

Урманова Ю.М.

**«Факторы риска прогрессирования диабетической болезни почек.
Новые маркеры прогноза. Обзор литературы».**

Alfraganus University

Республика Узбекистан, 100190, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул.
Юкори Каракамыш, 2А.

Аннотация

Диабетическая болезнь почек (ДБП) — тяжелое осложнение сахарного диабета (СД), которое поражает до половины людей с СД. Повышенный уровень глюкозы в крови является ключевой причиной ДБП, но ДБП — это сложное многофакторное заболевание, которое развивается годами.

Целью данной статьи является обзор выявленных генетических и эпигенетических факторов риска ДБП.

Результаты исследования: семейные исследования показали, что наследственные факторы также способствуют риску заболевания. За последнее десятилетие полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) стали мощным инструментом для выявления генетических факторов риска ДБП. В последние годы в GWAS стало участвовать большее количество участников, что привело к повышению статистической мощности для выявления большего количества генетических факторов риска. Кроме того, появляются исследования по секвенированию всего экзона и всего генома, направленные на выявление редких генетических факторов риска ДБП, а также полногеномные ассоциативные исследования, изучающие метилирование ДНК в связи с ДБП.

Вывод: на основании краткого обзора литературы мы можем сделать вывод, что профили метилирования не являются этнически специфичными, как в случае генетических локусов, идентифицированных из GWAS для данной когорты больных.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, факторы риска

Annotation

Diabetic kidney disease (DKD) is a severe complication of diabetes mellitus (DM) that affects up to half of people with DM. Elevated blood glucose is a key cause of DKD, but DKD is a complex, multifactorial disease that takes years to develop.

The purpose of this article is to review the identified genetic and epigenetic risk factors for DKD.

Results: Family studies have shown that hereditary factors also contribute to the risk of the disease. Over the past decade, genome-wide association studies (GWAS) have emerged as a powerful tool for identifying genetic risk factors for DKD. In recent years, GWAS have begun to involve more participants, resulting in increased statistical power to detect more genetic risk factors. In addition, whole-exome and whole-genome sequencing studies are emerging to identify rare genetic risk factors for DKD, as well as genome-wide association studies examining DNA methylation in association with DKD.

Conclusion: Based on a brief review of the literature, we can conclude that methylation profiles are not ethnically specific, as is the case for genetic loci identified from GWAS for this cohort of patients.

Key words: diabetes mellitus, chronic kidney disease, risk factors

Аннотација

Диабетик buyrak kasalligi (DBK) qandli diabetning (QD) og'ir asorati bo'lib, QD bilan kasallangan odamlarning yarmigacha ta'sir qiladi. Qon glyukozasining ko'tarilishi DBK ning asosiy sababidir, ammo DBK murakkab, ko'p faktorli kasallik bo'lib, rivojlanishi yillar davom etadi.

Ushbu maqolaning maqsadi DBK uchun aniqlangan genetik va epigenetik xavf omillarini ko'rib chiqishdir.

Tadqiqot natijalari: Oilaviy tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, irsiy omillar ham kasallik xavfiga hissa qo'shadi. So'nggi o'n yil ichida genom bo'ylab assotsiatsiya tadqiqotlari (GWAS) DBK uchun genetik xavf omillarini aniqlash uchun kuchli vosita sifatida paydo bo'ldi. So'nggi yillarda GWAS ko'proq ishtirokchilarni jalb qila boshladi, natijada ko'proq genetik xavf omillarini aniqlash uchun statistik kuch oshdi. Bundan tashqari, DBK uchun noyob genetik xavf omillarini aniqlash uchun butun ekzoma va butun genom sekvensiyasi tadqiqotlari, shuningdek, DBK bilan bog'liq holda DNK metilatsiyasini o'rganuvchi genom bo'ylab assotsiatsiya tadqiqotlari paydo bo'ladi.

Xulosa: Adabiyotlarni qisqacha ko'rib chiqishga asoslanib, biz ushbu bemorlar guruhi uchun GWAS dan aniqlangan genetik lokuslar uchun bo'lgani kabi, metilatsiya profillari etnik jihatdan o'ziga xos emas degan xulosaga kelishimiz mumkin.

