



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

**miR-33a- eta miR-27b-ren
inplikazioa estatinen efektu
diabetogenikoan**

*Telmo Santamaria-Zamorano,
Beñat Larrañaga-Monasterio,
Aitor Ordeñana-Manso,
Endika Cabrera-Antón,
Shifa Jebari-Benslaiman,
Kepa B. Uribe, Asier Benito-Vicente,
Asier Larrea-Sebal, Cesar Martin
eta Unai Garcia-Galicia*

195-202 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.05.24>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO



LAGUNTZAILEAK



miR-33a- eta miR-27b-ren inplikazioa estatinen efektu diabetogenikoan

Telmo Santamaría-Zamorano^{1,2}, Beñat Larrañaga-Monasterio^{1,2}, Aitor Ordeñana-Manso^{1,2}, Endika Cabrera-Antón^{1,2}, Shifa Jebari-Benslaiman^{1,2}, Kepa B. Uribe^{1,2}, Asier Benito-Vicente^{1,2}, Asier Larrea-Sebal^{1,2}, Cesar Martin^{1,2}, Unai Galicia-García^{1,2}

1 Biokimika eta Biologia Molekularra Saila, UPV/EHU, 48940 Leioa

2 Biofisika Institutua (UPV/EHU, CSIC), 48940 Leioa

unai.galicia@ehu.eus, telmosantamaria@gmail.com

Laburpena

Gaixotasun kardiobaskularrak (CVD) mundu mailan pertsona gehien hiltzen duten patologien multzoa da. Arterietan ematen den lipido metaketa, hots, ateroma plaka, honen kausa nagusitarikoa da. Erreferentziako tratamendua estatinak dira, eta ateroma plakaren kontrolean eraginkorrak izan arren, bigarren motako *diabetes mellitus* (T2DM) gaixotasuna garatzeko arriskua handitzen dutela ikusi da. Ikerketa honetan, 3T3-L1 adipozitoak estatinekin tratatu dira, gene eta mikroRNA desberdinen adierazpena eta efektu diabetogenikoak aztertzeko. miR-33a eta miR-27b mikroRNA-en igoerak intsulinarekiko erresistentzia eta glukosaren homeostasia inplikaturiko geneen adierazpenaren beherakada eragiten du, T2DM garapena faboratzen duena.

Hitz gakoak: Estatinak, bigarren motako diabetesa, mikroRNA, adipozitoak, gaixotasun kardiobaskularrak

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD), a wide range of heart and blood vessels affections, are the leading cause of death worldwide. Lipid deposits in the arteries are one of the main factors in the development and complications of CVDs. Statins are the gold standard treatment when dealing with atherosclerotic plaque, but evidence has shown that they can end up causing type two diabetes mellitus (T2DM). To elucidate this diabetogenic mechanism, 3T3-L1 adipocytes were treated with different statins, in order to address changes in glucose homeostasis and insulin resistance related gene expressions and microRNAs. miR-33a and miR-27b overexpression leads to a decrease in the expression of these genes, favoring T2DM development.

Keywords: Statins, type two diabetes, microRNA, adipocytes, cardiovascular diseases

1. Sarrera eta motibazioa

Gaixotasun kardiobaskularrak (CVD) bihotzari eta odol hodie erasotzen dioten gaixotasunak dira, eta gaur egun munduko heriotza-kausa nagusia dira, Munduko Osasun Erakundearen arabera. Izan ere, 2019an 17,9 milioi pertsona hil ziren CVD-engatik, munduko heriotzen %32. CVD-ak estuki lotuta daude arterietan ematen den lipidoen metaketarekin, ateroma plaken sorreraren erantzulea, aterosklerosia ere deitua. Ateroma plakak dentsitate baxuko lipoproteinak (LDL) metatzen eta oxidatzen direnean sortzen dira, zelula endotelial, makrofago eta zelula apartsuekin batera, erantzun inflamatorioaren ondorioz. Plasmako LDL zirkulazioak ateroma plaken sorrera eragiten du, beraz, plasmako LDL kontzentrazioa jaisteko eta honekin batera CVD-en agerpena eta garapena geldiarazteko, erreferentziako tratamendua estatinak dira (Bergheanu et al., 2017).

