction of noncoding RNA with the rDNA promoter mediates recruitment of DNMT3b and silencing of rRNA genes. *Genes Dev.*, 24: 2264-2269. DOI: [10.1101/gad.590910](https://doi.org/10.1101/gad.590910)
- Scholten D. M., Kuang A., Lowe L. P., Hamilton J., Lawrence J. M., Lebenthal Y., Brickman W. J., Clayton P., Ma R. C., McCance D., Tam W. H., Catalano P. M., Linder B., Dyer A. R., Lowe Jr W. L., Metzger B. E. (2019). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Followup Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes care*, 42(3): 381392. <https://doi.org/10.2337/dc182021>
- Schramm T. K., Gislason G. H., Køber L., Rasmussen S., Rasmussen J. N., Abildstrøm S. Z., Hansen M. L., Folke F., Buch P., Madsen M., Vaag A., TorpPedersen C. (2008). Diabetes patients requiring glucoselowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*, 117(15): 19451954. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720847>
- Scobie N. I. (2016). *Atlas of DM*. 3rd edition. Editorial CRC Press. 15p.
- Secretaria de Salud (2014). *Prevención y control de la DM 2013-2018*. Editorial Secretaría de Salud. 2829. <https://bit.ly/3uhKG4y>
- Sedding D. G., Boyle E. C., Demandt J. A. F., Sluimer J. C., Dutzmann J., Haverich A., Bauersachs J. (2018). Vasa Vasorum Angiogenesis: Key Player in the Initiation and Progression of Atherosclerosis and Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Front. Immunol.*, 9: 114. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00706>
- Seila A. C., Calabrese J. M., Levine S. S., Yeo G. W., Rahl P. B., Flynn R. A., Young R. A., Sharp P. A. (2008). Divergent transcription from active promoters. *Science*, 322(5909): 1849-1851. DOI: [10.1126/science.1162253](https://doi.org/10.1126/science.1162253)
- Selvarajah D., Wilkinson I. D., Emery C. J., Harris N. D., Shaw P. J., Witte D. R., Griffiths P. D., Tesfaye S. (2006). Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 29(12): 26642669. <https://doi.org/10.2337/dc060650>



- Selvarajah D., Wilkinson I. D., Maxwell M., Davies J., Sankar A., Boland E., Gandhi R., Tracey I., Tesfaye S. (2014). Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 37(6): 16811688. <https://doi.org/10.2337/dc132610>
- Sessa L., Breiling A., Lavorgna G., Silvestri L., Casari G., Orlando V. (2007). Noncoding RNA synthesis and loss of Polycomb group repression accompanies the colinear activation of the human HOXA cluster. *RNA*, 13: 223-239. DOI: [10.1261/rna.266707](https://doi.org/10.1261/rna.266707)
- Shalek A. K., Satija R., Adiconis X., Gerther R. S., Gaublomme J. T., Raychowdhury R., Schwartz S., Yosef N., Malboeuf C., Lu D., Trombetta J. J., Gennert D., Gnirke A., Goren A., Hacohen N., Levin J. Z., Park H., Regev A. (2013). Single-cell transcriptomics reveals bimodality in expression and splicing in immune cells. *Nature*, 498(7453): 236-240. <https://doi.org/10.1038/nature12172>
- Shang J., Jiang Y., Duan Y., Cheng G., Liu D., Xiao J., Zhao Z. (2019). Identification of key lncRNAs contributing to diabetic nephropathy by gene co-expression network analysis. *Sci. Rep.*, 9: 3328. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39298-9>
- Shearwin K. E., Callen B. P., Egan J. B. (2005). Transcriptional interference--a crash course. *Trends Genet.*, 21(6): 339-345. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2005.04.009>
- Shen S., Jiang H., Bei Y., Xiao J., Li X. (2017). Long NonCoding RNAs in Cardiac Remodeling. *Cell. Physiol. Biochem.*, 41(5): 18301837. <https://doi.org/10.1159/000471913>
- Shi S., Song L., Yu H., Feng S., He J., Liu Y., He Y. (2020). Knockdown of lncRNA-H19 Ameliorates Kidney Fibrosis in Diabetic Mice by Suppressing miR-29a-Mediated EndMT. *Front. Pharmacol.*, 11, 586895. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586895>
- Shi Y., Vanhoutte P. M. (2017). Macro and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J. Diabetes*, 9(5): 434449. <https://doi.org/10.1111/17530407.12521>
- Siddaway A. P., Wood A. M. y Hedges L. V. (2019). How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, MetaAnalyses, and MetaSyntheses. *Annu. Rev. Psychol.*, 70: 747770. <https://doi.org/10.1146/annurevpsych010418102803>
- Silveira G. O., Coelho H. S., Amaral N. S., Verjovski-Almeida S. (2022). Long non-coding RNAs as possible therapeutic targets in protozoa, and in Schistosoma and other helminths. *Parasitol. Res.*, 121(4): 1091-1115. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07384-5>
- Simmons D. (2008). Diabetes during and after pregnancy: Screen more, monitor better. *CMAJ*, 179(3): 215216. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080865>
- Simó R., Hernández C. (2009). Advances in the Medical Treatment of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, 32(8): 15561562. <https://doi.org/10.2337/dc090565>
- Simó R., Stitt A. W., Gardner T. W. (2018). Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*, 61: 19021912. <https://doi.org/10.1007/s0012501846921>

- Simon M. D., Wang C. I., Kharchenko P. V., West J. A., Chapman B. A., Alekseyenko A. A., Borowsky M. L., Kuroda M. I., Kingston R. E. (2011). The genomic binding sites of a noncoding RNA. *PNAS*, 108(51), 20497–20502. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113536108>
- Simó-Servat O., Hernández C., Simó R. (2019). Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Res.*, 62(4): 211-217. <https://doi.org/10.1159/000499541>
- Skrivarhaug T., Bangstad H. J., Stene L. C., Sandvik L., Hanssen K. F., Joner G. (2005). Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia*, 49(2): 298-305. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0082-6>
- Sleutels F., Zwart R., Barlow D. P. (2002). The non-coding Air RNA is required for silencing autosomal imprinted genes. *Nature*, 415: 810-813. <https://doi.org/10.1038/415810a>
- Smalls B. L., Ritchwood T. D., Bishu K. G., Egede L. E. (2020). Racial/Ethnic Differences in Glycemic Control in Older Adults with Type 2 Diabetes: United States 2003-2014. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17(3): 950. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030950>
- Smith A. F. M. (1996). Mad Cows and Ecstasy: Chance and Choice in an Evidence-based Society. *J. R. Statist. Soc.*, 159(3): 367-383. <https://doi.org/10.2307/2983324>
- Spitale R. C., Tsai M. C., Chang H. Y. (2011). RNA templating the epigenome: long noncoding RNAs as molecular scaffolds. *Epigenetics*, 6(5), 539–543. <https://doi.org/10.4161/epi.6.5.15221>
- Spizzo, R., Almeida, M. I., Colombatti, A., Calin, G.A. (2012) Long noncoding RNAs and cancer: A new frontier of translational research? *Oncogene*, 31: 4577–4587. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.621>
- Srijyothi L., Ponne S., Prathama T., Ashok C., Baluchamy S. (2018). Roles of Non-Coding RNAs in Transcriptional Regulation. *IntechOpen*, <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76125>
- Srivastava S. P., Goodwin J. E., Tripathi P., Kanasaki K., Koya D. (2021). Interactions among Long Non-Coding RNAs and microRNAs Influence Disease Phenotype in Diabetes and Diabetic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(11): 6027. <https://doi.org/10.3390/ijms22116027>
- Stables D., Rankin J. (2010). *Physiology in Childbearing: With Anatomy and Related Biosciences*. 3rd ed. Editorial BAILLIÈRE TINDALL. Oxford. 471472.
- Statello L., Guo C.-J., Chen L.-L., Huarte M. (2021). Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 22: 96-118. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9>
- Statello L., Mauger M., Garre E., Nawaz M., Wahlgren J., Papadimitriou A., Lundqvist C., Lindfors L., Collén A., Sunnerhagen P., Ragusa M., Purrello M., Di Pietro C., Tigue N., Valadi H. (2018). Identification of RNA-binding proteins in exosomes capable of interacting with different types of RNA: RBP-facilitated transport of RNAs into exosomes. *PLoS One*, 13(4): e0195969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195969>
- Stitt A. W., Curtis T. M., Chen M., Medina R. J., McKay G. J., Jenkins A., Gardiner T. A., Lyons T. J., Hammes H.P., Simó R., Lois N. (2016). The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog. Retin. Eye Res.*, 51: 156186. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.08.001>

- Stojic L., Niemczyk M., Orjalo A., Ito Y., Ruijter A. E. M., Uribe-Lewis S., Joseph N., Weston S., Menon S., Odom D. T., Rinn J., Gergely F., Murrell A. (2016). Transcriptional silencing of long noncoding RNA GNG12-AS1 uncouples its transcriptional and product-related functions. *Nat. Commun.*, 7: 10406. <https://doi.org/10.1038/ncomms10406>
- Stump C. S., Short K. R., Bigelow M. L., Schimke J. M., Nair S. (2003). Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *PNAS*, 100(13): 79968001. <https://doi.org/10.1073/pnas.1332551100>
- Stumvoll M., Goldstein B. J., van Haeften T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 365(9467): 13331346. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(05\)61032X](https://doi.org/10.1016/S01406736(05)61032X)
- Su X., Malouf G. G., Chen Y., Zhang J., Yao H., Valero V., Weinstein J. N., Spano J.P., MericBernstam F., Khayat D., Esteva F. J. (2014). Comprehensive analysis of long noncoding RNAs in human breast cancer clinical subtypes. *Oncotarget*, 5: 98649876. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2454>
- Sun D., Nakao S., Xie F., Zandi S., Bagheri A., Kanavi M. R., Samiei S., Soheili Z. S., Frimmel S., Zhang Z., Ablonczy Z., Ahmadi H., Hafezi-Moghadam A. (2014). Molecular imaging reveals elevated VEGFR-2 expression in retinal capillaries in diabetes: a novel biomarker for early diagnosis. *FASEB J.*, 28(9): 3942–3951. <https://doi.org/10.1096/fj.14-251934>
- Sunwoo J.S., Lee S.T., Im W., Lee M., Byun J.I., Jung J.H., Park K.I., Jung K.Y., Lee S. K., Chu K., Kim M. (2017). Altered Expression of the Long Noncoding RNA NEAT1 in Huntington's Disease. *Mol. Neurobiol.*, 54: 15771586. <https://doi.org/10.1007/s1203501699289>
- Swanson J. A., Schmitz D., Chung, K. C. (2010). How to practice evidence-based medicine. *Plast. Reconstr. Sur.*, 126(1), 286–294. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181dc54ee>
- Szabadfi K., Pinter E., Reglodi D., Gabriel R. (2014). Neuropeptides, Trophic Factors, and Other Substances Providing Morphofunctional and Metabolic Protection. In Experimental Models of Diabetic Retinopathy (Vol 311). In Jeon K. W. (Ed.), *International Review of Cell and Molecular Biology*. (pp. 1-121). Editorial Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800179-0.00001-5>
- Tan J. Y., Biasini A., Young R. S., Marques A. C. (2020). Splicing of enhancer-associated lincRNAs contributes to enhancer activity. *Life Sci. Alliance.*, 3(4): e202000663. DOI: [10.26508/lsa.202000663](https://doi.org/10.26508/lsa.202000663)
- Tan J. Y., Smith A. A. T., da Silva M. F., Matthey-Doret C., Rueedi R., Sönmez R., Ding D., Kutalik Z., Bergmann S., Marques A. C. (2017). cis-Acting Complex-Trait-Associated lincRNA Expression Correlates with Modulation of Chromosomal Architecture. *Cell Rep.*, 18(9): 2280-2288. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.009>
- Taniguchi Y., Choi P. J., Li G.-W., Chen H., Babu M., HeRNA J., Emili A., Xie X. S. (2010). Quantifying E. coli proteome and transcriptome with single-molecule sensitivity in single cells. *Science*, 329(5991): 533-538. DOI: [10.1126/science.1188308](https://doi.org/10.1126/science.1188308)
- Taniue K., Akimitsu N. (2021). The Functions and Unique Features of LncRNAs in Cancer Development and Tumorigenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(2): 632. <https://doi.org/10.3390/ijms22020632>

- Tao H., Song Z. Y., Ding X. S., Yang J. J., Shi K. H., Li J. (2018). LncRNAs and miRs as epigenetic signatures in diabetic cardiac fibrosis: new advances and perspectives. *Endocrine*, 62(2): 281-91. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1688-z>
- Tattersall R. B. (2016). The History of DM. En: Holt R. I. G., Clive S. Flyvbjerg A., Goldstein B. J. (eds.), *Textbook of Diabetes* (5th edition). John Wiley & Sons. 15. <https://doi.org/10.1002/9781118924853.ch1>
- Tébar M. F. J., Escobar J. F. (2014). La DM en la práctica clínica. 1ª Ed. Editorial Médica Panamericana. 35 p.
- Tesfaye S., Boulton A. J. M., Dyck P. J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P., Lauria G., Malik R. A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P. (2010). Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*, 33(10): 2285-2293. <https://doi.org/10.2337/dc101303>
- The ENCODE Project Consortium (2007). Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the encode pilot project. *Nature*, 447: 799–816. <https://doi.org/10.1038/nature05874>
- The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of DM (2003). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of DM. *Diabetes Care*, 26(1): s5-s20. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S5>
- The FANTOM Consortium, Carninci P., Kasakawa, T., Gough, J., Frith, C. M., Maeda, N., Oyama, R., Ravasi, T., Lenhard, B., Wells C., Kodzius, R., Shimokawa, K., Bajic V. B., Brenner, S. E., Batalov, S., Forrest, A. R. R., Zavolan, M., Davis, M. J., Hayashizaki, Y. (2005). The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science*, 309(15740): 1559–1563. <https://doi.org/10.1126/science.1112014>
- Thebault P., Boutin G., Bhat W., Rufiange A., Martens J., Nourani A. (2011). Transcription regulation by the noncoding RNA SRG1 requires Spt2-dependent chromatin deposition in the wake of RNA polymerase II. *Mol. Cell Biol.*, 31(6): 1288-1300. <https://doi.org/10.1128/MCB.01083-10>
- Thomas M. C., Brownlee M., Susztak K., Sharma K., JandeleitDahm K., Zoungas S., Rossing P., Groop P. H., Cooper M. E. (2015). Diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 1: 15018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>
- Thomas M., Lieberman J., Lal A. (2010). Desperately seeking microRNA targets. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 17: 1169-1174. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1921>
- Thomas N. J., Jones S. E., Weedon M. N., Shields B. M., Oram R. A., Hattersley A. T. (2018). Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 6(2): 122-129. [https://doi.org/10.1016/S22138587\(17\)303625](https://doi.org/10.1016/S22138587(17)303625)
- Thrainsdottir S., Malik R. A., Dahlin L. B., Wiksell P., Eriksson K. F., Rosén I., Petersson J., Greene D. A., Sundkvist G. (2003). Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes*, 52(10): 2615-2622. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.10.2615>
- Thunander M., Petersson C., Jonzon K., Fornander J., Ossianson B., Torn C., Edvardsson S., LanduinOlsson M. (2008). Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 82(2): 247-255. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.07.022>
- Tipton C. M. (2008). Susruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *J. Appl. Physiol.*, 104(6): 1553-1556. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00925.2007>

- Tong L., Adler S. G. (2018). Diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 13(2): 335-338. <https://doi.org/10.2215/CJN.04650417>
- Trinder L. (2006). Introduction: The Context of Evidence-Based Practice: In: Trinder L. (Ed.), *Evidence-Based Practice: A CRITICAL APPRAISAL* (6<sup>th</sup> Ed, p. 2) Blackwell Science
- Tripathi V., Ellis J. D., Shen Z., Song D. Y., Pan Q., Watt A. T., Freier S. M., Bennet C. F., Sharma A., Bubulya P. A., Blencowe B. J., Prasanth S. G., Prasanth K. V. (2010). The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol. Cell.*, 39(6): 925-938. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.08.011>
- Trovero, M. F., Geisinger, A. (2019). Los RNAs no codificantes largos y su vinculación con las patologías testiculares. *An. Fac. Med.*, 6(1): 1112. <http://dx.doi.org/10.25184/anfamed2019v6n1a8>
- Tsai M.-C., Manor O., Wan Y., Mosammamaparast N., Wang J. K., Lan F., Shi Y., Segal E., Chang H. Y. (2010). Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 329(5992): 689-693. DOI: [10.1126/science.1192002](https://doi.org/10.1126/science.1192002)
- Ulitsky I., Bartel D. P. (2013). lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms. *Cell*, 154(1): 26-46. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.020>
- Umapathi T., Tan W. L., Loke S. C., Soon P. C., Tavintharan S., Chan Y. H. (2007). Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 35(5): 591-598. <https://doi.org/10.1002/mus.20732>
- Unnikrishnan R., Anjana R., Mohan V. (2016). DM and its complications in India. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 12(6): 357-370. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.53>
- Valero Z. M. A., León S. M. (2010). Nutrición de la DM: En: Planas V. M., Álvarez H. J., Culebras F. J. M., León S. M., Maldonado L. J., Mesejo A. A., Montejo G. J. C. (eds.), *Tratado de Nutrición* (2da edición). Editorial Médica Panamericana. 474.
- Valouev A., Johnson S. M., Boyd S. D., Smith C. L., Fire A. Z., Sidow A. (2011). Determinants of nucleosome organization in primary human cells. *Nature*, 474: 516-520. <https://doi.org/10.1038/nature10002>
- van der Linden E. L., Meeks K., Beune E., de Graft Aikins A., Addo J., OwusuDabo E., Mockenhaupt F. P., Bahendeka S., Danquah I., Schulze M. B., Spranger J., KlipsteinGrobusch K., Tetteh A. L., Smeeth L., Stronks K., Agyemang C. (2019). The prevalence of metabolic syndrome among Ghanaian migrants and their homeland counterparts: the Research on Obesity and type 2 Diabetes among African Migrants (RODAM) study. *Eur. J. Public Health*, 29(5): 906-913. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz051>
- van Steensel B., Furlong E. E. M. (2019). The role of transcription in shaping the spatial organization of the genome. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 20: 327-337. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0114-6>
- Vance K. W., Ponting C. P. (2014). Transcriptional regulatory functions of nuclear long noncoding RNAs. *Trends Genet.*, 30(8): 348-355. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2014.06.001>

- Varga O. E., Hansen A. K., Sandøe P., Olsson I. A. S. (2010). Validating animal models for preclinical research: a scientific and ethical discussion. *Altern. Lab. Anim.*, 38(3): 245-248. <https://doi.org/10.1177/026119291003800309>
- Venables M. C., Jeukendrup A. E. (2009). Physical inactivity and obesity: links with insulin resistance and type 2 DM. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 25(1): S18S23. <https://doi.org/10.1002/dmrr.983>
- Vendramin R., Verheyden Y., Ishikawa H., Goedert L., Nicolas E., Saraf K., Armaos A., Ponti R. D., Izumikawa K., Mestdagh P., Lafontaine D. L. J., Tartaglia G. G., Takahashi N., Marine J.-C., Leucci E. (2018). SAMMSON fosters cancer cell fitness by concertedly enhancing mitochondrial and cytosolic translation. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 25: 1035-1046. <https://doi.org/10.1038/s41594-018-0143-4>
- Verma S., Wanner C., Zwiener I., Ofstad A. P., George J. T., Fitchett D., Zinman B. EMPA-REG OUTCOME Investigators (2019). Influence of microvascular disease on cardiovascular events in type 2 diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 73(21): 2780-2782. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.002>
- Viereck J., Kumarswamy R., Foinquinos A., Xiao K., Avramopoulos P., Kunz M., Dittrich M., Maetzig T., Zimmer K., Remke J., Just A., Fendrich J., Scherf K., Bolesani E., Schambach A., Weidemann F., Zweigerdt R., de Windt L. J., Engelhardt S., Dandekar T., Batkai S., Thum T. (2016). Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling. *Sci. Transl. Med.*, 8(1326): 326ra322. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1475>
- Vinik A. I. (2004). Advances in diabetes for the millennium: new treatments for diabetic neuropathies. *Med. Gen. Med.*, 6(3): 13. <https://bit.ly/3s6hAWc>
- Vinik A. I. (2010). The approach to the management of the patient with neuropathic pain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95(11): 48024811. <https://doi.org/10.1210/jc.20100892>
- Virtanen K. A., Lönnroth P., Parkkola R., Peltoniemi P., Asola M., Viljanen T., Tolvanen T., Knuuti J., Rönnemaa T., Huupponen R., Nuutila P. (2002). Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87(8): 39023910. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8761>
- Visel A., Rubin E. M., Pennacchio L. A. (2009). Genomic views of distant-acting enhancers. *Nature*, 461: 199-205. <https://doi.org/10.1038/nature08451>
- Vitiello M., Tuccoli A., Poliseno L. (2015). Long noncoding RNAs in cancer: implications for personalized therapy. *Cell Oncol.*, 37: 1728. <https://doi.org/10.1007/s134020140180x>
- Volpe C. M. O., VillarDelfino P. H., dos Anjos P. M. F., NogueiraMachado J. A. (2018). Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis.*, 9: 119. <https://doi.org/10.1038/s414190170135z>
- von Engelhardt D. (1989). Matthew Dobson (1735–1784). Clinical Investigator of DM. En: von Engelhardt D. (eds) *Diabetes Its Medical and Cultural History*. Springer. [https://doi.org/10.1007/9783642483646\\_16](https://doi.org/10.1007/9783642483646_16)
- Wagschal A., Rousset E., Basavarajaiah P., Contreras X., Harwing A., Laurent-Chabalier S., Nakamura M., Chen X., Zhang K., Meziane O., Boyer F., Parrinello H., Berkhout B., Terzian C., Benkirane M., Kiernan R. (2012).

- Microprocessor, Setx, Xrn2, and Rrp6 co-operate to induce premature termination of transcription by RNAPII. *Cell*, 150(6): 1147-1157. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.08.004>
- Wan L. B., Bartolomei M. S. (2008). Regulation of imprinting in clusters: noncoding RNAs versus insulators. *Adv. Genet.*, 61: 207-223. [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(07\)00007-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(07)00007-7)
- Wang C., Liu G., Yang H., Guo S., Wang H., Dong Z., Li X., Bai Y., Cheng Y. (2021). MALAT1-mediated recruitment of the histone methyltransferase EZH2 to the microRNA-22 promoter leads to cardiomyocyte apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Sci. Total. Environ.*, 766: 142191. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142191>
- Wang D., Farhana A. (2021). Biochemistry, RNA Structure. [Updated 2021 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558999/>
- Wang D., Garcia-Bassets I., Benner C., Li W., Su X., Zhou Y., Qiu J., Liu W., Kaikkonen M. U., Ohgi K. A., Glass C. K., Rosenfield M. G., Fu X.-D. (2011a). Reprogramming transcription by distinct classes of enhancers functionally defined by eRNA. *Nature*, 474: 390-394. <https://doi.org/10.1038/nature10006>
- Wang G.-Z., Lercher M. J., Hurst L. D. (2011b). Transcriptional coupling of neighboring genes and gene expression noise: evidence that gene orientation and noncoding transcripts are modulators of noise. *Genome Biol. Evol.*, 3: 320-331. <https://doi.org/10.1093/gbe/evr025>
- Wang J., Meng X., Dobrovolskaya O. B., Orlov Y. L., Chen M. (2017). Non-coding RNAs and Their Roles in Stress Response in Plants. *GPB*, 15(5): 301-312. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.01.007>
- Wang K. C., Chang H. Y. (2011c). Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol. Cell*, 43: 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.018>
- Wang K. C., Yang Y. W., Liu B., Sanyal A., Corces-Zimmerman R., Chen Y., Lajoie B. R., Protacio A., Flynn R. A., Gupta R. A., Wysocka J., Lei M., Dekker J., Helms J. A., Chang H. Y. (2011d). A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. *Nature*, 472: 120-124. <https://doi.org/10.1038/nature09819>
- Wang L., Zhao Y., Bao X., Zhu X., Kwok Y. K.Y., Sun K., Chen X., Huang Y., Jauch R., Esteban M. A., Sun H., Wang H. (2015). LncRNA Dum interacts with Dnmts to regulate Dppa2 expression during myogenic differentiation and muscle regeneration. *Cell Res.* 25: 3353-3350. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.21>
- Wang W., Lo A. C. Y. (2018). Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(6): 1816. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>
- Wang X., McLachlan J., Zamore P. D., Tanaka H. T. M. (2002). Modular recognition of RNA by a human pumilio-homology domain. *Cell*, 110(4): 501-512. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00873-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00873-5)
- Wang, F., Gao, X., Zhang, R., Zhao, P., Sun, Y., Li, C. (2019). LncRNA TUG1 ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting miR-21 to promote TIMP3-expression. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 12(3), 717–729. [PMc6945187](https://doi.org/10.1016/j.ijcp.2019.03.017)
- Wang, J., Gong, C., Maquat, L. E. (2013). Control of myogenesis by rodent SINE-containing lncRNAs. *Genes Dev.*, 27(7), 793–804. <https://doi.org/10.1101/gad.212639.112>

- Warrick J. I., Tomlins S. A., Carskadon S. L., Young A. M., Siddiqui J., Wei J. T., Chinnaiyan A. M., Kunju L. P., Palanisamy N. (2014). Evaluation of Tissue PCA3 Expression in Prostate Cancer by RNA in situ Hybridization A Correlative Study with Urine PCA3 and TMPRSS2ERG. *Mod. Pathol.*, 27(4): 609620. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.169>
- Watanabe D., Suzuma K., Matsui S., Kurimoto M., Kiryu J., Kita M., Suzuma I., Ohashi H., Ojima T., Murakami T., Kabayashi T., Masuda S., Nagao M., Yoshimura N., Takagi H. (2005). Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.*, 353: 782792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041773>
- Wei N., Wang Y., Xu R.X., Wang G.Q., Xiong Y., Yu T.Y., Yang G.S., Pang W.J. (2015). PU.1 antisense lncRNA against its mRNA translation promotes adipogenesis in porcine preadipocytes. *Anim. Genet.*, 46(2): 133140. <https://doi.org/10.1111/age.12275>
- Wei S., Du M., Jiang Z., Hausman G. J., Zhang L., Dodson M. V. (2016). Long noncoding RNAs in regulating adipogenesis: new RNAs shed lights on obesity. *Cell Mol. Life Sci.*, 73: 20792087. <https://doi.org/10.1007/s0001801621692>
- Weiner A., Hughes A., Yassour M., Rando O. J., Friedman N. (2010). High-resolution nucleosome mapping reveals transcription-dependent promoter packaging. *Genome Res.*, 20: 90-100. <https://doi.org/10.1101/gr.098509.109>
- Weisman A., Fazli G. S., Johns A., Booth G. L. (2018). Evolving Trends in the Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Type 2 Diabetes: A Review. *Can. J. Cardiol.*, 34(5): 552564. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.03.002>
- Werner M. S., Sullivan M. A., Shah R. N., Nadadur R. D., Grzybowski A. T., Galat V., Moskowitz I. P., Ruthenburg A. J. (2017). Chromatin-enriched lncRNAs can act as cell-type specific activators of proximal gene transcription. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 24: 596–603. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3424>
- Wessels A. M., Rombouts S. A. R. B., Simsek S., Kuijter J. P. A., Kostene P. J., Barkhof F., Scheltens P., Snoek F. J., Heine R. J. (2006). Microvascular disease in type 1 diabetes alters brain activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes*, 55(2): 334340. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db050680>
- Weyer C., Bogardus C., Mott D. M., Pratley R. E. (1999). The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *JCI*, 104(6): 787794. <https://doi.org/10.1172/JCI7231>
- Wieten S. (2018). Expertise in evidence-based medicine: a tale of three models. *Philos. Ethics Humanit. Med.*, 13(2): <https://doi.org/10.1186/s13010-018-0055-2>
- Wilcox G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. *Clin. Biochem. Rev.*, 26(2): 1939. <https://bit.ly/3CNRTOr>
- Wild S. H., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(10): 25602570. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>
- Wilkin T. J. (2001). The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*, 44(7): 914922. <https://doi.org/10.1007/s001250100548>



- Willerson J. T., Teaff R. (1996). Egyptian contributions to cardiovascular medicine. *Tex. Heart Inst. J.*, 23(3): 191200. <https://bit.ly/3tcmC5P>
- Williamson C. M., Ball S. T., Dawson C., Mehta S., Beechey C. V., Fray M., Teboul L., Dear T. N., Kelsey G., Peters, J. (2011). Uncoupling antisense-mediated silencing and DNA methylation in the imprinted Gnas cluster. *PLoS Genet*, 7(3), e1001347. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001347>
- Winter W. E., Signorino M. R. (2003). *DM: Pathophysiology, Etiologies, Complications, Management and Laboratory Evaluation*. AACC Press. 12 pp.
- Wood A. J., Oakey R. J. (2006). Genomic imprinting in mammals: emerging themes and established theories. *PLoS Genet*, 2(11): e147. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020147>
- Woolf C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3): 2-15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- World Health Organization (2019). Classification of DM 2019. 6 <https://bit.ly/3sFPY8p>
- Woski S. A., Schimit F. J (2004). DNA y RNA: Composición y estructura. En: Devlin T. M. (ed.), *Bioquímica* (p. 28). Editorial Reverte.
- Wright R. W., Brand R. A., Dunn W. y Spindler K. P. (2007). How to write a systematic review. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 455: 2329. <https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e31802c9098>
- Wu C.H., Hsu C.L., Lu P.C., Lin W.C., Juan H.F., Huang H.C. (2016). Identification of lncRNA functions in lung cancer based on associated protein-protein interaction modules. *Sci. Rep.*, 6: 35939. <https://doi.org/10.1038/srep35939>
- Wu H., Cai L., de Haan J. B., Giacconi R. (2018). Targeting Oxidative Stress in Diabetic Complications: New Insights. *J Diabetes Res*, 2018: 1909675. <https://doi.org/10.1155/2018/1909675>
- Wu H., Yin Q.-F., Luo Z., Yao R.-W., Zheng C.-C., Zhang J., Xiang J.-F., Yang L., Chen L.-L. (2016). Unusual Processing Generates SPA lncRNAs that Sequester Multiple RNA Binding Proteins. *Mol Cell*, 64(3): 354-548. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.10.007>
- Wu Y., Liu B., Sun Y., Du Y., Santillan M. K., Santillan D. A., Snetselaar L. G., Bao W. (2020). Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*, 43(12): 2983-2990. <https://doi.org/10.2337/dc200261>
- Wutz A. (2011). Gene silencing in X-chromosome inactivation: advances in understanding facultative heterochromatin formation. *Nat. Rev. Genet.*, 12: 542-553. <https://doi.org/10.1038/nrg3035>
- Xiang J.-F., Yin Q.-F., Chen T., Zhang Y., Zhang X.-O., Wu Z., Zhang S., Wang H.-B., Ge J., Lu X., Yang L., Chen L.-L. (2014). Human colorectal cancer-specific CCAT1-L lncRNA regulates long-range chromatin interactions at the MYC locus. *Cell Res.*, 24: 513-531. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.35>
- Xiao T., Liu L., Li H., Sun Y., Luo H., Li T., Wang S., Dalton S., Zhao R. C., Chen R. (2015). Long Noncoding RNA ADINR Regulates Adipogenesis by Transcriptionally Activating C/EBP $\alpha$ . *Stem Cell Reports*, 5(5): P856P865. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.09.007>

- Xie X., Tang B., Xiao Y.F., Xie R., Li B.S., Dong H., Zhou J.Y., Yang S.M. (2016). Long noncoding RNAs in colorectal cancer. *Oncotarget*, 7: 52265239. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6446>
- Xu M.D., Qi P., Du X. (2014). Long noncoding RNAs in colorectal cancer: implications for pathogenesis and clinical application. *Mod. Pathol.*, 27: 13101320. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.33>
- Xu W., Deyong F., Bo C. (2022). LncRNA NEAT1 Accelerates the Proliferation, Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis and Suppresses the Apoptosis Through the miR-423-5p/GLIPR2 Axis in Diabetic Nephropathy. *J Cardiovasc. Pharmacol.*, 79(3): 342-354. DOI: [10.1097/FJC.0000000000001177](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001177)
- Xue Z., Hennelly S., Doyle B., Gulati AA., Novikova IV., Sanbonmatsu KY., Boyer LA. (2016). A Grich motif in the lncRNA Braveheart interacts with a zincfinger transcription factor to specify the cardiovascular lineage. *Mol Cell*, 64(1): 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.08.010>
- Yakovchuk P., Goodrich J. A., Kugel J. F. (2011). B2 RNA represses TFIIH phosphorylation of RNA polymerase II. *Transcription*, 2(1), 45–49. <https://doi.org/10.4161/trns.2.1.14306>
- Yan C. Y., Chen J., Chen N. (2016). Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP1c protein stability. *Sci rep.*, 6: 22640. <https://doi.org/10.1038/srep22640>
- Yang B., Xia Z.A., Zhong B., Xiong X., Sheng C., Wang Y., Gong W., Cao Y., Wang Z., Peng W. (2017). Distinct Hippocampal Expression Profiles of Long Noncoding RNAs in an Alzheimer's Disease Model. *Mol. Neurobiol.*, 54: 48334846. <https://doi.org/10.1007/s1203501600385>
- Yang F., Deng X., Ma W., Berletch J. B., Rabaia N., Wei G., Moore J. M., Filippova G. N., Xu J., Liu Y., Noble W. S., Shendure J., Disteche C. M. (2015). The lncRNA Firre anchors the inactive X chromosome to the nucleolus by binding CTCF and maintains H3K27me3 methylation. *Genome Biol.*, 16: 52. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0618-0>
- Yang Y., Su Z., Song X., Liang B., Zeng F., Chang X., Huang D. (2016). Enhancer RNA-driven looping enhances the transcription of the long noncoding RNA DHRS4-AS1, a controller of the DHRS4 gene cluster. *Sci. Rep.*, 6: 20961. <https://doi.org/10.1038/srep20961>
- Yang Z., Song D., Wang Y., Tang, L. (2022). lncRNA MALAT1 Promotes Diabetic Nephropathy Progression via miR-15b-5p/TLR4 Signaling Axis. *J. Immunol. Res.*, 2022: 8098001. <https://doi.org/10.1155/2022/8098001>
- Yao H., Brick K., Evrard Y., Xiao T., Camerini-Otero R. D., Felsenfeld G. (2010). Mediation of CTCF transcriptional insulation by DEAD-box RNA-binding protein p68 and steroid receptor RNA activator SRA. *Genes Dev.*, 24(22): 2543-2555. <https://doi.org/10.1101/gad.1967810>
- Yao R. W., Wang Y. y Chen L. L. (2019). Cellular functions of long noncoding RNAs. *Nat. Cell Biol.*, 21: 542551. <https://doi.org/10.1038/s4155601903118>
- Yao X., Carlson D., Sun Y., Ma L., Wolf S. E., Minei J. P., Zang Q. S. (2015). Mitochondrial ROS Induces Cardiac Inflammation via a Pathway through mtDNA Damage in a Pneumonia-Related Sepsis Model. *PLoS One*, 10(10): e0139416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139416>

- Yap K. L., Li S., Muñoz-Cabello A. M., Raguz S., Zeng L., Mujtaba S., Gil J., Walsh M. J., Zhou M.-M. (2010). Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Mol. Cell*, 38(5): 662-674. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.03.021>
- Yap K., Mukhina S., Zhang G., Tan J. S. C., Ong H. S., Makeyev E. V. (2018). A Short Tandem Repeat-Enriched RNA Assembles a Nuclear Compartment to Control Alternative Splicing and Promote Cell Survival. *Mol. Cell*, 72(3): 525-540.E13. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.08.041>
- Yi D.d., Zhang E.b., You L.h., Wang N., Wang L.t., Jin F.y., Zhu Y.n., Cao L.h., Yuan Q.x., De W., Tang W. (2015). Downregulation of lncRNA TUG1 affects apoptosis and insulin secretion in mouse pancreatic  $\beta$  cells. *Cell Physiol. Biochem.*, 35: 18921904. <https://doi.org/10.1159/000373999>
- Yin Q.-F., Yang L., Zhang Y., Xiang J.-F., Wu Y.-W., Carmichael G. G., Chen L.-L. (2012). Long noncoding RNAs with snoRNA ends. *Mol. Cell*, 48(2): 219-230. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.07.033>
- Yu W., Zhao GQ., Cao RJ., Zhu Zh., Li K. (2017). LncRNA NONRATT021972 was associated with neuropathic pain scoring in patients with type 2 diabetes. *Behav. Neurol.*, 2017: 2941297. <https://doi.org/10.1155/2017/2941297>.
- Zakin E., Abrams R., Simpson D. M. (2019). Diabetic Neuropathy. *Semin. Neurol.*, 39(5): 560569. <https://doi.org/10.1055/s00391688978>
- Zappulla D. C., Cech T. R. (2006). RNA as a flexible scaffold for proteins: yeast telomerase and beyond. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 71: 217-224. <https://doi.org/10.1101/sqb.2006.71.011>
- Zhang H. (2019). Mechanism associated with aberrant lncRNA MEG3 expression in gestational DM. *Exp. Ther. Med.*, 18(5): 3699-3706. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8062>
- Zhang H.n., Xu Q.q., Thakur A., Omondi A. M., Chakraborty M., Ghosh A., Yu X.b. (2018a). Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long noncoding RNAs. *Life sci.*, 213: 258268. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.028>
- Zhang N., Geng T., Wang Z., Zhang R., Cao T., Camporez J. P., Cai S. Y., Liu Y., Dandolo L., Shulman G. I., Carmichael G. G., Taylor H. S., Huang Y. (2018c). Elevated hepatic expression of H19 long noncoding RNA contributes to diabetic hyperglycemia. *JCI insight*, 3(10), e120304. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120304>
- Zhang T.-N., Wang W., Yang N., Huang X.-M., Liu, C. F. (2020a). Regulation of Glucose and Lipid Metabolism by Long Non-coding RNAs: Facts and Research Progress. *Front. Endocrinol.*, 11, 457. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00457>
- Zhang W., Xu W., Feng Y., Zhou X. (2019a). Noncoding RNA involvement in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *J. Cell Mol. Med.*, 23(9): 58595867. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14510>
- Zhang W., Zheng J., Hu X., Chen L. (2019b). Dysregulated expression of long noncoding RNAs serves as diagnostic biomarkers of type 2 DM. *Endocrine*, 65: 494503. <https://doi.org/10.1007/s12020019020157>
- Zhang X., Gregg E. W., Williamson D. F., Barker L. E., Thomas W., Bullard K. M., Imperatore G., Williams D. E., Albright A. L. (2010). A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care*, 33(7): 16651673. <https://doi.org/10.2337/dc091939>

- Zhang X., Wang W., Zhu W., Dong J., Cheng Y., Yin Z., Shen F. (2019d). Mechanisms and Functions of Long Non-Coding RNAs at Multiple Regulatory Levels. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(22): 5573. <https://doi.org/10.3390/ijms20225573>
- Zhang X., Zhou Y., Chen S., Li W., Chen W., Gu W. (2019c) LncRNA MACC1-AS1 sponges multiple miRNAs and RNA-binding protein PTBP1. *Oncogenesis*, 8: 73. <https://doi.org/10.1038/s41389-019-0182-7>
- Zhang Y., Gu M., Ma Y., Peng Y. (2020c). LncRNA TUG1 reduces inflammation and enhances insulin sensitivity in white adipose tissue by regulating miR-204/SIRT1 axis in obesity mice. *Mol. Cell. Biochem.*, 475: 171-183. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03869-6>
- Zhang Y., Ma Y., Gu M., Peng Y. (2020b). LncRNA TUG1 promotes the brown remodeling of white adipose tissue by regulating miR-204-targeted SIRT1 in diabetic mice. *Int. J. Mol. Med.*, 46(6): 2225-2234. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4741>
- Zhang Y., Wu H., Wang F., Ye M., Zhu H., Bu S. (2018b). Long non-coding RNA MALAT1 expression in patients with gestational DM. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 140(2): 164-169. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12384>
- Zhao G., Su Z., Song D., Mao Y., Mao X. (2016). The long noncoding RNA MALAT1 regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response through its interaction with NF- $\kappa$ B. *FEBS Lett.*, 590(17): 2884-2895. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12315>
- Zhao J., Ohsumi T. K., Kung J. T., Ogawa Y., Grau D. J., Sarma K., Song J. J., Kingston R. E., Borowsky M., Lee J. T. (2010). Genome-wide identification of polycomb-associated RNAs by RIP-seq. *Mol. Cell*, 40(6): 939-953. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.12.011>
- Zhao N., Du L., Ma Y., Wang Y., Ma J., Fang, Z. (2022). LncRNA NEAT1/microRNA-124 regulates cell viability, inflammation and fibrosis in high-glucose-treated mesangial cells. *Exp. Ther. Med.*, 24(2): 507. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11434>
- Zhao Y., Sun L., Wang R. R., Hu J.-F., Cui J. (2018). The effects of mitochondria-associated long noncoding RNAs in cancer mitochondria: New players in an old arena. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 131: 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.08.005>
- Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 DM and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 14(2): 8898. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- Zhu J., Fu H., Wu Y., Zheng X. (2013). Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions. *Sci. China Life Sci.*, 56(10): 876–885. <https://doi.org/10.1007/s1142701345536>
- Zhu Y., Zhang C. (2016). Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr. Diab. Rep.*, 16(1): 7. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0699-x>