Kalit so'zlar: qandli diabet, surunkali buyrak kasalligi, xavf omillari

Актуальность. В общей сложности 537 миллионов человек во всем мире страдают сахарным диабетом [1], характеризующимся повышенным уровнем глюкозы в крови. Несмотря на лечение, направленное на нормализацию

концентрации глюкозы в крови, диабет может привести к микро- и макрососудистому повреждению органов через различные молекулярные пути, включая увеличение активных форм кислорода, которые дополнительно влияют на последующие пути, такие как поток полиолового пути, образование и активация конечного продукта гликирования, активация протеинкиназы С и поток гексозаминового пути [2]. Эти микрососудистые осложнения включают диабетическую болезнь почек (ДБП), угрожающую зрению пролиферативную диабетическую ретинопатию и диабетическую нейропатию. Осложнения снижают качество жизни, увеличивают смертность и составляют большую часть расходов на здравоохранение при сахарном диабете [3, 4]. В общей сложности у 30–50 % людей с сахарным диабетом развивается ДБП [5-7]. У людей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) заболевание развивается в раннем возрасте и, таким образом, риск развития осложнений в течение жизни особенно высок. У 20% людей с СД1 типа ДБП приводит к почечной недостаточности, требующей диализа или трансплантации почки [8]. Благодаря улучшениям в лечении и ведении как сахарного диабета, так и его осложнений [9], 25-летняя кумулятивная заболеваемость ДБП сократилась вдвое у тех, кому диагноз был поставлен в 1980-х годах, по сравнению с теми, кому диагноз был поставлен в 1970-х годах. Однако в более поздних когортах дальнейшего улучшения не наблюдалось, и у 36% людей с тяжелой формой ДБП по-прежнему развивалась почечная недостаточность в течение 15 лет [6]. ДБП также существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, и у 40% людей с диабетом 1 типа и ДБП к 40 годам развиваются сердечно-сосудистые заболевания [10].

ДБП — это сложное многофакторное заболевание, при котором как генетические, так и экологические факторы риска способствуют развитию и прогрессированию заболевания. Однако точные молекулярные механизмы, приводящие к ДБП, остаются плохо изученными. Помимо альбуминурии и eGFR, никакие другие биомаркеры пока не используются в клинической практике для мониторинга прогрессирования заболевания или выявления лиц, находящихся в группе риска, и существует лишь несколько вариантов лечения для профилактики ДБП, особенно у лиц с СД 1. Для решения этих проблем генетические исследования направлены на выявление основных молекулярных механизмов, приводящих к ДБП. Здесь мы рассматриваем генетические факторы, которые были идентифицированы для ДБП, в основном на основе исследований ассоциаций по всему геному (GWAS), проведенных в течение последнего десятилетия, и суммируем основные результаты эпигенетических исследований, являющихся потенциальной динамической связью между генами и окружающей средой, изучающих изменения метилирования ДНК, связанные с ДБП.

Наследуемость ДБП. Три десятилетия назад семейные исследования сообщили о кластеризации ДБП у братьев и сестер с СД1, что предполагает наследственный компонент заболевания [11-15]. Совсем недавно общегеномная оценка

наследуемости ДБП в узком смысле — доли фенотипической дисперсии, объясняемой аддитивными генетическими факторами — на основе неродственных лиц с СД 1 типа сообщила о 24%–42% наследуемости ДБП в зависимости от определения фенотипа. Оценки наследуемости достигли 59% при корректировке по полу, длительности диабета и возрасту на момент постановки диагноза диабета, и с тенденцией к более высоким оценкам наследуемости для более тяжелых определений [16]. Аналогичные анализы у лиц с СД 2 типа предположили только 8%–25% наследуемости для ДБП, что потенциально отражает более гетерогенные механизмы, приводящие к ДБП при СД2 типа, в дополнение к более важному вкладу факторов окружающей среды [17, 18]. Действительно, субанализ лиц с СД 2 типа из исследования «Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете» показал, что взаимодействие гена и лечения объясняет большую часть фенотипической дисперсии в микроальбуминурии. Тем не менее, оценки наследуемости для альбуминурии и eGFR как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа варьируются от 7% до 75% [19-21].

3 распространенных генетических варианта, связанных с ДБП:

3.1 Ранние генетические исследования ДБП. Ранние генетические исследования DKD использовали различные микросателлитные маркеры и однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) для семейных исследований сцепления для выявления хромосомных регионов, совместно разделяющихся с ДБП. Один из самых сильных пиков сцепления с логарифмом шансов (LOD) 3,1 был получен в исследовании гена-кандидата *AGTR1* на хромосоме 3q, и многие сканирования сцепления по всему геному сообщили о предполагаемом пике сцепления в расширенной области 3q21-q29 [27].

Результаты с наиболее сильными статистическими доказательствами включают варианты в промоторной области гена *EPO*, кодирующего эритропоэтин [$rs1617640$, p -значение = $2,7 \times 10^{-11}$ (37)], а также в гене *SLC19A3*, кодирующем высокоаффинный транспортер тиамина (витамина В) [$rs12694743$, $p = 2,30 \times 10^{-8}$ (38)], оба из которых связаны с комбинированным фенотипом почечной недостаточности и диабетической ретинопатии.

