



Визначення й аналіз експресії генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, за умов розвитку експериментального діабету дексаметазонового типу (цукрового діабету 2 типу)

Т. В. Іваненко¹, А. В. Винокурова²

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих на цукровий діабет невідносно зростає, що робить цю проблему актуальною не лише для медичної науки, але й для системи охорони здоров'я загалом. Особливу увагу науковців привертають механізми функціонування та диференціювання бета-клітин підшлункової залози. Лабораторне виявлення генетичних механізмів, які регулюють ці процеси, є важливим для розуміння молекулярних основ розвитку цукрового діабету 2 типу та пошуку нових підходів до його профілактики та лікування.

Мета роботи – визначення й аналіз панелі генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, за умов розвитку експериментального цукрового діабету 2 типу.

Матеріали і методи. Аналіз експресії генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, здійснили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) за допомогою набору RT²Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина).

Результати. За результатами ПЛР-дослідження розрізняли активність досліджених генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин: *Vara* – ген із високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1*, *Ins*, *Mark*, *Neurod*, *Stxbp*, *Vamp* – гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Nfkb*, *Nsf*, *Rab4a*, *Stx*, *Stxbp* – гени, у яких не виявлено зміни в зразках щодо контрольної групи тварин; *Pdx*, *Pparg*, *Ptpn*, *Sod* – гени, експресію яких не виявили.

Висновки. Розвиток дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (де $\Delta\Delta Ct < 30$) підвищує експресію гена *Vara* в 2,81 раза порівняно з контрольною групою тварин. При розвитку дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (де $\Delta\Delta Ct < 30$) низьку експресію мали гени *Glp1r* – в 5,71 раза, *Hnf1b* – в 7,45 раза, *Hnf4a* – в 16,06 раза, *Inpp1* – в 22,81 раза, *Ins* – в 9,53 раза, *Mark* – в 2,07 раза, *Neurod* та *Stxbp* – у 3 рази, *Stxbp* – в 28,46 раза, *Vamp* – у 12 разів щодо контрольної групи тварин. Експресія генів *Pdx*, *Pparg*, *Ptpn*, *Sod* при розвитку дексаметазонового діабету 2 типу не виявлена.

Ключові слова: підшлункова залоза, цукровий діабет, гени, інсулін, інсулінорезистентність, диференціювання, бета-клітини, лабораторна діагностика.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 27-31

Determination and analysis of the gene expression, involved in the differentiation and functioning of beta cells under the conditions of the development of experimental diabetes of the dexamethasone type (type 2 diabetes)

T. V. Ivanenko, A. V. Vynokurova

According to the World Health Organization, the number of patients with diabetes is constantly increasing, making this issue relevant not only for medical science, but also for the healthcare system as a whole. The mechanisms of functioning and differentiation of beta cells of the pancreas have attracted significant scientific attention. Laboratory identification of the genetic mechanisms regulating these processes is crucial for understanding the molecular basis of the development of type 2 diabetes and for finding new approaches to its prevention and treatment.

The aim of the work is to identify and analyze a panel of genes, involved in the differentiation and functioning of beta cells under the conditions of the development of experimental type 2 diabetes.

ARTICLE INFO



UDC 616.379-008.64-018.1:577.218]-074-092.9
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.322232](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.322232)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):27-31

Keywords: pancreas, diabetes, genes, insulin, insulin resistance, differentiation, beta cells, laboratory diagnostics.

*E-mail: ivanenkotv@zsmu.edu.ua

Received: 09.01.2025 // Revised: 27.01.2025 // Accepted: 04.02.2025

Materials and methods. Analysis of the gene expression, involved in the differentiation and functioning of beta cells was performed using the real-time reverse transcription polymerase chain reaction method CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, USA) using the RT2Profiler™ PCR Array Rat Diabetes kit (QIAGEN, Germany).