Estatinek, edo 3-hidroxi-3-metil-glutaril koentzima A (HMG-CoA) inhibitzaileek, kolesterolaren biosintesiaren entzima mugatzailea inhibitzen dute: HMG-CoA erreduktasa. Entzima hau inhibitzean, kolesterol endogenoaren sintesia eteten da, eta erregulazio transkripzionalaren ondorioz LDL hartzaileak (LDLR) adieraziko dira zelulen gainazalean, zirkulatzen ari den LDL-ak barneratzeko. Honek, plasmako LDL kontzentrazioa jaisten du, eta ondorioz ateroma plaken sorreraren arriskua eta garapena kontrolpean mantendu daiteke (Sirtori et al., 2014).

Estatinek propietate antiinflamatorio eta antitronbotikoak ere dituzte, eta bigarren motako *Diabetes Mellitus* (T2DM) pazienteak tratatzeko erabiltzen dira askotan (Mihos et al., 2014). T2DM-aren ezaugarri nagusia odoleko glukosa maila altuak izatea da, intsulinaren ekoizpen eta erabilera akastunaren ondorioz. Honek dakartzan arazoetaz gain, CVD-en intzidentzia altuagoa pairatzen dute T2DM gaixoeak. Estatinen tratamenduari esker, esan bezala, CVD-en agerpena eta garapena txikitu daiteke, %40-ko murrizketa lortu delarik (Neil et al., 2006). Hala ere, estatinen eta T2DM-en lotura haratago doa, eta zenbait ikerketek erabilera luzatuak T2DM garatzeko arriskua esanguratsuki handitzen duela iradokitzen dute (Baker et al., 2010). Erlazio hau guztiz ulertzea berebizikoa izan daiteke dosiak eta tratamendu denborak optimizatzeko, hainbeste pertsona hiltzen dituen gaixotasun multzoa geldiaraztearen baitan.

T2DM gaixotasun multifaktoriala da, hau da, hainbat faktoreren menpe dago. Bereziki pankreako β zelulak, eta hauetan ematen den intsulinaren ekoizpen baxua, faktore genetikoak eta ingurune-faktoreak ikertuak izan dira. Azken urteetan, beste faktore bat gehitu zaio zerrenda luze honi: adipozito seneszentek, intsulinarekiko erresistentziaren garapena faboratzen dutenak (Kruczkowska et al., 2024). Gantz ehuna, gainera, CVD-ekin oso lotuta dago (Oikonomou et al., 2019), eta horren ondorioz estatinen efektu diabetogenikoa zelula konkretu hauetan ere aztertzea lagungarria izan daitekeela uste dugu mekanismo molekularrak argitzeko.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

2.1 Estatinen tratamendua eta T2DM-aren garapena

Estatinen tratameduak T2DM eragiteko mekanismoak guztiz ulertzen ez badira ere, lotura argi bat existitzen dela frogatu dute zenbait ikerketek. Estatinen tratamenduen eta egindako ikerketen arteko aldakortasuna kontuan izanda, hainbat populaziotan T2DM garatzeko arriskua, estatistikoki esanguratsua frogatu da 3 eta 6 urte bitartean (Baker et al., 2010; Galicia-Garcia et al., 2020). Zehazki, Kanadan, Taiwanen eta Irlandan egindako behaketa-ikerketetan, T2DM agertzeko arriskua %10 eta %22 artean handitzen zen. Arrisku hori are handiagoa da intentsitate handiko estatina-terapia jasotzen duten edo aurrez diabetesa garatzeko arrisku-faktoreak zituzten pazienteetan (Zaharan et al., 2013; Wang et al., 2017; Carter et al., 2013).

Hipotesirik zabalduena glukosaren homeostasiaren desorekak intsulinaren jariapenarena kalteztzen duela da, eta honek itu ehunetan intsulinarekiko sentsibilitatea gutxitzen duela. Estatinekin GLUT4 garraiatzailearen adierazpena adipozitoetan jaisten dutela ikusi da, intsulinarekiko erresistentzia garatzen laguntzen duena (Nakata et al., 2006). Gainera, adipozitoen ezberdintzean eragina izan dezakete, eta hauen mikroRNA (miRNA) adierazpena eraldatu, lipido eta gluzidoen metabolismoan eragin handia izanik (Galicia-Garcia 2021).

miRNAk RNA mezularen (mRNA) itzuli gabeko 3' muturrera espezifikoki lotzen dira, sekuentzia nukleotidikoa ezagutuz, eta hauen itzulpena blokeatzen dute, bahitzen edo degradaziora bidaliz. Horren ondorioz, gene asko erregulatzeko gai dira, eta zenbait gaixotasun eta desoreken itu terapeutikoak dira (Xiao eta McRae, 2019).