## 13 LITERATURA COMPLEMENTARIA (ARTÍCULOS INCLUIDOS)

### 13.1 Modelo de rata [R]

- 1 Feng Y., Wu W., Zhang W., Wang W., Liu T., Zhou X. (2019). LncRNA DCRF regulates cardiomyocyte autophagy by targeting miR-551b-5p in diabetic cardiomyopathy. *Theranostics*, 9(15): 4558–4566. <https://doi.org/10.7150/thno.31052>
- 2 Fu S., Zheng Y., Sun Y., Lai M., Qiu J., Fui F., Zeng Q., Liu F. (2021). Suppressing long noncoding RNA OGRU ameliorates diabetic retinopathy by inhibition of oxidative stress and inflammation via miR-320/USP14 axis. *Free Radic. Bio. Med.*, 169: 361-381. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.016>
- 3 Gong Y., Zhu Y., Zhu B., Si X., Heng D., Tang Y., Sun X., Lin L. (2018). LncRNA MALAT1 is up-regulated in diabetic gastroparesis and involved in high-glucose-induced cellular processes in human gastric smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 496(2): 401-406. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.038>
- 4 Guo G., Ren S., Kang Y., Liu Y., Duscher D., Machens H.-G., Chen Z. (2019). Microarray analyses of lncRNAs and mRNAs expression profiling associated with diabetic peripheral neuropathy in rats. *J. Cell. Biochem.*, 120(9): 15347-15359. <https://doi.org/10.1002/jcb.28802>
- 5 Han Y., Qiu H., Pei X., Fan Y., Tian H., Geng J. (2018). Low-dose Sinapic Acid Abates the Pyroptosis of Macrophages by Downregulation of lncRNA-MALAT1 in Rats With Diabetic Atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 71(2): 104-112. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000550>
- 6 Hao L., Li Q., Zhao X., Li Y., Zhang C. (2019). A long noncoding RNA LOC103690121 promotes hippocampus neuronal apoptosis in streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Neurosci. Lett.*, 703: 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.006>
- 7 Hao L., Mi J., Song L., Guo Y., Li Y., Yin Y., Zhang C. (2021). SLC40A1 Mediates Ferroptosis and Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes. *Neuroscience*, 463: 216-226. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.03.009>
- 8 He Y., Dan Y., Gao X., Huang L., Lv H., Chen J. (2021). DNMT1-mediated lncRNA MEG3 methylation accelerates endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 320(3): E598-E608. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00089.2020>
- 9 Huang S., Xu Y., Ge X., Xu B., Peng W., Jiang X., Shen L., Xia L. (2019). Long noncoding RNA NEAT1 accelerates the proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy through activating Akt/mTOR signaling pathway. *J. Cell Physiol.*, 234(7): 11200-11207. <https://doi.org/10.1002/jcp.27770>
- 10 Huang Y., Li J., Chen S., Zhao S., Huang J., Zhou J., Xu Y. (2020). Identification of Potential Therapeutic Targets and Pathways of Liraglutide Against Type 2 DM (T2DM) Based on Long Non-Coding RNA (lncRNA) Sequencing. *Med. Sci. Monit.*, 26: e922210. <https://doi.org/10.12659/MSM.922210>
- 11 Huang X., Tan J., Li Y., Su H., Huang M., Huang F., Huang P. (2022). Expression of lncRNA KCNQ10t1 in diabetic nephropathy and its correlation with MEK/ERK signaling pathway. *Am. J. Transl. Res.*, 14(3): 1796–1806. <https://bit.ly/3H5KmPE>
- 12 Huo W., Hou Y., Li Y., Li H. (2019). Downregulated lncRNA-MIAT confers protection against erectile dysfunction by downregulating lipoprotein lipase via activation of miR-328a-5p in diabetic rats. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 1865(6): 1226-1240. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.01.018>
- 13 Lei X., Zhang L., Li Z., Ren J. (2018). Astragaloside IV/lncRNA-TUG1/TRAF5 signaling pathway participates in podocyte apoptosis of diabetic nephropathy rats. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2018: 2785–2793. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S166525>

- 14 Ling L., Tan Z., Zhang C., Gui S., Hu Y., Chen L. (2018). Long noncoding RNA ENSRNOG00000037522 is involved in the podocyte epithelial-mesenchymal transition in diabetic rats. *Int. J. Mol. Med.*, 41(5): 2704–2714. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3457>
- 15 Liu S., Zou L., Xie J., Xie W., Wen S., Xie Q., Gao Y., Li G., Zhang C., Xu C., Xu H., Wu B., Lv Q., Zhang X., Wang S., Xue Y., Liang S. (2016). LncRNA NONRATT021972 siRNA regulates neuropathic pain behaviors in type 2 diabetic rats through the P2X7 receptor in dorsal root ganglia. *Mol. Brain*, 9: 44. <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0226-2>
- 16 Liu C., Tao J., Wu H., Yang Y., Chen Q., Deng Z., Liu J., Xu C. (2017). Effects of LncRNA BC168687 siRNA on Diabetic Neuropathic Pain Mediated by P2X7 Receptor on SGCs in DRG of Rats. *Biomed. Res. Int.*, 2017: 7831251. <https://doi.org/10.1155/2017/7831251>
- 17 Luo R., Li L., Xiao F., Fu J. (2022). LncRNA FLG-AS1 Mitigates Diabetic Retinopathy by Regulating Retinal Epithelial Cell Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis via miR-380-3p/SOCS6 Axis. *Inflammation*, 45: 1936–1949. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01665-6>
- 18 Meng L., Lin H., Huang X., Weng J., Peng F., Wu J. (2022). METTL14 suppresses pyroptosis and diabetic cardiomyopathy by downregulating TINCR lncRNA. *Cell Death Disease*, 13: 38. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04484-z>
- 19 Peng H., Zou L., Xie J., Wu H., Wu B., Zhu G., Lv Q., Zhang X., Liu S., Li G., Xu H., Gao Y., Xu C., Zhang C., Wang S., Xue Y., Liang S. (2017). lncRNA NONRATT021972 siRNA Decreases Diabetic Neuropathic Pain Mediated by the P2X3 Receptor in Dorsal Root Ganglia. *Mol. Neurobiol.*, 54: 511-523. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9632-1>
- 20 Ren W., Xi G., Li X., Zhao L., Yang K., Fan X., Gao L., Xu H., Guo J. (2021). Long non-coding RNA HCG18 promotes M1 macrophage polarization through regulating the miR-146a/TRAF6 axis, facilitating the progression of diabetic peripheral neuropathy. *Mol. Cell Biochem.*, 476: 471–482. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03923-3>
- 21 Song M., Zou L., Peng L., Liu S., Wu B., Yi Z., Gao Y., Zhang C., Xu H., Xu Y., Tang M., Wang S., Xue Y., Jia T., Zhao S., Liang S., Li G. (2017). LncRNA NONRATT021972 siRNA normalized the dysfunction of hepatic glucokinase through AKT signaling in T2DM rats. *Endocr. Res.*, 42(3): 180-190. <https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1292522>
- 22 Sultan H. K., El-Ayat W. M., Abou-Ghaila A. H., Lasheen N. N., Moustafa A. S. (2021). Study of long non-coding RNA and mitochondrial dysfunction in diabetic rats. *Tissue Cell.*, 71: 101516. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101516>
- 23 Tian M., Yang J., Yan X., Cao Y., Liu Y., Lei Y., Lv H. (2022). Knockdown of lncRNA TUG1 alleviates diabetic retinal vascular dysfunction through regulating miR-524-5p/FGFR2. *Bioengineered*, 13(5): 12661-12672. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2075306>
- 24 Wang S., Xu H., Zou L., Xie J., Wu H., Wu B., Yi Z., Lv Q., Zhang X., Ying M., Liu S., Li G., Gao Y., Xu C., Zhang C., Xue Y., Liang S. (2016). LncRNA uc.48+ is involved in diabetic neuropathic pain mediated by the P2X3 receptor in the dorsal root ganglia. *Purinergic Signal*, 12: 138-148. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9488-x>
- 25 Wang X., Xu Y., Zhu Y.-C., Wang Y.-K., Li J., Li X.-Y., Ji T., Bai S.-J. (2019). LncRNA NEAT1 promotes extracellular matrix accumulation and epithelial-to-mesenchymal transition by targeting miR-27b-3p and ZEB1 in diabetic nephropathy. *J. Cell Physiol.*, 234(8): 12926-12933. <https://doi.org/10.1002/jcp.27959>
- 26 Wang C., Xu X., Chen J., Kang Y., Guo J., Duscher D., Yang X., Guo G., Ren S., Xiong H., Yuan M., Jiang T., Machens H.-G., Chen Z., Chen Y. (2020). The Construction and Analysis of lncRNA–miRNA–mRNA Competing

- Endogenous RNA Network of Schwann Cells in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 8: 490. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00490>
- 27 Wu B., Zhang C., Zou L., Ma Y., Huang K., Lv Q., Zhang x., Wang S., Xue Y., Yi Z., Jia T., Zhao S., Liu S., Xu H., Li G., Liang S. (2016). LncRNA uc.48+ siRNA improved diabetic sympathetic neuropathy in type 2 diabetic rats mediated by P2X7 receptor in SCG. *Auton. Neurosci.*, 197: 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.04.001>
  - 28 Wu D., Cheng Y.-G., Huang X., Zhong M.-W., Liu S.-Z., Hu S.-Y. (2018). Downregulation of lncRNA MALAT1 contributes to renal functional improvement after duodenal-jejunal bypass in a diabetic rat model. *J. Physiol. Biochem.*, 74: 431-439. <https://doi.org/10.1007/s13105-018-0636-y>
  - 29 Yu R., Zhang Y., Lu Z., Li J., Shi P., Li J. (2022). Long-chain non-coding RNA UCA1 inhibits renal tubular epithelial cell apoptosis by targeting microRNA-206 in diabetic nephropathy. *Arch. Physiol. Biochem.*, 128(1): 231-239. <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1673431>
  - 30 Zhan J.-F., Huang H.-W., Huang C., Hu L.-L., Xu W.-W. (2020). Long Non-Coding RNA NEAT1 Regulates Pyroptosis in Diabetic Nephropathy via Mediating the miR-34c/NLRP3 Axis. *Kidney Blood Press Res.*, 45(4): 589–602. <https://doi.org/10.1159/000508372>
  - 31 Zhang W., Bai Y., Chen Z., Li X., Fu S., Huang L., Lin S., Du H. (2020). Comprehensive analysis of long non-coding RNAs and mRNAs in skeletal muscle of diabetic Goto-Kakizaki rats during the early stage of type 2 diabetes. *Peer J.*, 8: e8548. <https://doi.org/10.7717/peerj.8548>
  - 32 Zhang M., Gu H., Xu W., Zhou X. (2016a). Down-regulation of lncRNA MALAT1 reduces cardiomyocyte apoptosis and improves left ventricular function in diabetic rats. *Int. J. Cardiol.*, 203: 214-216. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.136>
  - 33 Zhang M., Gu H., Chen J., Zhou X. (2016b). Involvement of long noncoding RNA MALAT1 in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.*, 202: 753-755. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.019>
  - 34 Zhang Y., Song Z., Li X., Xu S., Zhou S., Jin X., Zhang H. (2020). Long noncoding RNA KCNQ1OT1 induces pyroptosis in diabetic corneal endothelial keratopathy. *Am. J. Physiol Cell Physiol.*, 318(2): C346-C359. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00053.2019>
  - 35 Zhao Y.-H., Ji T.-F., Luo Q., Yu J.-L. (2017). Long non-coding RNA H19 induces hippocampal neuronal apoptosis via Wnt signaling in a streptozotocin-induced rat model of DM. *Oncotarget*, 8:64827-64839. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17472>
  - 36 Zhao Y., Chen X., Tong X.-L. (2019). Effect of lncRNA MEG3 on retinopathy in diabetic rats through regulating FoxO1 expression. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 23(21): 9163-9170. <https://doi.org/10.26355/eurrev.201911.19406>
  - 37 Zhou X., Zhang W., Jin M., Chen J., Xu W., Kong X. (2017). lncRNA MIAT functions as a competing endogenous RNA to upregulate DAPK2 by sponging miR-22-3p in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death Disease*, 8: e2929. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.321>
  - 38 Zhuo C., Jiang R., Lin X., Shao M. (2017). LncRNA H19 inhibits autophagy by epigenetically silencing of DIRAS3 in diabetic cardiomyopathy. *Oncotarget*, 8(1): 1429-1437. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13637>

## 13.2 Modelo de ratón [M]

- 1 Cao Q., Zhang X., Xie F., Li Y., Lin F. (2022). Long-noncoding RNA HOXA transcript at the distal tip ameliorates the insulin resistance and hepatic gluconeogenesis in mice with gestational DM via the microRNA-423-5p/wingless-

- type MMTV integration site family member 7A axis. *Bioengineered*, 13(5): 13224-13237. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2076982>
- 2 Chen X., Hu J. (2021). Long Noncoding RNA 3632454L22Rik Contributes to Corneal Epithelial Wound Healing by Sponging miR-181a-5p in Diabetic Mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 62(14): 16. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.14.16>
  - 3 Chen Y.-X., Zhu S.-Y., Huang C., Xu C.-Y., Fang X.-D., Tu W.-P. (2022). LncRNA Dlx6os1 Accelerates Diabetic Nephropathy Progression by Epigenetically Repressing SOX6 via Recruiting EZH2. *Kidney Blood Press Res.*, 47(3): 177–184. <https://doi.org/10.1159/000520490>
  - 4 Cui X., Tan J., Shi Y., Sun C., Li Y., Ji C., Wu J., Zhang Z., Chen S., Guo X., Liu C. (2018). The long non-coding RNA Gm10768 activates hepatic gluconeogenesis by sequestering microRNA-214 in mice. *J. Biol. Chem.*, 293(11): 4097-4109. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.812818>
  - 5 Du H., Liu Z., Tan X., Ma Y., Gong Q. (2019). Identification of the Genome-wide Expression Patterns of Long Non-coding RNAs and mRNAs in Mice with Streptozotocin-induced Diabetic Neuropathic Pain. *Neuroscience*, 402: 90-103. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.12.040>
  - 6 Duan Y.-R., Chen B.-P., Chen F., Yang S.-X., Zhu C.-Y., Ma Y.-L. (2021). LncRNA Inc-ISG20 promotes renal fibrosis in diabetic nephropathy by inducing AKT phosphorylation through miR-486-5p/NFAT5. *J. Cell Mol. Med.*, 25(11): 4922-4937. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16280>
  - 7 Feng Y., Chen S., Xu J., Zhu Q., Ye X., Ding D., Yao W., Lu Y. (2018). Dysregulation of lncRNAs GM5524 and GM15645 involved in high-glucose-induced podocyte apoptosis and autophagy in diabetic nephropathy. *Mol. Med. Rep.*, 18(4): 3657–3664. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9412>
  - 8 Gao L., Wang X., Guo S., Xiao L., Liang C., Wang Z., Li Y., Liu Y., Yao R., Liu Y., Zhang Y. (2019). LncRNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to upregulate SIRT1 by sponging miR-34a in diabetic cardiomyopathy. *J. Cell Physiol.*, 234(4): 4944-4958. <https://doi.org/10.1002/jcp.27296>
  - 9 Gui W., Zhu W. F., Zhu Y., Tang S., Zheng F., Yin X., Lin X., Li H. (2020). LncRNAH19 improves insulin resistance in skeletal muscle by regulating heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1. *Cell Commun. Signal.*, 18: 173. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00654-2>
  - 10 Guo J.-R., Yin L., Chen Y.-Q., Jin X.-J., Zhou X., Zhu N.-N., Liu X.-Q., Wei H.-W., Duan L.-S. (2018). Autologous blood transfusion augments impaired wound healing in diabetic mice by enhancing lncRNA H19 expression via the HIF-1 $\alpha$  signaling pathway. *Cell Commun. Signal.*, 16: 84. <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0290-6>
  - 11 Guo F., Wang W., Song Y., Wu L., Wang J., Zhao Y., Ma X., Ji H., Liu Y., Li Z., Qin G. (2020). LncRNA SNHG17 knockdown promotes Parkin-dependent mitophagy and reduces apoptosis of podocytes through Mst1. *Cell Cycle*, 19(16): 1997-2006. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1783481>
  - 12 Hu M., Wang R., Li X., Fan M., Lin J., Zhen J., Chen L., Lv Z. (2017). LncRNA MALAT1 is dysregulated in diabetic nephropathy and involved in high glucose-induced podocyte injury via its interplay with  $\beta$ -catenin. *J. Cell Mol. Med.*, 21(11): 2732-2747. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13189>
  - 13 Huang Y., Liu H.-M., Wu L.-L., Yu G.-Y., Xiang R.-L. (2021). Long non-coding RNA and mRNA profile analysis in the parotid gland of mouse with type 2 diabetes. *Life Sci.*, 268: 119009. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.119009>
  - 14 Jiang X., Ru Q., Li P., Ge X., Shao K., Xi L., Xu B., Wang Q., Huang S. (2020). LncRNA SNHG16 induces proliferation and fibrogenesis via modulating miR-141-3p and CCND1 in diabetic nephropathy. *Gene Ther.*, 27: 557-566. <https://doi.org/10.1038/s41434-020-0160-x>



- 15 Kazeminasab F., Marandi S. M., Baharlooie M., Nasr-Estehani M. H., Ghaedi K. (2021). Modulation and bioinformatics screening of hepatic mRNA-lncRNAs (HML) network associated with insulin resistance in prediabetic and exercised mice. *Nutr. Metabol.*, 18: 75. <https://doi.org/10.1186/s12986-021-00600-0>
- 16 Li C.-P., Wang S.-H., Wang W.-Q., Song S.-G., Liu X.-M. (2017). Long Noncoding RNA-Sox2OT Knockdown Alleviates DM-Induced Retinal Ganglion Cell (RGC) injury. *Cell Mol. Neurobiol.*, 37: 361-369. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0380-1>
- 17 Li A., Peng R., Sun Y., Liu H., Peng H., Zhang Z. (2018). LincRNA 1700020114Rik alleviates cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via miR-34a-5p/Sirt1/HIF-1 $\alpha$  signaling. *Cell Death Dis.*, 9: 461. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0527-8>
- 18 Li T., Huang X., Yue Z., Meng L., Hu Y. (2020). Knockdown of long non-coding RNA Gm10804 suppresses disorders of hepatic glucose and lipid metabolism in diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Biochem. Funct.*, 38(7): 839-846. <https://doi.org/10.1002/cbf.3495>
- 19 Li X., Bai C., Wang H., Wan T., Li Y. (2022a). LncRNA MEG3 regulates autophagy and pyroptosis via FOXO1 in pancreatic  $\beta$ -cells. *Cell Signal.*, 92: 110247. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110247>
- 20 Li Y., Chen Y., Liu Z., Lin B., Deng X., Xiao Q., Chen Z., Ye H., Chen D., Su Y., Li W., Xu W. (2022b). Downregulation of Kcnq1ot1 attenuates  $\beta$ -cell proliferation and insulin secretion via the miR-15b-5p/Ccnd1 and Ccnd2 axis. *Acta Diabetol.*, 59: 885-899. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01871-6>
- 21 Liu J.-Y., Yao J., Li X.-M., Song Y.-C., Wang X.-Q., Li Y.-J., Yan B., Jiang B. (2014). Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in DM. *Cell Death Dis.*, 5: e1506. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.466>
- 22 Liu B., Qiang L., Wang G.-D., Duan Q., Liu J. (2019). LncRNA MALAT1 facilitates high glucose induced endothelial to mesenchymal transition and fibrosis via targeting miR-145/ZEB2 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 23(8): 3478-3486. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201904\\_17713](https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17713)
- 23 Liu J., Xu L., Zhang X. (2020). LncRNA MALAT1 regulates diabetic cardiac fibroblasts through the Hippo-YAP signaling pathway. *Biochem Cell Biol.*, 98(5): 537-547. <https://doi.org/10.1139/bcb-2019-0434>
- 24 Long J., Badal S. S., Ye Z., Wang Y., Ayanga B. A., Galvan D. L., Green N. H., Chang B. H., Overbeek P. A., Danesh F. R. (2016). Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy. *J Clin Invest.*, 126(11): 4205–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI87927>
- 25 Meng D., Wu L., Li Z., Ma X., Zhao S., Zhao D., Qin G. (2022). LncRNA TUG1 ameliorates diabetic nephropathy via inhibition of PU.1/RTN1 signaling pathway. *J. Leukoc. Biol.*, 111(3): 553-562. <https://doi.org/10.1002/JLB.6A1020-699RRR>
- 26 Motterle A., Gattesco S., Peyot M.-L., Esguerra J. L., Gomez-Ruiz A., Laybutt D. R., Gilon P., Burnet F., Ibberson M., Eliasson L., Prentki M., Regazzi R. (2017). Identification of islet-enriched long non-coding RNAs contributing to  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. *Mol. Metab.*, 6(11): 1407-1418. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.08.005>
- 27 Ni T., Huang X., Pan S., Lu Z. (2021). Inhibition of the long non-coding RNA ZFAS1 attenuates ferroptosis by sponging miR-150-5p and activates CCND2 against diabetic cardiomyopathy. *J. Cell. Mol. Med.*, 25(21): 9995-10007. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16890>
- 28 Qin B., Cao X. (2021). LncRNA PVT1 Regulates High Glucose-Induced Viability, Oxidative Stress, Fibrosis, and Inflammation in Diabetic Nephropathy via miR-325-3p/Snail1 Axis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 14: 1741-1750. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S303151>
- 29 Qiu G.-Z., Tian W., Fu H.-T., Li C.-P., Liu B. (2016). Long noncoding RNA-MEG3 is involved in DM-related microvascular dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 471(1): 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.164>

- 30 Radharkrishanan R., Kowluru R. A. (2021). Long Noncoding RNA MALAT1 and Regulation of the Antioxidant Defense System in Diabetic Retinopathy. *Diabetes*, 70(1): 227–239. <https://doi.org/10.2337/db20-0375>
- 31 Shan T.-D., Tian Z.-B., Jiang Y.-P. (2020). Downregulation of lncRNA MALAT1 suppresses abnormal proliferation of small intestinal epithelial stem cells through miR-129-5p expression in diabetic mice. *Int. J. Mol. Med.*, 45(4): 1250-1260. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4492>
- 32 Shao K., Xi L., Cang Z., Chen C., Huang S. (2020). Knockdown of NEAT1 exerts suppressive effects on diabetic retinopathy progression via inactivating TGF- $\beta$ 1 and VEGF signaling pathways. *J. Cell Physiol.*, 235(12): 9361-9369. <https://doi.org/10.1002/jcp.29740>
- 33 Shi X.-J., Liu H.-M., Li L., Zhang Y., Cong X., Liu L.-M., Wu L.-L., Xiang R.-L. (2022). Profiling the lncRNA-miRNA-mRNA interaction network in the submandibular gland of diabetic mice. *BMC Endo. Dis.*, 22: 109. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01019-1>
- 34 Su P.-P., Liu D.-W., Zhou S.-J., Chen H., Wu X.-M., Liu Z.-S. (2022). Down-regulation of Risa improves podocyte injury by enhancing autophagy in diabetic nephropathy. *Mil. Med. Res.*, 9: 23. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00385-0>
- 35 Sun Q., Zeng Q.-C., Chen Y.-Q., Zhang M., Wei L.-L., Chen P. (2019). Long intergenic noncoding RNA p21 suppresses the apoptosis of hippocampus neurons in streptozotocin-diabetic mice by sponging microRNA-221 through upregulation of FOS. *J. Cell Physiol.*, 234(11): 21113-21125. <https://doi.org/10.1002/jcp.28714>
- 36 Wang S., Chen X., Wang M., Yao D., Chen T., Yan Q., Lu W. (2018). Long Non-Coding RNA CYP4B1-PS1-001 Inhibits Proliferation and Fibrosis in Diabetic Nephropathy by Interacting with Nucleolin. *Cell Physiol. Biochem.*, 49(6): 2174–2187. <https://doi.org/10.1159/000493821>
- 37 Wang Y.-Z., Li-Yao., Liang S.-K., Ding L.-B., Feng-Li, Guan J. (2021a). LncPVT1 promotes cartilage degradation in diabetic OA mice by downregulating miR-146a and activating TGF- $\beta$ /SMAD4 signaling. *J. Bone Miner. Metab.*, 39: 534–546. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01199-7>
- 38 Wang L.-Q., Zheng Y.-Y., Zhou H.-J., Zhang X.-X., Wu P., Zhu S.-M. (2021b). LncRNA-Fendrr protects against the ubiquitination and degradation of NLRC4 protein through HERC2 to regulate the pyroptosis of microglia. *Mol. Med.*, 27: 39. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00299-y>
- 39 Wang Y., Wang Y., Zhu B., Zhu Y., Jiang Y., Xiong W., Lin L., Gong Y. (2021c). MALAT1: A Pivotal lncRNA in the Phenotypic Switch of Gastric Smooth Muscle Cells via the Targeting of the miR-449a/DLL1 Axis in Diabetic Gastroparesis. *Front. Pharmacol.*, 12: 719581. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.719581>
- 40 Wen L., Zhang Z., Peng R., Zhang L., Liu H., Peng H., Sun Y. (2019). Whole transcriptome analysis of diabetic nephropathy in the db/db mouse model of type 2 diabetes. *J. Cell Biochem.*, 120(10): 17520-17533. <https://doi.org/10.1002/jcb.29016>
- 41 Xie W., Wu D., Ren Y., Jian Y., Zhang H., Yang S., Sheng S. (2020). OIP5-AS1 Attenuates Microangiopathy in Diabetic Mouse by Regulating miR-200b/ACE2. *World Neurosurg.*, 139: e52-e60. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.03.063>
- 42 Xiong L., Gong Y., Wu L., Li J., He W., Zhu X., Xiao H. (2020). LncRNA-Malat1 is Involved in Lipotoxicity-Induced  $\beta$ -cell Dysfunction and the Therapeutic Effect of Exendin-4 via Ptp1. *Endocrinology*, 161(7): bqaa065. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa065>
- 43 Yan C., Li J., Feng S., Li Y., Tan L. (2018). Long noncoding RNA Gomafu upregulates Foxo1 expression to promote hepatic insulin resistance by sponging miR-139-5p. *Cell Death Dis.*, 9: 289. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0321-7>

- 44 Yang F., Qin Y., Lv J., Wang Y., Che H., Chen X., Jiang Y., Li A., Sun X. Yue E., Ren L., Li Y., Bai Y., Wang L. (2018). Silencing long non-coding RNA Kcnq1ot1 alleviates pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death Dis.*, 9: 1000. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1029-4>
- 45 Yang J., Shen Y., Yang X., Long Y., Chen S., Lin X., Dong R., Yuan J. (2019). Silencing of long noncoding RNA XIST protects against renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy via microRNA-93-5p-mediated inhibition of CDKN1A. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 317(5): F1350-F1358. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00254.2019>
- 46 Yang Y.-L., Xue M., Jia Y.-J., Hu F., Zheng Z.-J., Wang L., Si Z.-K., Xue Y.-M. (2020). Long noncoding RNA NEAT1 is involved in the protective effect of Klotho on renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease through the ERK1/2 signaling pathway. *Exp. Mol. Med.*, 52: 266–280. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0381-5>
- 47 Yang Y., Zhou J., Li W.-H., Zhou Z.-X., Xia X.-B. (2021). LncRNA NEAT1 regulated diabetic retinal epithelial-mesenchymal transition through regulating miR-204/SOX4 axis. *Peer J.*, 9: e11817. <https://doi.org/10.7717/peerj.11817>
- 48 You L.-H., Wang N., Yin D.-D., Wang L.-T., Jin F.-Y., Zhu Y.-N., Yuan Q.-X., De W. (2016). Downregulation of Long Noncoding RNA Meg3 Affects Insulin Synthesis and Secretion in Mouse Pancreatic Beta Cells. *J. Cell Physiol.*, 231(4): 852-862. <https://doi.org/10.1002/jcp.25175>
- 49 Yu S.-Y., Dong B., Fang Z.-F., Hu X.-Q., Tang L., Zhou S.-H. (2018). Knockdown of lncRNA AK139328 alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulating miR-204-3p and inhibiting autophagy. *J. Cell Mol Med.*, 22(11): 4886-4898. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13754>
- 50 Zhang Y., Sun Y., Peng R., Liu H., He W., Zhang L., Peng H., Zhang Z. (2018a). The Long Noncoding RNA 150Rik Promotes Mesangial Cell Proliferation via miR-451/IGF1R/p38 MAPK Signaling in Diabetic Nephropathy. *Cell Physiol. Biochem.*, 51(3): 1410–1428. <https://doi.org/10.1159/000495590>
- 51 Zhang N., Zhou Y., Yuan Q., Gao Y., Wang Y., Wang X., Cui X., Xu P., Ji C., Guo X., You L. (2018b). Dynamic transcriptome profile in db/db skeletal muscle reveal critical roles for long noncoding RNA regulator. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 104: 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.08.013>
- 52 Zhang L., Wang Y.-M. (2019). Expression and function of lncRNA ANRIL in a mouse model of acute myocardial infarction combined with type 2 DM. *J. Chin. Med. Assoc.*, 82(9): 685-692. <https://doi.org/10.1097/JCMA.000000000000182>
- 53 Zhang Y., Ma Y., Gu M., Peng Y. (2020). lncRNA TUG1 promotes the brown remodeling of white adipose tissue by regulating miR-204-targeted SIRT1 in diabetic mice. *Int. J. Mol. Med.*, 46(6): 2225-2234. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4741>
- 54 Zhou L., Xu D.-Y., Sha X.-G., Shen L., Lu G.-Y. (2018). Long non-coding RNA MALAT1 interacts with transcription factor Foxo1 to regulate SIRT1 transcription in high glucose-induced HK-2 cells injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 503(2): 849-855. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.086>
- 55 Zhou Q., Guo H., Yu C., Huang X.-R., Liang L., Zhang P., Yu J., Zhang J., Chang T.-F., Ma R. C. W., Lan H.-Y. (2021). Identification of Smad3-related transcriptomes in type-2 diabetic nephropathy by whole transcriptome RNA sequencing. *J. Cell Mol. Med.*, 25(4): 2052-2068. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16133>
- 56 Zhu C., Zhang H., Wei D., Sun Z. (2021). Silencing lncRNA GAS5 alleviates apoptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy by targeting miR-26a/b-5p. *Acta Diabetol.*, 58: 1491–1501. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01745-3>
- 57 Zhuo X., Bai K., Wang Y., Liu P., Xi W., She J., Liu J. (2021). Long-chain noncoding RNA-GAS5/hsa-miR-138-5p attenuates high glucose-induced cardiomyocyte damage by targeting CYP11B2. *Biosci. Rep.*, 41(9): BSR20202232. <https://doi.org/10.1042/BSR20202232>

# 1 MATERIALES COMPLEMENTARIOS

## 1.1 Sección A: Características de estudios incluidos de ratas

Feng *et al.*, 2019 [R-01]

Métodos	<p>Este estudio fue diseñado para determinar los mecanismos moleculares de DCRF en el desarrollo de DCM.</p> <p>Se realizaron PCR en tiempo real e hibridación in situ fluorescente de RNA para detectar el patrón de expresión de DCRF en cardiomiocitos. Se usaron análisis histológicos y ecocardiográficos para evaluar el efecto de la eliminación de DCRF en la estructura y función cardíaca en ratas diabéticas. Se llevaron a cabo microscopía de fluorescencia mRFP-GFP-LC3, microscopía electrónica de transmisión y transferencia Western para determinar la autofagia de los cardiomiocitos. Se realizaron ensayos de indicador de luciferasa e inmunoprecipitación de RNA para dilucidar el papel regulador de la vía DCRF/miR-551b-5p/PCDH17 en la autofagia de los cardiomiocitos.</p>
Participantes	<p>Diez ratas macho Sprague-Dawley que pesan 200-250 g</p> <p>Criterios de inclusión: Ratas con niveles de glucosa superiores a 16,7 mmol/L</p> <p>Criterios de exclusión: ninguno declarado</p>
Intervenciones	<p>Inyección intraperitoneal única de STZ (65 mg/kg).</p>
Resultados	<p>Nuestros hallazgos mostraron que la eliminación de DCRF redujo la autofagia de los cardiomiocitos, atenuó la fibrosis miocárdica y mejoró la función cardíaca en ratas diabéticas. La glucosa alta aumentó la expresión de DCRF e indujo la autofagia en los cardiomiocitos. Los ensayos de indicador de luciferasa e inmunoprecipitación de RNA indicaron que miR-551b-5p se dirigía a DCRF de una manera dependiente de AGO2 y que PCDH17 era el objetivo directo de miR-551b-5p. Se encontró que la expresión forzada de DCRF atenúa el efecto inhibidor de miR-551b-5p en PCDH17. Además, la caída de DCRF disminuyó la expresión de PCDH17 y suprimió la autofagia en cardiomiocitos tratados con glucosa alta.</p>

---

Métodos	<p>Intentó explorar los mecanismos potenciales y subyacentes de OGRU durante la progresión de DR.</p> <p>Células y cultivo, las células HEK293T se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco suplementado con suero bovino fetal al 10% con penicilina/estreptomina al 1% a 37 °C en una incubadora con CO<sub>2</sub> al 5%. La producción, infección y transfección de lentivirus in vitro (shRNA) dirigida contra lncRNA-OGRU o USP14 de rata, y los oligonucleótidos codificados se ligaron en el vector LV-3. Las células HEK293 se cotransfectaron con Lenti-Pac HIV Expression Packaging. Tinción de inmunofluorescencia (IF), análisis histopatológico, análisis de transferencia Western, PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR), ensayos de ubiquitinación.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley (8 semanas de edad, 200–250 g de peso corporal).</p>
Intervenciones	<p>A las ratas se les inyectó por vía intraperitoneal (i.p.) STZ (65 mg/kg recién disueltos en tampón de citrato) para la inducción de DM.</p>
Resultados	<p>Los pacientes con DR exhibieron una expresión significativamente mayor de lncRNA-OGRU en suero en comparación con los individuos normales. Las ratas desafiadas con estreptozotocina (STZ) con DR también tenían una mayor expresión de OGRU en las retinas que la del grupo de control, lo que se confirmó en las células de Müller tras la estimulación con glucosa alta (HG). La eliminación de OGRU disminuyó notablemente la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento transformante-<math>\beta</math>1 (TGF-<math>\beta</math>1) en células de Müller incubadas con HG. La respuesta inflamatoria inducida por HG y el estrés oxidativo in vitro se mitigaron notablemente mediante la eliminación de OGRU mediante la restricción de I<math>\kappa</math>B<math>\alpha</math>/factor nuclear kappa beta (NF-<math>\kappa</math>B) y la mejora de las vías de señalización del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), respectivamente. Otros estudios indicaron que la supresión de OGRU restauró en gran medida la expresión de miR-320 y se detectó una correlación negativa entre ellos en pacientes con RD.</p>

---

Gong *et al.*, 2018 [R-03]

---

Métodos	<p>Examinó la expresión de lncRNA MALAT1 e investigó su papel en la patogénesis de DGP.</p> <p>Examinó la expresión de MALAT1 en modelos de rata de DGP y muestras de tejido normal adyacente de pacientes diabéticos con cáncer gástrico con síntomas de DGP. Luego, investigamos la expresión y el papel de MALAT1 en SMC gástricas humanas tratadas con glucosa alta. sacrificados al final de la semana 16 después de la administración de STZ fueron sacrificados 90 min después del final de la alimentación. Luego se extirpó quirúrgicamente el estómago.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley (SD) que pesaban 150 ~ 180 g se dividieron aleatoriamente en dos grupos: grupo de control y grupo diabético (n = 10 por grupo).</p>
Intervenciones	<p>Inyección intraperitoneal única de estreptozotocina (STZ, 60 mg/kg de peso corporal).</p>
Resultados	<p>La expresión de MALAT1 se incrementó en las muestras de pacientes diabéticos con síntomas de DGP, en comparación con el control. demostraron que la inhibición de MALAT1 aumentó la expresión de cadenas pesadas de miosina <math>\alpha</math>-SMA y SM, redujo la viabilidad celular, inhibió el potencial de migración celular e indujo la apoptosis celular en células de músculo liso gástrico humano (SMC). la regulación de la expresión de MALAT1 moduló la función de estimulación con alto contenido de glucosa en SMC gástricas humanas. MALAT1 estaba regulado al alza en DGP y desempeñó un papel importante en la patogénesis de DGP.</p>

---

Guo et al., 2019 [R-04]

---

Métodos	Descubra una conexión potencial, se realizó un estudio de micromatrices para analizar el perfil de expresión de los lncRNA y los RNA mensajeros (RNAm) en los ganglios de la raíz dorsal (DRG) de ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina con DPN.
Participantes	Veinte ratas Sprague-Dawley (SD) macho sanas de 8 semanas de edad, con un peso de 180 a 220 g.
Intervenciones	Las ratas diabéticas fueron inducidas mediante una única inyección intraperitoneal (IP) de STZ recién disuelta en tampón citrato a una dosis de 65 mg/kg administrado.
Resultados	983 lncRNA y 1357 mRNA se expresaron de forma aberrante en comparación con las muestras de control. Además, el análisis de la red de señales indicó que los receptores de integrina, incluidos Itgb3, Itgb1, Itgb8 e Itga6, podrían ser actores importantes en la regulación de la red. el análisis de la red de lncRNA-mRNA mostró interacciones dinámicas entre los lncRNA y los mRNA desregulados.

