

# 早期 2 型糖尿病肾病与醛糖还原酶基因甲基化水平的临床研究

包利文<sup>1</sup>, 尹丽明<sup>2</sup>, 王少波<sup>1\*</sup>

(1. 东莞市厚街医院内分泌科; 2. 东莞市厚街医院检验科, 广东 东莞 523945)

**【摘要】目的** 探讨醛糖还原酶 (AKR1B1) 基因甲基化水平和早期 2 型糖尿病 (T2DM) 肾病蛋白尿之间的联系。**方法** 选取 2020 年 5 月至 2022 年 4 月期间东莞市厚街医院收治的 40 例 T2DM 合并蛋白尿阳性患者作为糖尿病肾病 (DN) 组, 选择同时期 39 例诊断 T2DM 且尿蛋白阴性志愿者作为糖尿病 (DM) 组, 进行前瞻性研究。比较两组患者的临床资料, 亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 与 AKR1B1 基因甲基化水平, 并分析 AKR1B1 基因甲基化水平与临床资料中差异有统计学意义的指标的相关性。**结果** DN 组患者糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN) 及尿微量白蛋白与肌酐比值 (UACR) 水平均高于 DM 组, 肾小球滤过率 (eGFR) 低于 DM 组 (均  $P<0.05$ ); DN 组 AKR1B1 甲基化水平低于 DM 组 ( $P<0.05$ ), 两组 MTHFR 甲基化水平比较, 差异无统计学差异 ( $P>0.05$ ); Pearson 相关分析结果表明, AKR1B1 甲基化水平与 FBG、2 h PG、HbA<sub>1c</sub>、Scr、BUN、UACR 呈负相关, 而与 eGFR 水平呈正相关 (均  $P<0.05$ )。**结论** AKR1B1 基因 DNA 甲基化可能参与了 DN 的发生、发展过程, 且 AKR1B1 甲基化水平与 FBG、2 h PG、HbA<sub>1c</sub>、Scr、BUN、UACR 呈负相关, 与 eGFR 水平呈正相关, 可预估患者 T2DM 患者病情。

**【关键词】** 醛糖还原酶; 甲基化; 糖尿病肾病; 亚甲基四氢叶酸还原酶

**【中图分类号】** R587.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.20.0087.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.20.029

随着我国经济和社会的发展, 人民饮食习惯的改变, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 发病率日益升高, 已成为威胁人类健康的重要因素<sup>[1]</sup>。DM 可产生多种并发症, 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是其最明显的微血管并发症, DN 目前是除肾小球肾炎之外, 导致终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 的第二大病因, 对 DM 患者的生活质量造成极大的影响, DN 的发生发展受遗传和环境因素的影响, 而环境因素会改变表观遗传状态, 因此表观遗传机制可能在 DN 的发病机制中起关键作用<sup>[2]</sup>。近年来, 表观遗传修饰的相关研究越来越受到重视, DM 患者的高血糖代谢状态可能存在相关的“代谢记忆效应”, 长期的高血糖状态, 即使患者血糖水平恢复正常, 仍可出现 DM 的相关并发症。最新研究提示, “代谢记忆”与靶细胞的表现遗传改变的关系密切<sup>[3]</sup>。表观遗传修饰是指在不改变 DNA 序列的情况下影响基因的表达和功能。其中, DNA 甲基化是研究最广泛的表观遗传标记。醛糖还原酶 (AKR1B1) 基因编码一种催化葡萄糖还原为山梨醇的酶, 而山梨醇所导致的氧化应激是糖尿病慢性并发症的主要途径之一<sup>[4]</sup>。亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 是高同型半胱氨酸 (Hcy) 代谢过程中重要的酶, 通过甲