Azken urtetan, miRNA-en garrantzia nagusitu da lipidoen eta glukosaren metabolismoaren erregulazioan, bereziki intsulinaren seinaleztapen bidean. miRNA hauen artean, bi familia azpimarratu behar dira: miR-27 eta miR-33. Bi familiak kolesterolaren erregulazioan, intsulinaren seinaleztapenean eta lipidoen homeostasian parte hartzen dute. Horrez gain, frogatu da miR-33ren espresioa estatinek modulatu dezaketela, eta espresio horren desoreka posibleak kolesterolaren

homeostasia eta intsulinaren seinaleztapena alda ditzakeela (Dávalos et al., 2011; Chen et al., 2021).

2.2 Helburuak

Ikerketek erakutsi dute estatinek T2DM garapenean eragina izan dezaketela, eta miRNAk funtsezko faktoreak dira intsulinaren biosintesian eta seinaleztapenean. Zehazki, miR-33a eta miR-27b β zeluletan inplikaturik daudela frogatu da, baina beste ehunetan oraindik ez da ikertu. Ikerketa honek helburu du intsulinaren bidezidorraren modulazioaren mekanismo hori adipozitoetan ere gertatzen dela egiaztatzea.

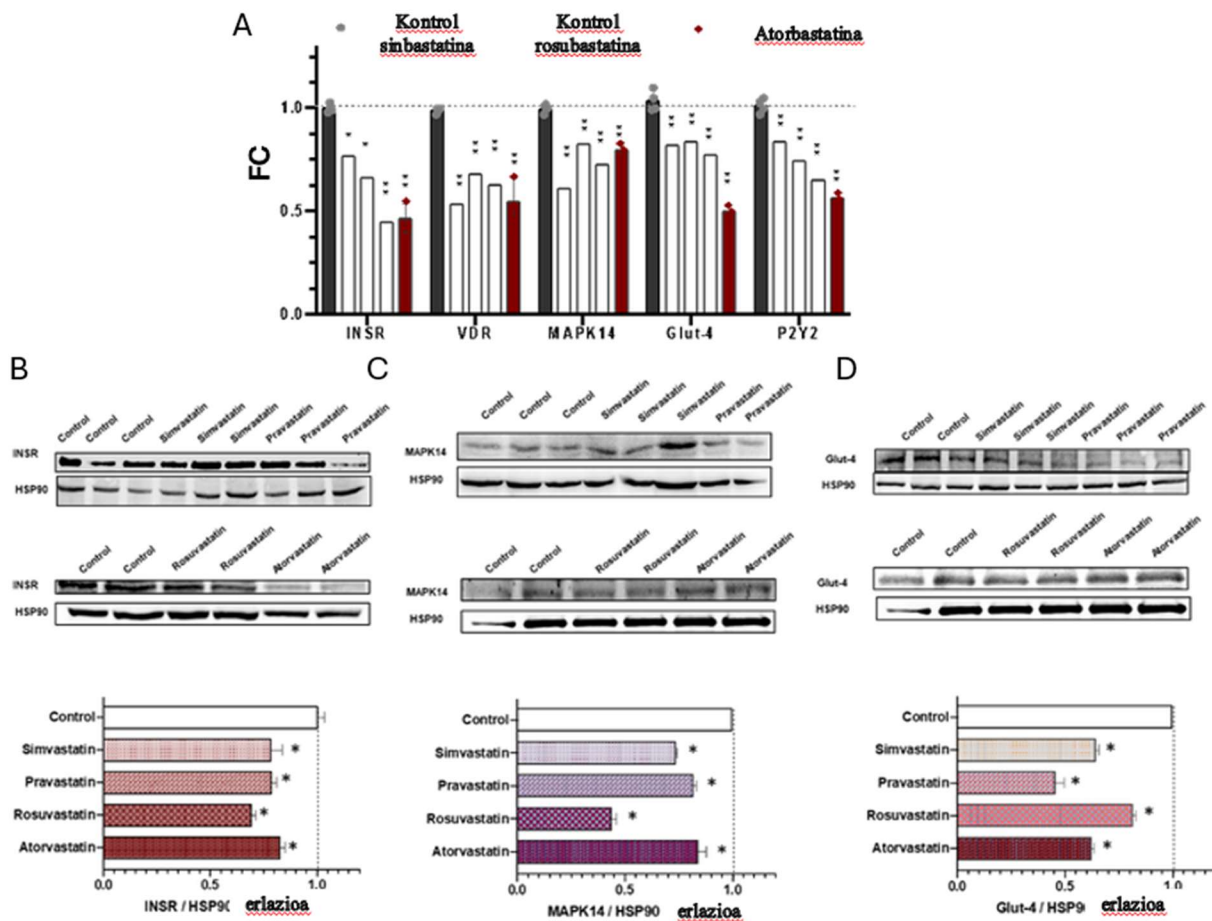
3. Ikerketaren muina

3.1 Estatinekin INSR, VDR, MAPK14, P2Y2 eta GLUT-4 geneen adierazpena jaisten dute

Aurreko ikerketek erakutsi dute estatinekin adipozitoak tratatzean intsulinarekiko sentikortasuna gutxitzen dela, Ca^{2+} kanalen funtzioa aldatzen dela, adipozitoak heltzea eragozten dela eta GLUT-4 garraiatzailearen funtzioari eragiten diola. Hori gertatzeko erabili diren mekanismoak erabat argi ez dauden arren, duela gutxi egindako ikerketek behatu dute intsulinaren eta glukosaren homeostasiaren seinaleztapen-ibilbidearekin zerikusia duten gene jakin batzuen adierazpena miRNA miR-27b- eta 33a-ekin lotutako erregulazio-mekanismo baten