---

Han *et al.*, 2018 [R-05]

---

Métodos	Tiene como objetivo explorar el papel del ácido sináptico (SA) en la piroptosis de los macrófagos en la aterosclerosis diabética.
Participantes	105 ratas macho Sprague-Dawley (6 semanas de edad, con un peso aproximado de 200 g) se inscribieron en los experimentos in vivo.
Intervenciones	Para el establecimiento del modelo de DM, las ratas fueron alimentadas con una dieta alta en carbohidratos durante 4 semanas para inducir resistencia a la insulina, seguido de una inyección intraperitoneal de estreptozotocina en dosis bajas (STZ, Sigma, St. Louis, MO) durante 3 semanas (30 mg/Kg, dos veces a la semana).
Resultados	<p>La administración crónica de SA en dosis bajas (<math>\leq 50</math> mg/kg) suprimió la endotelina sérica 1 (ET-1) y el contenido de interleucina-1<math>\beta</math> (IL-1<math>\beta</math>), la muerte piroptótica de los macrófagos derivados de la médula ósea (BMDM) y la expresión de proteínas piroptóticas ASC, NRLP3 y Caspasa-1. Además, lncRNA-MALAT1 se reguló sólidamente en los macrófagos de ratas DA y podría reducirse mediante la administración de dosis bajas de SA. Los experimentos de sobreexpresión y eliminación de genes mostraron que MALAT1 tenía un efecto moderadamente positivo en la piroptosis de los macrófagos normales.</p> <p>Para el establecimiento del modelo DA, las ratas fueron alimentadas con una dieta alta en colesterol, alta en grasas y alta en carbohidratos durante 4 semanas, seguida de una inyección intraperitoneal de dosis bajas de STZ durante 3 semanas.</p>

---



Hao et al., 2019 [R-06]

---

Métodos	<p>Realizó este estudio para descubrir los lncRNA expresados diferencialmente asociados con la disfunción cognitiva inducida por T1DM. Se estableció un modelo de rata T1DM inducido por estreptozotocina (STZ) y los perfiles de expresión de lncRNA se detectaron utilizando un microarreglo de rata.</p> <p>Realizamos el análisis de microarrays de lncRNA e identificamos 101 lncRNA expresados diferencialmente en la diabetes tipo 1 (T1DM) inducida por estreptozotocina (STZ) en comparación con el control. Entre estos lncRNA, LOC103690121 estaba regulado al alza.</p>
Participantes	<p>Sesenta ratas macho maduras Sprague-Dawley (SD) (peso 250 ~ 270 g).</p>
Intervenciones	<p>Las ratas modelo fueron rápidas durante 12 y luego se sometieron al régimen de T1DM inducida por STZ. En resumen, a las ratas se les inyectó por vía intraperitoneal (i.p.) 55 mg/kg de STZ.</p>
Resultados	<p>Las ratas diabéticas mostraron una disfunción cognitiva significativa, con un período de latencia aumentado para encontrar la plataforma oculta durante la prueba del laberinto de agua de Morris.</p> <p>Entre estos lncRNA, LOC103690121 estaba regulado al alza. El tratamiento con glucosa in vitro en las neuronas del hipocampo mostró LOC103690121 y la apoptosis neuronal aumentó con el tratamiento con glucosa.</p> <p>Los experimentos de transfección mostraron que la sobreexpresión de LOC103690121 promovía la apoptosis neuronal y su inhibición suprimía la apoptosis inducida por glucosa.</p>

---

---

Métodos	<p>Investigar si la ferroptosis es una vía patogénica vital en la disfunción cognitiva inducida por la diabetes.</p> <p>Primero establecimos un modelo de rata T1DM inducido por estreptozotocina (STZ). Después de eso, investigamos el impacto conductual y las alteraciones cerebrales en el modelo a través del fenotipado conductual y la resonancia magnética funcional en estado de reposo (r-fMRI). Además, examinamos el nivel de iones de hierro (Fe<sup>2+</sup>) y los productos de la peroxidación lipídica (malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (4-HNE)) en el hipocampo. Las mitocondrias también se observaron a través de un microscopio electrónico de transmisión. Finalmente, los perfiles de expresión de mRNA/lncRNA se analizaron utilizando un microarreglo de rata para examinar la señalización de ferroptosis. En este documento, nuestro objetivo fue evaluar si la ferroptosis contribuye a la patogénesis de la lesión de las neuronas inducida por la diabetes. Por lo tanto, proporciona posibles dianas terapéuticas.</p>
Participantes	<p>Sesenta ratas Sprague-Dawley (SD) macho maduras (peso = 250-270 g).</p>
Intervenciones	<p>Las ratas en el grupo modelo se sometieron a 12 horas de ayuno y luego se sometieron al régimen de T1DM inducida por STZ. Brevemente, a las ratas se les inyectaron por vía intraperitoneal (i.p.) 55 mg/kg de STZ.</p>
Resultados	<p>En este estudio se encontró que las ratas diabéticas tipo 1 presentaron una disfunción cognitiva significativa, lo cual se demostró mediante la prueba del laberinto acuático de Morris. Se utilizó la resonancia magnética funcional en estado de reposo para detectar la amplitud de la fluctuación de baja frecuencia en la señal BOLD y se encontró que los valores de ALFF y el tiempo de relajación T2 del hipocampo bilateral disminuyeron en las ratas diabéticas tipo 1. Además, se detectó la presencia de sobrecarga de hierro y ferroptosis en el hipocampo, lo cual se relacionó con la disfunción cognitiva diabética. Los análisis de micromatrices de RNAm revelaron que 201 RNAm estaban desregulados en la diabetes tipo 1 inducida por STZ (T1DM) y que los genes codificantes asociados a los RNAm expresados diferencialmente estaban asociados con la ferroptosis. El gen Slc40a1 (ferroportina) estaba regulado a la baja y se encontró que medía la ferroptosis en T1DM. En general, este estudio sugiere una relación entre la ferroptosis y la disfunción cognitiva en la diabetes tipo 1 inducida por STZ.</p>

---

He et al., 2021 [R-08]

---

Métodos	<p>Determinar el mecanismo subyacente del gen 3 expresado maternamente de lncRNA (MEG3) en asociación con la DNA metiltransferasa 1 (DNMT1) en la transición endotelialmesenquimatososa (endMT) que ocurre en la RD.</p> <p>MEG3 se sobreexpresó en modelos de ratas y células para caracterizar su impacto en endMT en DR y la participación de la vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR). Además, el nivel de metilación de la región promotora de MEG3 se determinó con la aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa específica de metilación, seguida de un ensayo de inmunoprecipitación de cromatina para el enriquecimiento de metiltransferasa. Finalmente, examinamos la regulación de DNMT1 en la metilación de MEG3 y endMT en el modelo celular inducido por HG.</p>
Participantes	<p>Total, de 65 ratas macho Sprague-Dawley libres de patógenos específicos (de 6 a 7 semanas de edad, 260 a 360 g).</p>
Intervenciones	<p>De las 65 ratas, 42 ratas se sometieron a ayuno durante 12 h y luego recibieron una inyección intraperitoneal de 60 mg/kg de estreptozotocina.</p>
Resultados	<p>Expresión de MEG3 regulada a la baja en modelos de células y ratas DR. Se demostró que MEG3 sobreexpresado suprime endMT en modelos de células y ratas DR a través de la inhibición de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR. En particular, DNMT1 podría promover la metilación del promotor de MEG3 para inhibir la expresión de MEG3 al reclutar metiltransferasa, que activó la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR para acelerar endMT en DR.</p>

---

Huang et al., 2019 [R-09]

---

Métodos	<p>Investigar el papel de NEAT1 en un modelo de diabetes inducida por estreptozotocina (DM) de ratas y modelos de células mesangiales de ratón inducidas por glucosa.</p> <p>La señalización de Akt/mammalian se enfocó en rapamycin (mTOR) también se activó altamente in vitro e in vivo. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que NEAT1 contribuyó a la proliferación y fibrosis en la progresión de DN mediante la activación de la vía Akt/mTOR.</p>
Participantes	<p>Ratas macho SD (edad 12 semanas y peso 230-250 g) Se establecieron cuatro grupos (n = 10 para cada grupo).</p>
Intervenciones	<p>Se prepararon ratas DM inyectando 50 mg/kg de STZ.</p>
Resultados	<p>NEAT1 se reguló en gran medida en ratas DM y células mesangiales de ratones inducidas por glucosa, en las que también se observó una alta activación de la señalización de Akt/mTOR. Luego, se demostró que la eliminación de NETA1 era capaz de reducir la lesión renal en ratas con DM obviamente. Además, se llevaron a cabo el ensayo del kit-8 de recuento de células y el ensayo de 5-etinil-2'-desoxiuridina y observamos una regulación a la baja de NEAT1 que inhibía significativamente la proliferación de células mesangiales. Mientras tanto, la expresión de las proteínas de la matriz extracelular y el RNA mensajero (factor de crecimiento transformante <math>\beta</math>1, fibronectina y colágeno IV) se vio drásticamente restringida por el silenciamiento de NEAT1 en las células mesangiales inducidas por glucosa alta. Finalmente, la eliminación de NEAT1 redujo en gran medida la expresión de la fosforilación de Akt y el objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR) in vitro.</p>

---

Huang et al., 2020 [R-10]

Métodos	<p>Explorar los objetivos terapéuticos de lncRNA, los procesos biológicos y las vías de la liraglutida puede ampliar los horizontes para el diagnóstico y el tratamiento de la DM2, que tiene una importancia clínica notable.</p> <p>La secuenciación de lncRNA se utilizó para identificar los objetivos terapéuticos de lncRNA y sus genes codificadores de proteínas relacionados de liraglutida contra T2DM, que se estudiaron más a fondo mediante el análisis de enriquecimiento de Gene Ontology (GO) y Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) para determinar los principales procesos biológicos. y vías implicadas en la acción del tratamiento con liraglutida. Por último, se detectaron aleatoriamente varios objetivos de lncRNA en función de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (QRT-PCR) para verificar la precisión de los resultados de la secuenciación.</p>
Participantes	<p>Treinta y cuatro ratas Wistar macho, 4 semanas de edad, con un peso de <math>130 \pm 10</math> g.</p>
Intervenciones	<p>Las ratas restantes fueron alimentadas con una dieta adaptativa durante 1 semana, seguida de 8 semanas de dieta alta en azúcar y grasa. Luego, a estas ratas se les inyectó por vía intraperitoneal 35 mg/kg de STZ.</p>
Resultados	<p>Se seleccionaron un total de 104 objetivos de lncRNA de liraglutida contra la DM2, con 27 regulados al alza y 77 regulados a la baja, incluidos NONRATT030354.2, MSTRG.1456.6 y NONRATT011758.2. Los principales procesos biológicos implicados fueron el metabolismo de la glucosa y los lípidos y el metabolismo de los aminoácidos. La liraglutida tuvo un efecto terapéutico en la DM2, principalmente a través de las vías Wnt, PPAR, señalización del metabolismo de aminoácidos, mTOR y vías relacionadas con el metabolismo de los lípidos.</p>

Huang et al., 2022 [R-11]

Métodos	<p>Expresión de LncRNA KCNQ1OT1 en pacientes con DN y su correlación con las expresiones de moléculas relacionadas con la vía de señalización de MEK/ERK, con el objetivo de proporcionar una base para aclarar el mecanismo regulador de LncRNA KCNQ1OT1 en DN</p> <p>Se detectaron las expresiones de moléculas relacionadas con la vía de señalización de LncRNA KCNQ1OT1 y MEK/ERK en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los tres grupos de sujetos y se analizaron sus correlaciones. Además, 30 ratas Wistar se dividieron en un grupo de control, un grupo de diabetes y un grupo modelo de DN, y se detectó y comparó la expresión de moléculas relacionadas con la vía de señal LncRNA KCNQ1OT1 y MEK/ERK en el tejido renal de los tres grupos.</p>
Participantes	Treinta ratas Wistar macho sanas de 8 semanas de edad, con un peso de 180~220 g.
Intervenciones	Se extirparon sus riñones derechos. Dos semanas después de la nefrectomía derecha, las ratas se dividieron aleatoriamente en un grupo de control, un grupo con DT2 y un grupo modelo con DN, con 10 ratas en cada grupo. El grupo modelo DN recibió una inyección intraperitoneal de 50 mg/kg de STZ.
Resultados	La expresión relativa de LncRNA KCNQ1OT1, MEK-5 y ERK2 en el grupo de control fue menor que la del grupo T2DM y el grupo DN ( $P < 0.05$ ), y la expresión relativa de LncRNA KCNQ1OT1 en el grupo T2DM fue menor que la del grupo DN ( $P < 0.05$ ). La expresión de LncRNA KCNQ1OT1 se correlacionó positivamente con MEK-5 y ERK2 ( $P < 0.05$ ). La expresión relativa de LncRNA KCNQ1OT1, MEK-5 y ERK2 en los tejidos renales del grupo DN fue mayor que la del grupo de control y el grupo de diabetes ( $P < 0.05$ ).
Notas	Nefrectomía derecha

---

Métodos	<p>Examinó la expresión de lncRNA-MIAT, LPL y miR-328a-5p en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ) con DE y examinó la lesión de células endoteliales vasculares (VEC) in vitro cuando se determinó la expresión endógena de lncRNA-MIAT y miR-328a-5p. afectado.</p> <p>Se realizó un análisis de micromatrices para detectar genes expresados diferencialmente relacionados con la disfunción eréctil, microRNA regulador (miR) y RNA largo no codificante (lncRNA). Se identificó la lipoproteína lipasa (LPL) altamente expresada y, posteriormente, se determinaron miR-328a-5p e lncRNAMIAT. Se indujo diabetes mediante estreptozotocina en ratas, y se seleccionaron ratas diabéticas con disfunción eréctil. Se co-cultivaron células de músculo liso vascular (VSMC) y células endoteliales vasculares (VEC). El siRNA contra lncRNA-MIAT, miR-328a-5p mimético y vector de sobreexpresión de LPL se transfirió para investigar los efectos específicos de miR-328a-5p, lncRNA-MIAT y LPL en la disfunción eréctil en la diabetes. Se midió la expresión de LPL, lncRNA-MIAT y miR-328a-5p en el suero de pacientes diabéticos.</p>
Participantes	68 ratas macho Sprague-Dawley (SD) (de 10 semanas de edad, con un peso de 280 a 300 g) se agruparon aleatoriamente en el grupo STZ (n = 60) y el grupo de control (n = 8).
Intervenciones	La solución STZ se inyectó por vía intraperitoneal en ratas a una dosis de 60 mg/kg para generar el modelo de rata STZ.
Resultados	Se observaron aumentos de LPL y lncRNA-MIAT y miR-328a-5p reducidos en pacientes diabéticos. Además, la DE condujo a una regulación positiva de LPL y lncRNA-MIAT y una regulación negativa de miR-328a-5p en suero de pacientes diabéticos y VSMC de ratas diabéticas, especialmente en aquellas con DE. lncRNA-MIAT reguló directamente miR-328a-5p, que se dirigió directamente a LPL. lncRNA-MIAT aumentó la LPL al actuar como un ceRNA de miR-328a-5p. El silenciamiento de la sobreexpresión de lncRNA-MIAT y LPL o miR-328a-5p redujo la apoptosis de VEC y aumentó la proliferación celular. Además, se observó un aumento de la relación entre la presión intracavernosa (PIC) y la presión arterial media (PAM) en el cuerpo cavernoso de las ratas y se inhibió la lesión por VEC.

---

---

Métodos	<p>Este estudio tiene como objetivo descubrir el mecanismo del astragalosido IV (AS-IV) en la protección de la apoptosis de los podocitos en ratas con DKD(DN).</p> <p>El nivel de albuminuria, los niveles relativos de TUG1 y TRAF5, y los niveles de proteína caspasa-3 escindida y TRAF5 se examinaron mediante ELISA, transcripción inversa cuantitativa (qRT)-PCR y análisis de transferencia Western, respectivamente. La interacción entre TUG1 y TRAF5 se confirmó mediante el descenso del RNA y la precipitación del RNA. Se usó el ensayo TUNEL para detectar la apoptosis de podocitos.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague Dawley (~6 semanas de edad, 200 g).</p>
Intervenciones	<p>Se inyectó estreptozotocina (STZ) (65 mg/kg) por vía intraperitoneal en ratas para inducir ND en ratas.</p> <p>Two weeks after STZ injection, the rats were divided into control rats (n=6), STZ-induced DN rats (DN group) (n=6), and DN rats treated with AS-IV (AS-IV group) (n=6). AS-IV was purchased from Sinopharm Chemical Reagent (CAS number: 84687-43-4, HPLC ≥98%) (Shanghai, China).</p>
Resultados	<p>En comparación con las ratas de control, las ratas DN tenían niveles más altos de albuminuria y TRAF5 y niveles más bajos de TUG1. El tratamiento con AS-IV atenuó la albuminuria y los niveles de TRAF5 y mejoró el nivel de TUG1 en ratas DN. TUG1 se reguló a la baja y TRAF5 se reguló al alza en células MPC5 tratadas con alto contenido de glucosa, y AS-IV mejoró el nivel de TUG1. Además, TUG1 interactuó con TRAF5 y la sobreexpresión de TUG1 promovió la degradación de la proteína TRAF5. Además, AS-IV moduló la expresión de TRAF5 a través de la regulación de TUG1. AS-IV disminuyó la apoptosis de los podocitos a través de la vía TUG1/TRAF5. Finalmente, el experimento in vivo demostró que si-TUG1 anuló el efecto protector de AS-IV en DN.</p>

---



Ling et al., 2018 [R-14]

---

Métodos	<p>Se investigaron las funciones potenciales de lncRNA ENSRNOG00000037522 durante el proceso EMT en DN.</p> <p>Los microarrays de lncRNA se utilizaron inicialmente en el presente estudio para identificar los lncRNA con expresión diferencial entre ratas normales y DN. Análisis inmunohistoquímico. Todos los tejidos renales se fijaron durante la noche en solución de formalina, se deshidrataron en etanol, se incluyeron en parafina y luego se seccionaron a 5 mm. ELISA. Se obtuvieron muestras de sangre y orina a las 1 y 6 semanas de las ratas de cada grupo. La sangre se obtuvo de una vena de la cola. El suero se separó inmediatamente por centrifugación a 6000 x g durante 20 min y se almacenó a -80 °C hasta que se requirió para la medición.</p>
Participantes	<p>24 ratas macho Sprague Dawley (edad, 8 semanas; peso, 180-200 g).</p>
Intervenciones	<p>Las ratas se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos, incluido el grupo de control, y dos grupos de diabetes con ratas examinadas 1 o 6 semanas después de la inyección de STZ (n = 8 por grupo). Cada grupo se sometió a condiciones controladas de 20-22 °C, humedad relativa del 50-55 % y un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. Después de 24 h de ayuno, se indujo diabetes en los dos grupos mediante una única inyección intraperitoneal de STZ (50 mg/kg).</p>
Resultados	<p>Los resultados identificaron que el nivel de lncRNA ENSRNOG00000037522 aumentó significativamente en tejidos renales recolectados de ratas con ND inducida por estreptozocina (STZ), acompañado de deterioro de los podocitos glomerulares. Se demostró además que el silenciamiento de lncRNA ENSRNOG00000037522 por transfección de RNA de interferencia pequeña restauró parcialmente la función de podocitos. Además, la eliminación de lncRNA ENSRNOG00000037522 reparó el daño a los podocitos mediante la regulación de la expresión de vimentina, podocalyxin-like 1 y nefrina.</p>

---

Liu *et al.*, 2016 [R-15]

Métodos	<p>Explora los efectos del RNA de interferencia pequeño (RNAip) lncRNA NONRATT021972 sobre el dolor neuropático diabético (DNP) mediado por el receptor P2X7 en los ganglios de la raíz dorsal (GRD) de rata.</p> <p>Medición del umbral de retirada mecánica (MWT), Medición de la latencia de retirada térmica (TWL), Mediciones de la velocidad de conducción nerviosa sensorial, Hibridación in situ (ISH) Se anestesiaron las ratas. Los GRD se disecaron inmediatamente y se fijaron en paraformaldehído (PFA) al 4 % durante 2 h a temperatura ambiente. Luego, se transfirieron a sacarosa al 15 % disuelta en PFA al 4 % durante la noche. Los tejidos se seccionaron a 15 mm. PCR cuantitativa en tiempo real, Inmunohistoquímica.</p>
Participantes	<p>Ratas grasas diabéticas Zucker (ZDF) (un modelo animal de diabetes tipo 2) La diabetes se definió como un FPG <math>\geq 7,8</math> mM o PBG <math>\geq 11,1</math> mM después de 6 semanas.</p>
Intervenciones	<p>Se midieron la glucosa en plasma en ayunas (FPG) y la glucosa en sangre posprandial (PBG) de las ratas. Se recogió sangre de la vena de la cola. Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral administrando una carga de glucosa oral (2 g/kg de glucosa por sonda) y midiendo la glucosa en sangre 2 horas después de la dosificación.</p>
Resultados	<p>La expresión de NONRATT021972 fue significativamente mayor en el grupo DRG de DM (DM) en comparación con el grupo control. La expresión de NONRATT021972 en el DRG se redujo cuando las ratas DM se trataron con RNAip de NONRATT021972. El tratamiento con NONRATT021972 siRNA en ratas con DM tipo 2 aumentó el umbral de retirada mecánica (MWT), la latencia de retirada térmica (TWL) y la velocidad de conducción del nervio sensorial (SNCV) de los nervios de la cola de rata. Después de la inyección intravenosa con NONRATT021972 siRNA en ratas DM, los niveles de expresión de P2X7, GFAP y TNF-<math>\alpha</math> en DRG se redujeron. La aplicación de tecnología bioinformática predijo una interacción entre el RNA (NONRATT021972) y la proteína (P2X7). Las corrientes activadas por BzATP en no neuronas DRG (células gliales satélite) de ratas DM aumentaron significativamente en comparación con las ratas de control. El tratamiento con NONRATT021972 siRNA inhibió las corrientes activadas por ATP en células HEK293 transfectadas con pEGFP-P2X7.</p>

Liu *et al.*, 2017 [R-16]

Métodos	<p>Exploración de los efectos del RNAsi largo no codificante (lncRNA) BC168687 en DNP mediado por el receptor P2X7 en SGC en DRG de ratas.</p> <p>En nuestro estudio se detectaron, respectivamente, el umbral de retirada mecánica (MWT) y la latencia de retirada térmica (TWL) de ratas, los niveles de expresión de RNAm y proteína P2X7 en el DRG y el óxido nítrico (NO) en el suero.</p>
Participantes	<p>Ratas macho sanas Sprague-Dawley (SD) (peso 180-220 g).</p>
Intervenciones	<p>Las ratas fueron alimentadas con una dieta alta en azúcar y grasa (relación de calidad de la fórmula: alimento convencional 66,5 %, colesterol 2,5 %, colato de sodio 1 %, manteca de cerdo 10 % y sacarosa 20 %; los materiales anteriores se mezclaron con agua y se amasaron). en una bola y luego se colocó en un horno de secado al aire con temperatura constante) durante cuatro semanas, y después de eso, a las ratas se les inyectó por vía intraperitoneal una dosis de solución de estreptozotocina (STZ) de 30 mg/kg.</p>
Resultados	<p>El nivel de BC168687mRNA en el grupo DNP fue notablemente más alto que el del grupo de control; el MWT y TWL del grupo DNP + BC168687 si aumentaron significativamente, y los niveles de expresión de P2X7 en DRG y las concentraciones de NO en suero del grupo DNP + BC168687 si disminuyeron en comparación con los del grupo DNP.</p>
Notas	<p>No se menciona el número de individuos en la metodología.</p>

Métodos	<p>Investigue el eje miR-380-3p/SOCS6 mediado por lncRNA FLG-AS1 en la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis de las células epiteliales de la retina en la RD.</p> <p>Se utilizó la correlación de Pearson para analizar la correlación entre los niveles de expresión de FLG-AS1 y miR-380-3p en pacientes con RD. Se utilizaron qRT-PCR y/o transferencia Western para detectar la expresión de FLG-AS1, miR-380-3p y SOCS6. Después de la ganancia de la función de FLG-AS1 o SOCS6 o la pérdida de la función de miR-380-3p, las células ARPE-19 epiteliales del pigmento retiniano humano tratadas con glucosa alta (HG) se sometieron a la evaluación TUNEL de la apoptosis. Se realizó ELISA para detectar los niveles de expresión de IL-1<math>\beta</math>, IL-6 y TNF-<math>\alpha</math> en el sobrenadante del cultivo celular. Se usó DCFH-DA para detectar el nivel de ROS en las células. Se usaron kits de ensayo de MDA y SOD para medir la actividad de MDA y SOD en las células. Se realizó un ensayo indicador de doble luciferasa para verificar la unión entre miR-380-3p y FLG-AS1 o entre miR-380-3p y SOCS6. Se usaron inyecciones de estreptozotocina para inducir diabetes en ratas a las que se inyectaron vectores lentivirales de sobreexpresión de FLG-AS1 en el ojo. Veinte semanas después, se aisló tejido retiniano y se tiñó con hematoxilina-eosina o TUNEL.</p>
Participantes	Veinticuatro ratas Sprague-Dawley (6 ~ 8 semanas de edad).
Intervenciones	Se utilizaron inyecciones de estreptozotocina (STZ) para inducir diabetes en ratas. Después de 12 h de ayuno, las ratas recibieron una inyección intraperitoneal de solución de STZ (pH = 4,6, disuelta en tampón de citrato de sodio 0,1 mol/L) a una dosis de 60 mg/kg.
Resultados	Controles sanos, la expresión de FLG-AS1 disminuyó 2,5 veces y la expresión de miR-380-3p aumentó 2,6 veces en el suero de pacientes con RD. Los niveles de expresión de FLG-AS1 y miR-380-3p se correlacionaron negativamente en pacientes con RD ( $r = -0,3772$ , $P = 0,003$ ). La sobreexpresión de FLG-AS1 redujo la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis de las células ARPE-19 tratadas con HG y alivió la lesión retiniana en ratas diabéticas. FLG-AS1 promovió la expresión de SOCS6 al apuntar a miR-380-3p. La inhibición de miR-380-3p o la sobreexpresión de SOCS6 redujo la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis de las células ARPE-19 tratadas con HG. FLG-AS1 mitiga la DR al regular la inflamación de las células epiteliales de la retina, el estrés oxidativo y la apoptosis a través del eje miR-380-3p/SOCS6.

---

Métodos	<p>Papel de la modificación de m6A mediada por METTL14 en la piroptosis y la progresión de la DCM.</p> <p>Se estableció el modelo de rata DCM y qRT-PCR, western blot e inmunohistoquímica (IHC) para detectar la expresión de METTL14 y TINCR. Funcional de pérdidas y ganancias</p> <p>Se realizaron experimentos para definir el papel del eje METTL14-TINCR-NLRP3 en la piroptosis y la DCM. Desplegable de RNA y RNA</p> <p>Se llevaron a cabo ensayos de inmunoprecipitación (RIP) para verificar la interacción subyacente.</p>
Participantes	<p>120 ratas macho Sprague-Dawley que pesaban 200-250 g (95-110 días de edad) divididas al azar en los respectivos grupos de tratamiento (n = 8 por grupo).</p>
Intervenciones	<p>El modelo diabético se construyó mediante una única inyección intraperitoneal de estreptozotocina (65 mg/kg), que imita un modelo de diabetes tipo 1. La glucosa en sangre en ayunas se midió una semana después de la inyección. Sólo las ratas con niveles de glucosa superiores a 16,7 mmol/L fueron definido como diabético.</p>
Resultados	<p>Mostró que la piroptosis estaba estrechamente involucrada en la progresión de la DCM. METTL14 estaba regulado a la baja en cardiomiocitos y tejidos auditivos de tejidos de rata DCM. Funcionalmente, METTL14 suprimió la piroptosis y la DCM a través de la regulación negativa de lncRNA TINCR, lo que disminuyó aún más la expresión de la proteína clave relacionada con la piroptosis, NLRP3. Mecánicamente, METTL14 aumentó el nivel de metilación de m6A del gen TINCR, lo que resultó en su regulación a la baja. Además, la proteína lectora de m6A YTHDF2 fue esencial para la metilación de m6A y medió en la degradación de TINCR. Finalmente, TINCR reguló positivamente NLRP3 al aumentar su estabilidad de RNAm.</p>

---

Peng et al., 2017 [R-19]

Métodos	<p>Investigue los efectos del RNA de interferencia pequeño (RNAip) lncRNA NONRATT021972 en DNP mediado por el receptor P2X3 en los ganglios de la raíz dorsal (GRD).</p> <p>Umbral de retiro mecánico (MWT) y latencia de retiro térmico (TWL), Los niveles de expresión de la proteína P2X3 y el RNA mensajero (RNAm), El nivel del factor de necrosis tumoral-<math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>), los niveles de expresión de NONRATT021972.</p>
Participantes	Ratas macho Sprague-Dawley (SD) (180-230 g).
Intervenciones	A las ratas modelo con diabetes tipo 2 se les administró una dieta alta en grasas (que constaba de 22 % de grasa, 48 % de carbohidratos y 20 % de proteína con un valor calórico total 44,3 kJ/kg) durante 1 mes y posteriormente se les inyectó por vía intraperitoneal (i.p.) una dosis baja de estreptozotocina (STZ) (30 mg/kg).
Resultados	<p>Mostró que los niveles de expresión de NONRATT021972 en DRG aumentaron en el modelo de rata T2DMM. La concentración de NONRATT021972 en el suero de pacientes con DM2 fue mayor en comparación con los sujetos sanos de control. El umbral de retirada mecánica (MWT) y la latencia de retirada térmica (TWL) en ratas con DM2 fueron inferiores en comparación con las ratas de control. MWT y TWL en ratas con DM2 tratadas con RNAip de NONRATT021972 fueron más altas en comparación con las de ratas con DM2. Los niveles de expresión de la proteína P2X3 y el RNA mensajero (RNAm) de DRG de rata T2DMM fueron más altos en comparación con el control, mientras que los de las ratas T2DMM tratadas con NONRATT021972 siRNA fueron significativamente más bajos en comparación con las ratas T2DMM. El nivel de factor de necrosis tumoral-<math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>) en el suero de ratas con DM2 tratadas con RNAsi de NONRATT021972 disminuyó significativamente en comparación con las ratas con DM2. NONRATT021972 siRNA inhibió la fosforilación y activación de ERK1/2 en T2DMM DRG. Por lo tanto, el tratamiento con NONRATT021972 siRNA puede suprimir la expresión y activación reguladas al alza del receptor P2X3 y reducir la hiperalgesia potenciada por la citocina proinflamatoria TNF-<math>\alpha</math> en ratas con DM2.</p>

Métodos	<p>Explore el mecanismo regulador de lncRNA HCG18 en DPN in vitro.</p> <p>La expresión de lncRNA HCG18, miR-146a, TRAF6, CD11c e iNOS se detectó mediante qRT-PCR. A través del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, se determinaron los niveles de factores inflamatorios (TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math> e IL-6). La polarización de macrófagos M1 se midió mediante análisis de citometría de flujo. Las interacciones entre miR-146a y HCG18/TRAF6 fueron predichas por el software Starbase/Targetscan y verificadas por el ensayo indicador dual de luciferasa. Se realizó un ensayo de transferencia Western para determinar la expresión proteica de TRAF6. lncRNA HCG18 se expresó altamente en el modelo DPN y macrófagos inducidos por HG.</p>
Participantes	<p>Las ratas macho sanas Sprague-Dawley (SD) (con un peso de <math>160 \pm 20</math> g). Las ratas se dividieron aleatoriamente en dos grupos (n = 6, cada uno): el grupo de control negativo (NC) y el grupo DPN.</p>
Intervenciones	<p>Las ratas del grupo DPN recibieron primero una dieta alta en azúcar y grasa (10% grasa, 20% sacarosa y 70% alimento normal) durante 6 semanas. Posteriormente, a las ratas se les inyectó estreptozotocina (35 mg/kg, Sigma) por vía intraperitoneal para inducir DM. Las ratas con niveles de glucosa en sangre &gt; 16,7 mmol/l se clasificaron como ratas DM.</p>
Resultados	<p>Los niveles de factores inflamatorios (TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math> e IL-6) estaban elevados en el modelo DPN. La expresión de los marcadores M1 (CD11c e iNOS) se reguló visiblemente en el modelo DPN y se correlacionó positivamente con la expresión de HCG18. lncRNA HCG18 facilitó la polarización de macrófagos M1. Además, miR-146a se identificó como un objetivo de lncRNA HCG18. La sobreexpresión de miR-146a revirtió el efecto promotor de HCG18 en la polarización de macrófagos M1. Simultáneamente, TRAF6 era un gen objetivo de miR-146a. La expresión de TRAF6 fue modulada positivamente por HCG18 y negativamente por miR-146a. La regulación a la baja de TRAF6 revirtió el efecto promotor de HCG18 en la polarización de macrófagos M1. lncRNA HCG18 promueve la polarización de macrófagos M1 mediante la regulación del eje miR-146a/TRAF6, lo que facilita la progresión de DPN.</p>

**Song et al., 2017 [R-21]**

---

Métodos	<p>Exploró los efectos del lncRNA NONRATT021972 pequeño RNA de interferencia (siRNA) en la disfunción de GK hepática a través de la señalización de AKT en ratas con DM2.</p> <p>Se estudiaron hígados de ratas diabéticas tipo 2 y hepatocitos cultivados en medios ricos en glucosa y ácidos grasos. Los cambios en la expresión de AKT, GK y GSK 3<math>\beta</math> se detectaron mediante transferencia Western o RTPCR. Se utilizó la aplicación de tecnología bioinformática (CatRAPID) para identificar las dianas del RNA NONRATT021972.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley (SD) con un peso de 200-250 g. Las ratas se dividieron aleatoriamente en los siguientes cinco grupos (n = 10 por grupo).</p>
Intervenciones	<p>Las ratas diabéticas tipo 2 fueron alimentadas con una dieta alta en azúcar y grasas y luego inyectadas por vía intraperitoneal (i.p.) con una dosis baja de estreptozotocina (STZ) (30 mg/kg).</p>
Resultados	<p>Descubrieron que los niveles de lncRNA NONRATT021972 en el hígado aumentaron en ratas diabéticas tipo 2, y el aumento se asoció con un aumento en los niveles de glucosa en sangre. El siRNA NONRATT021972 mejoró los niveles de fosfo-AKT (p-AKT), la expresión de GK y la síntesis de glucógeno hepático. Este siRNA también redujo los niveles de fosfoglucoquinasa sintasa quinasa-3<math>\beta</math> (p-GSK-3<math>\beta</math>) y la hiperglucemia en ratas con DM2, así como en hepatocitos cultivados en medios ricos en glucosa con ácidos grasos. CatRAPID predijo que existía la interacción entre NONRATT021972 y p-AKT.</p>

---



### Sultan *et al.*, 2021 [R-22]

Métodos	<p>Evaluar el posible papel funcional de lncRNA H19 y su relación con la expresión de mRNA de Mfn-2 en ratas diabéticas con complicaciones cardíacas y renales.</p> <p>Se registraron los pesos cardíacos, la presión arterial y el ECG. Se realizó una evaluación bioquímica de las funciones cardíaca y renal. Se realizó la determinación molecular de la expresión del gen lncRNA H19 y Mfn-2 y el examen histológico mediante microscopía óptica y electrónica para tejidos cardíacos y renales.</p>
Participantes	<p>24 ratas Albinas macho adultas, con un peso inicial de 180-220 g. Las ratas macho se dividieron al azar y por igual en dos grupos.</p>
Intervenciones	<p>Doce ratas se sometieron a ayuno durante la noche y se volvieron diabéticas mediante una única inyección intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) (Sigma, EE. UU.) en una dosis de 40 mg/kg de peso corporal.</p>
Resultados	<p>Las ratas diabéticas mostraron un aumento significativo de la relación entre el peso del ventrículo izquierdo y el peso corporal total, el voltaje de la onda R y una disminución significativa de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el voltaje de la onda P. A nivel molecular, el mRNA de lncRNA H19 y Mfn-2 mostró una expresión alterada con una regulación a la baja estadísticamente significativa de la expresión del RNAm de Mfn-2 en los tejidos renales.</p>

### Tian *et al.*, 2022 [R-23]

Métodos	<p>Investigar la función biológica y el mecanismo molecular de TUG1 en DR, lo que puede sugerir una nueva visión del desarrollo de terapias eficientes para pacientes con DR.</p> <p>Ensayo de hibridación in situ con fluorescencia de RNA (FISH), ensayo reportero de luciferasa dual, tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS), reacción en cadena de la polimerasa cuantificada en tiempo real (qRT-PCR) y ensayo de transferencia Western.</p>
Participantes	<p>Ratas Sprague-Dawley (8 semanas de edad, 200–250 g de peso corporal). Los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos (8 por grupo).</p>
Intervenciones	<p>Se inyectaron 65 mg/kg de STZ por vía intraperitoneal durante 5 días seguidos.</p>

---

Resultados	<p>La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) reveló que TUG1 estaba regulado positivamente en el modelo de rata inducido por estreptozotocina (STZ) de DR y células endoteliales microvasculares de la retina humana (hRMEC) incubadas con glucosa alta (HG). La supresión de TUG1 disminuyó la proliferación, la migración y la angiogénesis de los hRMEC inducidos por HG. TUG1 esponja miR-524-5p, que está regulado a la baja en la hiperglucemia. Además, el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) se verificó como un gen objetivo miR-524-5p y se sobreexpresó en hRMEC tratados con HG. Más notablemente, se ha demostrado que la sobreexpresión de FGFR2 reduce significativamente el impacto de la sobreexpresión de miR-524-5p. Además, el silenciamiento de TUG1 mejora el deterioro vascular de la retina inducido por la DM in vivo.</p>
------------	--

---

**Wang et al., 2016 [R-24]**

---

Métodos	<p>Investigar los efectos del RNA de interferencia pequeño (RNAip) lncRNA uc.48+ en el dolor neuropático diabético (DNP) mediado por el receptor P2X3 en el GRD.</p> <p>Los valores de umbral de retirada mecánica (MWT) y latencia de retirada térmica (TWL) se midieron mediante la prueba de von Frey y la prueba de Hargreaves, respectivamente. Los niveles de proteína P2X3 y RNA mensajero (RNAm) en el DRG se detectaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), inmunohistoquímica y transferencia Western.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague Dawley (180-230 g), las ratas se asignaron de forma ciega al azar a uno de los cuatro grupos.</p>
Intervenciones	<p>Los modelos de ratas diabéticas fueron inducidos por una inyección intraperitoneal (i.p.) de estreptozotocina (STZ) (alimento alto en calorías y una sola inyección de STZ de 65 mg/kg para ratas).</p>

---

(Continúa)

---

Resultados	Los experimentos mostraron que los valores de MWT y TWL en ratas DM eran más bajos que los de las ratas de control. Los valores de MWT y TWL en ratas DM tratadas con lncRNA uc.48+ siRNA aumentaron en comparación con los de las ratas DM, pero no hubo diferencias significativas entre el grupo de ratas DM y el grupo de siRNA DM+ scramble. Los niveles de proteína P2X3 y mRNA en el DRG DM fueron más altos que los del control, mientras que los niveles de proteína P2X3 y mRNA en el DG de ratas DM tratadas con uc.48+ siRNA se redujeron significativamente en comparación con los de las ratas DM. Los niveles de expresión de TNF- $\alpha$ en el GRD de ratas DM tratadas con RNAsi uc.48+ se redujeron significativamente en comparación con los del grupo DM. La fosforilación y la activación de ERK1/2 en el DM DRG se redujeron por el tratamiento con uc.48+ siRNA. Por lo tanto, el tratamiento con uc.48+ siRNA puede aliviar el DNP al inhibir la transmisión excitatoria mediada por el receptor P2X3 en DRG.
Notas	No se menciona el número de ratas en la metodología.

---

**Wang et al., 2019 [R-25]**

---

Métodos	Concentrado en los roles de NEAT1 en la progresión de DN  La correlación directa entre NEAT1 y miR-27b-3p se validó mediante el ensayo indicador de luciferasa dual y los experimentos de inmunoprecipitación de RNA. Además, la homeobox 1 (ZEB1) que se une a la caja E con dedos de zinc, que se ha identificado en el proceso de la EMT, contribuye claramente a la progresión de la EMT.
Participantes	Ratas macho Sprague-Dawley, se establecieron cuatro grupos (N= 10 para cada grupo).
Intervenciones	Los modelos de ratas DN se construyeron inyectando 50 mg/kg de STZ que se disolvió en tampón ácido de citrato 0,1 M.
Resultados	El estudio encontró que NEAT1 aumentó en modelos de ratas con nefropatía diabética y su eliminación redujo la lesión renal. Se identificó a ZEB1 como un objetivo de miR-27b-3p y la sobreexpresión de miR-27b-3p redujo la expresión de ZEB1. Se sugiere un posible papel de NEAT1 en la fibrogénesis y EMT en la nefropatía diabética a través de la regulación de miR-27b-3p y ZEB1.

---

---

Métodos	<p>Comprender los mecanismos y la red de SC de RNA endógeno (ceRNA) competitivo en DPN siguen siendo en gran parte desconocidos.</p> <p>Se aplicó la tecnología de secuenciación del transcriptoma completo para analizar sistemáticamente los mRNA, lncRNA y miRNA expresados diferencialmente en SC de ratas DPN y ratas de control. La ontología génica (GO) y los análisis de enriquecimiento de la vía KEGG se utilizaron para investigar las funciones potenciales de los genes expresados diferencialmente. Después de esto, la red de coexpresión de lncRNA-mRNA y la red reguladora de ceRNA se construyeron mediante métodos de análisis bioinformáticos.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley (n = 20, con un peso de 190 a 210 g), los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos: grupo diabético (n = 10) y grupo de control (n = 10).</p>
Intervenciones	<p>Después de 12 h de ayuno, las ratas del grupo diabético fueron tratadas con inyección de estreptozotocina a una dosis de 65 mg/kg de peso corporal disuelta en tampón citrato 0,05 mol/L, pH 4,5 a 4C.</p>
Resultados	<p>Los resultados mostraron que 2925 mRNA, 164 lncRNA y 49 miRNA se expresaron de manera significativamente diferente en SC de ratas DPN en comparación con las ratas de control. 13 mRNA, 7 lncRNA y 7 miRNA fueron validados por qRT-PCR y consistentes con los datos de RNA-seq. Los análisis funcionales y de vías revelaron que muchos procesos biológicos enriquecidos de términos y vías GO estaban altamente correlacionados con la función de las SC y la patogénesis de DPN. Además, se construyó una red reguladora global de lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA en el modelo DPN y miR-212-5p y los lncRNA significativamente correlacionados con alto grado se identificaron como mediadores clave en los procesos fisiopatológicos de SC en DPN. Estos RNA contribuirían al diagnóstico y tratamiento de la DPN.</p>

---

Wu *et al.*, 2016 [R-27]

---

Métodos	<p>Investigar los efectos del RNA de interferencia pequeño (RNAip) lncRNA uc.48+ en la disfunción cardíaca de ratas diabéticas tipo 2 mediada por la regulación positiva del receptor P2X7 en el SCG.</p> <p>Hibridación in situ Los SCG se diseccionaron y se fijaron en paraformaldehído (PFA) al 4% durante la noche y se incluyeron en parafina. Los tejidos se seccionaron a 5 µm, PCR cuantitativa en tiempo real Se aisló el RNA total del SCG utilizando el reactivo de RNA total TRIzol, transferencia Western.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley (SD) (200-250 g) se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos (n = 6 en cada grupo), incluido el grupo de control, el grupo de diabetes tipo 2 (grupo DM).</p>
Intervenciones	<p>Se alimentó a ratas del grupo modelo de diabetes tipo 2 con una dieta alta en azúcar y grasas y luego se les inyectó por vía intraperitoneal (i.p.) una dosis baja de estreptozotocina (STZ) (30 mg/kg).</p>
Resultados	<p>Los receptores lncRNAuc.48+ y P2X7 en el SCG aumentaron en ratas diabéticas tipo 2 y se asociaron con la disfunción cardíaca. El RNA de interferencia pequeño (RNAi) uc.48+ mejoró la disfunción autonómica cardíaca y disminuyó la regulación positiva de P2X7 y la proporción de proteínas quinasas1/2 reguladas extracelularmente fosforiladas (p ERK1/2) a ERK1/2 en SCG de ratas diabéticas tipo 2. En conclusión, lncRNA uc.48+ siRNA mejoró la neuropatía simpática diabética en ratas diabéticas tipo 2 mediante la regulación de la expresión de P2X7 y la señalización de ERK en SCG.</p>

---

Métodos	<p>Si el bypass duodenal-yeyunal (DJB) altera la expresión de MALAT1 en el tejido renal de ratas diabéticas, si dicha alteración tiene un significado funcional y si cambiar la expresión de MALAT1 corrige las cascadas inflamatorias renales inducidas por hiperglucemia.</p> <p>Se midieron la ingesta de alimentos, el peso corporal, la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), la tasa de excreción de albúmina en orina (UAER) y la tasa de filtración glomerular (GFR), y se realizó un examen histológico de las secciones renales. Para el estudio <i>in vitro</i>, se cultivaron células HK-2 en varias concentraciones de glucosa después de la transfección de RNAip de MALAT1. Los niveles de expresión de MALAT1, SAA3, IL-6 y TNF-<math>\alpha</math> en tejidos renales de rata o líneas celulares HK-2 se evaluaron mediante qRT-PCR y/o ELISA.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley (SD) (8 semanas de edad), todas las ratas se dividieron aleatoriamente en un grupo de control (CON) alimentado con una dieta estándar (Centro Animal de la Universidad de Shandong, n = 8) y una dieta alta en grasas (HFD) grupo que recibió una dieta alta en grasas (Huafukang Biotech Company, Beijing, China, n = 32)</p> <p>Grupo DM (n = 8), el grupo tratado con cirugía DJB (DM-DJB, n = 8) y el grupo de cirugía simulada (DM-simulado, n = 8).</p>
Intervenciones	<p>Cuatro semanas más tarde, las ratas HFD fueron tratadas con una única inyección intraperitoneal (i.p.) de estreptozotocina (STZ, Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) (35 mg/kg disueltos en tampón de citrato enfriado con hielo, pH 4,5) para inducir hiperglucemia.</p>
Resultados	<p>La cirugía DJB mejoró la función renal de las ratas diabéticas, como lo indica la mejora de UAER y GFR y la atenuación de la hipertrofia glomerular. La expresión de MALAT1 y su objetivo SAA3 aguas abajo se reguló significativamente en los tejidos renales después de DJB, lo que a su vez disminuyó la expresión de las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF-<math>\alpha</math>. La eliminación de MALAT1 en líneas celulares HK-2 confirmó además que los niveles de expresión de SAA3, IL-6 y TNF-<math>\alpha</math> estaban regulados por MALAT1 en condiciones de glucosa baja y alta.</p>
Notas	<p>Trabajo multicéntrico.</p>

---

Métodos	<p>El efecto inhibitorio del carcinoma urotelial asociado 1 (UCA1) de RNA no codificante de cadena larga sobre la apoptosis de las células epiteliales tubulares renales al dirigirse al microRNA (miRNA)-206 en la DKD(ND) se investigó a través del modelo de rata DN</p> <p>Inmunofluorescencia Las células o tejidos epiteliales tubulares se incubaron con el anticuerpo Caspasa-1 durante la noche y luego se incubaron con el anticuerpo secundario durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Extracción de RNA y cuantificación de PCR de transcripción inversa Se aisló el RNA total de células y tejidos de riñón de rata utilizando el reactivo TRIzol. Transfección de virus, plásmido y RNA de interferencia pequeño El DNA complementario completo de UCA1 humano se amplificó a partir de RNAm de células HK-2. Ensayo del gen indicador de luciferasa, inmunoprecipitación de RNA, análisis de transferencia Western.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley (SD) (peso 80 g), grupo control n= 40, grupo DN n= 40.</p>
Intervenciones	<p>When the rats grow to about 300 g, a high-fat diet was given. After 8 weeks of high-fat diet, diabetic model rats were induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin diluted by 30 mg/kg in citrate buffer (0.1 mol/l, pH 4.0).</p>
Resultados	<p>La expresión de UCA1 se redujo significativamente en tejidos epiteliales tubulares renales diabéticos y células HK-2 inducidas por HG. UCA1 inhibió significativamente la apoptosis inducida por HG y la inflamación de las células epiteliales tubulares renales en las células HK-2. Además, UCA1 puede actuar directamente como anti-pro-citocina al inhibir la expresión de miR-206 y, finalmente, inhibir la apoptosis y la inflamación de las células epiteliales tubulares renales.</p>