基化 Hcy 转化为甲硫氨酸, 从而降低血浆 Hcy 水平, 而 Hcy 具有血管毒性作用, 可通过氧化应激损伤血管内皮细胞、刺激血管平滑肌细胞增生等多种途径, 导致肾小球滤过率增加, 从而参与 DN 病变进程<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨 AKR1B1 和 MTHFR 甲基化水平与早期 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 肾病的关系, 为患者病情预估提供参考依据, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 5 月至 2022 年 4 月期间东莞市厚街医院收治的 40 例 T2DM 合并蛋白尿阳性 (尿蛋白含量  $\geq 30$  mg/24 h 或  $20 \mu\text{g}/\text{min}$ <sup>[7]</sup>) 患者作为 DN 组, 选择同时期 39 例诊断 T2DM 且尿蛋白阴性 (尿蛋白含量  $<30$  mg/24 h 或  $20 \mu\text{g}/\text{min}$ ) 的研究对象作为 DM 组, 进行前瞻性研究。纳入标准: ①所有患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》<sup>[6]</sup> 中 T2DM 的诊断及分型标准; ② DN 组患者同时符合《糖尿病肾脏病诊治专家共识》<sup>[7]</sup> 中的 DN 的诊断标准, 尿微量白蛋白与肌酐比值 (UACR  $>30 \mu\text{g}/\text{mg}$ ); ③近期末服用肾毒性药物; 无精神疾病或意识障碍。排除标准: ①合并慢性肾炎、尿路感染

**基金项目:** 东莞市社会科技发展重点资助项目 (编号: 202050715023196)

**作者简介:** 包利文, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 内分泌。

**通信作者:** 王少波, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 内分泌。E-mail: 13790636601@163.com

等疾病；②半年内有恶性高血压、心脑血管意外等危重病史；③伴凝血功能障碍。本研究获得东莞市厚街医院医学伦理委员会的批准，所有患者均签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料统计 收集所有患者的一般资料，包括性别、年龄、BMI、病程。嘱其禁食 8 h，次日清晨在患者空腹状态和餐后 2 h 各抽取静脉血 3 mL，同时收集晨尿 3 mL，均以 3 500 r/min 的离心速率离心 10 min 后取得上清液待测。利用全自动生化分析仪 [ 贝克曼库尔特 ( 美国 ) 股份有限公司，型号 : AU5800 ] 测定血清糖化血红蛋白 ( HbA<sub>1c</sub> )、空腹血糖 ( FBG )、餐后 2 h 血糖 ( 2 h PG )、血肌酐 ( Scr )、尿素氮 ( BUN )、丙氨酸氨基转移酶 ( ALT )、天冬氨酸转氨酶 ( AST )、总胆红素 ( TBiL )、直接胆红素 ( DBiL )、血红蛋白 ( Hb )、总胆固醇 ( CHOL )、高密度脂蛋白 ( HDL )、低密度脂蛋白 ( LDL )、三酰甘油 ( TG ) 水平，采用全自动生化分析仪检测尿微量白蛋白与尿肌酐，并计算肾小球滤过率 ( eGFR )、UACR，采用电子血压计 [ 松下电气机器 ( 北京 ) 有限公司，京械注准 20162070530，型号 : EW3106 ] 检测患者收缩压 ( SBP ) 与舒张压 ( DBP )。另取患者空腹静脉血 3 mL，取一部分抗凝后离心 ( 离心条件同上 )，取血浆待检。采用全自动凝血分析仪 ( Instrumentation Laboratory Co.，型号 : ACL TOP 700 ) 检测血浆凝血酶原时间 ( PT )，采用酶联免疫吸附法检测血浆纤维蛋白原 ( FiB )。利用全自动血液分析仪 ( 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司，型号 : 6800PLUS ) 检测白细胞计数 ( WBC )。

1.2.2 MTHFR、AKR1B1 基因甲基化水平检测 通过基于下一代测序的亚硫酸氢盐测序 ( BSP ) 评估基因特异性 DNA 甲基化。首先针对目标区域或位点，完成重亚硫酸盐修饰的基因组 DNA 序列 PCR ( BS-PCR ) 引物设计和合成，使用在线 MethPrimer 软件设计 BSP 引物。使用 ZYMO EZ DNA Methylation-Gold™ Kit 转换 1 μg 基因组 DNA，使用 KAPA HiFi HotStart Uracil+ReadyMix PCR 试剂盒将二十分之一的洗脱产物用作 35 个循环的聚合酶链式反应 ( PCR ) 扩增模板。对于每个样本，将多个基因的 BSP 产物平均汇集，5'-磷酸化，3'-dA 尾，并使用 T4 DNA 连接酶 ( NEB ) 连接到条形码适配器。在 Illumina 平台上对所有样本的条形码库进行测序 [5]。C 位点的甲基化水平 = 支持甲基化的 reads 数 / ( 支持甲基化的 reads 数 + 支持非甲基化的 reads 数 )，引物由上海捷瑞公司设计合成，引物序列：