Results. According to the results of the PCR study, the activity of the studied genes, involved in the differentiation and functioning of beta cells can be divided as follows: *Vapa* – a gene with high expression, compared to the control group of animals, *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1*, *Ins*, *Mapk*, *Neurod*, *Stxbp*, *Vamp* – genes with low expression, compared to the control group of animals, *Nfkb*, *Nsf*, *Rab4a*, *Stx*, *Stxbp* – genes, in which no changes were detected in the samples in relation to the control group of animals, *Pdx*, *Pparg*, *Ptfn*, *Sod* – genes, whose expression was not detected.

Conclusions. The development of type 2 dexamethasone diabetes significantly (where $\Delta\Delta Ct < 30$) increases the expression of the *Vapa* gene by 2.81 times, compared to the control group of animals. During the development of type 2 dexamethasone diabetes, significantly (where $\Delta\Delta Ct < 30$) genes *Glp1r* showed a low expression by 5.71 times, *Hnf1b* by 7.45 times, *Hnf4a* by 16.06 times, *Inpp1* by 22.81 times, *Ins* by 9.53 times, *Mapk* by 2.07 times, *Neurod* and *Stxbp* by 3 times, *Stxbp* by 28.46 times, *Vamp* 2 and *Vamp* 3 by 12 times in relation to the control group of animals. The expression of *Pdx*, *Pparg*, *Ptfn*, *Sod* genes during the development of type 2 dexamethasone diabetes was not detected.

Keywords: pancreas, diabetes, genes, insulin, insulin resistance, differentiation, beta cells, laboratory diagnostics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):27-31

Цукровий діабет – одна з найпоширеніших ендокринних патологій, характеризується порушенням обміну глюкози внаслідок абсолютного або відносного дефіциту інсуліну. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих на цукровий діабет невпинно зростає, що робить цю проблему актуальною не лише для медичної науки, але й для системи охорони здоров'я загалом [1].

Особливу увагу науковців привертають механізми функціонування та диференціювання бета-клітин підшлункової залози, оскільки саме вони є головними продуцентами інсуліну в організмі.

В найновіших дослідженнях показано, що дисфункція бета-клітин є ключовим фактором у патогенезі цукрового діабету 1 і 2 типу [2]. Лабораторне виявлення генетичних механізмів, які регулюють ці процеси, є важливим для розуміння молекулярних основ розвитку цукрового діабету та пошуку нових підходів до його профілактики й лікування.

Експресія генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, може змінюватися під впливом різних чинників, включаючи метаболічні порушення, запальні процеси та дію лікарських засобів. Дослідження цих змін в умовах експериментального моделювання цукрового діабету 2 типу (дексаметазонова модель) дає змогу краще зрозуміти механізми розвитку захворювання та потенційні мішені для терапевтичного втручання.

Мета роботи

Визначення й аналіз панелі генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, за умов розвитку експериментального цукрового діабету 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 10 білих щурах лінії Вістар, яких поділили на 2 групи (по 5 тварин у кожній). Тварини 1 групи – контрольні (інтактні). Щурам 2 групи експериментальний цукровий діабет 2 типу моделювали так: 18-місячним щурам-самцям лінії Вістар протягом 30 днів

до загального раціону додавали 5 % від харчової маси гідрогенізовані рослинні жири, через день замінювали питну воду на 20 % водний розчин фруктози; паралельно зі зміною харчового раціону з 1 до 7 та з 24 до 30 дня цим тваринам підшкірно вводили дексаметазон у дозі 0,125 мг/кг.

Для чистоти досліду та лабораторного підтвердження розвитку експериментального цукрового діабету у щурів другої групи через 2 тижні після введення на 30 день дексаметазону в усіх експериментальних тварин визначали концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра Gluco Card-II (Японія).

Після декапітації експериментальних щурів під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) брали кров (для біохімічного визначення рівня інсуліну) й вилучали підшлункову залозу, яку фіксували в розчині Буена (20 годин), після стандартної гістологічної обробки заливали в парапласт (Mk Cormick, США).