bidez eraldatzen dela. Adipozitoen eraginpean egon zitezkeen ibilbide eta prozesu horiek β zeluletan behatutako mekanismo horrek berak erasan ote zituen ikertzeko, gene-adierazpenaren analisi bat egin zen jada estatinen tratamenduarekin eta T2DM garapenarekin lotuta zeuden geneei buruz.

Lehenik eta behin, adipozitoek estatinei nola erantzuten zieten ebaluatzeko, 3T3-L1 adipozitoak 24 orduz inkubatu ziren, sinbastatina, prabastatina, atorbastatina edo rosubastatinarekin, 5 μM -ko kontzentrazioarekin. Ondoren, mRNA eta proteina adierazpen mailak neurtu ziren, intsulinarekiko erresistentzia eta glukosaren homeostasian inplikaturiko hurrengo 5 geneetan: intsulinaren hartzailea (*INSR*), D bitaminaren hartzailea (*VDR*) MAP kinasa 14 (*MAPK14*), *GLUT-4* garraiatzailea eta purino hartzaile-2 (*P2Y2*). Estatinen bidezko tratamenduak *INSR*, *P2Y2*, *MAPK14*, *GLUT-4* eta *VDR* geneen mRNA mailak jaitsi zituen (1A. irudia) eta antzeko efektua ikusi ahal izan zen western blot bidezko proteinen adierazpenean (1B. 1C. eta 1D. irudiak). Estatinekin intsulinarekiko erresistentziarekin eta glukosa-homeostasiarekin lotutako geneen adierazpena jaisten zutela egiaztatu ondoren, aztertu zen ea hori miRNA 33a eta 27b β zeluletan modulatu zituzten mekanismo berberak eragiten zituen.

1. Irudia: (A) 5 μ M sinbastatina, prabastatina, rosubastatina edo atorbastatina kontzentrazioen efektua mRNA adierazpen mailan, *INSR*, *VDR*, *MAPK14*, *GLUT-4* eta *P2Y2* geneetan, qRT-PCR bidez neurtua; 5 μ M estatinen efektua (B) *INSR*; (C) *MAPK14* eta (D) *GLUT-4* adierazpenean. Goiko irduiek Western Blot-a erakusten dute, eta behekoek proteinaren determinazioa dentsitometria bidez.