---

Métodos	<p>Determine el papel de NEAT1 y miR-34c en la patogénesis de DN con respecto a la piroptosis y la inflamación, así como el mecanismo subyacente en un modelo de rata de DN y una línea celular mesangial. Este trabajo proporciona nuevos conocimientos y pruebas sólidas para comprender el inicio y la progresión de la ND, además de proporcionar ideas para desarrollar nuevas medidas de prevención y tratamiento.</p> <p>Las células mesangiales glomerulares se expusieron a 30 mmol/l de medios con alto contenido de glucosa durante 48 h para imitar el entorno DN in vitro. Las expresiones de genes y proteínas se determinaron mediante PCR cuantitativa en tiempo real y transferencia Western. La viabilidad celular y la piroptosis se midieron mediante ensayo MTT y análisis de citometría de flujo, respectivamente. La relación entre lncRNA NEAT1, miR-34c y la proteína 3 del receptor tipo Nod (NLRP3) se confirmó mediante el ensayo indicador de luciferasa.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley (n = 10) con un peso de 200 ± 20 g a las 8 semanas de edad.</p>
Intervenciones	<p>Las ratas se aleatorizaron para recibir la administración intraperitoneal de una dosis única de 65 mg/kg de STZ.</p>
Resultados	<p>Descubrimos que la regulación positiva de NEAT1 se asoció con el aumento de piroptosis en modelos DN. miR-34c, como gen objetivo de NEAT1, media el efecto de NEAT1 sobre la piroptosis en DN al regular la expresión de NLRP3, así como las expresiones de caspasa-1 e interleucina-1β. La inhibición de miR-34c o la sobreexpresión de NLRP3 podrían revertir la acentuación de la piroptosis y la inflamación por la transfección de sh-NEAT1 en el modelo in vitro de DN.</p>
Notas	<p>Papel en observación.</p>



Métodos	<p>Proporcionar un conocimiento más completo de mRNAs y lncRNAs en el músculo esquelético de ratas GK a las 3 y 4 semanas de edad.</p> <p>Secuenciación de RNA para perfilar los transcriptomas del músculo esquelético, incluidos lncRNA y mRNA, en ratas GK diabéticas y control Wistar a la edad de 3 y 4 semanas. El análisis de interacción proteína-proteína de DEG superpuestos entre 3 y 4 semanas.</p>
Participantes	<p>En este estudio se utilizaron cuatro grupos de ratas (ratas GK macho diabéticas y ratas Wistar macho de control a las 3 semanas de edad, ratas GK macho diabéticas y ratas GK macho diabéticas a las 4 semanas de edad, nD10 cada grupo), en total 40 sujetos.</p>
Intervenciones	<p>La desaparición del alimento se midió pesando la diferencia en el peso del alimento agregado y el alimento restante. Se observó el comportamiento de las ratas, incluyendo alimentación, bebida, sueño y excavación.</p>
Resultados	<p>Hubo 438 RNAm expresados diferencialmente (DEG) y 401 RNAInc expresados diferencialmente (DEL) en el músculo esquelético de ratas GK de 3 semanas de edad en comparación con ratas Wistar de la misma edad, y 1000 DEG y 726 DEL entre ratas GK y ratas Wistar a los 4 años. semanas de edad. El análisis de correlación de DEL y DEG, así como la predicción de los DEG objetivo de DEL, mostró que estos DEG (Pdk4, Stc2, Il15, Fbxw7 y Ucp3) podrían desempeñar un papel clave en la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y el aumento de la oxidación de ácidos grasos. Considerando</p> <p>the corresponding co-expressed DELs with high correlation coefficients or targeted DELs of these DEGs, our study indicated that these dysregulated lncRNA-mRNA pairs (NONRATG017315.2-Pdk4, NONRATG003318.2-Stc2, NONRATG011882.2-Il15, NONRATG013497.2-Fbxw7, MSTRG.1662-Ucp3) might be related to above biological processes in GK rats at the age of 3 and 4 weeks.</p>
Notas	<p>No se especifica la forma de tratamiento de los individuos porque las ratas GK tienden a desarrollar T2DM.</p>

Zhang M. *et al.*, 2016a [R-32]

Métodos	<p>Investigar los efectos de MALAT1 sobre la apoptosis de cardiomiocitos y la función ventricular izquierda en ratas diabéticas.</p> <p>Se realizaron mediciones hemodinámicas para evaluar la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. La apoptosis de los cardiomiocitos se detectó con el etiquetado de extremo de muesca dUTP mediado por desoxinucleotidil transferasa terminal (TUNEL). El índice apoptótico se calculó como el porcentaje de células positivas para TUNEL dividido por el número total de células.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley que pesan 200-250 g.</p>
Intervenciones	<p>El modelo de rata diabética se indujo con una única inyección intraperitoneal de estreptozotocina (STZ 65 mg/kg).</p>
Resultados	<p>Indicó que LVSP y <math>\pm dp / dt</math> disminuyeron y LVEDP aumentó en ratas diabéticas en comparación con los controles, mientras que la caída de MALAT1 podría mejorar significativamente la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en el grupo DM + MALAT1-shRNA. La expresión de RNAm de MALAT1 se reguló notablemente en ratas diabéticas y se reguló a la baja después de la inyección con MALAT1-shRNA. Además, se encontró que el índice apoptótico era más alto en ratas diabéticas en comparación con los controles, mientras que la eliminación de MALAT1 podría reducir notablemente la apoptosis de los cardiomiocitos en el grupo DM + MALAT1-shRNA.</p>
Notas	<p>Papel corto y con una técnica de escaneo es fácil ver la poca información que podemos encontrar. El número de animales no se describe en la metodología, solo se puede encontrar en la descripción de todos los gráficos.</p>

Zhang M. et al., 2016b [R-33]

Métodos	<p>Investigar el papel patogénico de MALAT1 en la disfunción sistólica cardíaca inducida por diabetes.</p> <p>La estructura y función cardíaca se evaluaron mediante ecocardiografía bidimensional. El diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (LVEDD) y el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (LVESD) se midieron desde la vista del eje largo paraesternal. Se determinaron el acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo (LVFS) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo. El RNA total se aisló del tejido cardíaco utilizando el reactivo TRIZOL.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley que pesan 200-250 g.</p>
Intervenciones	<p>El modelo de rata diabética se indujo con una única inyección intraperitoneal de estreptozotocina (65 mg/kg disueltos en tampón de citrato 0,1 M).</p>
Resultados	<p>LVEDD y LVESD aumentaron significativamente en el grupo DM y disminuyeron en el grupo DM + MALAT1-shRNA. Se encontró que LVFS y LVEF, indicadores de la función sistólica del ventrículo izquierdo, se redujeron notablemente en ratas diabéticas, mientras que la inyección de MALAT1-shRNA podría mejorar notablemente la disfunción cardíaca inducida por la diabetes. La expresión de RNA de MALAT1 se reguló significativamente en ratas diabéticas y se reguló a la baja después de la inyección con MALAT1-shRNA. Además, los niveles de TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math> e IL-6 aumentaron notablemente en el miocardio diabético, mientras que la eliminación de MALAT1 podría reducir significativamente la concentración de citoquinas inflamatorias, lo que sugiere que MALAT1 podría estar involucrado en el proceso inflamatorio de la DCM.</p>
Notas	<p>Más claro que el artículo anterior, pero, de nuevo, no escribe en la metodología cuántos animales se usaron en el artículo, solo podemos encontrarlos en los gráficos.</p>

Métodos	<p>Investigar los mecanismos de KCNQ1OT1 en la queratopatía endotelial corneal diabética.</p> <p>KCNQ1OT1 es capaz de regular la piroptosis y participa en la patogénesis de la queratopatía endotelial corneal diabética aún se desconoce. El objetivo de este estudio fue investigar los mecanismos de KCNQ1OT1 en la queratopatía endotelial corneal diabética. Aquí, revelamos que KCNQ1OT1 y la piroptosis pueden desencadenarse en el endotelio corneal humano y de rata diabético, junto con las células endoteliales corneales tratadas con glucosa alta. Sin embargo, la expresión de miR-214 disminuyó sustancialmente in vivo y en experimentos con células cultivadas. El ensayo LDH también se usó para verificar la existencia de piroptosis en células tratadas con glucosa alta. La predicción bioinformática y los ensayos de luciferasa mostraron que KCNQ1OT1 puede funcionar como un RNA endógeno competitivo que se une a miR-214 para regular la expresión de caspasa-1. Para analizar más a fondo el mecanismo mediado por KCNQ1OT1, se introdujeron miR-214 imitador e inhibidor en las células endoteliales corneales tratadas con glucosa alta. Los resultados mostraron que la regulación positiva de miR-214 atenuó la piroptosis; por el contrario, la caída de miR-214 lo promovió. Además, la eliminación de KCNQ1OT1 por un pequeño RNA de interferencia disminuyó las expresiones de factores de piroptosis pero mejoró la expresión de miR-214 en las células endoteliales de la córnea. Para comprender los mecanismos de señalización subyacentes a las propiedades prepiroptóticas de KCNQ1OT1, se cotransfectó si-KCNQ1OT1 con o sin inhibidor de miR-214.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley (SD) de veintiséis semanas de edad. Las ratas se dividieron aleatoriamente en los siguientes dos grupos (n = 10 para cada grupo).</p>
Intervenciones	<p>A las ratas SD se les inyectaron por vía intraperitoneal dos veces dosis de 40 mg/kg de STZ diluidas en tampón de citrato.</p>
Resultados	<p>La piroptosis se reprimió después de silenciar KCNQ1OT1, pero se revirtió mediante la cotransfección con el inhibidor de miR-214, lo que sugiere que la piroptosis mediada por KCNQ1OT1 inducida por niveles altos de glucosa se dirige a miR-214. Por lo tanto, la vía de señalización KCNQ1OT1/miR-214/caspasa-1 representa un nuevo mecanismo de progresión de la queratopatía endotelial corneal diabética, y KCNQ1OT1 podría ser potencialmente una nueva diana terapéutica.</p>

Métodos	<p>lncRNA H19 podría regular la apoptosis de las neuronas del hipocampo a través de la señalización Wnt. Usando un modelo de DM de rata, investigamos el impacto de lncRNA H19 en el RNAle y la memoria, la apoptosis de las neuronas del hipocampo y la participación de la señalización de Wnt.</p> <p>Sobreexpresión de lncRNA H19-RNA de horquilla corta (shRNA) o caída de la fuente de partículas de lentivirus lncRNA H19, El plásmido y el sistema de empaquetamiento lentiviral en el grupo lncRNA H19 sobreexpresado y el grupo de vector vacío. Inyección estereotáctica, después de establecer con éxito el modelo de DM y la estabilización de la glucosa en sangre, se seleccionó la región CA1 del hipocampo como punto de inyección y se realizó la inyección cerebral para cada grupo de animales. Prueba del laberinto de agua de Morris, tinción con hematoxilina-eosina (HE) y recuento celular, microscopía electrónica, transferencia Western, tinción TUNEL, metilación del genoma completo y detección de la región promotora H19 y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR).</p>
Participantes	<p>Sesenta ratas macho SD que tenían 8 semanas de edad y pesaban 180-220 g, 50 ratas se asignaron a un grupo DM y las otras 10 ratas se asignaron a un grupo de control sin intervención.</p> <p>Los animales se dividieron en 6 grupos (n = 10 en cada grupo): grupo normal (ratas normales), grupo modelo (ratas DM), grupo vector vacío (ratas DM que recibieron vectores vacíos), grupo lncRNA H19 sobreexpresado (ratas DM inyectadas con partículas lentivirales de sobreexpresión de lncRNA H19), grupo NC (ratas DM inyectadas con vectores sin sentido) y grupo lncRNA H19-shRNA (ratas DM inyectadas con vectores lentivirales lncRNA H19-shRNA).</p>
Intervenciones	<p>El modelo de rata DM se indujo mediante una inyección única de una solución de estreptozotocina (STZ) a una dosis de 70 mg/kg de peso corporal. La STZ se disolvió en tampón de citrato de sodio, pH 4,5, a una concentración de 0,1 mmol/l.</p>
Resultados	<p>lncRNA H19 está altamente expresado en ratas con DM. La sobreexpresión de lncRNA H19 aumentó la latencia de navegación de posicionamiento en ratas DM y disminuyó la duración de la exploración espacial. La sobreexpresión de lncRNA H19 también aumentó la apoptosis neuronal del hipocampo y la expresión de Wnt3, <math>\beta</math>-catenina, TCF-1, Bax, caspasa-8 y caspasa-3. Por el contrario, la expresión de GSK-3<math>\beta</math> y Bcl-2 se suprimió en ratas DM que sobreexpresaban lncRNA H19.</p>
Notas	<p>Bajo investigación.</p>

Métodos	<p>Investigar el efecto del gen 3 (MEG3) expresado de forma materna del ácido ribonucleico largo no codificante (lncRNA) sobre la RD en ratas diabéticas mediante la regulación de la expresión del factor de transcripción forkhead 01 (Fox01).</p> <p>Las expresiones de Fox01 e interleucina-1<math>\beta</math> (IL-1<math>\beta</math>) en los tres grupos se detectaron mediante tinción inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR) y transferencia Western.</p>
Participantes	<p>30 ratas libres de patógenos específicos con un peso aproximado de 235 g. Se dividieron aleatoriamente en tres grupos, incluido el grupo de control (n = 10), el grupo de DM (DM) (n = 10) y el grupo de transfección de lncRNA MEG3 (n = 10).</p>
Intervenciones	<p>Las ratas ayunaron durante 8 h para comer, con libre acceso al agua. Se inyectó intraperitonealmente estreptozocina (STZ) al 1% en el abdomen inferior izquierdo (6,5 ml/kg) para establecer el modelo de rata diabética en el grupo DM y el grupo de transfección lncRNA MEG3.</p>
Resultados	<p>Los exámenes microscópicos mostraron que la estructura de la retina era clara y completa, la superficie de la membrana limitante interna era lisa y las células estaban dispuestas ordenadamente con una estructura uniforme en el grupo de control. En el grupo de DM, los ganglios retinianos estaban ligeramente engrosados, los histiocitos eran escasos y estaban dispuestos desordenadamente y el edema de la capa plexiforme externa (OPL) era significativo. Mientras tanto, había dilatación microvascular anormal sin neovascularización. En el grupo de transfección de lncRNA MEG3, el edema de la retina OPL se alivió significativamente en comparación con el grupo DM, mostrando diferencias estadísticamente significativas (p &lt;0,05). Los resultados de la tinción inmunohistoquímica mostraron que las expresiones de Fox01 e IL-1<math>\beta</math> en la capa plexiforme interna y la capa nuclear interna aumentaron notablemente en el grupo DM y el grupo de transfección lncRNA MEG3 en comparación con los del grupo control (p&lt;0,05). Sin embargo, ambos se redujeron significativamente en el grupo de transfección de lncRNA MEG3 en comparación con el grupo DM (p &lt;0,05). Además, la transferencia de Western y la qRT-PCR indicaron que las expresiones de proteína y RNAm de Fox01 e IL-1<math>\beta</math> en la retina del grupo DM y el grupo de transfección lncRNA MEG3 fueron notablemente más altas que el grupo de control (p &lt;0.05). Sin embargo, se redujeron notablemente en el grupo de transfección lncRNA MEG3 en comparación con el grupo DM (p &lt;0,05).</p>
Notas	<p>En cualquier parte del artículo, describa la tensión de las ratas.</p>

Zhou *et al.*, 2017 [R-37]

Métodos	<p>Determinar el papel patológico de MIAT en el desarrollo de DCM. Se descubrió que la eliminación de MIAT reduce la apoptosis de los cardiomiocitos y mejora la función ventricular izquierda en ratas diabéticas.</p> <p>Tinción TUNEL. La apoptosis de los cardiomiocitos se detectó con el kit de detección de muerte celular in situ de etiquetado de extremo de mella mediado por dUTP mediado por desoxinucleotidil transferasa terminal (TUNEL) (Boehringer, Mannheim, Alemania). Tinción de anexina V-FITC/PI. Los cardiomiocitos se tiñeron con anexina V marcada con FITC y yoduro de propidio (PI) (BD Pharmingen, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.) y luego se sometieron a citometría de flujo para determinar la apoptosis. Ensayo de reportero de luciferasa. Para verificar si DAPK2 era un objetivo directo de miR-22-3p, llevamos a cabo experimentos con luciferasa en células HEK293. Inmunoprecipitación de proteínas de unión a RNA. El ensayo RIP se realizó con el kit EZ-Magna RIP (Millipore, Billerica, MA, EE. UU.). Brevemente, los cardiomiocitos se lisaron en tampón de lisis RIP, después de la incubación con tampón RIP que contenía perlas magnéticas conjugadas con anticuerpo anti-AGO2 (Millipore, EE. UU.) o IgG de control negativo. PCR en tiempo real, Western Blot.</p>
Participantes	Ratas Sprague-Dawley que pesan 200-250 g.
Intervenciones	El modelo de rata diabética fue inducido por una sola inyección intraperitoneal de estreptozotocina (65 mg/kg).
Resultados	<p>La glucosa alta podría aumentar la expresión de MIAT e inducir la apoptosis en cardiomiocitos neonatales en cultivo. Los resultados del ensayo indicador de luciferasa y el ensayo de inmunoprecipitación de RNA revelaron que miR-22-3p se dirigía a MIAT de una manera dependiente de AGO2. Además, la región 3' no traducida de DAPK2 se fusionó con la región codificante de luciferasa y se transfectó en células HEK293 con el mimético miR-22-3p, y los resultados mostraron que DAPK2 era un objetivo directo de miR-22-3p. Nuestros hallazgos también indicaron que la sobreexpresión de MIAT podría contrarrestar el efecto inhibitorio de miR-22-3p en DAPK2. Además, se descubrió que la eliminación de MIAT reduce la expresión de DAPK2 e inhibe la apoptosis en cardiomiocitos expuestos a glucosa alta.</p>
Notas	No describe en la metodología cuantos animales se usaron en el papel, solo podemos encontrarlos en los gráficos.

---

Métodos	<p>Diseñado para explorar el papel patogénico de H19 en el desarrollo de DCM.</p> <p>Estudio hemodinámico, las mediciones hemodinámicas se realizaron después de 12 semanas de inducción de diabetes. Microscopía electrónica de transmisión (TEM) Tejidos miocárdicos de rata se cortaron en trozos pequeños y luego se fijaron en glutaraldehído al 2,5 %, se posfijaron en tetróxido de osmio al 1 %, se deshidrataron en una serie ascendente de alcoholes y se incluyeron en resina epoxi. Inmunoprecipitación de cromatina (ChIP). Brevemente, los cardiomiocitos se trataron con formaldehído y se incubaron durante 10 minutos para generar enlaces cruzados de proteína de DNA. Inmunoprecipitación de proteína de unión a RNA (RIP) Los cardiomiocitos se lisaron en tampón de lisis RIP, después de la incubación con tampón RIP que contenía perlas magnéticas conjugadas con anticuerpo anti-EZH2 o IgG de control negativo. Se usó anti-SNRNP70 como control positivo para el procedimiento RIP. PCR en tiempo real, Western Blot.</p>
Participantes	<p>Ratas macho Sprague-Dawley que pesan entre 200 y 250 g.</p>
Intervenciones	<p>El modelo de rata diabética se indujo mediante una única inyección intraperitoneal de estreptozotocina (60 mg/kg).</p>
Resultados	<p>La sobreexpresión de H19 en ratas diabéticas atenuó la autofagia de cardiomiocitos y mejoró la función ventricular izquierda. Se encontró que la glucosa alta reduce la expresión de H19 y aumenta la autofagia en cardiomiocitos neonatales en cultivo. Los resultados de la inmunoprecipitación de la proteína de unión al RNA mostraron que H19 podía unirse directamente con EZH2 en los cardiomiocitos. Los ensayos de inmunoprecipitación de cromatina indicaron que la eliminación de H19 podría reducir la ocupación de EZH2 y la unión de H3K27me3 en el promotor de DIRAS3. Además, se descubrió que la sobreexpresión de H19 regula a la baja la expresión de DIRAS3, promueve la fosforilación de mTOR e inhibe la activación de la autofagia en cardiomiocitos expuestos a glucosa alta. Además, también encontramos que la glucosa alta aumentó la expresión de DIRAS3 en los cardiomiocitos y la autofagia inducida por DIRAS3 al inhibir la señalización de mTOR.</p>

---



## 1.2 Sección B: Características de estudios incluidos de ratones

Cao *et al.*, 2022 [M-01]

Métodos	<p>Desentrañar los efectos de HOTTIP en la progresión de la GDM a través del eje 7A (WNT7A) del miembro de la familia del sitio de integración MMTV tipo microRNA (miR)-423-5p/sin alas.</p> <p>La solución salina con varias construcciones disueltas que alteran la expresión de HOTTIP, miR-423-5p y WNT7A se inyectó en ratones GDM para detectar los niveles de índices bioquímicos relacionados con GDM, índices HOMA, gluconeasa hepática: niveles de expresión de fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK), glucosa- 6-fosfatasa (G-6-Pase), transportador de glucosa 2 (GLUT2) y cambios patológicos de los tejidos pancreáticos, y la tasa de apoptosis de las células pancreáticas en ratones GDM. Se validaron las relaciones entre HOTTIP, miR-423-5p y WNT7A.</p>
Participantes	Ratones hembra C57BL/6 J (pesado $23 \pm 2$ g: $8 \pm 2$ semanas de edad).
Intervenciones	Los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de STZ a 40 mg/kg.
Resultados	<p>Los niveles de HOTTIP y WNT7A se redujeron mientras que miR-423-5p se elevó en ratones GDM. El HOTTIP enriquecido o miR-423-5p silenciado alivió los niveles de índices bioquímicos relacionados con GDM, mejoró la homeostasis de la insulina, elevó la expresión de GLUT2 y disminuyó la expresión de G-6-pasa y PEPCK, mitigó los cambios patológicos de los tejidos pancreáticos y obstaculizó la apoptosis de células pancreáticas. La regulación positiva de MiR-143-5p anuló los efectos de HOTTIP elevado en la represión de GDM; mientras que la eliminación de WNT7A revirtió los efectos terapéuticos de miR-423-5p reducido. HOTTIP limpió miR-423-5p que apuntaba a WNT7A. HOTTIP mejora la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis hepática en ratones GDM a través de la modulación del eje miR-423-5p/WNT7A.</p>
Notas	No se menciona la “n” en la metodología.

---

Métodos	<p>Explorar la expresión anormal de RNA largos no codificantes (lncRNA), microRNA (miRNA) y RNA mensajero (RNAm) en células epiteliales de la córnea diabética (CEC) y construye una red de RNA endógeno competitivo asociado (RNAce).</p> <p>Obtener los perfiles de lncRNA expresados diferencialmente (DEL) de CEC de diabéticos tipo 1 versus córneas de control mediante microarray y resumimos los datos de miRNA expresados diferencialmente (DEmiR) y genes expresados diferencialmente (DEG) por literatura publicada. Posteriormente, se construyó la red de ceRNA usando bioinformática análisis. Se verificaron los niveles de lncRNA ENSMUST00000153610/3632454L22Rik (Rik) y miR-181a-5p. La localización de Rik se identificó con hibridación fluorescente in situ (FISH), y los ensayos de luciferasa dual demostraron la relación específica entre Rik y miR-181a-5p. Además, validamos el impacto funcional de Rik in vitro.</p>
Participantes	Ratones macho C57BL/6 (8 semanas de edad).
Intervenciones	STZ en dosis bajas (50 mg/kg) y luego se inyectó a los ratones por vía intraperitoneal durante 5 días consecutivos con poca luz inmediatamente.
Resultados	En general, se detectaron 111 DEL regulados al alza y 117 DEL regulados a la baja en los CEC diabéticos frente a los de control. El nivel de Rik ubicado tanto en el citoplasma como en el núcleo estaba claramente regulado a la baja, mientras que miR-181a-5p estaba regulado al alza in vitro e in vivo en el grupo diabético frente al grupo de control. Rik puede actuar como un ceRNA para unirse a miR-181a-5p, promoviendo así la cicatrización de heridas epiteliales de la córnea diabética in vitro.

---

Métodos	<p>Destinado a investigar el papel del eje lncRNA Dlx6os1/SOX6/EZH2 en la progresión de la DN.</p> <p>Se realizó tinción con PAS para evaluar la acumulación de matriz extracelular; Se realizó ELISA para evaluar los niveles de microalbúmina en orina y la concentración de glucosa en sangre; Se llevó a cabo RT-qPCR para detectar los niveles de lncRNA Dlx6os1, TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, SOX6 y EZH2. Se realizó Western blot para evaluar los niveles de proteínas Col-IV, FN, TGF-<math>\beta</math>1 y SOX6. Se llevó a cabo un ensayo RIP para verificar la interacción entre lncRNA Dlx6os1 y EZH2. Se realizó ChIP-qPCR para verificar la interacción entre el promotor EZH2 y SOX6.</p>
Participantes	<p>Ratones macho (C57BL/KSJ-db/db) y ratones nacidos normalmente (db/m), ratones macho, de 8 semanas de edad, se dividieron aleatoriamente en 2 subgrupos (cada uno con al menos 6 ratones).</p>
Intervenciones	<p>A los ratones db/db se les administró una única inyección intraperitoneal de STZ (200 mg/kg) y a los ratones db/m se les inyectó tampón de citrato.</p>
Resultados	<p>ilustró que lncRNA Dlx6os1 se expresó altamente en ratones DN y células SV40 MES13 inducidas por HG. La eliminación de lncRNA Dlx6os1 inhibió la proliferación de células SV40 MES13 inducidas por HG, la fibrosis y la liberación de citoquinas inflamatorias. lncRNA Dlx6os1 inhibió la expresión de SOX6 al reclutar EZH2 en células HG-SV40 MES13, y SOX6 medió los efectos de lncRNA Dlx6os1 en la proliferación, fibrosis y liberación de factores inflamatorios de células SV40 MES13 inducidas por HG.</p>
Notas	<p>Cepa y además inyección</p>

Cui *et al.*, 2018 [M-04]

Métodos	<p>Caracterizó un RNA largo no codificante, Gm10768, como un regulador positivo involucrado en la gluconeogénesis hepática tanto in vitro como in vivo.</p> <p>identificaron un nuevo RNA no codificante largo enriquecido en hígado, Gm10768, y examinaron sus patrones de expresión en condiciones fisiopatológicas. Además, adoptamos estrategias de ganancia y pérdida de función para explorar el efecto de Gm10768 en el metabolismo de la glucosa hepática y el posible mecanismo molecular involucrado.</p>
Participantes	Ratones C57BL/6J y db/db de 6–8 semanas de edad, por grupo.
Intervenciones	Nadie, porque la cepa db/db no necesita ninguna intervención.
Resultados	<p>La expresión de Gm10768 aumentó significativamente en el hígado de ratones en ayunas y fue inducida por estímulos hormonales gluconeogénicos. Funcionalmente, la sobreexpresión de Gm10768 activó la gluconeogénesis hepática de forma autónoma celular. Por el contrario, el agotamiento de Gm10768 suprimió la producción de glucosa hepática tanto in vitro como in vivo. La eliminación hepática mediada por adenovirus de Gm10768 mejoró la tolerancia a la glucosa y la hiperglucemia de ratones diabéticos db/db. Mecánicamente, Gm10768 secuestró microRNA-214 (miR-214) para aliviar su supresión al activar el factor de transcripción 4 (ATF4), un regulador positivo de la gluconeogénesis hepática.</p>
Notas	No se menciona la “n” en la metodología

---

Métodos	<p>Investigó los patrones de expresión de todo el genoma de lncRNA y genes en el asta dorsal de la médula espinal de ratones con DNP inducido por estreptozotocina.</p> <p>Prueba de sensibilidad mecánica Los ratones de los dos grupos fueron probados para las latencias de retirada de la pata (PWL) antes y 42 días después de i. pag. inyección de tampón STZ/citrato. A los 42 días después de la inyección de STZ/tampón de citrato, los ratones se anestesiaron profundamente después de las pruebas de comportamiento. Se realizó una laminectomía para exponer la médula espinal. Análisis de microarrays, análisis de funciones bioinformáticas y PCR cuantitativa (qPCR).</p>
Participantes	<p>Un total de 12 ratones Balb/c macho adultos sanos de 8 semanas de edad, con un peso corporal de 25–30 g. Los ratones se dividieron aleatoriamente en dos grupos (vehículo y grupos DNP, 6 ratones para cada grupo).</p>
Intervenciones	<p>Los ratones DNP se indujeron mediante una única inyección intraperitoneal (i.p.) de STZ a una dosis de 200 mg/kg de peso corporal.</p>
Resultados	<p>El análisis de micromatrices identificó 1481 RNA<sub>lnc</sub> expresados diferencialmente (DE) y 1096 RNA<sub>m</sub> de DE en ratones DNP. El análisis funcional mostró que la unión del factor de crecimiento transformante al receptor beta era la función molecular más importante y que la señalización endocannabinoide retrógrada era la vía más importante de los RNA<sub>m</sub> de DE. El transporte de iones de calcio fue el segundo proceso biológico más importante de los lncRNAs de DE. Finalmente, encontramos 289 pares de lncRNA-mRNA vecinos y 57 superpuestos, incluidos ENSMUST00000150952-Mbp y AK081017-Usp15, que pueden estar involucrados en la patogénesis de DNP. Los datos de micromatrices se validaron mediante PCR cuantitativa de lncRNA y mRNA seleccionados.</p>

---

---

Métodos	<p>Dirigido a dilucidar la función y el mecanismo regulador de lncRNA Inc-<i>ISG20</i> en la fibrosis renal inducida por DN.</p> <p>Los patrones de expresión de lnc-<i>ISG20</i> en tejidos renales de pacientes con DN se determinaron mediante RT-qPCR. Se construyeron modelos de ratón de DN, mientras que los MC se cultivaron en condiciones de glucosa normal (NG)/glucosa alta (HG). Los patrones de expresión de las proteínas marcadoras de fibrosis colágeno IV, fibronectina y TGF-<math>\beta</math>1 se midieron con un ensayo de transferencia Western. Además, la relación entre lnc-<i>ISG20</i>, miR-486-5p, NFAT5 y AKT se analizó mediante el ensayo indicador de luciferasa dual y la inmunoprecipitación de RNA.</p>
Participantes	<p>Ratones macho C57BL/KsJ db/db (8 semanas de edad) y sus ratones db/m de la misma edad.</p>
Intervenciones	<p>Los ratones en el grupo DN fueron alimentados continuamente con una dieta alta en glucosa (HG) y alta en grasas, mientras que los ratones en el grupo de control fueron alimentados con una dieta normal.</p>
Resultados	<p>El efecto del eje lnc-<i>ISG20</i> y miR-486/NFAT5/p-AKT sobre la fibrosis renal asociada a DN también se verificó mediante experimentos de rescate. Los niveles de expresión de lnc-<i>ISG20</i> aumentaron en pacientes con DN, tejidos de riñón de ratón con DN y MC tratados con HG. El silenciamiento de lnc-<i>ISG20</i> alivió la fibrosis inducida por HG en MC y retrasó la fibrosis renal en ratones DN. Mecánicamente, se descubrió que miR-486-5p era un miRNA corriente abajo de lnc-<i>ISG20</i>, mientras que miR-486-5p inhibía la expresión de NFAT5 al unirse a su 3'UTR. La sobreexpresión de NFAT5 agravó la fibrosis inducida por HG al estimular la fosforilación de AKT. Sin embargo, el silenciamiento de NFAT5 revirtió la promoción de fibrosis <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> causada por la sobreexpresión de lnc-<i>ISG20</i>.</p>

---

---

Métodos	<p>El resultado se validó aún más mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativos con transcripción inversa y regulación negativa o sobreexpresión de Gm5524 y Gm15645 en podocitos de ratón.</p> <p>Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa (RT-qPCR). Cultivo de células. Una línea celular separada de podocitos de ratón primaria. Transfección celular. Las secuencias de DNAc de Gm5524 y Gm15645 de ratón se sintetizaron y posteriormente se insertaron en el vector pCDNA3.1 y el vector pCDNA3.1 vacío se usó como control. Ensayo de apoptosis por citometría de flujo. Podocitos transfectados con sh-Gm5524, sh-Gm15645, vector sh-NC, vector Gm5524 y vector Gm15645 se recolectaron 48 h después de la transfección usando tripsina. Evaluación de la autofagia por microscopía electrónica de transmisión.</p>
Participantes	<p>12 ratones macho de 8 semanas de edad, incluidos seis ratones C57BL/KsJ db/db (grupo experimental; peso medio 46,53±1,96 g) y seis ratones C57BL/KsJ m/db (grupo de control; peso medio 22,32±1,10 g).</p>
Intervenciones	<p>Los ratones DNP se indujeron mediante una única inyección intraperitoneal (i.p.) de STZ a una dosis de 200 mg/kg de peso corporal.</p>
Resultados	<p>Se revelaron las funciones de los lncRNA Gm5524 y Gm15645 en la apoptosis y la autofagia de los podocitos inducidas por niveles altos de glucosa durante la ND, lo que puede mejorar la comprensión de la participación de los lncRNA en la ND y proporcionar un nuevo objetivo terapéutico potencial para esta enfermedad.</p>

---

Métodos	<p>Determinar si DCM puede ser regulado por HOTAIR y dilucidar el mecanismo relacionado.</p> <p>La sobreexpresión de HOTAIR específica de cardiomiocitos se logró mediante un sistema de virus adenoasociado 12 semanas después de la inyección de STZ. In vitro, H9c2 se utilizó para explorar el mecanismo molecular potencial de HOTAIR en la regulación de la lesión de cardiomiocitos inducida por niveles altos de glucosa. Se realizó el ensayo indicador de luciferasa y la inmunoprecipitación de RNA (RIP) para explorar la relación entre HOTAIR, microRNA-34a (miR-34a) y Sirtuin 1 (SIRT1).</p>
Participantes	<p>Se utilizaron ratones C57/B6 macho (8 a 10 semanas de edad; peso corporal: 25,5 ± 2 g) para los experimentos.</p>
Intervenciones	<p>La diabetes se indujo inyectando estreptozotocina (STZ; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) disuelta en 0,1 ml de tampón de citrato (pH 4,5) por vía intraperitoneal a 50 mg/kg por ratón durante 5 días consecutivos.</p>
Resultados	<p>La expresión de HOTAIR disminuyó significativamente en corazones de ratones diabéticos. La eliminación de HOTAIR en H9c2 inducida por glucosa alta resultó en un aumento de la lesión oxidativa, la inflamación y la apoptosis in vitro. La sobreexpresión específica de cardiomiocitos de HOTAIR mejoró la función cardíaca, disminuyó el estrés oxidativo y la inflamación, y atenuó la muerte de miocitos en ratones tratados con STZ. Mecánicamente, la expresión de SIRT1/proteína O1 de caja de cabeza de horquilla aumentó significativamente en los corazones que sobreexpresaban HOTAIR en comparación con los corazones de control tratados con STZ. Además, encontramos que HOTAIR funcionaba como una esponja molecular de miR-34a en H9c2 y SIRT1 se identificó como un objetivo de miR-34a.</p>
Notas	<p>No se menciona la "n" en la metodología</p>



---

Métodos	<p>Investigar la función de LncRNA H19 (H19) en el metabolismo de los lípidos del músculo esquelético y sus posibles mecanismos.</p> <p>La tolerancia a la glucosa, la insulina sérica y el contenido de lípidos en suero y músculo esquelético se determinaron en ratones control y db/db sobreexpresados con H19. El metabolismo de los lípidos se evaluó en células musculares con sobreexpresión de H19 o silenciadas por H19 mediante la detección del contenido de lípidos y las funciones relacionadas con las mitocondrias. Los mecanismos subyacentes se exploraron mediante RNA desplegable, espectrometría de masas e inmunoprecipitación de RNA (RIP).</p>
Participantes	<p>Ratones macho C57BL/6 J de 6 semanas de edad (n = 14), ratones macho C57BL/KsJ-db/m (db/m) (n = 6) y ratones macho C57BL/KsJ-db/db (db/db) (n = 12).</p>
Intervenciones	<p>Después de una semana de alimentación adaptativa, a los ratones se les concedió libre acceso al agua y recibieron una dieta normal (NCD) (n = 7) o una dieta rica en grasas (n = 7) durante 3 meses.</p>
Resultados	<p>H19 se reguló a la baja en el músculo esquelético de ratones db/db. La sobreexpresión de H19 en ratones db/db inhibió la deposición ectópica de lípidos en el músculo esquelético, mientras que mejoró la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina en comparación con los ratones db/db de control tratados con ad-GFP. Además, la sobreexpresión de H19 revirtió la acumulación de lípidos inducida por FFA y aumentó la respiración celular en las células musculares, mientras que la eliminación de H19 mostró efectos opuestos en las células musculares. Mecánicamente, H19 interactuó con la ribonucleoproteína nuclear heterogénea (hnRNPA1) que fue validada por extracción de RNA y análisis RIP, lo que aumentó la traducción de los genes PGC1a y CPT1b estrechamente relacionados con la oxidación de ácidos grasos.</p>

---

---

Métodos	<p>H19 puede afectar el deterioro de la cicatrización de heridas en ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina (STZ) transfundidos con sangre autóloga conservada en líquido conservante estándar o líquido conservante modificado.</p> <p>Los fibroblastos de la piel lesionada se aislaron y cultivaron in vitro. Después de la ubicación de H19 en fibroblastos usando hibridación in situ con fluorescencia (FISH), se usaron extracción de RNA, inmunoprecipitación de RNA (RIP), inmunoprecipitación de cromatina (ChIP), inmunoprecipitación de Co (COIP) y ensayo de gen reportero de luciferasa dual para verificar la unión de H19 a HIF-1<math>\alpha</math>.</p>
Participantes	60 ratones Kunming machos (edad: 8 semanas, peso: 26–30 g).
Intervenciones	El modelo de ratón diabético fue inyectado mediante una única inyección intraperitoneal de estreptozotocina con una dosis de 70 mg/Kg.
Resultados	<p>El líquido conservante modificado conservó sangre autóloga aumentó la expresión de H19 en fibroblastos y mantuvo mejores capacidades de transporte y liberación de oxígeno, así como la función de coagulación. Además, H19 promovió la metilación de la histona H3K4me3 de HIF-1<math>\alpha</math> y aumentó la expresión de HIF-1<math>\alpha</math> mediante el reclutamiento de EZH2. H19 promovió la activación de fibroblastos al activar la vía de señalización de HIF-1<math>\alpha</math> en fibroblastos y mejoró la cicatrización de heridas en ratones diabéticos.</p>

---

---

Métodos	<p>Dilucidar el mecanismo subyacente de lncRNA SNHG17 en la regulación de la apoptosis inducida por mitofagia de podocitos en DN.</p> <p>Aislamiento de glomérulos y podocitos, transferencia Western, qRT-PCR, cultivo celular y transfección, evaluación del nivel de ATP, citometría de flujo, extracción de RNA, inmunoprecipitación de RNA (RIP), ensayo de ubiquitinación, tinción con monodansilcadaverina (MDC).</p>
Participantes	<p>Ratones macho C57BL/6 (3 meses de edad).</p>
Intervenciones	<p>Se inyectaron intraperitonealmente 130 mg/kg de estreptozocina disueltos en tampón de citrato 0,05 M (pH 4,5) en ratones para inducir diabetes (n = 7). Los ratones inyectados con tampón de citrato solo se usaron como ratones de control normales (n = 7).</p>
Resultados	<p>La expresión de lncRNA SNHG17 y Mammalian Sterile 20-like kinase 1 (Mst1) aumentó en glomérulos y podocitos de ratones DM y podocitos tratados con glucosa alta, mientras que la expresión de Parkin disminuyó. La sobreexpresión de lncRNA SNHG17 suprimió la mitofagia e indujo la apoptosis de los podocitos, mientras que el silenciamiento de lncRNA SNHG17 promovió la mitofagia y redujo la apoptosis de los podocitos. Además, lncRNA SNHG17 interactuó con Mst1 y reguló la degradación de Mst1. Además, encontramos la expresión de Parkin regulada por lncRNA SNHG17 a través de Mst1. Mecánicamente, lncRNA SNHG17 regula la mitofagia dependiente de Parkin y la apoptosis de los podocitos mediante la regulación de Mst1. Finalmente, el silenciamiento de lncRNA SNHG17 promovió la mitofagia y alivió la DNin vivo. En conclusión, la caída de lncRNA SNHG17 promueve la mitofagia dependiente de Parkin y reduce la apoptosis de los podocitos mediante la regulación de la degradación de Mst1.</p>

---

---

Métodos	<p>Evidencia de que MALAT1 lncRNA estaba desregulado en la DKD inducida por STZ cuando la proteinuria era marcada y estaba involucrada en el daño de podocitos inducido por glucosa alta.</p> <p>Cultivo celular, transfección de RNAi y transducción de vectores lentivirales, PCR con transcriptasa inversa en tiempo real, análisis de transferencia Western, inmunofluorescencia, zimografía con gelatina, hibridación in situ con fluorescencia, inmunoprecipitación de proteína de unión a RNA, ensayo de inmunoprecipitación de cromatina, ensayo de permeabilidad de podocitos.</p>
Participantes	<p>20 ratones C57BL/6 macho, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos.</p>
Intervenciones	<p>Inyección intraperitoneal con STZ disuelta en tampón de citrato de pH bajo (pH 4,5) (50 mg/kg durante 5 días consecutivos) o tampón de citrato solo.</p>
Resultados	<p>Los niveles de MALAT1 aumentaron en las cortezas renales de ratones C57BL/6 con DKD inducida por estreptozocina (STZ), y se regularon dinámicamente en podocitos de ratones cultivados estimulados con glucosa alta, que mostraron una tendencia de aumento a disminución. La disminución de los niveles de MALAT1 se acompañó de la translocación de b-catenina a los núcleos y una mayor expresión del factor 1 de empalme de serina/arginina (SRSF1), una proteína de unión al RNA de MALAT1. Además, mostramos una interferencia temprana con el RNAi de MALAT1 que restauró parcialmente la función de los podocitos y prohibió la acumulación nuclear de b-catenina y la sobreexpresión de SRSF1. Curiosamente, mostramos que la b-catenina estaba involucrada en la transcripción de MALAT1 al unirse a la región promotora de MALAT1; La eliminación de b-catenina también disminuyó los niveles de MALAT1, lo que sugiere una nueva regulación de retroalimentación entre MALAT1 y b-catenina. En particular, la eliminación de b-catenina tuvo efectos limitados en la expresión de SRSF1, lo que demuestra que la b-catenina podría servir como una señal posterior de SRSF1.</p>

---

---

Métodos	<p>Investigue los perfiles de expresión y las redes funcionales de lncRNA en las glándulas parótidas (PG) de ratones DM.</p> <p>Se utilizó microarray para detectar perfiles de expresión de lncRNA y de RNA mensajero (RNAm) en las PG de ratones db/db y db/m. Se seleccionaron once lncRNA expresados de manera diferente (DE) validados por qRT-PCR para la coexpresión de genes codificantes y no codificantes (CNC) y el análisis de red de RNA endógeno competitivo (RNAce), así como la siguiente ontología de genes (GO) y la enciclopedia de Kyoto de análisis de genes y genomas (KEGG). El análisis de correlación del coeficiente de Pearson se utilizó para analizar las correlaciones entre la expresión de DE lncRNAs y la patología de DM.</p>
Participantes	<p>Cuatro ratones macho db/db deficientes en el receptor de leptina de 16 semanas de edad que pesaban entre 40 y 55 g y ratones db/m de la misma edad que pesaban entre 25 y 30 g.</p>
Intervenciones	<p>Un modelo de DM tipo 2 espontánea.</p>
Resultados	<p>Mediante el uso de un cambio de 2 veces y <math>P &lt; 0,05</math> como criterio de corte, se identificaron 1650 DE lncRNA (758 regulados al alza y 892 regulados a la baja) y 1073 RNAm (563 regulados al alza y 510 regulados a la baja) en las PG de ratones db/db en comparación con ratones db/m ratones. El análisis GO y KEGG del RNAm de DE sugirió que la respuesta inflamatoria activada y el transporte de iones regulado a la baja podrían contar para la disfunción del PG diabético. El análisis de redes CNC y ceRNA de 11 DE lncRNA mostró que el proceso de inflamación y sus vías de señalización relacionadas, incluida la vía de señalización del producto final de glicación avanzada (AGE)-receptor para AGE (RAGE) en complicaciones diabéticas, interacción citoquina-receptor de citoquina, vía de señalización de quimioquinas, la apoptosis y las moléculas de adhesión celular se enriquecieron significativamente. Las alteraciones de los lncRNA se correlacionaron estrechamente con niveles más altos de glucosa en sangre e insulina sérica en ratones.</p>

---

---

Métodos	Comprender el mecanismo biológico de SNHG16 en la DKD.  Mientras tanto, los biomarcadores relacionados con la proliferación PCNA y Cyclin D1 (CCND1) fueron reprimidos en gran medida. Además, se realizó un análisis de transferencia Western para probar los genes asociados con la fibrogénesis Fibronectina y $\alpha$ -SMA. Mientras tanto, el aumento de los niveles de expresión de proteínas de fibronectina y $\alpha$ -SMA en condiciones de glucosa alta se revirtió por la pérdida de SNHG16. Se ha informado que miR-141-3p está involucrado en varias enfermedades.
Participantes	Ratones macho db/db sobre fondo C57BL/Ks y control de ratones C57BL/Ks.
Intervenciones	Un modelo de DM tipo 2 espontánea.
Resultados	El ensayo de inmunoprecipitación de RNA reveló la relación entre SNHG16 y miR-141-3p. La regulación a la baja de SNHG16 fue capaz de inducir la expresión de miR-141-3p, que obviamente se redujo en ratones con DKDdb/db. Además, CCND1 es una maestría crucial del ciclo celular en enfermedades humanas. Se especuló que CCND1 era el objetivo de miR-141-3p y miR-141-3p inhibió significativamente la expresión de CCND1. Mientras tanto, observamos que la pérdida de CCND1 reprimió en gran medida la proliferación de células mesangiales de ratones e indujo la apoptosis celular. En conjunto, revelamos por primera vez que SNHG16 inducía la proliferación y la fibrogénesis mediante la modulación de miR-141-3p y CCND1 en la DKD. El eje SNHG16/miR-141-3p/CCND1 puede sugerir un mecanismo patológico de progresión de la DKD.