Для аналізу експресії генів використали метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) за допомогою набору RT² Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина), де об'єктом дослідження в експериментальних тварин була підшлункова залоза та гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою; гени, у яких не виявлено достовірні зміни в зразках щодо контрольної групи, а також гени, експресію яких не виявили.

Статистичний аналіз даних полімеразної ланцюгової реакції виконали за допомогою програмного забезпечення PCR GeneGlobe (QIAGEN, Німеччина) з використанням $\Delta\Delta Ct$ методу [3].

Результати

За результатами ПЛР-дослідження розрізняли активність генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин: гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta Ct < 30$; гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин,

Таблиця 1. Активність експресії генів, що беруть участь у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин, щодо показників інтактних щурів

Гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$	Гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$	Гени, у яких не виявлено зміни в зразках щодо контрольної групи тварин	Гени, експресію яких не виявили
<i>Vara</i> – в 2,81 рази	<i>Glp1r</i> – в 5,71 рази; <i>Hnf1b</i> – в 7,45 рази; <i>Hnf4a</i> – в 16,06 рази; <i>Inpp1</i> – в 22,81 рази; <i>Ins 1</i> – в 9,53 рази; <i>Mapk 8</i> – в 2,07 рази; <i>Neurod 1</i> – в 3,5 рази; <i>Stxbp 1</i> – в 28,46 рази; <i>Stxbp 4</i> – в 3,35 рази; <i>Vamp 2</i> – в 12,26 рази; <i>Vamp 3</i> – в 12,66 рази.	<i>Nfkb 1</i> , <i>Nsf</i> , <i>Rab4a</i> , <i>Stx 4</i> , <i>Stxbp 2</i>	<i>Pdx 1</i> , <i>Pparg</i> , <i>Ptpn 1</i> , <i>Sod 2</i>

де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$; гени, у яких не виявлено достовірні зміни в зразках щодо контрольної групи; та гени, експресію яких не виявили (табл. 1).

Обговорення

Бета-клітини підшлункової залози відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу глюкози шляхом синтезу та секреції інсуліну у відповідь на зміни рівня глюкози в крові. Їхнє формування та функціонування регулюється складною мережею генів і сигнальних шляхів, що контролюють диференціювання, проліферацію, виживання та секреторну активність цих клітин.

Наводимо кілька ключових генів, що мають значення у диференціюванні та функціонуванні бета-клітин та досліджені у межах цього дослідження: *Vara* – ген із високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1*, *Ins 1*, *Mapk 8*, *Neurod 1*, *Stxbp 1*, *Stxbp 4*, *Vamp 2*, *Vamp 3* – гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Nfkb 1*, *Nsf*, *Rab4a*, *Stx 4*, *Stxbp 2* – гени, у яких не виявлено зміни в зразках щодо контрольної групи тварин; *Pdx 1*, *Pparg*, *Ptpn 1*, *Sod 2* – гени, експресію яких не виявили.

Ген *Vara* характеризувався високою експресією. Він кодує білок, що бере участь у регуляції мембранного транспорту, взаємодії везикул і динаміці ендоплазматичного ретикулу. Він відіграє важливу роль у процесах міжклітинного обміну ліпідів, ендоцитозу та секреції білків. У бета-клітинах підшлункової залози *Vara* залучений до процесів секреції інсуліну, оскільки взаємодіє з мембранними білками та бере участь у формуванні й транспортуванні секреторних гранул. Дисфункція цього гена впливає на клітинний транспорт і зумовлює метаболічні порушення, пов'язані з розвитком цукрового діабету. Опубліковано результати досліджень, що показали зв'язок між порушенням мембранного транспорту, ендоплазматичним стресом і розвитком дисфункції бета-клітин при цукровому діабеті 2 типу [4].