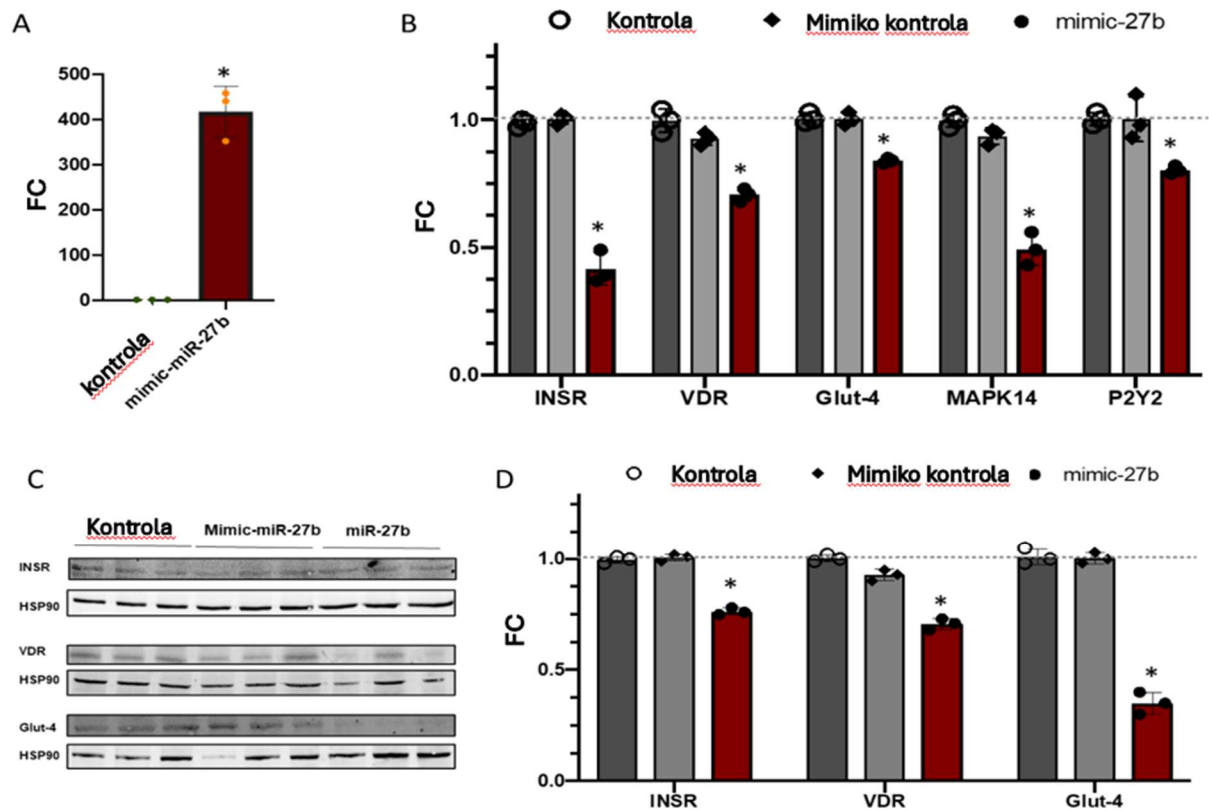
3.2 miR-27b eta bere eginkizuna intsulinaren seinaleztapen bidezidorrean

Estatinek β zeluletan sortzen zituzten efektuak adipozitoetan antzeko ondorioak eragiten zituztela baieztatu ondoren, hurrengo urratsa miRNA bitartekaria identifikatzea izan zen. Estatinek β zeluletan duten eragina aztertzean, *in silico* analisien bidez miR27b identifikatu izan da ikerketaren ikuspegitik kandidato gisa, *miRwalk* datubasea erabiltzen (Galicía-García et al., 2021). Izan ere, intsulinaren seinaleztapen bidezidorrean dauden miRNA guztien artean, hau da aipatutako 5 geneak lotzeko guneak dituen bakarra. Are gehiago, zenbait ikerketek bere eginkizuna adipogenesi prozesuan eta intsulinarekiko erresistentziaren garapenean azpimarratu dute.

Hurrengo urratsa beraz, ea estatinek miR-27b-ren adierazpena aldatzen zuten frogatzea zen, eta gainadierazpen honek ze nolako eragina zuen itu geneetan aztertzea. 3T3-L1 adipozitoak 24 orduz inkubatu ziren, sinbastatina, prabastatina, atorbastatina edo rosubastatinarekin, 5 μ M-ko kontzentrazioarekin, eta miR-27b-ren mailak neurtu ziren PCR bidez. Gainadierazpena kasu guztietan behatu zen. Bestalde, miR-27b-ren mimiko bat erabiliz, 3T3-L1 adipozitoetan, miRNA honen gainadierazpenaren efektuak neurtu ziren (2A. irudia). Espero bezala, itu geneen adierazpena (*INSR*, *P2Y2*, *MAPK14*, *GLUT-4* eta *VDR*) jaitsi zen, bai mRNA mailan eta bai proteina mailan (2B. 2C. eta 2D. irudiak).

2. Irudia: (A) miR27-b mailak mimikoarekin edo kontrolarekin transfektaturiko zeluletan. (B) *INSR*, *VDR*, *GLUT-4*, *MAPK14* eta *P2Y2* geneen mRNA adierazpen mailak miR-27b-rekin transfektaturiko adipozitoetan. (C) *INSR*, *VDR*, *GLUT-4*, *MAPK14* eta *P2Y2* proteinen adierazpen maila Western Blot bidez neurtua miR-27b-

rekin transfektaturiko adipozitoetan. (D) INSR, VDR, GLUT-4, MAPK14 eta P2Y2 proteinen adierazpen maila dentsitometria bidez neurtua miR-27b-rekin transfektaturiko adipozitoetan.