---

---

Métodos	<p>Investigar nuevos lncRNA hepáticos asociados con genes clave en la resistencia a la insulina en la prediabetes.</p> <p>En la fase de bioinformática, hemos seleccionado un grupo de lncRNA y mRNA de acuerdo con su posible asociación con la condición prediabética. Realizamos el análisis de la ruta de los RNAm, utilizando la herramienta DAVID basada en los datos del repositorio KEGG. Luego, usamos el lenguaje de programación Python para obtener un subconjunto de lncRNA ubicados en una proximidad de 50 kb con mRNA sensibles a alto contenido de grasa (HF). En la fase experimental, se estableció el modelo de ratones prediabéticos mediante el tratamiento de dietas HF durante 12 semanas. Después de este tratamiento, los animales alimentados con HF se dividieron en dos grupos de resistencia o sedentarios, ambos continuaron con la dieta HF durante 8 semanas. Además, un grupo de ratones diabéticos fue tratado con una dieta HF durante 8 semanas seguida de una inyección con solución STZ y luego una dieta HF durante otras 4 semanas.</p>
Participantes	<p>Ratones macho C57BL/6 J de seis semanas de edad (n = 30).</p>
Intervenciones	<p>Primero se alimentó a los ratones con una dieta rica en grasas durante 8 semanas, seguida de una inyección intraperitoneal (i.p.) con solución de STZ (140 mg/kg).</p>
Resultados	<p>Encontramos tres genes que tenían lncRNA emparejados anotados en la vía de resistencia a la insulina. Sus niveles de expresión hepática se alteraron en condiciones prediabéticas, ya que la regulación positiva de <i>Sreb1</i> se asoció con GM38501, la regulación positiva de <i>Pck1</i> se asoció con <i>Ctcflos</i> y GM36691, la regulación negativa de <i>Cpt1b</i> se asoció con GM44502. Todos estos patrones de expresión se replicaron en ratones diabéticos y se correlacionaron positivamente con sus lncRNA predichos. Curiosamente, el ejercicio invirtió sus patrones de expresión.</p>

---

Li et al., 2017 [M-16]

---

Métodos	<p>Especule que SOX2OT también está involucrado en la regulación de la función neural de la retina, lo que afecta el proceso de neurodegeneración de la retina.</p> <p>PCR con transcriptasa inversa cuantitativa (qRTPCR), electrorretinograma (ERG), ensayo MTT, ensayo del kit de recuento de células 8 (CCK-8), tinción de calceína AM/PI, tinción de Hoechst, ensayo de inmunofluorescencia, ensayo de ROS, transferencia Western, CGR primaria Aislamiento.</p>
Participantes	Ratones macho adultos C57BL/6 J (con un peso aproximado de 50 g).
Intervenciones	La diabetes fue inducida por inyección intraperitoneal de STZ (70 mg/kg B.W.).
Resultados	<p>La expresión de Sox2OT está significativamente regulada a la baja en las retinas de ratones diabéticos inducidos por STZ y en las RGC con glucosa alta o estrés oxidativo. La eliminación de SOX2OT protege a las RGC contra lesiones inducidas por glucosa alta in vitro. Además, la eliminación de Sox2OT desempeña un papel neuroprotector en la neurodegeneración retiniana relacionada con la diabetes in vivo. La eliminación de Sox2OT podría regular la respuesta al estrés oxidativo en las RGC y las retinas de ratones diabéticos. La eliminación de Sox2OT desempeña un papel antioxidante mediante la regulación de la actividad de señalización de NRF2/HO-1.</p>

---



---

Métodos	<p>El estudio de los lincRNA en la DKD(DN) aún está en pañales.</p> <p>Cultivo celular, extracción de RNA, construcción y secuenciación de bibliotecas, mapeo y análisis de lecturas de RNA-Seq, transfección de plásmidos, PCR de transcripción inversa (RT-PCR) y PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR), hibridación fluorescente in situ (FISH), citometría de flujo análisis, ensayo de proliferación celular, ensayo indicador de doble luciferasa, análisis ELISA, inmunoprecipitación de RNA (RIP), análisis de transferencia Western, ensayo de inmunofluorescencia.</p>
Participantes	<p>Ratones db/db de fondo C57BL/KsJ macho de ocho semanas de edad y sus ratones db/m macho heterocigotos de la misma edad. Luego, los ratones se dividieron en dos grupos: grupo CON (db/m, n = 5) y grupo DN (db/db, n = 5).</p>
Intervenciones	<p>Los ratones con defectos genéticos en el receptor de leptina (db/db) han sido ampliamente utilizados como modelo de diabetes tipo 2.</p>
Resultados	<p>El estudio encontró que la sobreexpresión de 1700020I14Rik inhibió la proliferación celular y la fibrosis renal a través de la vía miR-34a-5p/Sirt1/HIF-1<math>\alpha</math> en células mesangiales bajo condiciones de glucosa alta. Se descubrió que 1700020I14Rik interactúa con miR-34a-5p a través de la orientación directa y dependiente de Ago2. Se encontraron 5 lncRNA disexpresados en tejidos renales de ratones con DN, y 1700020I14Rik fue el más regulado a la baja. Además, se confirmó que la sobreexpresión o la eliminación de 1700020I14Rik podría regular la proliferación celular y la fibrosis en células mesangiales de ratón.</p>

---

---

**Métodos** Investigar el papel de Gm10804, un nuevo RNA largo no codificante (lncRNA), en la regulación del metabolismo hepático de la glucosa y los lípidos en la DM complicada con NAFLD (DM-NAFLD).

Se utilizaron como modelo celular hepatocitos primarios de ratón expuestos a niveles elevados de glucosa (HG). Se estableció un modelo de ratón DM-NAFLD mediante alimentación de alta energía combinada con inyección intraperitoneal de estreptozotocina.

---

**Participantes** Los ratones Kunming macho (4-6 semanas de edad) se dividieron aleatoriamente en un grupo normal (n = 10) y un grupo modelo (n = 30).

---

**Intervenciones** Los ratones del grupo modelo fueron alimentados con una dieta alta en energía (que contenía 10 % de sacarosa, 10 % de yema de huevo, 10 % de manteca de cerdo, 1,5 % de colesterol, 0,5 % de sales biliares y 68 % de alimento básico) durante 4 semanas, y luego estreptozocina (STZ) se inyectó por vía intraperitoneal (i.p.) en cada ratón (40 mg/kg/día) durante 5 días consecutivos.

---

**Resultados** Los resultados mostraron que la expresión de Gm10804 aumentó en hepatocitos e hígados tratados con HG de ratones DM-NAFLD. Los resultados en hepatocitos in vitro demostraron que la sobreexpresión de Gm10804 empeoró, mientras que el silenciamiento de Gm10804 anuló el aumento inducido por HG en el contenido de triglicéridos intracelulares (TG), la acumulación de lípidos y la expresión de proteínas lipogénicas hepáticas (proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides 1-c [SREBP-1c] y ácido graso sintasa [FAS]) y enzimas para la gluconeogénesis (fosfoenolpiruvato carboxilasa [PEPCK] y glucosa-6-fosfatasa [G6Pase]). Otros ensayos in vivo mostraron que la eliminación hepática de Gm10804 mediada por lentivirus alivió la esteatosis hepática y la acumulación de lípidos, y disminuyó la expresión de PEPCK, G6Pase, SREBP-1c y FAS hepáticos en ratones DM-NAFLD.

---

---

Métodos	<p>Investigó si MEG3 puede regular la autofagia y la piroptosis a través de FOXO1 en las células <math>\beta</math> pancreáticas.</p> <p>Inmunohistoquímica, Cultivos y tratamientos celulares, Transfección celular, Ensayo de viabilidad celular, Extracción de RNA y qRT-PCR, Western blot, Ensayo de inmunofluorescencia, Microscopía electrónica de transmisión (TEM).</p>
Participantes	<p>Quince ratones C57/BL6 macho adultos de 8 semanas de edad se dividieron en dos grupos con 8 ratones en cada grupo.</p>
Intervenciones	<p>El grupo sin DM fue tratado con una dieta de comida estándar, mientras que la diabetes experimental (grupo DM) se indujo en los ratones mediante la administración de una dieta rica en grasas, que contenía un 60 % de energía procedente de grasas, un 20 % de carbohidratos y un 20 % de proteína. Al grupo DM se le inyectó diariamente por vía intraperitoneal 50 mg/kg de estreptozotocina durante 5 días consecutivos.</p>
Resultados	<p>Se encontró una reducción significativa de la expresión de MEG3 y FOXO1 en el grupo DM del modelo de ratón, junto con disfunción de autofagia e hiperactividad de piroptosis. En el modelo celular, el nivel de autofagia aumentó en células INS-1 inducidas con alto contenido de glucosa (HG). Además, encontramos que la caída de MEG3 o FOXO1 conduce a una disminución de la autofagia y a una piroptosis regulada al alza en las células INS-1 inducidas por HG. Además, la deficiencia de MEG3 disminuyó significativamente la expresión de FOXO1. Además, los inhibidores específicos de la autofagia también aumentaron la expresión de proteínas relacionadas con la piroptosis.</p>

---

---

Métodos	<p>Examine el efecto de lncRNA Kcnq1ot1 en las células <math>\beta</math> pancreáticas en el desarrollo de la diabetes.</p> <p>Los niveles de expresión de Kcnq1ot1 se detectaron en los islotes de modelos de ratones con diabetes y el suero de pacientes con diabetes tipo 2 mediante qRT-PCR. CCK8, tinción con Ki67, análisis inmunohistoquímicos, secreción de insulina estimulada por glucosa y prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal se realizaron para detectar el efecto de Kcnq1ot1 en la proliferación de células <math>\beta</math> y la secreción de insulina in vitro e in vivo. La relación entre Kcnq1ot1 y miR-15b-5p fue predicha por predicción bioinformática, que fue confirmada por ensayo de indicador de luciferasa.</p>
Participantes	<p>Ratones C57BL/6 J macho (5 semanas de edad), ratones db/db macho de ocho semanas de edad (grupo experimental) y ratones C57BL/6 J macho de la misma edad (grupo de control).</p>
Intervenciones	<p>Para establecer ratones obesos inducidos por dieta (DIO), ratones macho C57BL/6 J de seis semanas de edad fueron alimentados con una dieta rica en grasas (60 % de kcal de grasa, D12492; Dietas de investigación) durante 12 semanas; los ratones de control fueron alimentados con una dieta chow (13% de kcal de grasa; Beijing Keao Xieli Feed) durante el mismo tiempo.</p>
Resultados	<p>Kcnq1ot1 disminuye en islotes de ratones db/db y ratones obesos y en pacientes con diabetes tipo 2. La eliminación de Kcnq1ot1 inhibe la proliferación de células <math>\beta</math> y la secreción de insulina, mientras que la supresión de miR-15b-5p atenúa estos efectos. Kcnq1ot1 se dirige a miR-15b-5p para regular la proliferación de células <math>\beta</math> y la secreción de insulina a través de Ccnd1 y Ccnd2.</p>

---

Liu *et al.*, 2014 [M-21]

Métodos	<p>Expresión de MALAT1 en las retinas de ratas diabéticas inducidas por STZ y ratones db/db.</p> <p>RNA FISH, análisis TUNEL, medición de la permeabilidad vascular de la retina, digestión con tripsina de la retina, ensayo de viabilidad celular, medición del potencial de membrana mitocondrial (<math>\Delta\psi_m</math>), interferencia de RNA, ensayo de formación de tubos.</p>
Participantes	<p>Ratones db/db y sus respectivos controles no diabéticos (n = 6 por grupo).</p>
Intervenciones	<p>Los ratones con defectos genéticos en el receptor de leptina (db/db) han sido ampliamente utilizados como modelo de diabetes tipo 2.</p>
Resultados	<p>La eliminación de MALAT1 obviamente podría mejorar la RD in vivo, como lo demuestran la pérdida de pericitos, la degeneración capilar, la fuga microvascular y la inflamación de la retina. Además, la eliminación de MALAT1 podría regular la proliferación, la migración y la formación de tubos de las células endoteliales de la retina in vitro. La diafonía entre la vía de señalización MALAT1 y p38 MAPK está implicada en la regulación de la función de las células endoteliales. La regulación positiva de MALAT1 representa un mecanismo patogénico crítico para la disfunción microvascular inducida por diabetes. La inhibición de MALAT1 puede servir como un objetivo potencial para la terapia antiangiogénica para las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes.</p>
Notas	<p>Mala metodología porque no describe nada de ratones.</p>

Liu *et al.*, 2019 [M-22]

---

Métodos	<p>Explore el papel de MALAT1 en la EMT y la fibrosis inducida por hiperglucemia.</p> <p>Ratón db/db y células HK-2 estimuladas con glucosa alta (HG) como modelo in vivo e in vitro de DN, respectivamente. qRT-PCR se utilizó para medir los niveles de MALAT1 y miR-145. Además, validamos las interacciones de MALAT1-miR-145 y miR-145-ZEB2 mediante ensayos de indicador dual de luciferasa. Se utilizó Western blot para examinar las expresiones de proteínas involucradas en EMT y fibrosis.</p>
Participantes	<p>Ratones macho db/db sobre fondo C57BL/Ks y control C57BL/Ks.</p>
Intervenciones	<p>Los ratones con defectos genéticos en el receptor de leptina (db/db) han sido ampliamente utilizados como modelo de diabetes tipo 2.</p>
Resultados	<p>MALAT1 se reguló al alza mientras que miR-145 se reguló a la baja en tejidos renales de ratones db/db. De manera consistente, la hiperglucemia aumentó significativamente el nivel de MALAT1 pero disminuyó la expresión de miR-145 de manera dependiente del tiempo en las células HK-2. Además, miR-145 se une tanto a MALAT1 como a ZEB2. Knockdown MALAT1 o ZEB2 inhibieron la EMT y la fibrosis inducidas por HG, como la sobreexpresión de miR-145.</p>
Notas	<p>No describa "n" en la metodología.</p>

---

---

Métodos	<p>Los fibroblastos cardíacos (FC) se transfectaron con si-MALAT1 y se expusieron a glucosa alta.</p> <p>Los CF en los grupos con alto contenido de glucosa se trataron con 30 mmol/L de glucosa y los CF de control se trataron con 5,5 mmol/L de glucosa. Se detectó la expresión de MALAT1 en el núcleo y citoplasma de CF. Se midió el comportamiento biológico de los CF, así como la producción de colágeno, la actividad de la vía Hippo-YAP y la localización nuclear de YAP. Se establecieron modelos de ratón de DCM para observar los cambios patológicos en el miocardio y determinar los niveles de colágeno I, Bax y Bcl-2. Se analizó la interacción entre MALAT1 y YAP, y se detectó la expresión de CREB en los CF tratados con alto contenido de glucosa.</p>
Participantes	<p>24 ratones C57BL/6 (macho, con un peso de 25 a 30 g), los ratones se numeraron de acuerdo con la masa corporal y luego se asignaron al azar (método de números aleatorios) a uno de 4 grupos (grupo normal, grupo DCM, grupo si-NC, y grupo si-MALAT1), con 6 ratones en cada grupo.</p>
Intervenciones	<p>A la edad de 8 semanas, los ratones recibieron 3 inyecciones intravenosas consecutivas de tampón de citrato (pH 4,6) que contenía estreptozotocina (STZ, 50 mg/kg). A los ratones de control solo se les inyectó tampón de citrato.</p>
Resultados	<p>En células fibroblásticas (CF) y ratones con cardiomiopatía diabética (DCM), la expresión de MALAT1 se reguló positivamente en condiciones de alto contenido de glucosa, y su inhibición por si-MALAT1 redujo la producción de colágeno, inflamación, proliferación celular e invasión celular, y suprimió la fosforilación de MST1 y LATS1, lo que redujo la translocación nuclear de YAP, a través de la vía Hippo-YAP y CREB.</p>

---

Long et al., 2016 [M-24]

Métodos	<p>Describió un papel para Tug1 en la regulación de la función mitocondrial en podocitos.</p> <p>Utilizando un modelo murino de DKD(DN), realizamos un análisis imparcial de secuenciación de RNA (RNA-seq) de glomérulos renales e identificamos a Tug1 como un lncRNA expresado diferencialmente en el medio diabético.</p>
Participantes	Ratones diabéticos (db/db) y sus compañeros de camada de control (db/m).
Intervenciones	Los ratones con defectos genéticos en el receptor de leptina (db/db) han sido ampliamente utilizados como modelo de diabetes tipo 2.
Resultados	<p>La sobreexpresión específica de podocitos (OE) de Tug1 en ratones diabéticos mejoró las características bioquímicas e histológicas asociadas con DN. Inesperadamente, encontramos que Tug1 OE rescató la expresión de PGC-1<math>\alpha</math> y sus objetivos transcripcionales. Tug1 OE también se asoció con mejoras en la bioenergética mitocondrial en los podocitos de ratones diabéticos. Mecánicamente, encontramos que la interacción entre Tug1 y PGC-1<math>\alpha</math> promueve la unión de PGC-1<math>\alpha</math> a su propio promotor. Identificamos un elemento de unión a Tug1 (TBE) aguas arriba del gen Ppargc1a y mostramos que Tug1 se une con el TBE para mejorar la actividad del promotor de Ppargc1a.</p>
Notas	No describa "n" en la metodología.



Métodos	<p>Investigó si TUG1 pudiese restringir el ERS y la apoptosis de las células epiteliales tubulares renales al inhibir la expresión de RTN1, aliviando así la DN.</p> <p>El modelo de ratón DN se estableció mediante inyección de estreptozocina, y la línea de células epiteliales tubulares renales humanas HK-2 se trató con glucosa alta (HG) para imitar DN in vitro. El mecanismo molecular se exploró a través del ensayo de actividad de luciferasa dual, el ensayo desplegable de RNA, la inmunoprecipitación de RNA (RIP) y el ensayo de inmunoprecipitación de cromatina (CHIP).</p>
Participantes	Ratones C57BL/6 macho.
Intervenciones	A los ratones se les inyectó estreptozocina (STZ) para establecer un modelo de ratón DN. STZ se disolvió en tampón de citrato de sodio (pH 5,4) y luego se inyectó por vía intraperitoneal en ratones (50 mg/kg/día) durante 5 días consecutivos.
Resultados	La expresión de TUG1 disminuyó significativamente en los túbulos renales de ratones modelo DN. La sobreexpresión de TUG1 redujo los niveles de marcadores ERS y marcadores de apoptosis al inhibir la expresión de reticulón-1 (RTN1) en células HK-2 inducidas por HG. Además, TUG1 reguló negativamente la expresión de RTN1 al inhibir la unión del factor de transcripción PU.1 al promotor de RTN1, lo que redujo los niveles de marcadores ERS y marcadores de apoptosis. Mientras tanto, la inyección de plásmidos de adenovirus con sobreexpresión de TUG1 alivió significativamente las lesiones tubulares y redujo RTN1 expresión, marcadores de ERS y marcadores de apoptosis, mientras que estos resultados se revirtieron mediante la inyección de plásmidos de adenovirus con sobreexpresión de PU.1.
Notas	No describa "n" en la metodología.

Motterle *et al.*, 2017 [M-26]

Métodos	<p>Identificar nuevos lncRNA de islotes expresados de manera diferente en modelos de diabetes tipo 2 e investigar su papel en la falla de las células b y en el desarrollo de la enfermedad.</p> <p>Se identificaron nuevas transcripciones desreguladas en los islotes de ratones obesos inducidos por dieta mediante secuenciación de RNA de alto rendimiento junto con anotación de novo. Los cambios en el nivel de los lncRNA se evaluaron mediante PCR en tiempo real. El papel funcional de los lncRNA seleccionados se determinó modificando su expresión en células MIN6 y células primarias de los islotes.</p>
Participantes	<p>Ratones macho C57BL/6 de cinco semanas de edad, ratones C57BL/KsJ db/db (13-16 semanas) y db/p delgados de la misma edad.</p>
Intervenciones	<p>Fueron alimentados con una dieta normal (ND) o alta en grasas (HFD) durante 8 semanas.</p>
Resultados	<p>Identificamos alrededor de 1500 nuevos lncRNA, varios de los cuales se expresaron diferencialmente en ratones obesos. La expresión de dos lncRNA altamente enriquecidos en células B, blinc2 y blinc3, se correlacionó con el aumento de peso corporal y los niveles de glucemia en ratones obesos y también se modificó en ratones diabéticos db/db. La expresión de ambos lncRNA también se moduló in vitro en células de islote aisladas por condiciones glucolipotóxicas. Además, la expresión del ortólogo humano de blinc3 se vio alterada en los islotes de pacientes diabéticos tipo 2 y se asoció al IMC de los donantes. La modulación del nivel de blinc2 y blinc3 por sobreexpresión o regulación negativa en MIN6 y células de los islotes de ratón no afectó la secreción de insulina pero aumentó la apoptosis de las células b.</p>
Notas	<p>No describa "n" en la metodología.</p>

Ni et al., 2021 [M-27]

Métodos	<p>Investigó el importante papel de lncRNA-ZFAS1 en el proceso patológico de DbCM, que se asocia con ferroptosis.</p> <p>Análisis de datos de micromatrices de DbCM en pacientes o modelos de ratón, DbCM se estableció en cardiomiocitos tratados con glucosa alta (HG) y ratones db/db para formar modelos in vitro e in vivo. Brevemente, Ad-ZFAS1, Ad-sh-ZFAS1, imitar miR-150-5p, Ad-CCND2 y Ad-sh-CCND2 se administraron por vía intracoronaria al modelo de ratón o se transfectaron en cardiomiocitos tratados con HG para determinar si ZFAS1 regula miR-150-5p y CCND2 en ferroptosis. El efecto de ZFAS1 en los tejidos miocárdicos del ventrículo izquierdo de ratones db/db y cardiomiocitos tratados con HG, ferroptosis y apoptosis se determinó mediante tinción de Masson, tinción inmunohistoquímica, transferencia Western, tinción con monobromobimano, tinción con inmunofluorescencia y tinción con JC-1. Las relaciones entre ZFAS1, miR-150-5p y CCND2 se evaluaron mediante ensayos de indicador de luciferasa dual y ensayos despleables de RNA.</p>
Participantes	<p>Modelo animal de DCM, ratones macho db/+ y ratones db/db (edad, 7 semanas, peso, 24 g).</p>
Intervenciones	<p>Fueron alimentados con una dieta normal durante 4 semanas y se mantuvieron a 24 °C en un ciclo de 14 horas de luz/8 horas de oscuridad.</p>
Resultados	<p>El análisis de datos de microarreglos de pacientes o modelos de ratones con DbCM reveló la importancia de ZFAS1 en la regulación a la baja de miR-150-5p y CCND2. La inhibición de ZFAS1 redujo el depósito de colágeno, la apoptosis y la ferroptosis de los cardiomiocitos y atenuó la progresión de la DbCM. ZFAS1 esponjaba miR-150-5p para regular a la baja la expresión de CCND2. La transfección con Ad-sh-ZFAS1, miR-150-5p mimic y Ad-CCND2 atenuó la ferroptosis y el desarrollo de la DbCM in vitro e in vivo. La inhibición de ZFAS1 podría ser un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento y la prevención de la DbCM.</p>
Notas	<p>No describa "n" en la metodología.</p>

---

**Métodos** lncRNA PVT1 (PVT1) podría acelerar la progresión de DN al promover la acumulación de ECM y aumentar la expresión de fibronectina 1 (FN1). Sin embargo, el mecanismo subyacente de PVT1 en DN sigue siendo desconocido.

Para estudiar el efecto de PVT1 en DN, a los ratones se les inyectaron 50 mg/kg de STZ para construir los modelos de DN. Las células mesangiales (MC) fueron inducidas por glucosa alta como modelo in vitro de DN. El nivel de expresión de PVT1, miR-325-3 y Snail1 se evaluó mediante qRT-PCR y Western blot. Se utilizaron el ensayo indicador de luciferasa, la extracción de RNA y el RIP para explorar la interacción entre PVT1, miR-325-3 y Snail1.

---

**Participantes** 20 ratones macho C57BL/6J. Los ratones se dividieron aleatoriamente en dos grupos (n = 10 para cada grupo).

---

**Intervenciones** Uno se inyectó por vía intraperitoneal con STZ disuelta en un tampón de citrato de pH bajo (pH 4,5) (50 mg/kg durante 5 días consecutivos) para construir los modelos de DN o tampón de citrato solo.

---

**Resultados** En modelos de DN in vivo e in vitro, la expresión de PVT1 aumentó. La glucosa alta (HG) indujo la viabilidad celular, el estrés oxidativo, la fibrosis y la inflamación en las MC, que se revirtieron en las MC PVT1-KD. El nivel de miR-325-3p también aumentó en experimentos in vivo e in vitro. Además, PVT1 puede unirse directamente a miR-325-3p. Finalmente, Snail1 fue un objetivo directo de miR-325-3p.

---

**Notas**

---

Métodos	<p>Investigó el papel de lncRNA-MEG3 en 31 disfunciones microvasculares relacionadas con la diabetes.</p> <p>PCR con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR), ensayo de migración celular Transwell, medición de la ruptura de la barrera hematorretiniana con azul de Evans, digestión con tripsina retinal, cultivo celular y eliminación de MEG3, viabilidad celular, transferencia Western y ELISA, PI/calceína- Tinción AM, tinción Hoechst, experimento de inmunofluorescencia, ensayo de formación de tubos.</p>
Participantes	Ratones C57BL/6J.
Intervenciones	La diabetes se indujo mediante inyección intraperitoneal de STZ (70 mg/kg de peso corporal) recién disuelta en tampón de citrato 0,1 M. Al grupo de control solo se le inyectó el tampón de citrato.
Resultados	<p>Mostramos que el nivel de expresión de MEG3 está significativamente regulado a la baja en las retinas de ratones diabéticos inducidos por STZ y células endoteliales con glucosa alta y estrés oxidativo. La caída de MEG3 agrava la disfunción de los vasos retinianos in vivo, como lo demuestra la degeneración capilar grave y el aumento de la fuga microvascular y la inflamación. La eliminación de MEG3 también regula la proliferación, migración y formación de tubos de las células endoteliales de la retina in vitro. El papel de MEG3 en la función de las células endoteliales está mediado principalmente por la activación de la señalización de PI3k/Akt. La regulación positiva de MEG3 puede servir como una estrategia terapéutica para tratar las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes.</p>
Notas	No describa "n" en la metodología.

Métodos	<p>Investigar el papel de LncRNA MALAT1 en la regulación de la defensa antioxidante Keap1-Nrf2 en la RD.</p> <p>Se investigó la expresión del LncRNA MALAT1 (PCR cuantitativa en tiempo real, inmunofluorescencia y secuenciación de RNA), sus interacciones con Keap1 (FACS), las interacciones Keap1-Nrf2 y la transcripción de los genes de respuesta antioxidante (inmunofluorescencia y secuenciación nuclear de RNA) en células endoteliales de la retina expuestas a glucosa elevada.</p>
Participantes	<p>Se usaron ratones C57BL/6J de 2 meses de edad, ratones C57BL/6J normales de la misma edad como controles, y cada grupo tenía 10–12 ratones.</p>
Intervenciones	<p>Diabético elaborado mediante inyección de estreptozotocina (55 mg/kg/ratón durante cuatro días consecutivos) y mantenido durante 6 meses.</p>
Resultados	<p>La glucosa aumentó los niveles de LncRNA MALAT1 al aumentar la unión del factor de transcripción Sp1 en su promotor. La regulación a la baja de LncRNA MALAT1 por su siRNA evitó el aumento inducido por glucosa en Keap1 y facilitó la translocación nuclear de Nrf2 y la transcripción de genes antioxidantes. Los microvasos retinales de ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina y donantes humanos con RD también presentaron aumentos similares en LncRNA MALAT1 y sus interacciones con Keap1 y disminuciones en los genes de defensa antioxidante mediados por Nrf2. Así, LncRNA MALAT1, vía Keap1-Nrf2, regula la RD de defensa antioxidante. La inhibición de LncRNA MALAT1 tiene potencial para proteger la retina del daño oxidativo y para prevenir o ralentizar la RD.</p>
Notas	<p>No describa “n” en la metodología.</p>

Métodos	<p>Se observó la proliferación anormal de IEC en DM y la marcada regulación positiva de la transcripción 1 de adenocarcinoma de pulmón asociado a metástasis (MALAT1).</p> <p>Extracción de RNA y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa (RT-qPCR), Análisis bioinformático, Cultivo de líneas celulares, Aislamiento y cultivo primario de IESC, Transfección de plásmido informador de doble luciferasa, Regulación negativa de la expresión de MALAT1 in vivo, Hibridación in situ con fluorescencia, Inmunohistoquímica, extracción de proteínas y western blotting.</p>
Participantes	96 ratones macho C57BL/6J de 8 semanas de edad (peso, 20-40 g).
Intervenciones	La diabetes se indujo mediante inyección intraperitoneal diaria de STZ (70 mg/kg) durante 5 días (10, 17, 28); y los ratones del grupo de control recibieron inyecciones ip del mismo volumen de tampón de citrato.
Resultados	La eliminación de MALAT1 redujo significativamente la proliferación anormal de IESC en ratones DM. El análisis bioinformático y los ensayos de indicadores de luciferasa revelaron que MALAT1 se dirigía directamente al microRNA (miR)-129-5p. Además, los resultados de la predicción bioinformática y los ensayos de luciferasa demostraron que MALAT1 interactuaba directamente con SRY-box 9 (SOX9). Además, se observó que el silenciamiento de MALAT1 atenúa la proliferación anormal de IESC a través de la vía de señalización de WNT/ $\beta$ -catenina mediada por SOX9. La eliminación de MALAT1 reguló negativamente la expresión de SOX9 al unirse a miR-129-5p, inhibiendo así la proliferación anormal de IESC a través de la vía de señalización de WNT/ $\beta$ -catenina.
Notas	No describa "n" en la metodología.

Métodos	<p>Explore el papel de NEAT1 en la lesión provocada por niveles altos de glucosa (HG) de las células endoteliales de la retina humana (hREC).</p> <p>Cultivo celular, detección de TGF-<math>\beta</math>1 y VEGF en suero, transfección celular, evaluación de especies reactivas de oxígeno, actividad de malondialdehído y superóxido dismutasa, ensayo de 5-etinil-2'-desoxiuridina, ensayo del kit de recuento de células 8, citometría de flujo, análisis cuantitativo inverso reacción en cadena de la polimerasa de transcripción, Western blot.</p>
Participantes	Ratones db/db diabéticos congénitos.
Intervenciones	Los ratones con defectos genéticos en el receptor de leptina (db/db) han sido ampliamente utilizados como modelo de diabetes tipo 2.
Resultados	<p>El nivel de NEAT1 se elevó significativamente en pacientes con DR, en la retina de ratas y ratones diabéticos. Mientras tanto, los hREC bajo estímulos HG también exhibieron un aumento de NEAT1. Además, la pérdida de NEAT1 mejoró la proliferación de hREC y reprimió la apoptosis inducida por HG, que se acompañó de una regulación positiva de Bcl-2 y una regulación negativa de Bax. Posteriormente, la caída de NEAT1 obviamente redujo la lesión por estrés oxidativo desencadenada por HG en hREC. Se reflejó que las especies de oxígeno reactivo intracelular y el nivel de malondialdehído inducido por HG fueron reprimidos por la regulación negativa de NEAT1, mientras que la actividad de superóxido dismutasa aumentó. Además, la disminución de NEAT1 reprimió los procesos inflamatorios de manera efectiva, como lo indica la inactivación de las citocinas inflamatorias Cox-2, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral-<math>\alpha</math>. Además, la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF) y del factor de crecimiento transformante-<math>\beta</math>1 (TGF-<math>\beta</math>1) en pacientes con DR, ratas DR y hREC incubados con HG obviamente aumentó. El silencio de NEAT1 podría reducir la expresión mejorada de VEGF y TGF-<math>\beta</math>1 inducida por HG.</p>
Notas	No describa "n" en la metodología.



---

Métodos	<p>El papel de los lncRNA en la hiposalivación inducida por diabetes sigue siendo desconocido.</p> <p>El presente estudio tuvo como objetivo explorar la función de la red reguladora lncRNA-microRNA-mRNA en la glándula submandibular (SMG) en el contexto de la diabetes. El perfil de expresión de lncRNA de los SMG se analizó utilizando tecnología de microarrays. Los lncRNA expresados diferencialmente se confirmaron mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se realizaron análisis bioinformáticos y se construyeron redes de coexpresión génica codificante-no codificante (CNC) y de RNA endógeno competitivo (RNAce) para explorar los mecanismos potenciales de la hiposalivación inducida por la diabetes.</p>
Participantes	<p>Como grupo de control se usaron ratones macho db/db de dieciséis semanas de edad, ratones db/m de la misma edad y peso.</p>
Intervenciones	<p>Un modelo de DM tipo 2 espontánea.</p>
Resultados	<p>Se identificó un total de 1273 lncRNA expresados diferencialmente (536 regulados al alza y 737 regulados a la baja) en los tejidos SMG de ratones db/db. Los análisis de red CNC y ceRNA se realizaron en base a cinco lncRNA expresados diferencialmente validados por PCR cuantitativa en tiempo real. El análisis de ontología génica de los genes diana de la red CNC reveló que la "unión de iones de calcio" era una función molecular muy enriquecida. El análisis de la ruta de la Enciclopedia de genes y genomas de Kyoto de los genes diana de la red ceRNA reveló que la "vía de señalización de la rapamicina diana de los mamíferos" se enriqueció significativamente.</p>
Notas	<p>No describa "n" en la metodología.</p>

---

Métodos	<p>Explore el efecto de Risa en la lesión de podocitos inducida por Sirt1/GSK3<math>\beta</math></p> <p>Los ratones diabéticos db/db recibieron el virus adenoasociado (AAV) inhibidor de Risa a través de una inyección en la vena de la cola y una inyección intraperitoneal de cloruro de litio (LiCl). Se recogieron y analizaron muestras de sangre, orina y tejido renal en diferentes momentos. Se cultivaron células de podocitos de ratón (MPC) inmortalizadas y se trataron con lentivirus inhibidores de Risa (LV), EX-527 y LiCl. Los MPC se recogieron bajo diferentes estimulaciones como se indica. Los efectos de Risa en la autofagia de los podocitos se examinaron mediante qRT-PCR, análisis de transferencia Western, microscopía electrónica de transmisión, tinción con ácido peryódico de Schiff y tinción con inmunofluorescencia.</p>
Participantes	Ratones experimentales db/m (n = 20) y db/db de cuatro semanas de edad (n = 72).
Intervenciones	Un modelo de DM tipo 2 espontánea.
Resultados	<p>Risa y GSK3<math>\beta</math> activado se sobreexpresaron, pero Sirt1 se reguló a la baja en ratones DN y MPC tratados con glucosa alta (P &lt; 0,001, db/m frente a db/db, NG o HM frente a HG), lo que se correlacionó con un mal pronóstico. La sobreexpresión de Risa atenuó los niveles de autofagia aguas abajo mediados por Sirt1 y agravó la lesión de los podocitos al inhibir la expresión de Sirt1 (P &lt; 0,001, db/m frente a db/db, NG o HM frente a HG). Por el contrario, la supresión de Risa mejoró la autofagia inducida por Sirt1 y atenuó la lesión de los podocitos, que podría anularse con EX-527 (P &lt; 0,001, db/db + Risa-AAV frente a db/db, HG + Risa-LV frente a HG) . Además, el tratamiento con LiCl podría restaurar la autofagia de los podocitos mediada por GSK3<math>\beta</math> (P &lt; 0,001, db/db + LiCl frente a db/db, HG + LiCl frente a HG), lo que sugiere que la sobreexpresión de Risa agravó la lesión de los podocitos al disminuir la autofagia.</p>

---

Métodos Se investigó el papel del eje p21/microRNA-221 (miR-221)/fructooligosacárido (FOS) de RNA no codificante intergénico largo (lincRNA) en ratones con tratamiento para la diabetes.

Se estableció el modelo de ratón diabético inducido por estreptozotocina. Se analizaron la capacidad de lncRNAing y los cambios patológicos en ratones. Después de eso, se exploró y verificó la interacción entre miR-221, lincRNA p21 y FOS. Se identificó la ubicación subcelular de lincRNA p21. Finalmente, se midió el ciclo celular y la apoptosis de las neuronas del hipocampo.

---

Participantes Treinta ratones Kunming machos (10 semanas de edad, con un peso de 23 a 28 g), se obtuvieron diez ratones del grupo de diabetes y del grupo normal, respectivamente, para los experimentos posteriores.

---

Intervenciones Se prepararon 15 ratones para el modelo de diabetes con una sola inyección intraperitoneal de estreptozotocina (50 mg/kg) cada día y se continuó el procedimiento durante 5 días.

---

Resultados En los ratones diabéticos, los niveles de glucosa en sangre eran más altos y se inhibieron las capacidades de inclinación. miR-221 se expresó altamente en los ratones diabéticos, mientras que lincRNA p21 y FOS se expresaron pobremente. miR-221 podría unirse tanto con lincRNA p21 como con FOS. El silenciamiento de miR-221 o la sobreexpresión de lincRNA p21 en los ratones con diabetes redujo la tasa de apoptosis celular y la expresión de Bax y caspasa-3 escindida, mientras que aumentó la expresión de Bcl-2. La sobreexpresión de lincRNA p21 promueve la expresión de FOS al unirse a miR-221, lo que inhibe la apoptosis de las neuronas del hipocampo en ratones diabéticos. Esto puede ofrecer objetivos potenciales para la diabetes.