Дослідження генів *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1*, *Ins 1*, *Mapk 8*, *Neurod 1*, *Stxbp 1*, *Stxbp 4*, *Vamp 2*, *Vamp 3* показало зниження їх експресії при цукровому діабеті 2 типу. Названі гени відіграють важливу роль у функціонуванні та виживанні бета-клітин підшлункової залози. Їх знижена експресія при цукровому діабеті 2 типу, яку показали у результаті дослідження, свідчить про дисфункцію секреторного апарату клітин і зміну їхнього метаболізму.

Зниження секреції гена *Glp1r* пов'язане з розвитком цукрового діабету 2 типу. У хворих на діабет 2 типу часто

визначають знижену чутливість або кількість *Glp1r*, що призводить до порушення регуляції рівня глюкози. Це може бути одним із факторів, що зумовлюють розвиток інсулінорезистентності та дисфункції β -клітин підшлункової залози. Рекомендовані терапевтичні підходи, як-от використання аналогів GLP-1, свідчать про важливість підтримання рівня секреції *Glp1r* та спрямовані на активацію цього шляху, сприяють покращенню контролю за рівнем глюкози в крові пацієнтів із діабетом 2 типу [5].

Зниження секреції генів *Hnf1b* і *Hnf4a* істотно впливає на розвиток цукрового діабету 2 типу, оскільки обидва гени беруть участь у регуляції функцій підшлункової залози. Ген *Hnf1b* відповідає за розвиток β -клітин підшлункової залози. У пацієнтів із діабетом 2 типу встановлено зниження експресії *Hnf1b*, що може спричинити порушення функцій β -клітин і розвиток інсулінорезистентності [6]. *Hnf4a* – ще один транскрипційний фактор, який відіграє важливу роль у розвитку та функціонуванні підшлункової залози. Як і щодо *Hnf1b*, зниження активності *Hnf4a* може впливати на функціонування β -клітин підшлункової залози, призводячи до порушення продукції інсуліну [7].

Зниження експресії *Inpp1* може мати суттєвий вплив на диференціацію та функціонування β -клітин підшлункової залози, що є важливими в розвитку цукрового діабету 2 типу [8]. *Inpp1* бере участь у регуляції сигнальних шляхів, які пов'язані з розвитком і диференціацією β -клітин підшлункової залози. Ці клітини формуються з попередників під час ембріонального розвитку та зберігають свою здатність до диференціації протягом життя. Зниження експресії *Inpp1* може порушити ці процеси і негативно впливати на диференціацію β -клітин, зменшуючи їхню кількість і здатність до нормального функціонування [9]. Це може призвести до зниження потенціалу організму до регенерації β -клітин у відповідь на пошкодження або стрес, а отже є чинником розвитку діабету.

Інсулін відіграє важливу роль у розвитку і підтримці функцій β -клітин. Під час ембріонального розвитку та в дорослому віці інсулін бере участь у підтримці диференціації β -клітин та їхньої зрілості. Це важливо для забезпечення нормального функціонування підшлункової залози, оскільки інсулін стимулює розвиток молекул і механізмів, що регулюють гомеостаз глюкози. Під час цього дослідження виявили зниження експресії *Ins 1*, що може порушити нормальний процес диференціації β -клітин, оскільки інсулін впливає на сигнальні шляхи, які регулюють розвиток і функцію цих клітин [10]. У

результаті цього може зменшитися кількість β -клітин, що функціонують, або їхня здатність до нормальної роботи та диференціювання.

Mapk 8 є частиною сімейства мітохондріальних активованих протеїнкіназ (МАРК), що регулюють численні клітинні процеси: ріст, диференціацію, запальні реакції та апоптоз [11]. *Mapk 8* бере участь у регуляції процесу диференціації β -клітин [12], допомагаючи їм адаптуватися до змін рівня глюкози та інших метаболічних факторів. *Mapk 8* регулює пластичність β -клітин, зокрема їхню здатність адаптуватися до змінних умов, як-от високого рівня глюкози або стресу. Зниження експресії *Mapk 8* може мати значні наслідки для диференціації та функції β -клітин, оскільки порушує їхню здатність адекватно реагувати на зміни рівня глюкози та регулювати секрецію інсуліну.