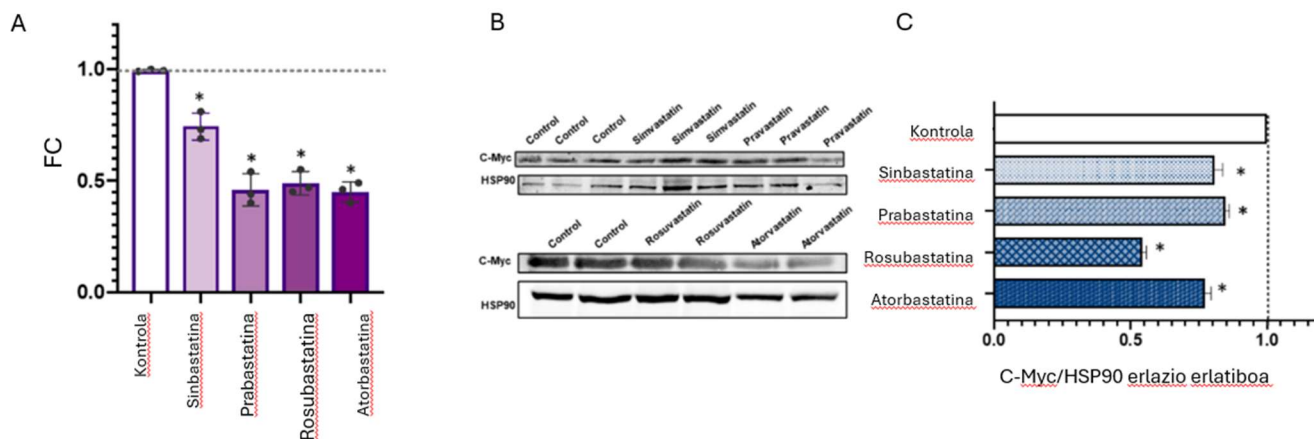


3.3 c-Myc-k miR-27b-ren adierazpena erregulatzen du

β zeluletan egindako aurretiko ikerketetan behatu da c-Myc proteina miR-27b-ren adierazpena kontrolatzen duela (Garcia-Garcia et al., 2014). C-Myc transkripzio faktore bat da, hainbat geneen errepresioa burutzen duen. Haien artean, *C9orf3* genea aurkitzen da, haren 14. introiarenean miR-23b-27b-24-1 *clusterra* aurkitzen delarik, zeinetatik miR-27b sortzen den. Beraz, c-Myc adierazpen maila altuak mantentzen diren bitartean, miR-27b ez da adieraziko.

Mekanismo hau adipozitoetan ere ematen zela egiaztatzeko, 3T3-L1 adipozitoak 24 orduz inkubatu ziren estatinekin, eta c-Myc adierazpena neurtu zen mRNA mailan eta proteina mailan (3A. irudia). Bi kasuetan, estatinekin tratatzeak esanguratsuki jaisten ditu c-Myc mailak, proteina mailan ere (3B. eta 3C. irudiak). Emaitza hauetan oinarrituta, hurrengo proposatu daiteke: c-Myc-en desregulazioak miR-27b-ren errepresioaren galera eragiten du, honen adierazpena handituz, eta *INSR*, *GLUT-4*, *VDR*, *MAPK14* eta *P2Y2* geneena jaitsiz.

3. Irudia: (A) c-Myc mRNA mailak estatinekin 24 orduz inkubatu ondoren. (B) c-Myc proteinen adierazpen maila Western Blot bidez neurtua, eta (C) dentsitometria bidez kuantifikatua.