---

---

Métodos	<p>El mecanismo subyacente de la regulación de la proliferación y fibrosis mediada por CYP4B1-PS1-001 en la DKDisigue sin determinarse.</p> <p>Se utilizaron el ensayo desplegable de proteína de RNA, la inmunoprecipitación de proteína de unión a RNA y la espectrometría de masas para investigar la interacción de CYP4B1-PS1-001 con la proteína nucleolina regulada al alza (NCL). El método de siRNA se aplicó para eliminar NCL en MMC, la interacción entre CYP4B1-PS1-001 y NCL se determinó mediante análisis de transferencia Western y RT-qPCR. El efecto de CYP4B1-PS1-001 en la regulación de NCL se detectó mediante ensayos de cicloheximida (CHX) y ubiquitinación.</p>
Participantes	<p>Seis ratones db/db de fondo C57BL/KsJ macho de 9 semanas de edad y seis ratones heterocigotos db/m.</p>
Intervenciones	<p>Un modelo de DM tipo 2 espontánea.</p>
Resultados	<p>CYP4B1-PS1-001 interactúa con NCL, y CYP4B1-PS1-001 inhibe la proliferación y fibrosis de MMC según la interacción con NCL. Además, la degradación de NCL asociada a CYP4B1-PS1-001 estuvo mediada por una vía dependiente de proteasoma de ubiquitina.</p>

---

---

Métodos	<p>Investigue el papel de LncRNA PVT1 (translocación de variante de plasmacitoma 1) en el daño del cartílago desencadenado por hiperglucemia utilizando el modelo de ratones con osteoartritis (OA) diabética.</p> <p>Se usó estreptozotocina (STZ) para inducir diabetes en ratones. El modelo de OA de rodilla se indujo mediante la sección del ligamento cruzado anterior (ACLT). La gravedad de la artritis se evaluó histológicamente mediante tinción con safranina O-Fast Green utilizando Mankin Scores. LncRNA PVT1 y miR-146a se detectaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en tejido cartilaginoso. Además, la interacción entre PVT1, miR-146a y SMAD4 se examinó mediante ensayos de indicadores de luciferasa. A los ratones se les inyectó por vía intraarticular ad-siRNA-PVT1 y ad-siRNA scramble control. Las concentraciones articulares de TNF-<math>\alpha</math>, IL-1, IL-6 y TGF-<math>\beta</math>1 se determinaron mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los niveles de colágeno tipo II (COL2A1), TGF-<math>\beta</math>1, p-SMAD2, SMAD2, p-SMAD3, SMAD3, SMAD4 y nuclear SMAD4 se detectaron mediante análisis de transferencia Western.</p>
Participantes	100 ratones C57BL/6J (8 semanas de edad).
Intervenciones	Para el grupo de OA diabético, 60 de 80 ratones ACLT fueron luego inyectados por vía intraperitoneal con 100 mg/kg de estreptozotocina.
Resultados	La expresión de PVT1 aumentó significativamente, mientras que miR-146a disminuyó notablemente en ratones con OA diabéticos que en ratones con OA no diabéticos y control. El aumento de la expresión de PVT1 en ratones diabéticos con OA se asoció significativamente con la puntuación de Mankin y redujo las expresiones de miR-146a y colágeno alfa-1 (II) (COL2A1). In vivo, la inyección intraarticular de ad-siRNA-PVT1 aumentó de manera eficiente las expresiones de miR-146a y COL2A1, alivió la inflamación articular, disminuyó la expresión de mediadores proinflamatorios y suprimió la vía TGF- $\beta$ /SMAD4 en ratones diabéticos con OA.

---

---

Métodos	<p>Diseñado para investigar si Fendrr está involucrado en los efectos de la lesión por I/R cerebral diabética.</p> <p>Se construyó el modelo I/R de cerebro diabético en ratones. Se expusieron células BV-2 de la línea celular de microglía de ratón a niveles elevados de glucosa seguidos de hipoxia/reoxigenación (H/R). Fendrr y algunas proteínas asociadas a la piroptosis se detectaron mediante qRT-PCR, western blot o ELISA. Se usó tinción HE para detectar cambios patológicos. La piroptosis de microglía se detectó mediante tinción TUNEL. Se utilizaron la extracción de RNA y la inmunoprecipitación de RNA para detectar la unión de Fendrr a HERC2 (ubiquitina ligasa E3), y la unión detectada por CO-IP de HERC2 a NLRC4. La ubiquitinación de NLRC4 se detectó mediante experimentos de ubiquitinación.</p>
Participantes	<p>Ratones macho C57BL/6 (de 5 a 7 semanas de edad). Los ratones se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos: ratones normales (grupo Control-simulado), ratones normales con lesión cerebral I/R (grupo Control-I/R), ratones sometidos a grupo de operación simulada (grupo DM-simulado) y ratones diabéticos con lesión cerebral I/R (grupo DM-I/R), n = 10/grupo.</p>
Intervenciones	<p>Los ratones fueron inducidos a desarrollar diabetes tipo II con dieta rica en grasas seguida de una inyección intraperitoneal de estreptozocina (STZ 20 mg/kg de peso corporal) y alimentación rica en grasas, mientras que el grupo de control recibió una inyección de solución salina normal y una dieta normal.</p>
Resultados	<p>Fendrr aumentó en el modelo I/R cerebral diabético, aumentando el complejo inflamatorio NLRC4 y los factores inflamatorios mediados por piroptosis. La caída de Fendrr redujo NLRC4 y las citoquinas inflamatorias en la microglía tratada con H/R y glucosa alta. Fendrr se unió a HERC2 y NLRC4, inhibiendo la ubiquitinación de NLRC4 mientras que HERC2 la promovió. La sobreexpresión de HERC2 revirtió el efecto de la sobreexpresión de Fendrr en el modelo I/R cerebral diabético.</p>

---

---

Métodos	<p>Caracterizar el papel de MALAT1 en DGP. Primero, analizamos los perfiles de expresión de lncRNA a través de la secuenciación de lncRNA.</p> <p>Se detectó la expresión de MALAT1 en los tejidos estomacales de ratones modelo DGP y pacientes diabéticos. Luego, investigamos el papel y los mecanismos de MALAT1 en la proliferación, migración, cambio fenotípico y cambios de Ca<sup>2+</sup> intracelular inducidos por carbacol en células de músculo liso gástrico humano (HGSMC) en condiciones de glucosa alta (HG), utilizando tecnología de RNA de horquilla corta, inmunoprecipitación de RNA, y ensayos de reportero de luciferasa dual.</p>
Participantes	<p>Ratones C57BL/6J macho (6 semanas de edad, 20-26 g) se dividieron aleatoriamente en dos grupos: control (n = 10) y diabéticos (n = 10).</p>
Intervenciones	<p>Se indujo diabetes con STZ 60 mg/kg.</p>
Resultados	<p>La expresión de MALAT1 aumentó en los tejidos gástricos de ratones modelo DGP, los tejidos sanos adyacentes recolectados de pacientes diabéticos con cáncer gástrico con síntomas de DGP y en HGSMC cultivadas en condiciones de HG. Funcionalmente, la caída de MALAT1 in vitro afectó la viabilidad, la proliferación, la migración y promovió el cambio fenotípico de HGSMC en condiciones de HG. Además, mostramos que MALAT1 esponjó miR-449a, regulando la expresión del ligando 1 similar a Delta (DLL1) en HGSMC; cualquier alteración de la vía MALAT1/miR-449a/DLL1 afecta la proliferación, la migración, el cambio fenotípico y las señales transitorias de Ca<sup>2+</sup> inducidas por carbacol en HGSMC en condiciones de HG.</p>

---

---

Métodos	<p>Explore la base molecular de DN, tejido renal de ratones modelo db/db DN y ratones de control.</p> <p>El análisis de secuencias de RNA, las redes de coexpresión y las funciones potenciales de estos RNAm coexpresados se clasificaron mediante enriquecimiento de ontología génica y análisis de vías de la Enciclopedia de genes y genomas de Kyoto.</p>
Participantes	<p>Ratones macho db/db de cuatro semanas de edad (BKS.Cg- + Leprdb/+ Leprdb/J) y compañeros de camada machos db/m de 4 semanas de edad (BKS.Cg-m+/+ Leprdb/J). Los ratones db/db se dividieron aleatoriamente en dos grupos: el grupo de 8 semanas (8W, n = 10) y el grupo de 12 semanas (12W, n = 10). Los ratones db/m comprendían el grupo de control normal (NC, n = 10).</p>
Intervenciones	<p>Un modelo de DM tipo 2 espontánea.</p>
Resultados	<p>Se encontraron diferencias significativas en la expresión de miles de RNA largos no codificantes (lncRNA) y RNA mensajeros (RNAm) entre un grupo de ratones con diabetes y un grupo de control. Se construyeron redes de coexpresión que revelaron patrones significativamente correlacionados en la diabetes. Los análisis mostraron que los RNAm coexpresados estaban relacionados con procesos metabólicos y complejos mitocondriales, lo que sugiere que la disfunción mitocondrial puede ser responsable de la disminución de la función renal en la diabetes. Se identificaron siete lncRNA y nueve RNAm desregulados en el modelo DN. La red de coexpresión de lncRNA-mRNA sugiere que los cambios metabólicos están asociados con la reprogramación metabólica en los riñones durante la progresión de la ND.</p>

---



---

Métodos	<p>Investigar los efectos de OIP5-AS1 sobre la microangiopatía en ratones diabéticos.</p> <p>Los niveles de expresión de OIP5-AS1, miR-200b y ACE2 se midieron mediante RT-qPCR. Se realizó una transferencia Western para detectar la expresión de ACE2 y Ang-(1-7). Se utilizaron ensayos de indicador de luciferasa para identificar la interacción entre miR-200b y OIP5-AS1 o ACE2. Se realizó la prueba del laberinto de agua de Morris para detectar la función cognitiva.</p>
Participantes	<p>40 ratones macho (de 4 a 6 meses de edad), los ratones se dividieron en 2 grupos: grupo normal (n = 20) y grupo con diabetes (n = 20).</p>
Intervenciones	<p>Los ratones del grupo Diabetes fueron sometidos a una inyección intraperitoneal de estreptozotocina a una dosis de 150 mg/kg<sup>18</sup>, mientras que los ratones del grupo Normal no recibieron ningún tratamiento.</p>
Resultados	<p>Los resultados indicaron que los ratones diabéticos exhibieron una expresión de OIP5-AS1 mucho más baja en el hipocampo que los ratones normales. Los ratones diabéticos del grupo OIP5-AS1 KO mostraron una expresión de OIP5-AS1 notablemente más baja en el hipocampo, una latencia de escape más larga y un porcentaje más bajo de células CD31D en el hipocampo que los del grupo WT. La eliminación de OIP5-AS1 reguló directamente la expresión de miR-200b y ACE2 fue inhibida directamente por miR-200b. En relación con los ratones normales, los ratones diabéticos tenían una expresión de miR-200b notablemente más alta y una expresión de ACE2 más baja en el hipocampo. Los ratones diabéticos del grupo OIP5-AS1 KO tenían una expresión de miR-200b obviamente más alta y una expresión de ACE2 más baja en el hipocampo que los del grupo WT. En comparación con los ratones diabéticos del grupo OIP5-AS1 KO, los del grupo WT, el grupo inhibidor OIP5-AS1 KO D miR-200b y el grupo OIP5-AS1 KO D ACE2 obviamente tuvieron una latencia de escape más corta y un mayor porcentaje de células CD31D y más caspasa-3 expresión de proteínas en el hipocampo.</p>

---

---

Métodos	<p>Identifique los lncRNA desregulados en los islotes diabéticos y explore los lncRNA involucrados en la función de las células <math>\beta</math> como objetivos terapéuticos potenciales.</p> <p>Secuenciación de RNA y PCR en tiempo real, TUNEL, Western blot y análisis de citometría de flujo, y ensayos GSIS, inmunoprecipitación de RNA, ensayo de luciferasa e inmunoprecipitación de cromatina.</p>
Participantes	<p>Ratones C57BL/KsJ db/db machos de seis semanas de edad (n = 40) y sus compañeros de camada db/m controles de la misma edad (n = 20).</p>
Intervenciones	<p>Un modelo de DM tipo 2 espontánea.</p>
Resultados	<p>Mediante secuenciación de RNA y PCR en tiempo real, identificamos miles de lncRNA en los islotes de ratones db/db y ratones compañeros de camada db/m. Entre los lncRNA expresados diferencialmente, lncRNA-Malat1 (transcrito 1 de adenocarcinoma de pulmón asociado a metástasis) se redujo en los islotes de ratones db/db y células MIN6 tratadas con palmitato. Los resultados de los análisis TUNEL, Western blot y citométricos de flujo, y los ensayos GSIS revelaron que la eliminación de Malat1 indujo significativamente la apoptosis de las células <math>\beta</math> e inhibió la secreción de insulina. Mecánicamente, la inmunoprecipitación de RNA mostró que Malat1 mejoró la estabilidad de la proteína 1 de unión al tracto de polipirimidina (Ptbp1) mediante interacción directa, ajustando así la proporción de las isoformas 1 y 2 (PKM1 / PKM2) del músculo piruvato quinasa (PKM). Además, el ensayo de luciferasa y la inmunoprecipitación de cromatina indicaron que Malat1 fue activado transcripcionalmente por la homeobox 1 pancreática y duodenal (Pdx1), a través de la cual la exendina-4 alivió el daño de las células <math>\beta</math> inducido por la lipotoxicidad.</p>

---

---

Métodos	<p>Explore el papel de Gomafu en la IR hepática y la intolerancia a la glucosa.</p> <p>Prueba de tolerancia a la glucosa (GTT), prueba de tolerancia a la insulina (ITT), y prueba de tolerancia al piruvato (PTT), inmunoprecipitación de cromatina y ensayos PCR cuantitativos en tiempo real, aislamiento de fraccionamiento citosólico/nuclear, construcción de vectores, RNA de interferencia pequeño, análisis de transferencia Western, ensayo pulldown con sonda de DNA lncRNA-Gomafu biotinilado, ensayo pulldown con miR biotinilado -139, Ensayos de indicadores de luciferasa.</p>
Participantes	<p>Ratones C57BL/6J macho y ratones ob/+ u ob/ob macho de 8 a 12 semanas de edad.</p>
Intervenciones	<p>Un modelo de DM tipo 2 espontánea.</p>
Resultados	<p>Se estudió la expresión de Gomafu en hígados de ratones obesos y se encontró que su expresión aumentaba. Se observó que la unión de NF-<math>\kappa</math>B al promotor de Gomafu también aumentaba en hepatocitos de ratones obesos. La eliminación de Gomafu en hígados de ratones obesos redujo la producción de glucosa hepática y mejoró la sensibilidad a la insulina. Gomafu funcionó como una esponja miR-139 y desrepimió su gen objetivo Foxo1, lo que condujo a la gluconeogénesis y HGP en los hepatocitos. La expresión silenciada de Foxo1 eliminó el efecto de la sobreexpresión de Gomafu en la producción de glucosa en los hepatocitos.</p>
Notas	<p>No describe "n" en la metodología.</p>

---

Yang et al., 2018 [M-44]

Métodos	<p>lncRNA Kcnq1ot1 se reguló significativamente en tejidos miocárdicos diabéticos y fibroblastos cardíacos tratados con HG.</p> <p>Cultivo celular y transfección, ecocardiografía, tinción de HE y tricrómico de Masson, aislamiento de RNA total y RT-PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR), extracción de proteínas y análisis de transferencia Western, tinción de inmunofluorescencia, análisis inmunohistoquímico, ensayo de luciferasa.</p>
Participantes	Ratones macho C57BL/6 con un peso de 18 a 20 g.
Intervenciones	Se indujo diabetes en los ratones mediante inyección intraperitoneal de 50 mg/kg/día de STZ (Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) durante 5 días.
Resultados	<p>El silenciamiento de Kcnq1ot1 por un lentivirus-shRNA mejoró la función cardíaca y la fibrosis, mejoró la piroptosis e inhibió la vía TGF-<math>\beta</math>1/smads en ratones C57BL/6. Los experimentos in vitro revelaron que Kcnq1ot1 y la piroptosis se activaron en fibroblastos cardíacos tratados con 30 mmol/l de glucosa. Además, la eliminación de Kcnq1ot1 por un pequeño RNA de interferencia disminuyó la expresión de caspasa-1. La predicción bioinformática y los ensayos de luciferasa mostraron que Kcnq1ot1 funcionaba como un RNA endógeno competitivo para regular la expresión de caspasa-1 mediante la esponja de miR-214-3p. Además, el silenciamiento de Kcnq1ot1 promovió la escisión de gasdermina D y la secreción de IL-1<math>\beta</math>, reprimiendo así la vía TGF-<math>\beta</math>1/smads en fibroblastos cardíacos tratados con glucosa alta a través de miR-214-3p y caspasa-1.</p>
Notas	No describe "n" en la metodología.

Métodos	<p>Explore la función y el mecanismo molecular de la transcripción específica inactiva de lncRNA X (XIST) desregulada en DN.</p> <p>Análisis de expresión de lncRNA basado en micromatrices, tinción H&amp;E, tinción de Masson, cultivo celular, construcción e infección de vectores lentivirales, RT-PCR cuantitativa, hibridación in situ con fluorescencia, ensayo indicador de doble luciferasa.</p>
Participantes	48 ratones C57BL/6 (edad: 6-8 semanas, peso entre 20 y 24 g).
Intervenciones	Se seleccionaron al azar 40 ratones y se les inyectaron 100 mg·kg <sup>-1</sup> ·ratón <sup>-1</sup> estreptozotocina una vez al día para un total de tres inyecciones para ayudar a desarrollar un modelo de ratón DN. A los otros ocho ratones se les inyectó un volumen igual de tampón de citrato de sodio y se diseñaron como controles.
Resultados	XIST se expresó en gran medida en tejidos renales de pacientes con ND, ratones con DN y células HK-2 expuestas a niveles elevados de glucosa. Para identificar la interacción entre XIST, miR-93-5p y el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 1A (CDKN1A) y analizar la importancia funcional de su interacción en la fibrosis intersticial renal, alteramos la expresión endógena de XIST y miR-93-5p y CDKN1A. Los resultados del ensayo indicador de luciferasa dual sugirieron que XIST se expresaba en gran medida en el tejido renal de ratones DN y células HK-2 expuestas a niveles elevados de glucosa. Se identificó que XIST era un lncRNA que podía unirse a miR-93-5p, y CDKN1A era un objetivo de miR-93-5p. La expresión regulada a la baja de XIST condujo a un aumento en la expresión de miR-93-5p, lo que disminuyó CDKN1A y suprimió la fibrosis intersticial renal en ND. Consistentemente, la eliminación de XIST redujo la expresión de marcadores de fibrosis (fibronectina, colágeno tipo IV y factor de crecimiento transformante-1). La restauración de CDKN1A o la disminución de miR-93-5p produjo un efecto inverso sobre la fibrosis intersticial renal.

---

Métodos	<p>Encontró que la sobreexpresión de Klotho en ratones DKD inducidos por dieta rica en grasas (HFD) y estreptozotocina (STZ) inhibía significativamente la expresión del transcrito 1 abundante enriquecido con núcleo lncRNA (Neat1).</p> <p>Parámetros bioquímicos séricos y albúmina urinaria, histopatología renal e inmunohistoquímica, cultivo celular y transfección, aislamiento de RNA y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR), análisis de transferencia Western, inmunofluorescencia e hibridación fluorescente in situ (FISH) en HK- 2 células, inmunoprecipitación de RNA (RIP).</p>
Participantes	<p>Ratones C57BL/6 J macho de tres a cuatro semanas de edad, divididos aleatoriamente en un grupo de control (n = 5) y un grupo modelo DM (n = 15).</p>
Intervenciones	<p>Los ratones de control recibieron una dieta normal, mientras que los ratones DM recibieron una dieta alta en grasas (HFD) durante 4 semanas. El modelo de DM en ratones se estableció STZ 120 mg/kg.</p>
Resultados	<p>El estudio encontró que la expresión de NEAT1 se reguló al alza en células HK2 estimuladas con albúmina sérica bovina y en ratones con diabetes inducida por HFD y STZ. Se demostró que NEAT1 interactúa con Klotho, y que la sobreexpresión de Klotho puede inhibir la alta expresión de NEAT1 en células HK2 estimuladas con BSA. El silenciamiento de NEAT1 inhibió los marcadores relacionados con la EMT y la fibrosis renal en células HK2. Se demostró que el efecto de NEAT1 en DKD estaba parcialmente mediado por la regulación de la vía de señalización ERK1/2. Además, se encontró que silenciar NEAT1 podría revertir la activación de EMT y fibrosis causada por el silenciamiento de Klotho de una manera dependiente de la vía de señalización de ERK1/2.</p>

---

Métodos	<p>Gen de susceptibilidad a la diabetes, si la región determinante del sexo Y-related (SRY) caja de grupo de alta movilidad 4 (SOX4) tiene relación con lncRNA NEAT1 en DR sigue sin estar claro.</p> <p>En primer lugar, se evaluaron NEAT1, SOX4 y miR-204 mediante qRT-PCR (PCR de transcriptasa inversa cuantitativa) en condiciones de glucosa alta. Luego, la viabilidad celular, la proliferación, la migración y la invasión se detectaron respectivamente mediante MTT, tinción con BrdU, cicatrización de heridas y ensayo Transwell después de la eliminación de NEAT1 o la sobreexpresión de miR-204. Además, las proteínas relacionadas con la EMT se examinaron mediante Western blot y ensayo de inmunofluorescencia celular. Para confirmar la relación entre miR-204 y NEAT1 o SOX4, se realizó un ensayo de gen informador dual de luciferasa. Al mismo tiempo, los niveles de proteína de SOX4 y proteínas relacionadas con EMT se investigaron mediante inmunohistoquímica in vivo.</p>
Participantes	<p>36 ratones C57BL/6 macho sanos a las 810 semanas, los 36 ratones se dividieron en 4 grupos (grupo de control, grupo modelo de diabetes (DM), grupo DM+sh-NC y grupo DM+sh-NEAT1) con 3 ratones en cada grupo.</p>
Intervenciones	<p>En el grupo DM, se inyectó estreptozotocina (STZ) por vía intraperitoneal a una dosis de 50 mg/kg una vez al día durante 5 días, mientras que en el grupo control se inyectó un volumen igual de tampón citrato.</p>
Resultados	<p>La glucosa alta regulaba al alza NEAT1 y SOX4 y miR-204 regulaba a la baja en células ARPE19. La caída de NEAT1 o la sobreexpresión de miR-204 inhibieron la proliferación y la progresión de EMT de las células ARPE19 inducidas por glucosa alta. NEAT1 se identificó como una esponja molecular de miR-204 para aumentar el nivel de SOX4. El inhibidor de miR-204 podría revertir el efecto de la caída de NEAT1 en la progresión de EMT en condiciones de glucosa alta en células ARPE19. Además, la eliminación de NEAT1 inhibió la EMT retinal en ratones diabéticos.</p>

---

Métodos	<p>Exploró la relación entre Meg3 y la función de las células beta de ratón in vitro e in vivo.</p> <p>Cultivo celular y transfección de RNAip, tratamiento con glucosa de células Min6 e islotes aislados, extracción de RNA y análisis de PCR en tiempo real, evaluación de la viabilidad celular, análisis de citometría de flujo, medición de la secreción de insulina y el contenido de proteína de insulina intracelular, extracción de proteínas y ensayo de transferencia Western, Entrega de siRNA in vivo mediante inyección hidrodinámica, pruebas de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IPGTT) y secreción de insulina estimulada por glucosa in vivo (GSIS), inmunohistoquímica y análisis.</p>
Participantes	<p>Ratones hembra NOD/ShiLtJ ju prediabéticos de seis semanas de edad (n= 40), ratones macho db/db de 8 semanas de edad (n= 9) y ratones C57Bl/KsJ (BKS) de la misma edad.</p>
Intervenciones	<p>Aproximadamente a las 16–18 semanas de edad, apareció diabetes manifiesta (glucemia basal sin ayuno &gt;11,1 mmol/L [mM]) en esta colonia NOD, y el 60–70 % se convirtió en diabético a los 8 meses. Los ratones macho db/db de ocho semanas de edad presentaron hiperglucemia.</p>
Resultados	<p>Meg3 es un ARN no codificante que se expresa en los islotes Balb/cm de ratones y se reduce en modelos de diabetes tipo 1 y tipo 2. La expresión de Meg3 en los islotes se modula por glucosa y su eliminación en células y ratones afecta negativamente la síntesis y secreción de insulina y aumenta la tasa de apoptosis de las células beta. La eliminación de Meg3 también disminuye la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina, y se asocia con una reducción en la expresión de Pdx-1 y MafA, dos proteínas importantes para la función de las células beta.</p>

---



---

Métodos	<p>Investigación de los efectos de lncRNA AK139328 en la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica (MIRI) en ratones diabéticos.</p> <p>Mediante ecocardiografía transtorácica se obtuvieron análisis de micromatrices, ensayo RT-qPCR, diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (LVEDD), diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (LVESD), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y acortamiento del fraccionamiento (FS). Tinción con hematoxilina-eosina (HE) y tinción de Masson, tinción con azul de Evans/TTC, tinción con TUNEL, ensayo MTT, Western blot.</p>
Participantes	<p>Ratones adultos C57BL/KsJ db/+ machos adultos sanos (6-8 semanas), peso 20-25 g, y ratones C57BL/KsJ db/db machos adultos. C57BL/KsJ db/+ se dividieron aleatoriamente en 2 grupos: el grupo simulado (ratones normales, NM) y el grupo I/R (NM). Los ratones C57BL/KsJ db/db se asignaron aleatoriamente a 4 grupos: el grupo simulado (DM), el grupo I/R (ratones diabéticos, DM), el grupo I/R+Lv-shRNA1-AK139328 y el grupo I/R+ Grupo Lv-shRNA2-AK139328. Cada uno de estos 6 grupos contenía 40 ratones.</p>
Intervenciones	<p>Se usaron ratones C57BL/KsJ db/+ como ratones normales y ratones C57BL/KsJ db/db como ratones diabéticos.</p>
Resultados	<p>Se realizó un modelo de isquemia/reperfusión (I/R) en ratones normales (NM) y diabéticos (DM). Se identificó el lncRNA AK139328 sobreexpresado en DM después de la I/R miocárdica utilizando análisis de micromatrices. Se investigó la expresión de AK139328 y miR-204-3p en cardiomiocitos y tejidos utilizando RT-qPCR. Se evaluaron los parámetros ecocardiográficos y se usaron tinciones para determinar el daño de los tejidos miocárdicos, la apoptosis y la autofagia. La eliminación de lncRNA AK139328 alivió la lesión por I/R en la DM e inhibió la autofagia y apoptosis de los cardiomiocitos. lncRNA AK139328 moduló miR-204-3p directamente. La eliminación de lncRNA AK139328 y miR-204-3p aliviaron la lesión por hipoxia/reoxigenación mediante la inhibición de la autofagia de los cardiomiocitos.</p>

---

---

Métodos	<p>Investigue si los lncRNA están involucrados mecánicamente en la proliferación de MC en DN.</p> <p>El nivel de expresión de lncRNA 1500026H17Rik (150Rik para abreviar) se midió mediante qRT-PCR (PCR cuantitativa en tiempo real). La capacidad de proliferación celular se detectó mediante 5-Etini-2'-desoxiuridina (EdU). La relación entre 150Rik y el microRNA 451 (miR-451) se examinó mediante el ensayo de luciferasa y el ensayo de inmunoprecipitación de RNA (RIP). Finalmente, el efecto de 150Rik en la proliferación celular a través de la ruta miR-451/receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R)/proteínas quinasas activadas por mitógenos (p38MAPK) fue detectado por EdU, análisis de citometría de flujo, western blot.</p>
Participantes	<p>Ratones db/db machos de cuatro semanas de edad con antecedentes C57BL/BKS y ratones db/m de control genético macho de la misma edad. Los ratones se dividieron en cuatro grupos: grupo CTR (Control) (db/m, n=3), grupo DN (db/db, n=3), grupo DN tratado con miR-NC (DNmiR-NC, n=3) y el grupo DN tratado con miR-451 (DN-miR-451, n=3).</p>
Intervenciones	<p>El receptor de leptina (db/db) es un modelo bien establecido para la diabetes tipo 2, la obesidad y la resistencia a la insulina.</p>
Resultados	<p>Descubrimos que 150Rik, un lncRNA conservado evolutivamente, estaba significativamente regulado al alza en el tejido renal de ratones db/db DN y en células mesangiales (MC) cultivadas en condiciones de glucosa alta. Además, se encontró que la sobreexpresión o eliminación de 150Rik regula la proliferación celular en MC. Además, se descubrió que 150Rik interactúa con miR-451 tanto de manera directa como dependiente del argonaute-2 (Ago2). Los resultados también revelaron que la sobreexpresión de 150Rik inhibió la proliferación celular a través de la vía miR-451/IGF1R/p38MAPK en MC en condiciones de glucosa alta, mientras que la eliminación de 150Rik aumentó la proliferación celular a través de la vía miR-451/IGF1R/p38MAPK.</p>

---

---

Métodos	<p>Resumen de lncRNAs y mRNAs expresados diferencialmente en el músculo esquelético de ratones db/db por primera vez.</p> <p>Construcción de bibliotecas de cDNA y secuenciación de RNA, análisis de lncRNAs y mRNAs expresados diferencialmente, análisis de enriquecimiento funcional, cultivo y tratamiento celular, extracción de RNA, transcripción inversa y análisis de PCR en tiempo real, red de coexpresión de lncRNA-mRNA.</p>
Participantes	<p>Ratones C57BLKS/J db/db machos de doce semanas de edad (n=8) y ratones ob/ob (n=7) o controles WT de la misma edad (n=8 y n=7).</p>
Intervenciones	<p>El receptor de leptina (db/db) es un modelo bien establecido para la diabetes tipo 2, la obesidad y la resistencia a la insulina.</p>
Resultados	<p>En este estudio se identificaron 331 lncRNA expresados diferencialmente en el músculo esquelético de ratones con resistencia a la insulina (RI), y se analizó su función potencial a través de ontología génica, análisis de vías y enriquecimiento de conjuntos de genes. Los resultados sugieren que los lncRNA desregulados pueden estar involucrados en la función del músculo esquelético, el metabolismo de ácidos grasos y la vía de señalización de PPAR. Los lncRNA expresados diferencialmente también se validaron en modelos de ratón IR y en miotubos C2C12 expuestos a palmitato. Además, se identificaron interacciones clave de lncRNA-mRNA, y se caracterizaron dos lncRNA candidatos (Gm15441 y 3110045C21Rik) y se validó su expresión con genes vecinos (Txnip y Ddr2).</p>

---

---

Métodos	<p>Explore si lncRNA ANRIL tiene una influencia en la DM tipo 2 (T2DMM) complicada con infarto agudo de miocardio (IM) y para investigar más a fondo el mecanismo subyacente.</p> <p>El nivel de ANRIL en la sangre periférica de los pacientes se detectó mediante qRT-PCR. Se estableció un modelo de ratón T2DMM mediante inyección intraperitoneal de estreptozocina (STZ). El IM se indujo mediante la ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Los parámetros de la función cardíaca se midieron mediante ecocardiografía. Se realizó tinción con cloruro de trifeniltetrazolio (TTC) para determinar el tamaño del infarto y tinción de Masson para delinear el área de fibrosis en el miocardio. Se usó tinción TUNEL para detectar la apoptosis de células miocárdicas. La expresión de las proteínas relacionadas con la fibrosis miocárdica TGF-<math>\beta</math>1, colágeno I y colágeno III se analizó mediante transferencia de Western.</p>
Participantes	<p>El estudio utilizó ratones macho C57BL/6 de 6 a 7 semanas de edad con un peso de <math>20 \pm 2</math> g, que se dividieron en 5 grupos, cada uno con 10 ratones: grupo de control, grupo T2DMM-MI, grupo T2DMM-MI + vector, grupo T2DMM-MI + pcDNA-ANRIL y grupo T2DMM-MI + shRNA-ANRIL. El objetivo era evaluar los efectos de la sobreexpresión y la knockout de ANRIL en el área infartada de la pared ventricular izquierda en ratones T2DMM con MI.</p>
Intervenciones	<p>Después de estar en ayunas durante la noche, los ratones (de 6 a 7 semanas de edad) recibieron una única inyección intraperitoneal (IP) de estreptozocina (STZ, 50 mg/kg) durante 5 días.</p>
Resultados	<p>ANRIL se encontró elevado en pacientes con T2DMM-MI y en ratones T2DMM-MI. La sobreexpresión de ANRIL causó disfunción cardíaca, fibrosis y apoptosis en los ratones, mientras que su caída ejerció efectos opuestos. Por otro lado, la caída de ANRIL tuvo efectos opuestos y protegió contra la disfunción cardíaca y la fibrosis miocárdica en los mismos ratones.</p>

---

---

Métodos	<p>Investigación de los efectos de lncRNA AK139328 en la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica (MIRI) en ratones diabéticos.</p> <p>Análisis de micromatrices, ensayo RT-qPCR, diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (LVEDD), diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (LVESD), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), tinción con hematoxilina-eosina (HE) y tinción de Masson, tinción con azul de Evans/TTC , tinción TUNEL, ensayo MTT, Western blot.</p>
Participantes	<p>Ratones C57BL/KsJ db/+ macho adultos sanos (6-8 semanas), peso 20-25 g, y ratones C57BL/KsJ db/db macho adultos, C57BL/KsJ db/+ se dividieron aleatoriamente en 2 grupos: el grupo simulado ( ratones normales, grupo NM) y el grupo I/R (NM). Los ratones C57BL/KsJ db/db se asignaron aleatoriamente a 4 grupos: el grupo simulado (DM), el grupo I/R (ratones diabéticos, DM), el grupo I/R+Lv-shRNA1-AK139328 y el grupo I/R+ Grupo Lv-shRNA2-AK139328. Cada uno de estos 6 grupos contenía 40 ratones.</p>
Intervenciones	<p>El receptor de leptina (db/db) es un modelo bien establecido para la diabetes tipo 2, la obesidad y la resistencia a la insulina.</p>
Resultados	<p>En un estudio se identificó que el lncRNA AK139328 estaba sobreexpresado en DM después de la isquemia/reperfusión miocárdica. La eliminación de este lncRNA alivió la lesión por isquemia/reperfusión en la DM, inhibiendo la autofagia y la apoptosis de cardiomiocitos. Se utilizó el ensayo MTT para analizar la proliferación de cardiomiocitos y Western blot para investigar la expresión de proteínas relacionadas con la autofagia. Además, se midió el daño de los tejidos miocárdicos, el tamaño del infarto y la apoptosis de los cardiomiocitos mediante diferentes técnicas de tinción. La relación específica entre lncRNA AK139328 y miR-204-3p se confirmó mediante un ensayo de gen informador de luciferasa dual..</p>

---

---

Métodos	<p>El papel de MALAT1 en la lesión de las células epiteliales tubulares renales (HK-2) inducidas por glucosa alta merece investigación.</p> <p>El modelo de ratones diabéticos se estableció con inyección de estreptozotocina (STZ). La expresión de RNAm y proteína de NEAT1, SIRT1 y Foxo1 se determinó con qRT-PCR y western blot, respectivamente. La creatinina sérica y la albúmina urinaria se examinaron mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). La interacción entre MALAT1 y Foxo1 se detectó con el ensayo desplegable RIP y RNA, respectivamente. Se utilizó un ensayo indicador de luciferasa dual para evaluar la unión entre Foxo1 y SIRT1.</p>
Participantes	<p>Se aleatorizaron ratones macho C57BL/6 (7 semanas de edad, n = 10/grupo) para recibir una inyección intraperitoneal diaria.</p>
Intervenciones	<p>50 mg/kg de STZ en tampón de citrato o tampón de citrato 0,1 M (pH 4,5) durante 5 días consecutivos.</p>
Resultados	<p>LncRNA MALAT1 se reguló en tejidos renales de ratones diabéticos y en células HK-2 tratadas con glucosa alta, mientras que la expresión de SIRT1 disminuyó. Se observó interacción entre MALAT1 y Foxo1 en células HK-2 y la interacción fue promovida por un tratamiento con glucosa alta. Foxo1 activó la transcripción de SIRT1 al unirse a su promotor, y MALAT1 reprimió la expresión de SIRT1 al dirigirse a Foxo1.</p>

---

---

Métodos	<p>Identificar genes relacionados con Smad3 implicados en la patogénesis de la enfermedad renal diabética.</p> <p>Se realizó una secuenciación de RNA de alto rendimiento para perfilar el transcriptoma completo en el riñón diabético de ratones Smad3 WT-db/db, Smad3 KO-db/db, Smad3+/- db/db y sus compañeros de camada control db/m a las 20 semanas.</p>
Participantes	<p>Smad3<sup>-/-</sup> (eliminación del exón 8 y alteración del exón 7) en el fondo C57BL/6J (H-2b) (ambos sexos, 6-8 semanas de edad, 20-25 g), se cruzaron ratones C57BL/6J Smad3<sup>+/-</sup> con ratones C57BLKs/J Lepr<sup>+/-</sup> (db/m) sobre un fondo para producir ratones heterocigotos Smad3<sup>+/-</sup> db/m.</p>
Intervenciones	<p>El receptor de leptina (db/db) es un modelo bien establecido para la diabetes tipo 2, la obesidad y la resistencia a la insulina.</p>
Resultados	<p>Se analizaron la ontología génica, las vías y el empalme alternativo de genes codificadores de proteínas expresados diferencialmente y RNA largos no codificantes relacionados con Smad3 en riñones diabéticos. En comparación con los ratones Smad3 WT-db/db, los ratones Smad3 KO-db/db exhibieron una alteración de los genes asociados con el empalme y el metabolismo del RNA, mientras que la eliminación de heterocigosidad de Smad3 (ratones Smad3<sup>+/-</sup> db/db) alteró significativamente los genes relacionados con la división y ciclo celulares. En particular, se identificaron tres genes codificadores de proteínas (Upk1b, Psca y Gdf15) y dos lncRNA (NONMMUG023520.2 y NONMMUG032975.2) dependientes de Smad3 y asociados con el desarrollo de DKD. Mediante el uso de la secuenciación del RNA del transcriptoma completo, identificamos nuevos transcritos de Smad3.</p>

---

Métodos	<p>LncRNA GAS5 se asocia con lesión de cardiomiocitos inducida por glucosa alta, pero su papel en la miocardiopatía diabética (DCM) sigue sin estar claro.</p> <p>A los ratones se les administró estreptozotocina para construir el modelo diabético (DM). Se aislaron cardiomiocitos primarios de ratón y se trataron con 30 mmol/l de glucosa alta para imitar la condición diabética in vitro. La expresión de GAS5 se detectó mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa. La relación entre GAS5 y miR-26a/b-5p se determinó mediante predicción bioinformática, ensayo indicador de luciferasa y ensayo de inmunoprecipitación de RNA. La función cardíaca de ratones diabéticos se evaluó mediante ecocardiografía bidimensional.</p>
Participantes	Ratones macho C57BL/6 (aproximadamente 18–20 g), ratones diabéticos recibieron sh-GAS5 (DM + sh-GAS5), sh-NC (DM + sh-NC), miR-NC (DM + miR-NC), miR-26a-5p mimics (DM + miR-26a-5p mimics) o miR-26b-5p mimics (DM + miR-26b-5p) (n = 5 por grupo).
Intervenciones	El modelo diabético (DM) de diabetes tipo 1 se indujo inyectando intraperitonealmente 65 mg/kg de estreptozotocina (STZ).
Resultados	GAS5 se reguló significativamente en la DCM tanto in vitro como in vivo. La eliminación de GAS5 y la sobreexpresión de miR-26a/b-5p no solo atenuaron de manera efectiva la fibrosis miocárdica de ratones diabéticos in vivo, sino que también inhibieron in vitro la lesión de cardiomiocitos inducida por glucosa alta. miR-26a/b-5p fue identificado como un objetivo de GAS5. La eliminación de GAS5 atenuó de manera eficiente la fibrosis miocárdica y la lesión de cardiomiocitos inducida por glucosa alta mediante la regulación negativa de miR-26a/b-5p.
Notas	No hay una descripción completa de "n" en la metodología.



Métodos	<p>Explore el papel de lncRNA GAS5 en la lesión y apoptosis de cardiomiocitos inducida por niveles altos de glucosa (HG).</p> <p>Construimos cardiomiocitos AC16 inducidos por HG y un modelo de diabetes en ratas inducida por estreptozotocina (STZ). GAS5 se sobreexpresó y se eliminó a nivel celular, y los lentivirus derribaron GAS5 a nivel animal para observar su efecto sobre la lesión miocárdica. Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) para detectar la expresión de GAS5. La proliferación celular y la apoptosis después de la desactivación de GAS5 se detectaron mediante CCK-8, TUNEL y ensayos de citometría de flujo. Se usó ELISA para detectar los cambios en el contenido de enzimas miocárdicas en células y tejidos miocárdicos animales durante la acción de GAS5 sobre la lesión miocárdica.</p>
Participantes	<p>Veinticuatro ratones C57BL/6J de grado SPF de 7 semanas de edad, divididos aleatoriamente en cuatro grupos (Control, Modelo, Len-si-NC y Len-si-GAS5), con seis ratones por grupo.</p>
Intervenciones	<p>A los ratones del grupo DCM se les inyectó por vía intraperitoneal una solución de estreptozotocina (STZ) de 10 mmol/l (65 mg/kg) durante 5 días consecutivos y se les administró una dieta rica en grasas y azúcar para establecer un modelo de DCM tipo 1.</p>
Resultados	<p>La expresión de GAS5 aumentó en los cardiomiocitos AC16 tratados con HG y en el modelo de lesión miocárdica diabética en ratas. La regulación a la baja de GAS5 podría inhibir el daño miocárdico inducido por HG. Este trabajo demostró que la regulación a la baja de GAS5 podría revertir la lesión y la apoptosis de los cardiomiocitos al dirigirse a miR-138 para regular a la baja CYP11B2.</p>
Notas	<p>No tiene sentido, porque la metodología es para T2DM.</p>

### 1.3 Sección C. Riesgo de sesgos de estudios individuales

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Feng et al., 2019 [R-01]	-	+	+	-	-	-
Fu et al., 2021 [R-02]	-	+	+	-	-	-
Gong et al., 2018 [R-03]	-	+	+	-	+	+
Guo et al., 2019 [R-04]	-	+	+	-	+	+
Han et al., 2018 [R-05]	-	+	+	-	+	+
Hao et al., 2019 [R-06]	-	+	+	-	+	+
Hao et al., 2021 [R-07]	-	+	+	-	X	X
He et al., 2021 [R-08]	-	+	+	-	+	+
Huang et al., 2019 [R-09]	-	+	+	-	+	+
Huang et al., 2020 [R-10]	-	+	+	-	+	+
Huang et al., 2022 [R-11]	-	+	+	-	+	+
Huo et al., 2019 [R-12]	-	+	+	-	+	+
Lei et al., 2018 [R-13]	-	+	+	-	-	-
Ling et al., 2018 [R-14]	-	+	+	-	+	+
Liu et al., 2016 [R-15]	-	+	+	-	+	+
Liu et al., 2017 [R-16]	-	+	+	-	+	+
Luo et al., 2022 [R-17]	-	+	+	-	+	+
Meng et al., 2022 [R-18]	-	+	+	-	+	+
Peng et al., 2017 [R-19]	-	+	+	-	+	+
Ren et al., 2021 [R-20]	-	+	+	-	+	+
Song et al., 2017 [R-21]	-	+	+	-	-	-
Sultan et al., 2021 [R-22]	-	-	+	-	+	-
Tian et al., 2022 [R-23]	-	+	+	-	+	+
Wang et al., 2016 [R-24]	+	+	+	+	X	X
Wang et al., 2019 [R-25]	-	+	+	-	+	+
Wang et al., 2020 [R-26]	-	+	+	-	+	+
Wu et al., 2016 [R-27]	-	+	+	-	X	X
Wu et al., 2018 [R-28]	+	+	+	+	+	+
Yu et al., 2022 [R-29]	X	+	+	-	+	X
Zhan et al., 2020 [R-30]	X	+	+	-	+	X
Zhang W. et al., 2020 [R-31]	-	+	+	-	+	+
Zhang M. et al., 2016a [R-32]	-	+	+	-	+	+
Zhang M. et al., 2016b [R-33]	-	+	+	-	+	+
Zhang Y. et al., 2020 [R-34]	-	+	+	-	+	+
Zhao et al., 2017 [R-35]	X	+	+	-	+	X
Zhao et al., 2019 [R-36]	-	+	+	-	+	+
Zhou et al., 2017 [R-37]	-	+	+	-	+	+
Zhuo et al., 2017 [R-38]	-	+	+	-	+	+

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.