3.2 Исследования ассоциаций генома по ДБП. Чтобы преодолеть ограничения исследований генов-кандидатов, первые GWAS, охватывающие сотни тысяч SNP, были проведены почти два десятилетия назад, определив генетические факторы риска как для СД 2 [23], так и для СД 1 [24]. С тех пор GWAS идентифицировали тысячи генетических локусов, влияющих на распространенные сложные заболевания, поддерживая многофакторный генетический фон и гипотезу общего заболевания/распространенного варианта (CDCV), которая предполагает, что общие генетические факторы вносят значительный вклад в риск распространенных заболеваний и признаков Из-за бремени многократного тестирования сотен тысяч или даже миллионов генетических вариантов, только ассоциации, достигающие строгого порога p -значения $< 5 \times 10^{-8}$, считаются значимыми для всего генома.

На сегодняшний день GWAS по ДБП идентифицировали 41 локус, значимо связанный с различными определениями случай-контроль ДБП [25].

3.3 Совпадение генетических факторов ДБП и общих популяционных особенностей почек

В общей популяции в метаанализах было идентифицировано около 900 генетических локусов для eGFR, включая более 1,5 миллиона человек [26]. СД является одним из ключевых факторов риска ХБП, и 31% лет жизни, скорректированных на инвалидность, связанных с ХБП, можно отнести к СД. Другие основные факторы риска ХБП включают гипертонию, ожирение и пожилой возраст, все они часто встречаются среди людей с СД2, в частности. У людей с СД1 большинство ДБП обусловлено диабетической нефропатией. Напротив, почечные поражения в биопсиях почек ДБП при СД2 являются гетерогенными, и значительная часть биопсий не показывает типичных характеристик диабетической нефропатии [27]. Однако биопсии почек проводятся редко, и ДБП определяется как любая ХБП у человека с диабетом . Поэтому возникает вопрос, в какой степени генетический фон ДБП совпадает с ХБП и рСКФ в общей популяции? [28].

Локусы ДБП, выявленные у лиц с СД1 в консорциуме DNCRI, не реплицировались в общем популяционном GWAS для eGFR [29].; наоборот, локусы, ассоциированные с eGFR в общей популяции, не были ассоциированы с ДБП при СД1, за исключением локуса *UMOD* . Напротив, некоторые из первых результатов для ДБП при СД2 включали локусы *UMOD* и *PRKAG2* , известные из общей популяции, а также вариант *APOL1* , ответственный за большинство случаев почечной недостаточности при АА [30]. ХБПGen GWAS по eGFR, включавший 133 413 лиц, из которых 16 477 страдали диабетом, обнаружил, что размер эффекта локусов eGFR, выявленных во всей популяции, сильно коррелировал между лицами с диабетом и без него (коэффициент корреляции 0,80). Более позднее исследование eGFR от консорциума ХБПGen, включающее почти 1,5 миллиона участников, из которых 178 691 с СД2 типа, систематически искало различия в размере эффекта между людьми с СД и без него. Они идентифицировали семь локусов eGFR со значительным различием у людей с диабетом и без него, а также четыре локуса с предполагаемым различием; во всех, кроме одного, эффект был более выраженным или наблюдался исключительно среди людей с СД [31]. Аналогичным образом, в GWAS для снижения eGFR, изученного как продольный признак в общей популяции, размеры эффекта девяти идентифицированных вариантов были в среднем в два раза выше у людей с СД. Наконец, эффект варианта rs10795433 в локусе *CUBN* — основном локусе альбуминурии — был больше среди людей с СД по сравнению с людьми без СД. Кроме того, редкий вариант *CUBN* rs141640975 имел в три раза более сильный эффект у лиц с СД 2 типа по сравнению с лицами без СД. Кроме того, rs141640975 был связан с более

высокой eGFR, но только в популяции без СД, что предполагает плейотропные эффекты на оба показателя функции почек [32].

Были предприняты многочисленные усилия по выявлению биомаркеров, которые могут направлять стратификацию ДБП, включая использование генетических и других типов биомаркеров. В то время как полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) имели значительный успех в выявлении генетических маркеров СД2 типа и других сложных заболеваний, прогресс в идентификации локусов, связанных с ДБП, был менее впечатляющим [33]. Эпигенетические маркеры, включая изменения метилирования и микроРНК, могут быть способны улавливать взаимодействие между факторами окружающей среды и геномом, а также могут обеспечить новые биомаркеры осложнений, связанных с СД [34]. В частности, было постулировано, что маркеры метилирования опосредуют эффекты метаболической памяти, и являются перспективными биомаркерами диабетических осложнений. В некоторых предыдущих исследованиях изучались изменения метилирования ДНК, связанные с ДБП на основе крови человека почечные каналцы человека или образцы мышечной ткани. В этих исследованиях использовались контрольные образцы от здоровых людей или людей с СД. [35].