### MTHFR

上游 5'-TAGATTTAGGTACGTGAAGTAGGGTAGAC-3'，  
下游 5'-GAAAACTAATAAAAAACCGACGAA-3'；

### AKR1B1

上游 5'-GGGTTATTTAAAGGTATGTGTT-3'，  
下游 5'-AACACCATTATTAAACAAAAA-3'；

### U6 ( 内参 )

上游 5'-TTTAGGTATGTGAAGTAGGGTAGATGT-3'，  
下游 5'-CAAAAACTAATAAAAAAACCAACAA-3'。

1.3 观察指标 ①比较两组患者的一般资料。②比较两组患者 MTHFR 与 AKR1B1 基因甲基化水平。③分析 DN 组患者 AKR1B1 基因甲基化水平与一般资料中差异有统计学意义的指标的相关性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据，计数资料包含临床疗效，以 [ 例 (%) ] 表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；符合正态分布的计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较采用单因素方差分析，不符合正态分布的计量资料使用中位数 (四分位数间距) [M (P25, P75)] 进行描述，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，采用 Pearson 法进行相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 DN 组患者 HbA<sub>1c</sub> 水平、FBG、2 h PG、Scr、BUN 及 UACR 水平均高于 DM 组，eGFR 低于 DM 组，差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )；两组患者性别、年龄、BMI、病程、SBP、DBP、ALT、AST、TbiL、DBiL、PT、WBC、Hb、FiB、CHOL、HDL、LDL、TG 比较，差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )，见表 1。

2.2 两组患者基因 AKR1B1 和 MTHFR 甲基化水平比较 DN 组 AKR1B1 甲基化水平低于 DM 组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，DN 组 MTHFR 甲基化水平高于 DM 组，但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 2。

2.3 DN 组患者 AKR1B1 甲基化水平相关性分析 Pearson 相关分析结果表明，AKR1B1 甲基化水平与 FBG、2 h PG、HbA<sub>1c</sub>、Scr、BUN、UACR 呈负相关，而与 eGFR 水平呈正相关，差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )，见表 3。

## 3 讨论

DN 是 T2DM 的一种严重的微血管并发症，是导致 ESRD 最常见的原因之一，预防或减缓 DN 的进展能带来相当的社会经济效益，且 DN 可以通过早期指标检测来预防或延缓病情进展，因此，寻找早期诊断和预后的生物标志物是 DN 临床研究的重点问题。研究表明，表观遗传对于 DN 的发生发展影响明显，而表观遗传的改变易受到较多因素的影响，如长期高血糖所导致的基因甲基化等 [8]。DNA 甲基化改变是表观遗传的主要表现方式，已被认为参与了 DN 的发病机制，通过动物实验已证实 DNA 甲基化抑

表 1 两组患者临床资料比较

因素	DM 组 (39 例)	DN 组 (40 例)	$\chi^2/t/U$ 值	<i>P</i> 值
性别 [ 例 (%) ]			0.013	>0.05
男性	20(51.28)	20(50.00)		
女性	19(48.72)	20(50.00)		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	53.66±13.32	54.21±14.15	0.178	>0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.55±4.51	25.05±3.81	0.533	>0.05
病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	5.67±1.51	6.34±2.01	1.672	>0.05
HbA <sub>1c</sub> (%, $\bar{x} \pm s$ )	7.51±1.23	8.85±2.74	2.792	<0.05
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	8.52±1.23	9.32±1.61	2.477	<0.05
2 h PG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	12.91±1.73	13.96±2.27	2.308	<0.05
Scr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	71.32±10.83	93.48±15.10	7.479	<0.05
eGFR[mL/min · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ ]	112.23±11.25	93.56±15.34	6.156	<0.05
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.21±1.10	6.33±1.51	7.117	<0.05
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	117.35±12.08	119.21±12.52	0.672	>0.05
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	68.55±7.17	70.32±8.17	1.022	>0.05
UACR(μg/mg, $\bar{x} \pm s$ )	19.35±4.15	231.22±42.15	31.239	<0.05
ALT[IU/L, M(P25, P75)]	31.06(19.78, 49.21)	32.03(26.13, 61.45)	1.884	>0.05
AST[IU/L, M(P25, P75)]	26.31(20.37, 34.62)	27.64(26.48, 46.22)	2.056	>0.05
TBiL[μmol/L, M(P25, P75)]	14.72(10.46, 19.29)	14.35(10.28, 19.30)	1.098	>0.05
DBiL[μmol/L, M(P25, P75)]	5.23(3.91, 7.38)	5.62(4.47, 7.86)	2.864	>0.05
PT(s, $\bar{x} \pm s$ )	11.80±3.32	12.13±1.10	0.596	>0.05
WBC(×10 <sup>9</sup> /L, $\bar{x} \pm s$ )	5.24±1.61	5.34±1.72	0.267	>0.05
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	147.93±22.45	149.14±22.23	0.241	>0.05
FiB(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.35±0.92	2.25±0.63	0.565	>0.05
CHOL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.76±1.05	3.62±0.81	0.665	>0.05
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.21±0.31	1.26±0.34	0.683	>0.05
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.27±0.72	2.15±0.60	0.806	>0.05
TG[mmol/L, M(P25, P75)]	1.02(0.78, 1.49)	0.93(0.84, 1.39)	1.617	>0.05