Judgement  
 High  
 Some concerns  
 Low

Figura 1. evaluación del riesgo de sesgo se realizó para cada elemento en estudios de modelo animal de rata.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Cao et al., 2022 [M-01]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊖
Chen et al., 2021 [M-02]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Chen et al., 2022 [M-03]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Cui et al., 2018 [M-04]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Du et al., 2019 [M-05]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊖
Duan et al., 2021 [M-06]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊖
Feng et al., 2018 [M-07]	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Gao et al., 2019 [M-08]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Gui et al., 2020 [M-09]	⊖	⊕	⊖	⊗	⊕	⊖
Guo et al., 2018 [M-10]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Guo et al., 2020 [M-11]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Hu et al., 2017 [M-12]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊖
Huang et al., 2021 [M-13]	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Jiang et al., 2020 [M-14]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Kazeminasab et al., 2021 [M-15]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Li et al., 2017 [M-16]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊖	⊗
Li et al., 2018 [M-17]	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Li et al., 2020 [M-18]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊖
Li et al., 2022 [M-19]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Li et al., 2022 [M-20]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Liu et al., 2014 [M-21]	⊗	⊖	⊖	⊗	⊕	⊗
Liu et al., 2019 [M-22]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Liu et al., 2020 [M-23]	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Long et al., 2016 [M-24]	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Meng et al., 2022 [M-25]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Motterle et al., 2017 [M-26]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Ni et al., 2021 [M-27]	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Qin et al., 2021 [M-28]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊖
Qiu et al., 2016 [M-29]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Radhakrishnan et al., 2021 [M-30]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊗	⊗
Shan et al., 2020 [M-31]	⊖	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Shao et al., 2020 [M-32]	⊕	⊕	⊖	⊗	⊕	⊕
Shi et al., 2022 [M-33]	⊕	⊕	⊖	⊗	⊕	⊕
Su et al., 2022 [M-34]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Sun et al., 2019 [M-35]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Wang et al., 2018 [M-36]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Wang et al., 2021 [M-37]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Wang et al., 2021 [M-38]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Wang et al., 2021 [M-39]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊖	⊖
Wen et al., 2019 [M-40]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Xie et al., 2020 [M-41]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Xiong et al., 2020 [M-42]	⊕	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Yan et al., 2018 [M-43]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Yang et al., 2018 [M-44]	⊗	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Yang et al., 2019 [M-45]	⊖	⊕	⊖	⊗	⊕	⊖
Yang et al., 2020 [M-46]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊖
Yang et al., 2021 [M-47]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊖
You et al., 2016 [M-48]	⊕	⊕	⊖	⊗	⊕	⊕
Yu et al., 2018 [M-49]	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Zhang et al., 2018 [M-50]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Zhang et al., 2018 [M-51]	⊕	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Zhang et al., 2019 [M-52]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Zhang et al., 2020 [M-53]	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Zhou et al., 2018 [M-54]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕
Zhou et al., 2021 [M-55]	⊕	⊕	⊖	⊗	⊕	⊕
Zhu et al., 2021 [M-56]	⊖	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗
Zhuo et al., 2021 [M-57]	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
⊗ High  
⊖ Some concerns  
⊕ Low

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo se realizó para cada elemento en estudios de modelo animal de ratón.

#### 1.4 Sección D: Características de estudios excluidos

Nombre	Razón de exclusión
Akerman <i>et al.</i> , 2016	Modelo de estudio humano
Alfaifi <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Asadi <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Cai and Jiang, 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Cai <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Cao <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Cao <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Carter <i>et al.</i> , 2015	Modelo de estudio humano
Chang <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Chen C. <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Chen <i>et al.</i> , 2019	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Chen <i>et al.</i> , 2022	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Chen H. <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Chen J. <i>et al.</i> , 2018	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Chen J. <i>et al.</i> , 2021	Metodología no clara o inadecuada
Chen K. <i>et al.</i> , 2021	Datos no válidos para la revisión
Chen L. <i>et al.</i> , 2018	Datos no válidos para la revisión
Chen M. <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Chen Y. <i>et al.</i> , 2021	No es un estudio primario (información complementaria)
Chen Yongheng. <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano
Cheng <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Cheng <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Cheng <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Constantitno <i>et al.</i> , 2018	Datos no válidos para la revisión
Das <i>et al.</i> , 2018	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )

Deng <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Ding <i>et al.</i> , 2020	Metodología no clara o inadecuada y Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Dong C. <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Dong <i>et al.</i> , 2018	Datos no válidos para la revisión
Dong <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Dong Y. <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Durr <i>et al.</i> , 2022	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
El-Lateef <i>et al.</i> , 2022	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Esguerra <i>et al.</i> , 2020	Datos no válidos para la revisión
Fadista <i>et al.</i> , 2014	Modelo de estudio humano
Fan G. <i>et al.</i> , 2019	Datos no válidos para la revisión
Fan W. <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Fei <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Feng <i>et al.</i> , 2020	Metodología no clara o inadecuada
Feng <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Ge <i>et al.</i> , 2019	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Geng <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Gong <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Goyal <i>et al.</i> , 2019	Datos no válidos para la revisión
Han <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Han <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
He J. <i>et al.</i> , 2021	Datos no válidos para la revisión
He Z.-Y. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Huang <i>et al.</i> , 2018	Intervención inadecuada
Huang <i>et al.</i> , 2019	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Huang <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Huang <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>

Ji <i>et al.</i> , 2022	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Jiang <i>et al.</i> , 2021	Datos no válidos para la revisión
Jiang <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano
Jie <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Jin <i>et al.</i> , 2017	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Kaucsár <i>et al.</i> , 2022	Intervención inadecuada
Kazeminasab <i>et al.</i> , 2021	Datos no válidos para la revisión
Ke <i>et al.</i> , 2019	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Kesharwani <i>et al.</i> , 2021	Metodología no clara o inadecuada
Kong <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano
Kong <i>et al.</i> , 2019	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Lan <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano
Li B. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Li C. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Li <i>et al.</i> , 2016	Metodología no clara o inadecuada
Li <i>et al.</i> , 2017	Metodología no clara o inadecuada
Li <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano
Li <i>et al.</i> , 2022	Datos no válidos para la revisión
Li J. <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Li L. <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Li P. <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano
Li Q. <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Li T. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Li X. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Li Y. <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano
Li Yanchuan <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Li Yihui <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )

Li Yuanyuan <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Liang <i>et al.</i> , 2017	Datos no válidos para la revisión
Liao <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Liu <i>et al.</i> , 2017	Metodología no clara o inadecuada
Lin <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Liu D.-W. <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Liu <i>et al.</i> , 2018	Datos no válidos para la revisión
Liu <i>et al.</i> , 2022	Metodología no clara o inadecuada
Liu J. <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Liu J. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Liu P <i>et al.</i> , 2019	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Liu S.-X. <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y Datos no válidos para la revisión
Liu X. <i>et al.</i> , 2021	Datos no válidos para la revisión
Liu Y. <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano
Liu Y. <i>et al.</i> , 2021	Datos no válidos para la revisión
Long and Danesh, 2018	No es un estudio primario (reseña)
Long <i>et al.</i> , 2020	Datos no válidos para la revisión y estudio incluye modelo <i>in vitro</i>
Lopez-Noriega <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Lu <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano
Luo <i>et al.</i> , 2019	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Luo R. <i>et al.</i> , 2020a	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Luo R. <i>et al.</i> , 2020b	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Luo R. <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Luo Y. <i>et al.</i> , 2020	Metodología no clara o inadecuada y estudio incluye modelo <i>in vitro</i>
Ma <i>et al.</i> , 2018	Metodología no clara o inadecuada
Ma <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Meng Qiang <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano

Meng Qingqing <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Motterle <i>et al.</i> , 2015	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Min and Xie, 2020	Metodología no clara o inadecuada
Niu <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano
Niu <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Peng <i>et al.</i> , 2019	Datos no válidos para la revisión
Peng <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Qi H. <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano
Qi Y. <i>et al.</i> , 2020	Metodología no clara o inadecuada
Qiao <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano
Qin <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Qin <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Qu <i>et al.</i> , 2022	Metodología no clara o inadecuada
Recino <i>et al.</i> , 2019	Datos no válidos para la revisión
Reddy <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Regué <i>et al.</i> , 2021	Datos no válidos para la revisión
Ren and Wang, 2022	Modelo de estudio humano y Datos no válidos para la revisión
Ren <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Saeidi <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Sehal <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio diferente a los criterios de inclusión (pez zebra)
Shan <i>et al.</i> , 2016	Datos no válidos para la revisión
Shao J. <i>et al.</i> , 2019a	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Shao J. <i>et al.</i> , 2019b	Modelo de estudio humano
Shi C.-H. <i>et al.</i> , 2019	Datos no válidos para la revisión
Shi <i>et al.</i> , 2015	Modelo de estudio humano
Shi <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano
Shi <i>et al.</i> , 2022	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )



Shi Yan <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Shi Yu <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano
Shu <i>et al.</i> , 2020	Metodología no clara o inadecuada
Singer R. <i>et al.</i> , 2019	Metodología no clara o inadecuada
Sohrabifar <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano
Su <i>et al.</i> , 2016	Modelo de estudio humano
Sun <i>et al.</i> , 2017	Datos no válidos para la revisión
Sun <i>et al.</i> , 2022	Datos no válidos para la revisión
Tang <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano
Tao <i>et al.</i> , 2017	Datos no válidos para la revisión
Thomas <i>et al.</i> , 2014	No es un estudio primario (resumen de conferencia)
Thomas <i>et al.</i> , 2017	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Thomas <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Tong <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano
Toraih <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano
Wang C. <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano
Wang <i>et al.</i> , 2017	Modelo de estudio humano
Wang <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Wang H. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Wang L.-Y. <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano
Wang M. <i>et al.</i> , 2016a	Metodología no clara o inadecuada
Wang M. <i>et al.</i> , 2016b	Metodología no clara o inadecuada y Datos no válidos para la revisión
Wang Q. <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Wang S. <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Wang X. <i>et al.</i> , 2019	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Wang X. <i>et al.</i> , 2022	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Wang Y.-Z. <i>et al.</i> , 2019	Datos no válidos para la revisión

Wang Z. <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Wei H. <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Wei W. <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Wen <i>et al.</i> , 2020	Metodología no clara o inadecuada
Wu <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano
Wu <i>et al.</i> , 2022	Metodología no clara o inadecuada
Xia <i>et al.</i> , 2020	Datos no válidos para la revisión
Xia <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Xin <i>et al.</i> , 2021	Datos no válidos para la revisión
Xu H. <i>et al.</i> , 2016a	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Xu H. <i>et al.</i> , 2016b	Metodología no clara o inadecuada
Xu <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano
Xu E. <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Xu M. <i>et al.</i> , 2020	Metodología no clara o inadecuada
Yan <i>et al.</i> , 2014	Datos no válidos para la revisión
Yan <i>et al.</i> , 2015	Metodología no clara o inadecuada
Yan <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano
Yan <i>et al.</i> , 2022	Intervención inadecuada
Yang C. <i>et al.</i> , 2020	Datos no válidos para la revisión
Yang D. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Yang <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano, aplicación <i>in vitro</i> y Datos no válidos para la revisión
Yang H. <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Yang J. <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Yang J.-L. <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Yao <i>et al.</i> , 2016	Datos no válidos para la revisión
Ye <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Yi <i>et al.</i> , 2017	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )

Yin L. <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Yin Y. <i>et al.</i> , 2019	RETRACTED
You <i>et al.</i> , 2020	No es un estudio primario (reseña)
Yu <i>et al.</i> , 2015	Metodología no clara o inadecuada
Yu <i>et al.</i> , 2020	Datos no válidos para la revisión
Yu <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Yuan <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano
Zeng <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Zha <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Zhang H. <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano
Zhang N <i>et al.</i> , 2018	Metodología no clara o inadecuada
Zhang Y. <i>et al.</i> , 2018	Modelo de estudio humano
Zhang <i>et al.</i> , 2020	Metodología no clara o inadecuada
Zhang J. <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> ) y Datos no válidos para la revisión
Zhang Li <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Zhang Liping <i>et al.</i> , 2021	Datos no válidos para la revisión
Zhang P. <i>et al.</i> , 2021	Metodología no clara o inadecuada
Zhang W. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Zhang X. <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano
Zhang X.-J. <i>et al.</i> , 2019	Metodología no clara o inadecuada
Zhao <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Zhao <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Zhao H. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Zhao L. <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>
Zhao S.-F. <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> ) y Datos no válidos para la revisión
Zheng <i>et al.</i> , 2019	Modelo celular ( <i>in vitro</i> ) y Metodología no clara o inadecuada
Zhong <i>et al.</i> , 2020	Modelo de estudio humano y aplicación <i>in vitro</i>

Zhou <i>et al.</i> , 2015	Metodología no clara o inadecuada
Zhou <i>et al.</i> , 2019	Modelo de estudio humano
Zhou <i>et al.</i> , 2020	Metodología no clara o inadecuada
Zhou <i>et al.</i> , 2021	Modelo de estudio humano
Zhou <i>et al.</i> , 2022	Metodología no clara o inadecuada
Zhu <i>et al.</i> , 2019	Metodología no clara o inadecuada
Zhu <i>et al.</i> , 2020	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Zhu <i>et al.</i> , 2021	Modelo celular ( <i>in vitro</i> )
Zhu <i>et al.</i> , 2022	Modelo de estudio humano

## 1.5 Sección E: Referencias de estudios excluidos

- Akerman I., Tu Z., Beucher A., Rolando D. M. Y., Sauty-Colace C., Benazra M., Nakic N., Yang J., Wang H., Pasquali L., Moran I., Garcia-Hurtado J., Castro N., Gonzalez-Franco R., Stewart A. F., Bonner C., Piemonti L., Berney T., Groop L., Kerr-Conte J., Pattou F., Argmann C., Schatd E., Ravassard P., Ferrer J. (2017). Human Pancreatic  $\beta$  Cell lncRNAs Control Cell-Specific Regulatory Networks. *Cell Metab.*, 25(2): 400-411. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.11.016>
- Alfaifi M., Ali B. M. M., Alshahrani M. Y., Ahmad I., Alkhathami 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 DM. *BMJ Open Diabetes Res. Care.*, 9(1): e001821. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-0001821>
- Asadi G., Varmaziar F. R., Karimi M., Rajabinejad M., Ranjbar S., Karaji A. G., Salari F., Hezarkhani L. A., Rezaieamaneh A. (2021). Determination of the transcriptional level of long non-coding RNA NEAT-1, downstream target microRNAs, and genes targeted by microRNAs in diabetic neuropathy patients. *Immunol Lett.*, 232: 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.01.007>
- Cai R., Jiang J. (2020). lncRNA ANRIL Silencing Alleviates High Glucose-Induced Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis via Upregulation of MME in Podocytes. *Inflammation*, 43: 2147-2155. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01282-1>
- Cai Q., Wang C., Huang L., Wu C., Yan B.-C., Chen T., Li Q., Wang L. (2021). Long Non-Coding RNA Small Nucleolar RNA Host Gene 5 (SNHG5) Regulates Renal Tubular Damage in Diabetic Nephropathy via Targeting MiR-26a-5p. *Horm Metab Res.*, 53(12): 818-824. <https://doi.org/10.1055/a-1678-6556>
- Cao X., Xue L.-D., Di Y., Li T., Tian T.-J., Song Y. (2021). MSC-derived exosomal lncRNA SNHG7 suppresses endothelial-mesenchymal transition and tube formation in diabetic retinopathy via miR-34a-5p/XBP1 axis. *Life Sci.*, 272(1): 119232. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119232>
- Cao Z., Yao F., Lang Y., Feng X. (2022). Elevated Circulating LINC-P21 Serves as a Diagnostic Biomarker of Type 2 DM and Regulates Pancreatic  $\beta$ -cell Function by Sponging miR-766-3p to Upregulate NR3C2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 130(3): 156-164. <https://doi.org/10.1055/a-1247-4978>
- Carter G., Miladinovic B., Patel A. A., Deland L., Mastorides S., Patel N. A. (2015). Circulating long noncoding RNA GAS5 levels are correlated to prevalence of type 2 DM. *BBA Clin.*, 4: 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.09.001>
- Chang W.-W., Zhang L., Yao X.-M., Chen Y., Zhu L.-J., Fang Z.-M., Zhao Y., Yao Y.-S., Jin Y.-L. (2020). Upregulation of long non-coding RNA MEG3 in type 2 DM complicated with vascular disease: a case-control study. *Mol Cell Biochem.* 473: 93-99. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03810-x>

- Chen C., Yan Y., Luo Q., Li S. (2020). Important role of long non-coding RNA UBE2R2-AS1 in diabetes-induced renal injury. *AMS*, <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.100649>
- Chen Y., Zhang Z., Zhu D., Zhao W., Li F. (2019). Long non-coding RNA MEG3 serves as a ceRNA for microRNA-145 to induce apoptosis of AC16 cardiomyocytes under high glucose condition. *Biosci Rep.*, 39(6): BSR20190444. <https://doi.org/10.1042/BSR20190444>
- Chen Z., Yang J., Gao Y., Jiang S., Li Z., Wang Y., Hu Z., Han F., Ni N. (2022). LncRNA MALAT1 aggravates the retinal angiogenesis via miR-320a/HIF-1 $\alpha$  axis in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res.*, 218: 108984. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.108984>
- Chen H., Guo Y., Cheng X. (2021). Long non-coding RNA XIST promoted cell proliferation and suppressed apoptosis by miR-423-5p/HMGA2 axis in diabetic nephropathy. *Mol Cell Biochem.*, 476: 4517–4528. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04250-x>
- Chen J., Ke S., Zhong L., Wu J., Tseng A., Morpurgo B., Golovko A., Wang G., Cai J. J., Ma X., Li D., Tian Y. (2018). Long noncoding RNA MALAT1 regulates generation of reactive oxygen species and the insulin responses in male mice. *Biochem Pharmacol.*, 152: 94-103. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.03.019>
- Chen J., Liao L., Xu H., Zhang Z., Zhang J. (2021). Long non-coding RNA MEG3 inhibits neovascularization in diabetic retinopathy by regulating microRNA miR-6720-5p and cytochrome B5 reductase 2. *Bioengineered*, 12(2): 11872-11884. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2000721>
- Chen K., Yu B., Liao J. (2021). LncRNA SOX2OT alleviates mesangial cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via Akt/mTOR-mediated autophagy. *Mol Med.*, 27(71): <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00310-6>
- Chen L., Gong H.-Y., Xu L. (2018). PVT1 protects diabetic peripheral neuropathy via PI3K/AKT pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 22(20): 6905-6911. DOI: 10.26355/eurev\_201810\_16160
- Chen M., Yang Y., Zhang W., Li X., Wu J., Zou X., Zeng X. (2020). Long Noncoding RNA SNHG5 Knockdown Alleviates Neuropathic Pain by Targeting the miR-154-5p/CXCL13 Axis. *Neurochem Res.*, 45: 1566-1575. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03021-2>
- Chen Y., Li Y., Liu Z., Xu W., Lin B., Su Y., Yan J., Li W. (2021). 1257-P: LncRNA Kcnq1ot1 Affects Islet  $\beta$ -Cell Proliferation and Insulin Secretion. *Diabetes*, 70(1): 1257. <https://doi.org/10.2337/db21-1257-P>
- Chen Y., Tan S., Liu M., Li J. (2018). LncRNA TINCR is downregulated in diabetic cardiomyopathy and relates to cardiomyocyte apoptosis. *Scand Cardiovasc J.*, 52(6): 335-339. <https://doi.org/10.1080/14017431.2018.1546896>

- Cheng T., Xu M., Qin B., Wu J., Tu Y., Kang L., Wang Y., Guan H. (2019). lncRNA H19 contributes to oxidative damage repair in the early age-related cataract by regulating miR-29a/TDG axis. *J Cell Mol Med.*, 23(9): 6131-6139. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14489>
- Chen Y., Hu Q., Zhou J. (2021). Silencing of lncRNA PVT1 ameliorates streptozotocin-induced pancreatic  $\beta$  cell injury and enhances insulin secretory capacity by regulating miR-181a-5p. *Can J Physiol Pharmacol.*, 99(3): 303-312. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0268>
- Cheng Y., Zhu Y., Ma L. (2021). lncRNA LINC00673 is Downregulated in Diabetic Retinopathy and Regulates the Apoptosis of Retinal Pigment Epithelial Cells via Negatively Regulating p53. *Diabetes Metab Syndr Obes.*, 2021: 4233-4240. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S298185>
- Constantino S., Paneni F., Mitchell Katharyn., Mohammed S. A., Hussain S., Gkolfos C., Berrino L., Volpe M., Schwarzwald C., Lüscher T. F., Cosentino F. (2018). Hyperglycaemia-induced epigenetic changes drive persistent cardiac dysfunction via the adaptor p66Shc. *Int J Cardiol.*, 268: 176-186. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.082>
- Das S., Reddy M. A., Senapati P., Stapleton K., Lanting L., Wang M., Amaram V., Ganguly R., Zhang L., Devaraj S., Schones D. E., Natarajan R. (2018). DM-Induced Long Noncoding RNA Dnm3os Regulates Macrophage Functions and Inflammation via Nuclear Mechanisms. *Arterioscler Thromb Biol.*, 38(8): 1806-1820. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310663>
- Deng Q., Wen R., Liu S., Chen X., Song S., Li X., Su Z., Wang C. (2020). Increased long noncoding RNA maternally expressed gene 3 contributes to podocyte injury induced by high glucose through regulation of mitochondrial fission. *Cell Death and Disease*, 11(814): <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03022-7>
- Ding H., Wang F., Shi X., Ma H., Du Y., Hou L., Xing N. (2020). lncRNA MALAT1 induces the dysfunction of  $\beta$  cells via reducing the histone acetylation of the PDX-1 promoter in type 1 diabetes. *Exp Mol Pathol.*, 114: 104432. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104432>
- Dong C., Liu S., Li Y., Cui Y. (2020). Serum lncRNA HAND2-AS1 is downregulated in diabetic patients with chronic renal failure and ameliorates cell apoptosis. *Diab and Metal Syndr.*, 12(39): <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00548-w>
- Dong N., Xu B., Shi H. (2018). Long noncoding RNA MALAT1 acts as a competing endogenous RNA to regulate Amadori-glycated albumin-induced MCP-1 expression in retinal microglia by a microRNA-124-dependent mechanism. *Inflamm Res.*, 67: 913–925. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1184-1>
- Dong Q., Wang Q., Yan X., Wang X., Li Z., Zhang L. (2021). Long noncoding RNA MIAT inhibits the progression of diabetic nephropathy and the activation of NF- $\kappa$ B pathway in high glucose-treated

- renal tubular epithelial cells by the miR-182-5p/GPRC5A axis. *Open Med Wars.*, 16(1): 1336-1349. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0328>
- Dong Y., Wan G., Peng G., Yan P., Qian C., Li F. (2020). Long non-coding RNA XIST regulates hyperglycemia-associated apoptosis and migration in human retinal pigment epithelial cells. *Biomed Pharmacother*, 125: 109959. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109959>
- Durr A. J., Hathaway Q. A., Kunovac A., Taylor A. D., Pinti M. V., Rizwan S., Sheperd D. L., Cook C. C., Fink G. K., Hollander J. M. (2022). Manipulation of the miR-378a/mt-ATP6 regulatory axis rescues ATP synthase in the diabetic heart and offers a novel role for lncRNA Kcnq1ot1. *Am J Physiol Cell Physiol*, 322(3): C482-C495. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00446.2021>
- El-Lateef A. E. A., El-Shemi A. G. A., Alhammady M. S., Yuan R., Zhang Y. (2022). LncRNA NEAT2 Modulates Pyroptosis of Renal Tubular Cells Induced by High Glucose in Diabetic Nephropathy (DN) by via miR-206 Regulation. *Biochem Genet.*, 60: 1733-1747. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10164-6>
- Esguerra J. L. S., Ofori J. K., Nagao M., Shuto Y., Karagiannopoulos A., Fadista J., Sugihara H., Groop L., Eliasson L. (2020). Glucocorticoid induces human beta cell dysfunction by involving riborepressor GAS5 LincRNA. *Mol Metab.*, 32: 160-167. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.12.012>
- Fadista J., Vikman P., Laakso E. O., Mollet I. G., Esguerra J. L., Taneera J., Storm P., Osmark P., Ladenvall C., Prasad R. B., Hansson K. B., Finotello F., Uvebrant K., Ofori J. K., Camillo B. D., Krus U., Cilio C. M., Hansson O., Eliasson L., Rosengren A. H., Renström E., Wollheim C. B., Groop L. (2014). Global genomic and transcriptomic analysis of human pancreatic islets reveals novel genes influencing glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 111 (38): 13924-13929. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402665111>
- Fan G., Gu Y., Zhang J., Xin Y., Shao J., Giampieri F., Battino M. (2019). Transthyretin Upregulates Long Non-Coding RNA MEG3 by Affecting PABPC1 in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.*, 20(24): 6313. <https://doi.org/10.3390/ijms20246313>
- Fan W.-X., Wen X.-L., Zheng J.-F., Wang K.-H., Qiu H.-Y., Zhang J., Su F. (2020). LINC00162 participates in the pathogenesis of diabetic nephropathy via modulating the miR-383/HDAC9 signalling pathway. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*, 48(1): 1047-1054. <https://doi.org/10.1080/21691401.2020.1773487>
- Fei B., Zhou H., He Z., Wang S. (2022). KCNQ1OT1 inhibition alleviates high glucose-induced podocyte injury by adsorbing miR-23b-3p and regulating Sema3A. *Clin Exp Nephrol.*, 26: 385-397. <https://doi.org/10.1007/s10157-021-02173-x>



- Feng Y., Ge Y., Wu M., Xie Y., Wang M., Chen Y., Shi X. (2020). Long Non-Coding RNAs Regulate Inflammation in Diabetic Peripheral Neuropathy by Acting as ceRNAs Targeting miR-146a-5p. *Diabetes Metab Syndr Obes.*, 13: 413-422. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S242789>
- Feng X., Zhao J., Ding J., Shen X., Zhou J., Xu Z. (2019). LncRNA Blnc1 expression and its effect on renal fibrosis in diabetic nephropathy. *Am J Transl Res.*, 11(9): 5664–5672. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789252/>
- Ge X., Xu B., Xu W., Xia L., Xu Z., Shen L., Peng W., Huang S. (2019). Long noncoding RNA GAS5 inhibits cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy by sponging miR-221 and modulating SIRT1 expression. *Aging*, 11(20): 8745—8759. <https://doi.org/10.18632/aging.102249>
- Geng Z., Dong B., Lv W., Wang Z., Wang X., Huang Y., Wang Y., Xu L. (2022). LncRNA ZFAS1 regulates the proliferation, oxidative stress, fibrosis, and inflammation of high glucose-induced human mesangial cells via the miR-588/ROCK1 axis. *Diabet and Metab Syndr.*, 14(21): <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00791-3>
- Gong W., Zhu G., Li J., Yang X. (2018). LncRNA MALAT1 promotes the apoptosis and oxidative stress of human lens epithelial cells via p38MAPK pathway in diabetic cataract. *Diabetes Res Clin Pract.*, 144: 314-321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.06.020>
- Goyal N., Tiwary S., Kesharwani D., Datta M. (2019). Long non-coding RNA H19 inhibition promotes hyperglycemia in mice by upregulating hepatic FoxO1 levels and promoting gluconeogenesis. *J Mol Med.*, 97: 115–126. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1718-6>
- Han Q., Zhang W., Meng J., Ma L., Li A. (2018). LncRNA-LET inhibits cell viability, migration and EMT while induces apoptosis by up-regulation of TIMP2 in human granulosa-like tumor cell line KGN. *Biomed Pharmacother*, 100: 250-256. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.162>
- Han Z.-F., Cao J.-H., Liu Z.-Y., Yang Z., Qi R.-X., Xu H.-L. (2022). Exosomal lncRNA KLF3-AS1 derived from bone marrow mesenchymal stem cells stimulates angiogenesis to promote diabetic cutaneous wound healing. *Diabetes Res Clin Pract.*, 183: 109126. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109126>
- He J., Wang H. B., Huang J. J., Zhang L., Li D. L., He W. Y., Xiong Q. M., Qin Z. S. (2021). Diabetic neuropathic pain induced by streptozotocin alters the expression profile of non-coding RNAs in the spinal cord of mice as determined by sequencing analysis. *Exp Ther Med.*, 22(1): 775. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10207>
- He Z.-Y., Huang M.-T., Cui X., Zhou S.-T., Wu Y., Zhang P.-H., Zhou J. (2021). Long noncoding RNA GAS5 accelerates diabetic wound healing and promotes lymphangiogenesis via miR-217/Prox1 axis. *Mol Cell Endocrinol.*, 532(15): 111283. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111283>

- Huang C., Huang B.-B., Niu J.-M., Yu Y., Qin X.-Y., Yang Y.-L., Xiao T.-X., Chen J., Ren L.-R., Zhang J. V. (2018). Global mRNA and Long Non-Coding RNA Expression in the Placenta and White Adipose Tissue of Mice Fed a High-Fat Diet During Pregnancy. *Cell Physiol Biochem.*, 50(6): 2260-2271. <https://doi.org/10.1159/000495086>
- Huang Y., Xu Y., Lu Y., Zhu S., Guo Y., Sun C., Xu L., Chen X., Zhao Y., Yu B., Yan Y., Wang Z. (2019). lncRNA Gm10451 regulates PTIP to facilitate iPSCs-derived  $\beta$ -like cell differentiation by targeting miR-338-3p as a ceRNA. *Biomaterial*, 216: 119266. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119266>
- Huang Y.-N., Chiang S.-L., Lin Y.-J., Liu S.-C., Li Y.-H., Liao Y.-C., Lee M.-R., Su P.-H., Tsai F.-J., Hung H.-C., Wang C.-H. (2021). Long, Noncoding RNA SRA Induces Apoptosis of  $\beta$ -Cells by Promoting the IRAK1/LDHA/Lactate Pathway. *Int J Mol Sci.*, 22(4): 1720. <https://doi.org/10.3390/ijms22041720>
- Huang W., Chen J., Xu E., Zhu T., Cai X. (2022). KCNQ1OT1 mediates keratinocyte migration to promote skin wound healing through the miR-200b-3p/SERP1 axis. *Burns*, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2022.04.011>
- Ji Q., Han J., Liu J., Lv H., Wang L., Dong Y., Shi L. (2022). LncRNA THRIL promotes high glucose-induced proliferation and migration of human retina microvascular endothelial cells through enhancing autophagy. *Acta Diabetol.*, 59: 369-380. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01813-8>
- Jiang X., Su N., Ding J., Jiang J., Yu L., Xie Y. (2021). Long-coding RNA ANRIL knockdown improves diabetes-induced renal injury. *AMS*, <https://doi.org/10.5114/aoms/134197>
- Jiang B., Zhang J., Sun X., Yang C., Cheng G., Xu M., Li S., Wang L. (2022). Circulating exosomal hsa\_circRNA\_0039480 is highly expressed in gestational DM and may be served as a biomarker for early diagnosis of GDM. *J Trans Med.*, 20: 5. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03195-5>
- Jie R., Zhu P., Zhong J., Zhang Y., Wu H. (2020). LncRNA KCNQ1OT1 affects cell proliferation, apoptosis and fibrosis through regulating miR-18b-5p/SORBS2 axis and NF- $\kappa$ B pathway in diabetic nephropathy. *Diabet Metabol Syn.*, 12: 77. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00585-5>
- Jin F., Wang N., Zhu Y., You L., Wang L., De W., Tang W. (2017). Downregulation of Long Noncoding RNA Gas5 Affects Cell Cycle and Insulin Secretion in Mouse Pancreatic  $\beta$  Cells. *Cell Physiol Biochem.*, 43(5): 2062–2073. <https://doi.org/10.1159/000484191>
- Kaucsár T., Róka B., Tod P., Do P. T., Hegedűs Z., Szénási G., Hamar P. (2022). Divergent regulation of lncRNA expression by ischemia in adult and aging mice. *Geroscience*, 44: 429–445. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00460-9>
- Kazeminasab F., Marandi S. M., Baharlooei M., Nasr-Esfahani M. H., Ghaedi K. (2021). Modulation and bioinformatics screening of hepatic mRNA-lncRNAs (HML) network associated with insulin

- resistance in prediabetic and exercised mice. *Nutr Metab.*, 18: 75. <https://doi.org/10.1186/s12986-021-00600-0>
- Ke N., Pi L.-H., Liu Q., Chen L. (2019). Long noncoding RNA SNHG7 inhibits high glucose-induced human retinal endothelial cells angiogenesis by regulating miR-543/SIRT1 axis. *Biochem Biophys Res Commun.*, 514(2): 503-509. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.141>
- Kesharwani D., Kumar A., Poojary M., Scaria V., Datta M. (2021). RNA sequencing reveals potential interacting networks between the altered transcriptome and ncRNome in the skeletal muscle of diabetic mice. *Biosci Rep.*, 41(7): BSR20210495. <https://doi.org/10.1042/BSR20210495>
- Kong Y., Sharma R. B., Ly S., Stamateris R. E., Jesdale W. M., Alonso L. C. (2018). CDKN2A/B T2DM Genome-Wide Association Study Risk SNPs Impact Locus Gene Expression and Proliferation in Human Islets. *Diabetes*, 67(5): 872–884. <https://doi.org/10.2337/db17-1055>
- Kong X., Liu C.-X., Wang G.-D., Yang H., Yao X.-M., Hua Q., Li X.-Y., Zhang H.-M., Su Q., Lv K. (2019). LncRNA LEGLTBC Functions as a ceRNA to Antagonize the Effects of miR-34a on the Downregulation of SIRT1 in Glucolipotoxicity-Induced INS-1 Beta Cell Oxidative Stress and Apoptosis. *Oxid Med Cell Longev.*, 2019: 4010764. <https://doi.org/10.1155/2019/4010764>
- Lan X., Han J., Wang B., Sun M. (2022). Integrated analysis of transcriptome profiling of lncRNAs and mRNAs in livers of type 2 DM. *Physiol Genomics*, 54(2): 86-97. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00105.2021>
- Li B., Zhou Y., Chen J., Wang T., Li Z., Fu Y., Zhai A., Bi C. (2021). Long noncoding RNA H19 acts as a miR-29b sponge to promote wound healing in diabetic foot ulcer. *FASEB J.*, 35(1): e20526. <https://doi.org/10.1096/fj.201900076RRRRR>
- Li C., Wei B., Zhao J. (2021). Competing endogenous RNA network analysis explores the key lncRNAs, miRNAs, and mRNAs in type 1 diabetes. *BMC Med Gen.*, 14: 35. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00877-3>
- Li X., Wang H., Yao B., Xu W., Chen J., Zhou X. (2016). lncRNA H19/miR-675 axis regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting VDAC1 in diabetic cardiomyopathy. *Sci Rep.*, 6: 36340. <https://doi.org/10.1038/srep36340>
- Li G., Sheng X., Xu Y., Jiang H., Zheng C., Guo J., Sun S., Yi Z., Qin S., Liu S., Gao Y., Zhang C., Xu H., Wu B., Zou L., Liang S., Zhu G. (2017). Co-expression changes of lncRNAs and mRNAs in the cervical sympathetic ganglia in diabetic cardiac autonomic neuropathic rats. *J Neurosci Res.*, 95(8): 1690-1699. <https://doi.org/10.1002/jnr.24000>

- Li M., Guo Y., Wang X.-J., Duan B.-H., Li L. (2018). HOTAIR participates in hepatic insulin resistance via regulating SIRT1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 22(22): 7883-7890. [https://doi.org/10.26355/eurev\\_201811\\_16414](https://doi.org/10.26355/eurev_201811_16414)
- Li X., Zhu J., Zhong Y., Liu C., Yao M., Sun Y., Yao W., Ni X., Zhou F., Yao J., Jiang Q. (2022). Targeting long noncoding RNA-AQP4-AS1 for the treatment of retinal neurovascular dysfunction in DM. *EBioMedicine*, 77: 103857. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103857>
- Li J., Li M., Bai L. (2021). KCNQ1OT1/miR-18b/HMGA2 axis regulates high glucose-induced proliferation, oxidative stress, and extracellular matrix accumulation in mesangial cells. *Mol Cell Biochem.*, 476: 321–331. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03909-1>
- Li L., Xu L., Wen S., Yang Y., Li X., Fan Q. (2020). The effect of lncRNA-ARAP1-AS2/ARAP1 on high glucose-induced cytoskeleton rearrangement and epithelial-mesenchymal transition in human renal tubular epithelial cells. *J Cell Physiol.*, 235(7-8): 5787-5795. <https://doi.org/10.1002/jcp.29512>
- Li P., Yan X., Xu G., Pang Z., Weng J., Yin J., Li M., Yu L., Chen Q., Sun K. (2020). A novel plasma lncRNA ENST00000416361 is upregulated in coronary artery disease and is related to inflammation and lipid metabolism. *Mol Med Rep.*, 21(6): 2375–2384. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11067>
- Li Q., Wang T., Huang S., Zuo Q., Jiang Z., Yang N., Sun L. (2020). LncRNA MALAT1 affects the migration and invasion of trophoblast cells by regulating FOS expression in early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.*, 21: 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.05.001>
- Li T., Hu D., Gong Y. (2022). Identification of potential lncRNAs and co-expressed mRNAs in gestational DM by RNA sequencing. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 35(25): 5125-5139. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1875432>
- Li X., Guo C., Chen Y., Yu F. (2021). Long non-coding RNA SNHG16 regulates E2F1 expression by sponging miR-20a-5p and aggravating proliferative diabetic retinopathy. *Can J Physiol Pharmacol.*, 99(11): 1207-1216. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0693>
- Li Y., Jiang S.-H., Liu S., Wang Q. (2020). Role of lncRNA NEAT1 mediated by YY1 in the development of diabetic cataract via targeting the microRNA-205-3p/MMP16 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 24(11): 5863-5870. [https://doi.org/10.26355/eurev\\_202006\\_21478](https://doi.org/10.26355/eurev_202006_21478)
- Li Y., Yuan X., Shi Z., Wang H., Ren D., Zhang Y., Fan Y., Liu Y., Cui Z. (2021). LncRNA XIST serves as a diagnostic biomarker in gestational DM and its regulatory effect on trophoblast cell via miR-497-5p/FOXO1 axis. *Cardiovasc Diagn Ther.*, 11(3): 716-725. <https://doi.org/10.21037/cdt-21-110>
- Li Y., Dai C., Yuan Y., You L., Yuan Q. (2020). The mechanisms of lncRNA Tug1 in islet dysfunction in a mouse model of intrauterine growth retardation. *Cell Biochem Funct.*, 38(8): 1129-1138. <https://doi.org/10.1002/cbf.3575>