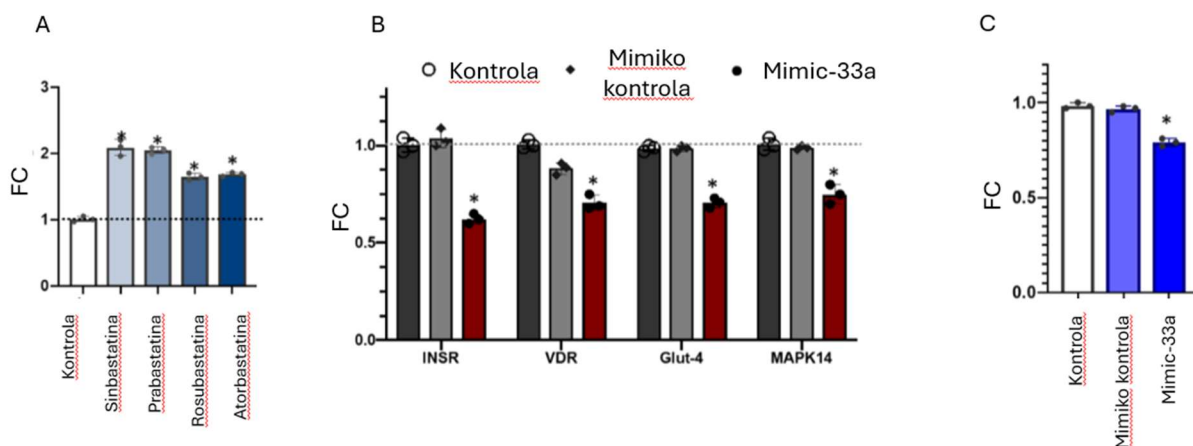
3.4 miR-33a-ren eginkizuna c-Myc eta miR-27b-ren erregulazioan

Azkenik, eta lana borobiltzeko ahaleginetan, miR-33a-ren eginkizuna aztertu behar da adipozitoetan. miR-33a 22. kromosomako *SREBP2* genearen 18. intrioan aurkitzen da. *SREBP2* geneak transkripzio faktore bat kodifikatzen du, kolesterolaren homeostasiaren erantzulea, zeina kolesterolaren maila intrazelularra jaisten denean adierazten den. Estatinekin kolesterol intrazelularren beherakada eragiteko gai direnez, *SREBP2* genearen adierazpena handituko dute, eta ondorioz miR-33a-rena ere bai. β zelulak estatinekin tratatzean, aurretik aipatutako geneen eta hauek kodetzen dituzten proteina mailen beherakada ikusteaz gain, miR-33a-ren gainadierazpena behatu da.

Adipozitoetan mekanismo erregulatzailerak aztertzeko, eta estatinen eragin diabetogenikoa azaltzeko, 3T3-L1 adipozitoak 24 orduz inkubatu ziren, sinbastatina, prabastatina, atorbastatina edo rosubastatinarekin, 5 μ M-ko kontzentrazioarekin. Kasu guztietan, miR-33a-ren adierazpena esanguratsuki igo zen, espero zen moduan (4A. irudia).

Bestalde, miRNA mimikoaren transfekzio bidez miR-33a gainadierazpenaren efektuak neurtu ziren geneen adierazpen mailan. *INSR*, *VDR*, *MAPK14*, *GLUT-4* geneena dierazpenaren beherakada bat behatzeaz gain (4B. irudia), *c-Myc*-en beherakada esanguratsua ikusi zen ere bai (4C. irudia).

4. Irudia: (A) qRT-PCR bidez determinatutako miR-33a mailak 24 orduz estatinekin tratatutako adipozitoetan.. (B) *INSR*, *VDR*, *Glut-4* eta *MAPK14* mRNA adierazpena miR-33a trasnfektatutako adipozitoetan. (C) *c-Myc* mRNA mailak mimikoarekin transfektatuako adipozitoetan..



4. Ondorioak

β zeluletan egindako aurretiko ikerketetan bezala, adipozitoak estatinekin tratatzeak miRNAen miR-27b eta miR-33a lotutako erregulazio epigenetikoaren mekanismo bat pizteko gai dela behatu da, eta horrek T2DM garapenean eragin dezakeela behatu da.

Kolesterolaren sintesiaren inhibizioaren ondorioz, *SREBP2* genearen adierazpena igotzen da, miR-33a miRNAren adierazpena igoz. Honek *c-Myc* gene errepresearen degradazioa bideratuko du, miR-27b-ren adierazpena bultzatuz. Azken miRNA honek, identifikatutako itu geneen, *INSR*, *GLUT-4*, *VDR*, *MAPK14* eta *P2Y2*, adierazpena jaitsiko du, insulinarekiko erresistentzia eraginez, T2DM garapena faboratzen duena.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Etrokizunean, adipozitoetan ez ezik, T2DM garapenerako garrantzitsuak diren beste zelula mota batzuetan ere estatinen eragina aztertuko da, hala nola hepatozitoak, mekanismo molekularra guztiz argitzeko asmoz. Horrez gain, *in vivo* esperimentuak egingo dira saguetan, *in vitro* lortutako emaitzak berresteko. Izan ere, *in vitro* lortutako emaitzak ez dira nahikoak estatinen efektu diabetogenikoaren mekanismoa frogatzeko, eta esperimentu eta ikerketa gehiago behar dira.