Neurod 1 – важливий транскрипційний фактор для процесу диференціації інсулін-продукувальних β -клітин із клітин-попередників у підшлунковій залозі. Недостатня експресія *Neurod 1* призводить до дефіциту диференціації β -клітин, що може зменшити їхню кількість і знижує здатність до інсулінової секреції [13]. Зниження або відсутність *Neurod 1* може бути важливим фактором розвитку інсулінорезистентності та діабету 2 типу. В умовах оксидативного стресу або дії інших стресових факторів, що характерні для діабету 2 типу, експресія *Neurod 1* може бути знижена [14], і це ще більше погіршує стан β -клітин. Зниження цього транскрипційного фактора посилює дисфункцію β -клітин і їхню схильність до апоптозу.

Stxbp 1 і *Stxbp 4* беруть безпосередню участь у синтезі та секреції інсуліну β -клітинами. Зниження їх експресії може порушити синтез і транспортування інсуліну до клітинної мембрани, спричиняючи зниження секреції інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози в крові [15,16]. Це може призвести до розвитку гіперглікемії та інсулінорезистентності. *Stxbp 1* і *Stxbp 4* мають значення для процесів, що забезпечують нормальний розвиток β -клітин підшлункової залози. Їх зниження, що виявили, може порушити диференціацію прогеніторних або недиференційованих клітин у зрілі β -клітини; це зменшує їхню кількість і функціональність.

Гени *Vamp 2* і *Vamp 3* не лише регулюють секрецію інсуліну [17], але й впливають на диференціацію β -клітин із клітин-попередників. Зниження експресії цих генів може порушити нормальний розвиток β -клітин підшлункової залози, обмеживши їхню кількість і функціональність. Це врешті зменшує здатність організму підтримувати нормальний рівень інсуліну та глюкози в крові [18].

Зниження експресії генів *Glp1r*, *Hnf1b*, *Hnf4a*, *Inpp1l*, *Ins 1*, *Mapk 8*, *Neurod 1*, *Stxbp 1*, *Stxbp 4*, *Vamp 2*, *Vamp 3* негативно впливає на функціонування та диференціацію β -клітин підшлункової залози, що є ключовою ланкою розвитку цукрового діабету 2 типу, спричиняючи зменшення кількості β -клітин, їхню дисфункцію, недостатню секрецію інсуліну та розвиток гіперглікемії як основні прояви патогенезу цукрового діабету 2 типу.

Показана в дослідженні відсутність експресії генів *Pdx 1*, *Pparg*, *Ptpn 1*, *Sod 2* істотно впливає на функцію та диференціювання β -клітин підшлункової залози, зумовлюючи їхню дисфункцію, зниження секреції інсуліну та розвиток цукрового діабету 2 типу. Ген *Pdx 1* – ключовий фактор транскрипції, що необхідний для розвитку та збереження функції β -клітин [19]. *Pparg* – ген-регулятор метаболізму ліпідів і чутливості до інсуліну, і втрата його експресії порушує функцію адипоцитів, спричиняючи інсулінорезистентність [20]. Відсутність *Pparg* у β -клітинах підшлункової залози зменшує їхню адаптацію до глюкозного навантаження, а отже призводить до їх дисфункції та загибелі. Відсутність *Ptpn 1*, що виявлена, може призвести до гіперчутливості до інсуліну, а також порушувати нормальну регуляцію метаболічних шляхів [21]. *Sod 2* – ключовий антиоксидантний фермент, що захищає β -клітини від оксидативного стресу, а його відсутність призводить до апоптозу β -клітин [22].