- Li Y., Li D. Cheng X. (2021). The association between expression of lncRNAs in patients with GDM. *Endocr. Connect.*, 10(9): 1080-1090. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0227>
- Liang Y., Yu B., Wang Y., Qiao Z., Cao T., Zhang P. (2017). Duodenal long noncoding RNAs are associated with glycemic control after bariatric surgery in high-fat diet-induced diabetic mice. *Surg Obes Relat Dis.*, 13(7): 1212-1226. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.02.010>
- Liao W., Xu N., Zhang H., Liao W., Wang Y., Wang S., Zhang S., Jiang Y., Xie W., Zhang Y. (2022). Persistent high glucose induced EPB41L4A-AS1 inhibits glucose uptake via GCN5 mediating crotonylation and acetylation of histones and non-histones. *Clin Transl Med.*, 12(2): e699. <https://doi.org/10.1002/ctm2.699>
- Lin Y., Zhang Y., Xu L., Long W., Shan C., Ding H., You L., Zhao C., Shi Z. (2021). High expression of an unknown long noncoding RNA RP11-290L1.3 from GDM macrosomia and its effect on preadipocyte differentiation. *Endo Connect.*, 10(2): 191-204. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0584>
- Liu C., Tao J., Wu H., Yang Y., Chen Q., Deng Z., Liu J., Xi C. (2017). Effects of lncRNA BC168687 siRNA on Diabetic Neuropathic Pain Mediated by P2X7 Receptor on SGCs in DRG of Rats. *Biomed Res Int.*, 2017: 7831251. <https://doi.org/10.1155/2017/7831251>
- Liu D.-W., Zhang J.-H., Liu F.-X., Wang X.-T., Pan S.-K., Jiang D.-K., Zhao Z.-H. (2019). Silencing of long noncoding RNA PVT1 inhibits podocyte damage and apoptosis in diabetic nephropathy by upregulating FOXA1. *Exp Mol Med.*, 51: 1-15. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0259-6>
- Liu C., Li C., Deng Z., Du E., Xu C. (2018). Long Non-coding RNA BC168687 is Involved in TRPV1-mediated Diabetic Neuropathic Pain in Rats. *Neuroscience*, 374: 214-222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.049>
- Liu Y., Xu Z., Liu W., Ren S., Xiong H., Jiang T., Chen J., Kang Y., Li Q., Wu Z., Machens H.-G., Yang X., Chen Z. (2022). The circ\_0002538/miR-138-5p/PLLP axis regulates Schwann cell migration and myelination in diabetic peripheral neuropathy. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2022.02.24.481714>
- Liu J., Xu L., Zhan X. (2020). lncRNA MALAT1 regulates diabetic cardiac fibroblasts through the Hippo-YAP signaling pathway. *Biochem Cell Biol.*, 98(5): 537-547. <https://doi.org/10.1139/bcb-2019-0434>
- Liu J., Cai D., Wang Y., Zou Y., Zhao T. (2021). SNHG15 knockdown inhibits diabetic nephropathy progression in pediatric patients by regulating the miR-141/ICAM-1 axis in vitro. *Biosci Rep.*, 41(2): BSR20204099. <https://doi.org/10.1042/BSR20204099>
- Liu P., Jia S.-B., Shi J.-M., Li W.-J., Tang L.-S., Zhu X.-H., Tong P. (2019). lncRNA-MALAT1 promotes neovascularization in diabetic retinopathy through regulating miR-125b/VE-cadherin axis. *Biosci Rep.*, 39(5): BSR20181469. <https://doi.org/10.1042/BSR20181469>

- Liu S.-X., Zheng F., Xie K.-L., Xie M.-R., Jiang L.-J., Cai Y. (2019). Exercise Reduces Insulin Resistance in Type 2 DM via Mediating the lncRNA MALAT1/MicroRNA-382-3p/Resistin Axis. *Mol Ther Nucleic Acids.*, 18: 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.08.002>
- Liu X., Song W., Zhang X., Long F., Yin J., He X., Lv L. (2021). Downregulating lncRNA XIST attenuated contrast-induced nephropathy injury via regulating miR-133a-3p/NLRP3 axis. *J Thromb Thrombolysis.*, 52: 440-453. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02369-0>
- Liu Y., Du X., Cui J., Li C., Guo M., Lv J., Liu X., Dou J., Du X., Fang H., Chen Z. (2020). A Genome-Wide Analysis of Long Noncoding RNAs in Circulating Leukocytes and Their Differential Expression in Type 1 Diabetes Patients. *J Diabetes Res.*, 2020: 9010314. <https://doi.org/10.1155/2020/9010314>
- Liu Y., Zhu Y., Liu S., Liu J., Li X. (2021). NORAD lentivirus shRNA mitigates fibrosis and inflammatory responses in diabetic cardiomyopathy via the ceRNA network of NORAD/miR-125a-3p/Fyn. *Inflamm Res.*, 70: 1113-1127. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01500-y>
- Long J., Danesh F. R. (2018). Values and Limitations of Targeting lncRNAs in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, 67(4): 552-553. <https://doi.org/10.2337/dbi17-0052>
- Long J., Galvan D. L., Mise K., Kanwar Y. S., Li L., Pougavrin N., Overbeek P. A., Chang B. H., Danesh F. R. (2020). Role for carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) in high glucose-mediated repression of long noncoding RNA Tug1. *J Biol Chem.*, 295(47): 15840-15852. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013228>
- Lopez-Noriega L., Callingham R., Martinez-Sánchez A., Pizza G., Haberman N., Cvetesic N., Nguyen-Tu M.-S., Lenhard B., Marchetti P., Piemonti L., de Koning E., Shapiro A. M. J., Johnson P. R., Leclerc I., Pullen T. J., Rutter G. A. (2021). The long non-coding RNA Pax6os1/PAX6-AS1 modulates pancreatic  $\beta$ -cell identity and function. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.209015>
- Lu J., Wu J., Zhao Z., Wang J., Chen Z. (2018). Circulating lncRNA Serve as Fingerprint for Gestational DM Associated with Risk of Macrosomia. *Cell Physiol Biochem.*, 48(3): 1012-1018. <https://doi.org/10.1159/000491969>
- Luo Y., Fang Z., Ling Y., Luo W. (2019). lncRNA-H19 acts as a ceRNA to regulate HE4 expression by sponging miR-140 in human umbilical vein endothelial cells under hyperglycemia with or without  $\alpha$ -Mangostin. *Biomed Pharmacother.*, 118: 109256. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109256>
- Luo R., Xiao F., Wang P., Hu Y.-X. (2020a). lncRNA H19 sponging miR-93 to regulate inflammation in retinal epithelial cells under hyperglycemia via XBP1s. *Inflamm Res.*, 69: 255–265. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01312-1>

- Luo R., Jin H., Li L., Hu Y.-X., Xiao F. (2020b). Long Noncoding RNA MEG3 Inhibits Apoptosis of Retinal Pigment Epithelium Cells Induced by High Glucose via the miR-93/Nrf2 Axis. *Am J Pathol.*, 190(9): 1813-1822. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.05.008>
- Luo R., Li L., Hu Y.-X., Xiao F. (2021). LncRNA H19 inhibits high glucose-induced inflammatory responses of human retinal epithelial cells by targeting miR-19b to increase SIRT1 expression. *Kaohsiung J Med Sci.*, 37(2): 101-110. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12302>
- Luo Y., Guo J., Xu P., Gui R. (2020). Long Non-coding RNA GAS5 Maintains Insulin Secretion by Regulating Multiple miRNAs in INS-1 832/13 Cells. *Front Mol Biosci.*, 2020: 559267. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.559267>
- Ma M., Hui J., Zhang Q.-Y., Zhu Y., He Y., Liu X.-J. (2018). Long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1 inhibition blunts myocardial ischemia reperfusion injury via autophagic flux arrest and apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Atherosclerosis*, 277: 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.031>
- Ma Q., Wang L., Yang Y., Su Y., Wang T., Hou Q., Cai R., Wang Z., Yao H. (2020). Association between lncRNA and GCKR gene in type 2 DM. *Clim Chim Acta.*, 501: 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.004>
- Meng Q., Zhang F., Chen H., Xu W., Chu C., Fu F., Xia F. (2020). lncRNA SNHG6 improves placental villous cell function in an in vitro model of gestational DM. *AMC*, <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.100643>
- Meng Q., Zhai X., Yuan Y., Ji Q., Zhang P. (2020). lncRNA ZEB1-AS1 inhibits high glucose-induced EMT and fibrogenesis by regulating the miR-216a-5p/BMP7 axis in diabetic nephropathy. *Braz J Med Biol Res.*, 53(4): e9288. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209288>
- Min X.-Q., Xie Y. (2020). LncRNA CASC2 Alleviates the Progression of Diabetic Nephropathy by Regulating the miR-144/SOCS2 Signalling Axis. *Kidney Blood Press Res.*, 45(6):837-849. <https://doi.org/10.1159/000508078>
- Motterle A., Gattesco S., Caille D., Meda P., Regazzi R. (2015). Involvement of long non-coding RNAs in beta cell failure at the onset of type 1 diabetes in NOD mice. *Diabetologia*, 58: 1827–1835. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3641-5>
- Niu T., An Y., Lv T., Liu D. (2020). Long non-coding RNA RPSAP52 upregulates Timp3 by serving as the endogenous sponge of microRNA-365 in diabetic retinopathy. *Exp Ther Med.*, 20(6): 246. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9376>
- Niu B., Yao L., Zhang Y., Xia X., Su H. (2021). LncRNA KCNQ1OT1 promoted hepatitis C virus-induced pyroptosis of  $\beta$ -cell through mediating the miR-223-3p/NLRP3 axis. *Ann Transl Med.*, 9(17): 1387. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3862>

- Peng W., Huang S., Shen L., Tang Y., Li H., Shi Y. (2019). Long noncoding RNA NONHSAG053901 promotes diabetic nephropathy via stimulating Egr-1/TGF- $\beta$ -mediated renal inflammation. *J Cell Physiol.*, 234(10): 18492-18503. <https://doi.org/10.1002/jcp.28485>
- Peng W.-X., He P.-X., Liu L.-J., Zhu T., Zhong Y.-Q., Xiang L., Peng K., Yang J.-J., Xiang G.-D. (2021). LncRNA GAS5 activates the HIF1A/VEGF pathway by binding to TAF15 to promote wound healing in diabetic foot ulcers. *Lab Invest.*, 101: 1071–1083. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00598-2>
- Qi H., Shen J., Zhou W. (2020). Up-regulation of long non-coding RNA THRIL in coronary heart disease: Prediction for disease risk, correlation with inflammation, coronary artery stenosis, and major adverse cardiovascular events. *J Clin Lab Anal.*, 34(5): e23196. <https://doi.org/10.1002/jcla.23196>
- Qi Y., Wu H., Mai C., Lin H., Shen J., Zhan X., Gao Y., Mao Y., Xie X. (2020). LncRNA-MIAT-Mediated miR-214-3p Silencing Is Responsible for IL-17 Production and Cardiac Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Cell Dev Biol.*, 8:243. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00243>
- Qiao Q., Wang F., Gu Y. (2018). LncRNA Gm4419 promotes the development of cardiac diseases in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Inter J Diabetes Develop Count.*, 39: 369–373. <https://doi.org/10.1007/s13410-018-0690-6>
- Qin X., Zhu S., Chen Y., Chen D., Tu W., Zou H. (2020). Long Non-Coding RNA (LncRNA) CASC15 Is Upregulated in Diabetes-Induced Chronic Renal Failure and Regulates Podocyte Apoptosis. *Med Sci Monit.*, 28: e938746. <https://doi.org/10.12659/MSM.919415>
- Qin W., Zhao X., Tai J., Qin G., Yu S. (2021). Combination of Dendrobium Mixture and Metformin Curbs the Development and Progression of Diabetic Cardiomyopathy by Targeting the lncRNA NEAT1. *Clinics*, 76: e2669. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2669>
- Qu X.-f., Zhai B.-z., Hu W.-l., Lou M.-h., Chen Y.-h., Liu Y.-f., Chen J.-g., Mei S., You Z.-q., Liu Z., Zhang L.-j., Zhang Y.-h., Wang Y. (2022). Pyrroloquinoline quinone ameliorates diabetic cardiomyopathy by inhibiting the pyroptosis signaling pathway in C57BL/6 mice and AC16 cells. *Eur J Nutr.*, 61: 1823–1836. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02768-w>
- Recino A., Barkan K., Schmit-Christensen A., Nilsson J., Holmes N., Howie D., Holmberg D., Larsson P., Flodström-Tullberg M., Laraia L., Spring D. R., Hecksher-Sørensen J., Cooke A., Ladds G., Wållberg M. (2019). GLP-1R is downregulated in beta cells of NOD mice and T1DM patients. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/845776>
- Reddy M. A., Amaram V., Das S., Tanwar V. S., Ganguly R., Wang M., Lanting L., Zhang L., Abdollahi M., Chen Z., Wu X., Devaraj S., Natarajan R. (2021). lncRNA DRAIR is downregulated in diabetic monocytes and modulates the inflammatory phenotype via epigenetic mechanisms. *JCI Insight*, 6(11): e143289. DOI: 10.1172/jci.insight.143289



- Regué L., Zhao L., Ji F., Wang H., Avruch J., Dai N. (2021). RNA m6A reader IMP2/IGF2BP2 promotes pancreatic  $\beta$ -cell proliferation and insulin secretion by enhancing PDX1 expression. *Mol Metab.*, 48: 101209. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101209>
- Ren Z., Wang X. (2022). Long non-coding ribonucleic acid ATP2B1-AS1 modulates endothelial permeability through regulating the miR-4729-IQGAP2 axis in diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig.*, 13(3): 443-452. <https://doi.org/10.1111/jdi.13740>
- Ren S., Zhang Y., Li B., Bu K., Wu L., Lu Y., Lu Y., Qiu Y. (2019). Downregulation of lncRNA-SRA participates in the development of cardiovascular disease in type II diabetic patients. *Exp Ther Med.*, 17(5): 3367-3372. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7362>
- Saeidi L., Ghaedi H., Sadatamini M., Vahabpour R., Rahimpour A., Shanaki M., Mansoori Z., Kazerouni F. (2018). Long non-coding RNA LY86-AS1 and HCG27\_201 expression in type 2 DM. *Mol Biol Rep.*, 45: 2601–2608. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4429-8>
- Sehgal P., Mathew S., Sivadas A., Ray A., Tanwar J., Vishwakarma S., Ranjan G., Shamsudheen K. V., Bhojar C., Pateria A., Leonard E., Lalwani M., Vats A., Pappuru R. R., Tyagi M., Jakati S., Segupta S., Binukumar B. K., Chakrabarti S., Kaur I., Motiani R. K., Scaria V., Sivasubbu S. (2021). LncRNA VEAL2 regulates PRKCB2 to modulate endothelial permeability in diabetic retinopathy. *EMBO J.*, 40(15): e107134. <https://doi.org/10.15252/embj.2020107134>
- Shan K., Li C.-P., Liu C., Liu X., Yan B. (2017). RNCR3: A regulator of DM-related retinal microvascular dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.*, 482(4): 777-783. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.110>
- Shao J., Zhang Y., Fan G., Xin Y., Yao Y. (2019). Transcriptome analysis identified a novel 3-LncRNA regulatory network of transthyretin attenuating glucose induced hRECs dysfunction in diabetic retinopathy. *BMC Med Genom.*, 14: 134. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0596-2>
- Shao J., Pan X., Yin X., Fan G., Tan C., Yao Y., Xin Y., Sun C. (2019). KCNQ1OT1 affects the progression of diabetic retinopathy by regulating miR-1470 and epidermal growth factor receptor. *J Cell Physiol.*, 234(10): 17269-17279. <https://doi.org/10.1002/jcp.28344>
- Shi C.-H., Huang Y., Li W.-Q., Shen R.-H. (2019). Influence of lncRNA UCA1 on glucose metabolism in rats with diabetic nephropathy through PI3K-Akt signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 23(22): 10058-10064. DOI: 10.26355/eurrev\_201911\_19573
- Shi Z., Zhao C., Long W., Ding H., Shen R. (2015). Microarray Expression Profile Analysis of Long Non-Coding RNAs in Umbilical Cord Plasma Reveals their Potential Role in Gestational Diabetes-Induced Macrosomia. *Cell Physiol Biochem.*, 36(2): 542-554. <https://doi.org/10.1159/000430119>

- Shi X. (2020). Effect of Circulating lncRNAs on Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy. *ClinicalTrials*, NCT04638556
- Shi Q., Tang J., Wang M., Xu L., Shi L. (2022). Knockdown of Long Non-coding RNA TUG1 Suppresses Migration and Tube Formation in High Glucose-Stimulated Human Retinal Microvascular Endothelial Cells by Sponging miRNA-145. *Mol Biotechnol.*, 64: 171-177. <https://doi.org/10.1007/s12033-021-00398-5>
- Shi Y., Parag S., Patel R., Lui A., Murr M., Cai J., Patel N. A. (2019). Stabilization of lncRNA GAS5 by a Small Molecule and Its Implications in Diabetic Adipocytes. *Cell Chem Biol.*, 26(3): 319-330. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.11.012>
- Shi Y., Chen C., Xu Y., Liu Y., Zhang H., Liu Y. (2019). lncRNA FENDRR promotes high-glucose-induced proliferation and angiogenesis of human retinal endothelial cells. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 83(5): 869–875. <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1569499>
- Shu L., Hou G., Zhao H., Huang W., Song G., Ma H. (2020). Long non-coding RNA expression profiling following treatment with resveratrol to improve insulin resistance. *Mol Med Rep.*, 22(2): 1303-1316. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11221>
- Singer R. A., RNAes L., Cui Y., Wang J., Gao Y., Gurney M. A., Burnum-Johnson K. E., Rabadan R., Ansong C., Orr G., Sussel L. (2019). The Long Noncoding RNA Paupar Modulates PAX6 Regulatory Activities to Promote Alpha Cell Development and Function. *Cell Metab.*, 30(6): 1091-1106. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.013>
- Sohrabifar N., Ghaderian S. M. H., Parsa S. A., 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 DM. *Arch Physiol Biochem.*, 128(5): 1308-1315. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1768410>
- Su R., Wang C., Feng H., Lin L., Liu X., Wei Y., Yang H. (2016). Alteration in Expression and Methylation of IGF2/H19 in Placenta and Umbilical Cord Blood Are Associated with Macrosomia Exposed to Intrauterine Hyperglycemia. *PLoS One*, 11(2): e0148399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148399>
- Sun S. F., Tang P. M. K., Feng M., Xiao J., Huang X. R., Li P., Ma R. C. W., Lan H. Y. (2018). Novel lncRNA Erbb4-IR Promotes Diabetic Kidney Injury in db/db Mice by Targeting miR-29b. *Diabetes*, 67(4): 731–744. <https://doi.org/10.2337/db17-0816>
- Sun L., Ding M., Chen F., Zhu D., Xie X. (2022). Long non-coding RNA L13Rik promotes high glucose-induced mesangial cell injury by regulating miR-2861/CDKN1B axis. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2022.06.02.494486>

- Tang L., Li P., Li L. (2020). Whole transcriptome expression profiles in placenta samples from women with gestational DM. *J Diabetes Investig.*, 11(5): 1307-1317. <https://doi.org/10.1111/jdi.13250>
- Tao S.-C., Rui B.-Y., Wang Q.-Y., Zhou D., Zhang Y., Guo S.-C. (2018). Extracellular vesicle-mimetic nanovesicles transport LncRNA-H19 as competing endogenous RNA for the treatment of diabetic wounds. *Drug Deliv.*, 25(1): 241-255. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1425774>
- Thomas A., Puthenveetil P., Chen S., Feng B., Chakrabarti S. (2014). H19 Regulates Glucose-Induced Extracellular Matrix Protein Production in Diabetes. *CJD*, 38(5): S61. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.07.170>
- Thomas A. A., Feng B., Chakrabarti S. (2017). ANRIL: A Regulator of VEGF in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 58(1): 470-480. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20569>
- Thomas A. A., Biswas S., Feng B., Chen S., Gonder J., Chakrabarti S. (2019). lncRNA H19 prevents endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 65: 517–530. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4797-6>
- Tong P., Peng Q.-H., Gu L.-M., Xie W.-W., Li X.-J. (2019). LncRNA-MEG3 alleviates high glucose induced inflammation and apoptosis of retina epithelial cells via regulating miR-34a/SIRT1 axis. *Exp Mol Pathol.*, 107: 102-109. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.12.003>
- Toraih E. A., Abdelghany A. A., El Fadeal N. M. A., Ageeli E. A. (2019). Deciphering the role of circulating lncRNAs: RNCR2, NEAT2, CDKN2B-AS1, and PVT1 and the possible prediction of anti-VEGF treatment outcomes in diabetic retinopathy patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 257: 1897–1913. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04409-9>
- Wang C., Zhao R., Zhang S. (2022). lncRNA XIST knockdown suppresses cell proliferation and promotes apoptosis in diabetic cataracts through the miR-34a/SMAD2 axis. *Mol Med Rep.*, 25(1): 7. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12523>
- Wang X., Chang X., Zhang P., Fan L., Zhou T., Sun K. (2017). Aberrant Expression of Long Non-Coding RNAs in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Indicates Potential Roles in Chronic Inflammation and Insulin Resistance. *Cell Physiol Biochem.*, 43(6): 2367–2378. <https://doi.org/10.1159/000484388>
- Wang J., Lin Z., Yang Z., Liu X. (2020). lncRNA Eif4g2 improves palmitate-induced dysfunction of mouse  $\beta$ -cells via modulation of Nrf2 activation. *Exp Cell Res.*, 396(2): 112291. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112291>
- Wang H., Xia Y., Zhang Y. (2021). Diagnostic significance of serum lncRNA HOTAIR and its predictive value for the development of chronic complications in patients with type 2 DM. *Diabetol Metabol Syndr.*, 13: 97. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00719-3>

- Wang L.-Y., Shen H., Yang Q., Min J., Wang Q., Xi W., Yin L., Le S.-G., Zhang Y.-F., Xiao J., Wang Z.-N., Ji G.-Y. (2019). LncRNA-LINC00472 contributes to the pathogenesis of atrial fibrillation (Af) by reducing expression of JP2 and RyR2 via miR-24. *Biomed Pharmacother*, 120: 109364. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109364>
- Wang M., Yao D., Wang S., Yan Q., Lu W. (2016a). Long non-coding RNA ENSMUST00000147869 protects mesangial cells from proliferation and fibrosis induced by diabetic nephropathy. *Endocrine*, 54: 81-92. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0950-5>
- Wang M., Wang S., Yao D., Yan Q., Lu W. (2016b). A novel long non-coding RNA CYP4B1-PS1-001 regulates proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy. *Mol Cell Endo.*, 425: 136-145. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.02.020>
- Wang Q., Lu X., Li C., Zhang W., Lv Y., Wang L., Wu L., Meng L., Fan Y., Ding H., Long W., Lv M. (2019). Down-regulated long non-coding RNA PVT1 contributes to gestational DM and preeclampsia via regulation of human trophoblast cells. *Biomed Pharmacother.*, 120: 109501. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109501>
- Wang S., Yi P., Wang N., Song M., Li W., Zheng Y. (2021). LncRNA TUG1/miR-29c-3p/SIRT1 axis regulates endoplasmic reticulum stress-mediated renal epithelial cells injury in diabetic nephropathy model in vitro. *PLoS One*. 16(6): e0252761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252761>
- Wang X., Zhao H., Yang S., Shao X., Nie S., Pan X. (2019). LncRNA MALAT1 protects human umbilical vein endothelial cells against ox-LDL triggered cell death through regulation of MGP. *Mol Cell Ther.*, 15: 287–296. <https://doi.org/10.1007/s13273-019-0032-x>
- Wang X., Wang W., Huang-Fu W., Liu Z., Zhao F. (2022). LncRNA HOTAIR facilitates high glucose-induced mesangial cell proliferation, fibrosis and oxidative stress in diabetic nephropathy via regulating miR-147a/WNT2B axis. *Diabetol Metab Syndr.*, 14: 33. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00802-3>
- Wang Y.-Z., Zhu D.-Y., Xie X.-M., Ding M., Wang Y.-L., Sun L.-L., Zhang N., Shen E., Wang X.-X. (2019). EA15, MIR22, LINC00472 as diagnostic markers for diabetic kidney disease. *J Cell Physiol.*, 234(6): 8797-8803. <https://doi.org/10.1002/jcp.27539>
- Wang Z., Liao W., Liu F., Yang T., Xie W., Liao M., Gu D., Zhang Y. (2021). Downregulation of lncRNA EPB41L4A-AS1 mediates activation of MYD88-Dependent NF- $\kappa$ B Pathway in Diabetes-Related Inflammation. *Diabetes Metab Syndr Obes.*, 14: 265–277. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S280765>
- Wei H., Zhang Q., Li J., Yang J., Huang B., Huang C.-C., Wang Y.-C., Hu J.-Q. (2020). Vitamin D ameliorated endothelial cell damage induced by diabetes via regulation of lncRNA MEG3 in human umbilical vein endothelial cells. *AMS*, <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.101248>

- Wei W., Tian H., Fu X., Yao R., Su D. (2020). Long Non-Coding RNA (lncRNA) SNHG5 Participates in Vertical Sleeve Gastrectomy for Type II DM by Regulating TGR5. *Med Sci Monit.*, 26:e920628. DOI: 10.12659/MSM.920628
- Wen Y., Fan X., Bu H., Ma L., Kong C., Huang C., Xu Y. (2021). Downregulation of lncRNA FIRRE relieved the neuropathic pain of female mice by suppressing HMGB1 expression. *Mol Cell Biochem.*, 476: 841–852. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03949-7>
- Wu H., Wen F., Jiang M., Liu Q., Nie Y. (2018). LncRNA uc.48+ is involved in the diabetic immune and inflammatory responses mediated by P2X7 receptor in RAW264.7 macrophages. *Int J Mol Med.*, 42(2): 1152-1160. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3661>
- Wu X., Fan D., Chen B. (2022). LncRNA NEAT1 Accelerates the Proliferation, Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis and Suppresses the Apoptosis Through the miR-423-5p/GLIPR2 Axis in Diabetic Nephropathy. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 79(3): 342-354. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001177
- Xia C., Zhang X., Cao T., Wang J., Li C., Yue L., Niu K., Shen Y., Ma G., Chen F. (2020). Hepatic Transcriptome Analysis Revealing the Molecular Pathogenesis of Type 2 DM in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Front Endocrinol.*, 11:565858. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.565858>
- Xia Z., Yang C., Yang X., Wu S., Feng Z., Qu L., Chen X., Liu L., Ma Y. (2022). LncRNA MCM3AP-AS1 is downregulated in diabetic retinopathy and promotes cell apoptosis by regulating miR-211/SIRT1. *Diabetol Metabol Syndr.*, 14: 73. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00836-7>
- Xin M., Guo Q., Lu Q., Lu J., Wang P.-S., Dong Y., Li T., Chen Y., Gerhard G. S., Yang X.-F., Autieri M., Yang L. (2021). Identification of Gm15441, a Txnip antisense lncRNA, as a critical regulator in liver metabolic homeostasis. *Cell Biosci.*, 11: 208. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00722-1>
- Xu E., Hu X., Li X., Jin G., Zhuang L., Wang Q., Pei X. (2020). Analysis of long non-coding RNA expression profiles in high-glucose treated vascular endothelial cells. *BMC Endo Disor.*, 20: 107. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00593-6>
- Xu S., Weng X., Wang Y., Lv D., Zeng M., Zhao F., Sun Y. (2019). Screening and preliminary validation of T lymphocyte immunoregulation-associated long non-coding RNAs in diabetic foot ulcers. *Mol Med Rep.*, 19(3): 2368-2376. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9877>
- Xu H., He L., Liu C., Tang L., Xu Y., Xiong M., Yang M., Fan Y., Hu F., Liu X., Ding L., Gao Y., Xu C., Li G., Liu S., Wu B., Zou L., Liang S. (2016a). LncRNA NONRATT021972 siRNA attenuates P2X7 receptor expression and inflammatory cytokine production induced by combined high glucose and free fatty acids in PC12 cells. *Purinergic Signal*, 12: 259–268. <https://doi.org/10.1007/s11302-016-9500-0>

- Xu H., Liu C., Rao S., He L., Zhang T., Sun S., Wu B., Zou L., Wang S., Xue Y., Jia T., Zhao S., Li G., Liu S., Li G., Liang S. (2016b). LncRNA NONRATT021972 siRNA rescued decreased heart rate variability in diabetic rats in superior cervical ganglia. *Auton Neurosci.*, 201: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.07.012>
- Xu M., Yan Y., Zhu M., Wang Z., Zhang X., Zhang D. (2020). Effects of long non-coding RNA Gm14461 on pain transmission in trigeminal neuralgia. *J Inflamm.*, 17:1. <https://doi.org/10.1186/s12950-019-0231-1>
- Yan B., Tao Z.-F., Li X.-M., Zhang H., Yao J., Jiang Q. (2014). Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 55(2): 941-951. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13221>
- Yan B., Yao J., Liu J.-Y., Li X.-M., Wang X.-Q., Li Y.-J., Tao Z.-F., Song Y.-C., Chen Q., Jian Q. (2015). lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA. *Circ Res.*, 116(7): 1143–1156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305510>
- Yan H.-Y., Bu S.-Z., Zhou W.-B., Mai Y.-F. (2018). TUG1 promotes diabetic atherosclerosis by regulating proliferation of endothelial cells via Wnt pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 22 (20): 6922-6929. DOI: 10.26355/eurrev\_201810\_16162
- Yan W., Wang L., Chen Z., Gu C., Chen C., Liu X., Yu Q. (2022). Knockdown of lncRNA HAGLR promotes Treg cell differentiation through increasing the RUNX3 level in dermatomyositis. *J Mol Histol.*, 53: 413–421. <https://doi.org/10.1007/s10735-021-10051-9>
- Yang C., Xie Z., Yang Q., Su M., Yan R., Cai X., Fu X., Gao H., Du L., Zhong W., Xie C. (2020). Characterization of lncRNA and mRNA profiles in rats with diabetic macroangiopathy. *PLoS One*, 15(12): e0243987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243987>
- Yang D.-W., Zhou L., Huang Q., Ou L., Wu B.-L. (2021). High expression of lncRNA MALAT1 is associated with decreased insulin secretion under hyperglycemic stress in patients with type 2 DM. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries*, 42: 70–76. <https://doi.org/10.1007/s13410-021-00945-5>
- Yang F., Qin Y., Wang Y., Li A., Lv J., Sun X., Che H., Han T., Meng S., Bai Y., Wang L. (2018). LncRNA KCNQ1OT1 Mediates Pyroptosis in Diabetic Cardiomyopathy. *Cell Physiol Biochem.*, 50(4): 1230–1244. <https://doi.org/10.1159/000494576>
- Yang H., Wang J., Zhang Z., Peng R., Lv D., Liu H., Sun Y. (2021). Sp1-Induced lncRNA Rmrp Promotes Mesangial Cell Proliferation and Fibrosis in Diabetic Nephropathy by Modulating the miR-1a-3p/JunD Pathway. *Front Endocrinol.*, 12: 690784. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.690784>

- Yang J., Zhao S., Tiang F. (2020). SP1-mediated lncRNA PVT1 modulates the proliferation and apoptosis of lens epithelial cells in diabetic cataract via miR-214-3p/MMP2 axis. *J Cell Mol Med.*, 24(1): 554-561. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14762>
- Yang J.-L., Han N.-H. (2020). LncRNA UCA1 stimulates the repair of hyperglycemic vascular smooth muscle cells through targeting miR-582-5p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 24(24): 12859-12866. DOI: 10.26355/eurrev\_202012\_24188
- Yao J., Wang X.-Q., Li Y.-J., Shan K., Yang H., Wang Y.-N.-Z., Yao M.-D., Liu C., Li X.-M., Shen Y., Liu J.-Y., Cheng H., Yuan J., Zhang Y.-Y., Jiang Q., Yan B. (2016). Long non-coding RNA MALAT1 regulates retinal neurodegeneration through CREB signaling. *EMBO Mol Med.*, 8(4): 346-362. <https://doi.org/10.15252/emmm.201505725>
- Ye W., Ma J., Wang F., Wu T., He M., Li J., Pei R., Zhang L., Wang Y., Zhou J. (2020). LncRNA MALAT1 Regulates miR-144-3p to Facilitate Epithelial-Mesenchymal Transition of Lens Epithelial Cells via the ROS/NRF2/Notch1/Snail Pathway. *Oxid Med Cell Longev.*, 2020: 8184314. <https://doi.org/10.1155/2020/8184314>
- Yi H., Peng R., Zhang L.-Y., Sun Y., Peng H.-M., Liu H.-D., Yu L.-J., Li A.-L., Zhang Y.-J., Jiang W.-H., Zhang Z. (2017). LincRNA-Gm4419 knockdown ameliorates NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy. *Cell Death Dis.*, 8: e2583. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.451>
- Yin L., Sun Z., Ren Q., Su X., Zhang D. (2019). Long Non-Coding RNA BANCR Is Overexpressed in Patients with Diabetic Retinopathy and Promotes Apoptosis of Retinal Pigment Epithelial Cells. *Med Sci Monit.*, 25: 2845–2851. <https://doi.org/10.12659/MSM.913359>
- Yin Y., Yang Z.-F., Li X.-H., Zhou L.-Q., Zhang Y.-J., Yang B. (2019). Knockdown of long non-coding RNA LUCAT1 reverses high glucose-induced cardiomyocyte injury via targeting CYP11B2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 23(19): 8560-8565. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201910\\_19171](https://doi.org/10.26355/eurrev_201910_19171)
- You L., Zeng Y., Gu N., Ji C. (2020). 1878-P: The Role and Potential Mechanism of LncRNA Gm15441 in Skeletal Muscle Glucose and Lipid Metabolism. *Diabetes*, 69(S1): 1878-P. <https://doi.org/10.2337/db20-1878-P>
- Yu L., Fu J., Yu N., Wu Y., Han N. (2020). Long noncoding RNA MALAT1 participates in the pathological angiogenesis of diabetic retinopathy in an oxygen-induced retinopathy mouse model by sponging miR-203a-3p. *Can J Physiol Pharmacol.*, 98(4): 219-227. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-048>
- Yu C., Yang K., Meng X., Cao B., Wang F. (2020). Downregulation of Long Noncoding RNA MIAT in the Retina of Diabetic Rats with Tail-vein Injection of Human Umbilical-cord Mesenchymal Stem Cells. *Int J Med Sci.*, 17(5):591-598. <https://doi.org/10.7150/ijms.38078>

- Yu Y., Jia Y.-Y., Wang M., Mu L., Li H.-J., (2021). PTGER3 and MMP-2 play potential roles in diabetic nephropathy via competing endogenous RNA mechanisms. *BMC Nephrology*, 22: 27. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02194-w>
- Yuan Y., Li Y., Hu L., Wen J. (2022). Exosomal RNA Expression Profiles and Their Prediction Performance in Patients With Gestational DM and Macrosomia. *Front Endocrinol.*, 13: 864971. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.864971>
- Zeng F., Luo G., Lu Y., Zhang Z., Zhou Y., Chen Y., Zhou Z. (2020). Long non-coding RNA VIM Antisense RNA 1 (VIM-AS1) sponges microRNA-29 to participate in diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.*, 57(9): 1111-1116. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01536-2>
- Zha T., Su F., Liu X., Yang C., Liu L. (2019). Role of Long Non-Coding RNA (LncRNA) LINC-PINT Downregulation in Cardiomyopathy and Retinopathy Progression Among Patients with Type 2 Diabetes. *Med Sci Monit.*, 25: 8509-8514. <https://doi.org/10.12659/MSM.918358>
- Zhang B.-F., Jiang H., Chen J., Hu Q., Yang S., Liu X.-P., Liu G. (2020). LncRNA H19 ameliorates myocardial infarction-induced myocardial injury and maladaptive cardiac remodelling by regulating KDM3A. *J Cell Mol Med.*, 24(1): 1099-1115. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14846>
- Zhang J., Chen C., Zhang S., Chen J., Wu L., Chen Z. (2021). LncRNA XIST restrains the activation of Müller cells and inflammation in diabetic retinopathy via stabilizing SIRT1. *Autoimmunity*, 54(8): 504-513. <https://doi.org/10.1080/08916934.2021.1969551>
- Zhang L., Zeng M., Tang F., Chen J., Cao D., Tang Z.-n. (2021). Circ-PNPT1 contributes to gestational DM (GDM) by regulating the function of trophoblast cells through miR-889-3p/PAK1 axis. *Diabetol Metabol Syndr.*, 13: 58. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00678-9>
- Zhang L., Hu J., Meshkat B. I., Liechty K. W., Xu J. (2021). LncRNA MALAT1 Modulates TGF- $\beta$ 1-Induced EMT in Keratinocyte. *Int J Mol Sci.*, 22(21): 11816. <https://doi.org/10.3390/ijms222111816>
- Zhang N., Geng T., Wang Z., Zhang R., Cao T., Camporez J. P., Cai S.-Y., Liu Y., Dandolo L., Shulman G. I., Carmichael G. G., Taylor H. S., Huang Y. (2018). Elevated hepatic expression of H19 long noncoding RNA contributes to diabetic hyperglycemia. *JCI Insight*, 3(10): e120304. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120304>
- Zhang P., Li Y.-N., Tu S., Cheng B.-B. (2021). SP1-induced lncRNA TUG1 regulates proliferation and apoptosis in islet cells of type 2 DM via the miR-188-3p/FGF5 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 25(4): 1959-1966. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202102\\_25096](https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_25096)
- Zhang W., Cao D., Wang Y., Ren W. (2021). LncRNA MEG8 is upregulated in gestational DM (GDM) and predicted kidney injury. *J Diabetes Complications*, 35(1): 107749. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107749>



- Zhang X., Shi E., Yang L., Fu W., Hu F., Zhou X. (2019). LncRNA AK077216 is downregulated in diabetic retinopathy and inhibited the apoptosis of retinal pigment epithelial cells by downregulating miR-383. *Endocr J.*, 66(11): 1011-1016. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0080>
- Zhang X.-J., Li L., Du X., Yang B., Mei C.-L. (2019). LncRNA TUG1 inhibits the proliferation and fibrosis of mesangial cells in diabetic nephropathy via inhibiting the PI3K/AKT pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 23(17): 7519-7525. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201909\\_18867](https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_18867)
- Zhang Y., Wu H., Wang F., Ye M., Zhu H., Bu S. (2018). Long non-coding RNA MALAT1 expression in patients with gestational DM. *Int J Gynecol Obstet.*, 140(2): 164-169. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12384>
- Zhao C., Fei X., Xu B., Lu Y., Zhang Q. (2019). Long non-coding RNA HEIH contributes to diabetic retinopathy by regulating miR-939/VEGF axis. *Int J Clin Exp Pathol.*, 12(6): 2022–2033. <https://bit.ly/3EMch4u>
- Zhao J., Liu B., Li C. (2020). Knockdown of long noncoding RNA GAS5 protects human cardiomyocyte-like AC16 cells against high glucose-induced inflammation by inhibiting miR-21-5p-mediated TLR4/NF- $\kappa$ B signaling. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 393: 1541–1547. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01795-z>
- Zhao H., Li Y., Dong N., Zhang L., Chen X., Mao H., Al-Ameri S. A. A.-E., Wang X., Wang Q., Du L., Wang C., Mao H. (2021). LncRNA LINC01088 inhibits the function of trophoblast cells, activates the MAPK-signaling pathway and associates with recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.*, 27(8): gaab047. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaab047>
- Zhao L., Chen H., Wu L., Li Z., Zhang R., Zeng Y., Yang T., Ruan H. (2021). LncRNA KCNQ1OT1 promotes the development of diabetic nephropathy by regulating miR-93-5p/ROCK2 axis. *Diabetol Metabol Syndr.*, 13: 108. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00726-4>
- Zhao S.-F., Ye Y.-X., Xu J.-D., He Y., Zhang D.-W., Xia Z.-Y., Wang S. (2021). Long non-coding RNA KCNQ1OT1 increases the expression of PDCD4 by targeting miR-181a-5p, contributing to cardiomyocyte apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Acta Diabetol.*, 58: 1251–1267. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01713-x>
- Zheng D., Zhang Y., Hu Y., Guan J., Xu L., Xiao W., Zhong Q., Ren C., Lu J., Lian J., Hou J. (2019). Long noncoding RNA Crnde attenuates cardiac fibrosis via Smad3-Crnde negative feedback in diabetic cardiomyopathy. *FEBS J.*, 286(9): 1645-1655. <https://doi.org/10.1111/febs.14780>
- Zhong W., Zeng J., Xue J., Du A., Xu Y. (2020). Knockdown of lncRNA PVT1 alleviates high glucose-induced proliferation and fibrosis in human mesangial cells by miR-23b-3p/WT1 axis. *Diabetol Metabol Syndr.*, 12: 33. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00539-x>

- Zhou L., Xu D.-y., Sha W.-g., Shen L., Lu G.-y., Yin X. (2015). Long non-coding MIAT mediates high glucose-induced renal tubular epithelial injury. *Biochem Biophys Res Commun.*, 468(4):726-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.11.023>
- Zhou M., Gao M., Luo Y., Gui R., Ji H. (2019). Long non-coding RNA metallothionein 1 pseudogene 3 promotes p2y12 expression by sponging miR-126 to activate platelet in diabetic animal model. *Platelets.*, 30(4): 452-459. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1457781>
- Zhou Z., Zhao X., Chen L., Li Y., Chen Z., Wang Y., Zhou Z., Chu X. (2020). Integrated analysis of differentially expressed long noncoding RNAs and mRNAs associated with high-fat diet-induced hepatic insulin resistance in mice. *Nutr Metab.*, 17: 45. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00467-7>
- Zhou A.-X., Mondal T., Tabish A. M., Abadpour S., Ericson E., Smith D. M., Knöll R., Scholz H., Kanduri C., Tyberg B., Althage M. (2021). The long noncoding RNA TUNAR modulates Wnt signaling and regulates human  $\beta$ -cell proliferation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 320(4): E846-E857. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00335.2020>
- Zhou J., Ji X., Zhang F., Yan K., Huang P., Huang C. (2022). Bioinformatics analysis for identifying micro-RNAs, long noncoding RNAs, transcription factors, and immune genes regulatory networks in diabetic cardiomyopathy using an integrated bioinformatics analysis. *Inflamm Res.*, 71(7-8):847-858. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01571-5>
- Zhu X., Li H., Wu Y., Zhou J., Yang G., Wang W., Kang D., Ye S. (2019). CREB-upregulated lncRNA MEG3 promotes hepatic gluconeogenesis by regulating miR-302a-3p-CRTC2 axis. *J Cell Biochem.*, 120(3): 4192-4202. <https://doi.org/10.1002/jcb.27706>
- Zhu Q., Li J., Wu Q., Cheng Y., Zheng H., Zhan T., Wang H., Yang Y., Wang H., Liu Y., Guo S. (2020). Linc-OIP5 in the breast cancer cells regulates angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells through YAP1/Notch/NRP1 signaling circuit at a tumor microenvironment. *Biol Res.*, 53: 5. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-0273-0>
- Zhu D., Wu X., Xue Q. (2021). Long non-coding RNA CASC2 restrains high glucose-induced proliferation, inflammation and fibrosis in human glomerular mesangial cells through mediating miR-135a-5p/TIMP3 axis and JNK signaling. *Diabetol Metab Syndr.*, 13: 89. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00709-5>
- Zhu X., Liu Y., Cui J., Lv J., Li C., Lu J., Huo X., Dou J., Bai Z., Chen Z., Du X. (2022). LncRNA LYPLAL1-DT screening from type 2 diabetes with macrovascular complication contributes protective effects on human umbilical vein endothelial cells via regulating the miR-204-5p/SIRT1 axis. *Cell Death Dis.*, 8: 245. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01019-z>