6. Erreferentziak

- Baker, W. L., Talati, R., White, C. M., & Coleman, C. I. (2010). Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, 87(1), 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.008>
- Bergheanu, S. C., Bodde, M. C., & Jukema, J. W. (2017). Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 25(4), 231–242. <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>
- Carter, A. A., Gomes, T., Camacho, X., Juurlink, D. N., Shah, B. R., & Mamdani, M. M. (2013). Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f2610. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2610>
- Chen, Y. J., Chueh, L. Y., Lee, S. Y., Ma, P. F., Chen, P. C., & Hsu, S. H. (2021). Coordinated regulation of miR-27 by insulin/CREB/Hippo contributes to insulin resistance. *Cellular signalling*, 81, 109930. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.109930>
- Dávalos, A., Goedeke, L., Smibert, P., Ramírez, C. M., Warriar, N. P., Andreo, U., Cirera-Salinas, D., Rayner, K., Suresh, U., Pastor-Pareja, J. C., Esplugues, E., Fisher, E. A., Penálva, L. O., Moore, K. J., Suárez, Y., Lai, E. C., & Fernández-Hernando, C. (2011). miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(22), 9232–9237. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102281108>
- Galicía-García, U., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Uribe, K. B., Siddiqi, H., Ostolaza, H., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2020). Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *International journal of molecular sciences*, 21(13), 4725. <https://doi.org/10.3390/ijms21134725>

- Galicía-García, U. (2021). *Screening for genetic variants associated with Familial Hypercholesterolemia. Unravelling epigenetic mechanisms leading to statin-induced Type 2 Diabetes Mellitus*. Doctoral Thesis. Bilbao, España: Universidad del País Vasco.
- Kruczkowska, W., Gałęzewska, J., Kciuk, M., Gielecińska, A., Pluciennik, E., Pasięka, Z., Zhao, L. Y., Yu, Y. J., Kołat, D., & Kałuzińska-Kołat, Ż. (2024). Senescent adipocytes and type 2 diabetes - current knowledge and perspective concepts. *Biomolecular concepts*, 15(1), 10.1515/bmc-2022-0046. <https://doi.org/10.1515/bmc-2022-0046>
- Mihos, C. G., Pineda, A. M., & Santana, O. (2014). Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacological research*, 88, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.02.009>
- Nakata, M., Nagasaka, S., Kusaka, I., Matsuoka, H., Ishibashi, S., & Yada, T. (2006). Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*, 49(8), 1881–1892. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0269-5>
- Neil, H. A., DeMicco, D. A., Luo, D., Betteridge, D. J., Colhoun, H. M., Durrington, P. N., Livingstone, S. J., Fuller, J. H., Hitman, G. A., & CARDS Study Investigators (2006). Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes care*, 29(11), 2378–2384. <https://doi.org/10.2337/dc06-0872>
- Oikonomou, E. K., & Antoniadou, C. (2019). The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nature reviews. Cardiology*, 16(2), 83–99. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0097-6>
- Sirtori C. R. (2014). The pharmacology of statins. *Pharmacological research*, 88, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002>
- Wang, S., Cai, R., Yuan, Y., Varghese, Z., Moorhead, J., & Ruan, X. Z. (2017). Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Scientific reports*, 7, 39982. <https://doi.org/10.1038/srep39982>
- Xiao, Y., & MacRae, I. J. (2019). Toward a Comprehensive View of MicroRNA Biology. *Molecular cell*, 75(4), 666–668. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.08.001>
- Zaharan, N. L., Williams, D., & Bennett, K. (2013). Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British journal of clinical pharmacology*, 75(4), 1118–1124. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x>

7. Eskerrak eta oharrak

Ikerketa hau Eusko Jaurlaritzaren 2021eko Talde Kontsolidatuek (449IT1720-22) eta Zientzia, Berrikuntza eta Unibertsitate Ministerioaren Ezagutza Sortzeko Proiektuak (PID2022-136788OB-I00) finantziatu zuten. T. S-Z., B. L-M. eta E. C-A. Ikasikerrek (2024–2025) emandako dirulaguntzaren bidez sostengatuak izan ziren, A. O-M. aldiz, JAE Introk (CSIC 24-25) emandako dirulaguntza baten bidez.