Важливість ідентифікації генів, які беруть участь у диференціюванні та функціонуванні β -клітин, за допомогою методів лабораторної діагностики є важливим етапом під час дослідження механізмів розвитку цукрового діабету 2 типу. Аналіз експресії цих генів дає змогу оцінити їхній вплив на дисфункцію β -клітин, формування порушення секреції інсуліну та прогресування діабету. Використання сучасних методів лабораторної діагностики, як-от ПЛР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу, дає змогу визначити молекулярні маркери патологічних змін у β -клітинах та розробити нові підходи до ранньої діагностики й потенційної терапії цукрового діабету 2 типу.

Висновки

1. Розвиток дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$) підвищує експресію гена *Vapa* в 2,81 раза порівняно з контрольною групою тварин.

2. При розвитку дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (де $\Delta\Delta\text{Ст} < 30$) низьку експресію мали гени *Glp1r* – в 5,71 раза, *Hnf1b* – в 7,45 раза, *Hnf4a* – в 16,06 раза, *Inpp1l* – в 22,81 раза, *Ins 1* – в 9,53 раза, *Mapk 8* – в 2,07 раза, *Neurod 1* та *Stxbp 4* – у 3 рази, *Stxbp 1* – в 28,46 раза, *Vamp 2* та *Vamp 3* – у 12 разів щодо контрольної групи тварин.

3. Експресія генів *Pdx 1*, *Pparg*, *Ptpn 1*, *Sod 2* при розвитку дексаметазонового діабету 2 типу не виявлена.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

Винокурова А. В., аспірант каф. клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-5380-6071

Information about the authors:

Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Vynokurova A. V., Postgraduate student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: [10.1016/j.diabres.2019.107843](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843)
- Hudish LI, Reusch JE, Sussel L. β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4001-8. doi: [10.1172/JCI129188](https://doi.org/10.1172/JCI129188)
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402-8. doi: [10.1006/meth.2001.1262](https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262)
- Zhang XJ, Li XJ, Xia JL, Yan SX, Ji F, Zhang YC, et al. Expression status of diabetes-associated genes in middle and aged cynomolgus monkeys. *Dongwuxue Yanjiu.* 2011;32(3):300-6. doi: [10.3724/SP.J.1141.2011.03300](https://doi.org/10.3724/SP.J.1141.2011.03300)
- Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides.* 2023;161:170939. doi: [10.1016/j.peptides.2023.170939](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.170939)
- Huang T, Wang L, Bai M, Zheng J, Yuan D, He Y, et al. Influence of IGF2BP2, HMG20A, and HNF1B genetic polymorphisms on the susceptibility to Type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population. *Biosci Rep.* 2020;40(5):BSR20193955. doi: [10.1042/BSR20193955](https://doi.org/10.1042/BSR20193955)
- Mohlke KL, Boehnke M. The role of HNF4A variants in the risk of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2005;5(2):149-56. doi: [10.1007/s11892-005-0043-y](https://doi.org/10.1007/s11892-005-0043-y)
- Marion E, Kaisaki PJ, Pouillon V, Gueydan C, Levy JC, Bodson A, et al. The gene INPPL1, encoding the lipid phosphatase SHIP2, is a candidate for type 2 diabetes in rat and man. *Diabetes.* 2002;51(7):2012-7. doi: [10.2337/diabetes.51.7.2012](https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2012)
- Kaisaki PJ, Delépine M, Woon PY, Sebag-Montefiore L, Wilder SP, Menzel S, et al. Polymorphisms in type II SH2 domain-containing inositol 5-phosphatase (INPPL1, SHIP2) are associated with physiological abnormalities of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2004;53(7):1900-4. doi: [10.2337/diabetes.53.7.1900](https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1900)
- Ma Y, Wang X, Peng Y, Ding X. Forkhead box O1 promotes INS1 cell apoptosis by reducing the expression of CD24. *Mol Med Rep.* 2016;13(4):2991-8. doi: [10.3892/mmr.2016.4896](https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4896)
- Yu J, Li X, Cao J, Zhu T, Liang S, Du L, et al. Components of the JNK-MAPK pathway play distinct roles in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(19):17495-509. doi: [10.1007/s00432-023-05473-9](https://doi.org/10.1007/s00432-023-05473-9)
- Lee KI, Su CC, Yang CY, Hung DZ, Lin CT, Lu TH, et al. Etoposide induces pancreatic β -cells cytotoxicity via the JNK/ERK/GSK-3 signaling-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway. *Toxicol In Vitro.* 2016;36:142-52. doi: [10.1016/j.tiv.2016.07.018](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.07.018)
- Kim JW, You YH, Jung S, Suh-Kim H, Lee IK, Cho JH, et al. miR-NA-30a-5p-mediated silencing of Beta2/NeuroD expression is an important initial event of glucotoxicity-induced beta cell dysfunction in rodent models. *Diabetologia.* 2013;56(4):847-55. doi: [10.1007/s00125-012-2812-x](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2812-x)
- Fu X, Shen Y, Wang W, Li X. MiR-30a-5p ameliorates spinal cord injury-induced inflammatory responses and oxidative stress by targeting Neurod 1 through MAPK/ERK signalling. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(1):68-74. doi: [10.1111/1440-1681.12856](https://doi.org/10.1111/1440-1681.12856)
- Lang H, Ai Z, You Z, Wan Y, Guo W, Xiao J, et al. Characterization of miR-218/322-Stxbp1 pathway in the process of insulin secretion. *J Mol Endocrinol.* 2015;54(1):65-73. doi: [10.1530/JME-14-0305](https://doi.org/10.1530/JME-14-0305)
- Saito T, Okada S, Yamada E, Ohshima K, Shimizu H, Shimomura K, et al. Syntaxin 4 and Synip (syntaxin 4 interacting protein) regulate insulin secretion in the pancreatic beta HC-9 cell. *J Biol Chem.* 2003;278(38):36718-25. doi: [10.1074/jbc.M305114200](https://doi.org/10.1074/jbc.M305114200)
- Cheng ZJ, Singh RD, Wang TK, Holicky EL, Wheatley CL, Bernlohr DA, et al. Stimulation of GLUT4 (glucose transporter isoform 4) storage vesicle formation by sphingolipid depletion. *Biochem J.* 2010;427(1):143-50. doi: [10.1042/BJ20091529](https://doi.org/10.1042/BJ20091529)
- Xu S, Kim JH, Hwang KH, Das R, Quan X, Nguyen TT, et al. Auto-crine insulin increases plasma membrane K(ATP) channel via PI3K-VAMP2 pathway in MIN6 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;468(4):752-7. doi: [10.1016/j.bbrc.2015.11.028](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.11.028)
- Zhang Y, Fang X, Wei J, Miao R, Wu H, Ma K, et al. PDX-1: A Promising Therapeutic Target to Reverse Diabetes. *Biomolecules.* 2022;12(12):1785. doi: [10.3390/biom12121785](https://doi.org/10.3390/biom12121785)
- Wagner R, Hieronimus A, Lamprinou A, Heni M, Hatzigelaki E, Ullrich S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) modulates free fatty acid receptor 1 (FFAR1) dependent insulin secretion in humans. *Mol Metab.* 2014;3(6):676-80. doi: [10.1016/j.molmet.2014.07.001](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.07.001)
- Alswat KA, Nasr A, Al Dubayee MS, Talaat IM, Alsulaimani AA, Mohamed IA, et al. The Potential Role of PTPN-22 C1858T Gene Polymorphism in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes in Saudi Population. *Immunol Invest.* 2018;47(5):521-33. doi: [10.1080/08820139.2018.1458109](https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1458109)
- Bandeira Sde M, Guedes Gda S, da Fonseca LJ, Pires AS, Gelain DP, Moreira JC, et al. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:819310. doi: [10.1155/2012/819310](https://doi.org/10.1155/2012/819310)