По данным авторов, их результаты дополняют нашу более раннюю работу и выявляют потенциальную связь между функцией почек и профилем метилирования. [36]. В частности, верхние сайты, идентифицированные в их исследовании, *cg17944885*, около *ZNF20*, соответствовали сайту CpG, который был зарегистрирован в нескольких EWAS для функции почек. Эти результаты свидетельствуют о том, что изменения метилирования, связанные с функцией почек в общей популяции, также могут быть применимы к популяции с СД 2 типа. Более ранние GWAS в основном проводились в европейских популяциях с последующей репликацией в полиэтнических когортах. Некоторые из их выводов также были представлены в двух недавних мета-анализах GWAS, хотя многие из них не были выявлены в более ранних индивидуальных когортных исследованиях. [37].

На основании краткого обзора литературы мы можем сделать вывод, что профили метилирования не являются этнически специфичными, как в случае генетических локусов, идентифицированных из GWAS для данной когорты больных.

Библиография

1. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas* (2021). Available at: <https://diabetesatlas.org/> (Accessed August 26, 2022).
2. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. // *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a.
3. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. // *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):596-615. doi: 10.2337/dc08-9017
4. Lithovius R, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH; FinnDiane Study Group. Cumulative cost of prescription medication in outpatients with type 1 diabetes in Finland. // *Diabetologia*. 2011 Mar;54(3):496-503. doi: 10.1007/s00125-010-1999-y
5. Costacou T, Orchard TJ. Cumulative Kidney Complication Risk by 50 Years of Type 1 Diabetes: The Effects of Sex, Age, and Calendar Year at Onset. // *Diabetes Care*. 2018 Mar;41(3):426-433. doi: 10.2337/dc17-1118.
6. Jansson Sigfrids F, Groop PH, Harjutsalo V. Incidence rate patterns, cumulative incidence, and time trends for moderate and severe albuminuria in individuals diagnosed with type 1 diabetes aged 0-14 years: a population-based retrospective cohort study. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jul;10(7):489-498. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00099-7.
7. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). // *Med J Aust*. 2006 Aug 7;185(3):140-4. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00499.x.
8. Harjutsalo V, Maric C, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Groop PH; FinnDiane Study Group. Sex-related differences in the long-term risk of microvascular complications by age at onset of type 1 diabetes. // *Diabetologia*. 2011 Aug;54(8):1992-9. doi: 10.1007/s00125-011-2144-2.
9. Schernthaner G., Schernthaner G. H. Diabetic nephropathy: new approaches for improving glycemic control and reducing risk // *J Nephrol.* – 2013. – T. 26. – №. 6. – С. 975-985.
10. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsén T, Rastenyte D, Sarti C, Reunanen A. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. // *Diabetologia*. 1998 Jul;41(7):784-90. doi: 10.1007/s001250050988.
11. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. // *Diabetologia* (1996) 39:940–5. doi: 10.1007/BF00403913
12. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. // *NEnglJMed* (1989) 320:1161–5. doi: 10.1056/NEJM198905043201801
13. Earle K, Walker J, Hill C, Viberti G. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. // *NEnglJMed* (1992) 326:673–7. doi: 10.1056/NEJM199203053261005
14. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. // *Diabetes* (2004) 53:2449–54. doi: 10.2337/diabetes.53.9.2449

15. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T, et al. Is diabetic nephropathy an inherited complication. // *Kidney Int* (1992) 41:719–22. doi: 10.1038/ki.1992.112
16. Sandholm N, Van Zuydam N, Ahlqvist E, Juliusdottir T, Deshmukh HA, Rayner NW, et al. The genetic landscape of renal complications in type 1 diabetes. // *J Am Soc Nephrol* (2017) 28:557–74. doi: 10.1681/ASN.2016020231
17. van Zuydam NR, Ahlqvist E, Sandholm N, Deshmukh H, Rayner NW, Abdalla M, et al. A genome-wide association study of diabetic kidney disease in subjects with type 2 diabetes. // *Diabetes* (2018) 67:1414–27. doi: 10.2337/db17-0914
18. Kim J, Jensen A, Ko S, Raghavan S, Phillips LS, Hung A, et al. Systematic heritability and heritability enrichment analysis for diabetes complications in UK biobank and ACCORD studies. // *Diabetes* (2022) 71:1137–48. doi: 10.2337/db21-0839
19. Fogarty DG, Rich SS, Hanna L, Warram JH, Krolewski AS. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure. // *Kidney Int* (2000) 57:250–7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00833.x
20. Forsblom CM, Kanninen T, Lehtovirta M, Saloranta C, Groop LC. Heritability of albumin excretion rate in families of patients with type II diabetes. // *Diabetologia* (1999) 42:1359–66. doi: 10.1007/s001250051450
21. Krolewski AS, Poznik GD, Placha G, Canani L, Dunn J, Walker W, et al. A genome-wide linkage scan for genes controlling variation in urinary albumin excretion in type II diabetes. // *Kidney Int* (2006) 69:129–36. doi: 10.1038/sj.ki.5000023
22. Osterholm AM, He B, Pitkaniemi J, Albinsson L, Berg T, Sarti C, et al. Genome-wide scan for type 1 diabetic nephropathy in the Finnish population reveals suggestive linkage to a single locus on chromosome 3q. // *Kidney Int* (2007) 71:140–5. doi: 10.1038/sj.ki.5001933
23. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. // *Nature* (2007) 445:881–5. doi: 10.1038/nature05616
24. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. // *Nat Genet* (2007) 39:857–64. doi: 10.1038/ng2068
25. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. // *Trends Genet* (2001) 17:502–10. doi: 10.1016/s0168-9525(01)02410-6
26. Liu H, Doke T, Guo D, Sheng X, Ma Z, Park J, et al. Epigenomic and transcriptomic analyses define core cell types, genes and targetable mechanisms for kidney disease. *Nat Genet* (2022) 54:950–62. doi: 10.1038/s41588-022-01097-w
27. Di Vincenzo A, Bettini S, Russo L, Mazzocut S, Mauer M, Fioretto P. Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions. // *J Nephrol* (2020) 33:901–7. doi: 10.1007/s40620-020-00797-y
28. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American diabetes association (ADA) and kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). // *Diabetes Care* (2022) 45:3075–90. doi: 10.2337/dci22-0027

29. Salem RM, Todd JN, Sandholm N, Cole JB, Chen W-M, Andrews D, et al. Genome-wide association study of diabetic kidney disease highlights biology involved in glomerular basement membrane collagen. // *J Am Soc Nephrol* (2019) 30:2000–16. doi: 10.1681/ASN.2019030218
30. Guan M, Keaton JM, Dimitrov L, Hicks PJ, Xu J, Palmer ND, et al. Genome-wide association study identifies novel loci for type 2 diabetes-attributed end-stage kidney disease in African americans. // *Hum Genomics* (2019) 13:21. doi: 10.1186/s40246-019-0205-7
31. Winkler TW, Rasheed H, Teumer A, Gorski M, Rowan BX, Stanzick KJ, et al. Differential and shared genetic effects on kidney function between diabetic and non-diabetic individuals. // *Commun Biol* (2022) 5:580. doi: 10.1038/s42003-022-03448-z
32. Uglebjerg N, Ahmadizar F, Aly DM, Cañadas-Garre M, Hill C, Naber A, et al. Four missense genetic variants in CUBN are associated with higher levels of eGFR in non-diabetes but not in diabetes mellitus or its subtypes: a genetic association study in europeans. // *Front Endocrinol (Lausanne)* (2023) 14:1081741. doi: 10.3389/fendo.2023.1081741
33. Ma RC, Cooper ME. Genetics of Diabetic Kidney Disease-From the Worst of Nightmares to the Light of Dawn? // *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb;28(2):389-393. doi: 10.1681/ASN.2016091028.
34. van Zuydam NR, Ahlqvist E, Sandholm N, Deshmukh H, et al.. A Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes. // *Diabetes*. 2018 Jul;67(7):1414-1427. doi: 10.2337/db17-0914.
35. Fan B, Luk AOY, Chan JCN, Ma RCW. MicroRNA and Diabetic Complications: A Clinical Perspective. // *Antioxid Redox Signal*. 2018 Oct 10;29(11):1041-1063. doi: 10.1089/ars.2017.7318.
36. Li, K.Y., Tam, C.H.T., Liu, H. et al. DNA methylation markers for kidney function and progression of diabetic kidney disease. // *Nat Commun* 14, 2543 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37837-7>
37. Field AE, Robertson NA, Wang T, Havas A, Ideker T, Adams PD. DNA Methylation Clocks in Aging: Categories, Causes, and Consequences. // *Mol Cell*. 2018 Sep 20;71(6):882-895. doi: 10.1016/j.molcel.2018.08.008.