注：HbA<sub>1c</sub>：糖化血红蛋白；FBG：空腹血糖；2 h PG：餐后 2 h 血糖；Scr：血肌酐；eGFR：肾小球滤过率；BUN：尿素氮；SBP：收缩压；DBP：舒张压；UACR：尿微量白蛋白与尿肌酐比值；ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天冬氨酸转氨酶；TBiL：总胆红素；DBiL：直接胆红素；PT：凝血酶原时间；WBC：白细胞计数；Hb：血红蛋白；FiB：纤维蛋白原；CHOL：胆固醇；HDL：高密度脂蛋白；LDL：低密度脂蛋白；TG：三酰甘油。

表 2 两组患者基因 AKR1B1 和 MTHFR 甲基化水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

基因	例数	AKR1B1	MTHFR
DM 组	39	0.98±0.21	0.91±0.16
DN 组	40	0.60±0.14	0.93±0.17
<i>t</i> 值		9.486	0.538
<i>P</i> 值		<0.05	>0.05

注：AKR1B1：醛糖还原酶；MTHFR：亚甲基四氢叶酸还原酶。制剂对 DN 有益<sup>[9]</sup>。因此，早期预测 DN 高风险患者从而预防和延迟患者病情显得非常重要，本研究搜索 Scopus，Pubmed，CochraneCentral 等数据库选择了在糖尿病肾病中具有重要作用的基因（AKR1B1、MTHFR）进行研究，测定早期 DN 患者外周血中靶基因启动子区甲基化水平，探讨目标基因的 DNA 甲基化水平与蛋白尿及 eGFR 的关系。

本研究结果显示，DN 组患者 HbA<sub>1c</sub>、FBG 和 2 h PG 水

表 3 AKR1B1 甲基化水平与生化指标的相关性分析

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FBG	-0.489	<0.05
2 h PG	-0.473	<0.05
HbA <sub>1c</sub>	-0.421	<0.05
Scr	-0.377	<0.05
eGFR	0.506	<0.05
BUN	-0.379	<0.05
UACR	-0.488	<0.05

平均高于 DM 组，提示 DN 患者血糖控制情况较差，其中 FBG 和 2 h PG 是常用的血糖检测指标，而 HbA<sub>1c</sub> 是红细胞血红蛋白的 β 链 N 端缬氨酸与葡萄糖非酶化结合的产物，占血红蛋白总量的 60%~70%，红细胞寿命是 120 d，所以 HbA<sub>1c</sub> 能很好地反映 2~3 个月的血糖水平，且不受饮食、

运动、血糖忽高忽低影响,因此检测 HbA<sub>1c</sub> 更能评价患者的血糖情况,已经成为评价糖尿病管理的重要途径<sup>[10]</sup>。DN 组患者 Scr、BUN 及 UACR 水平均高于 DM 组, eGFR 低于 DM 组,均提示 DN 患者有明显的肾功能损害。

NAZIR 等<sup>[11]</sup>关于 DN 遗传变异的荟萃分析发现,有 11 个基因变异与 DN 显著相关,且证实炎症与 DN 的发生进展有很强的相关性。本研究表明, AKR1B1 基因的甲基化水平在 DN 患者中低于 DM 患者,而 DN 组 MTHFR 甲基化水平高于 DM 组,但差异无统计学意义。刘恺远等<sup>[12]</sup>对于 DN 的研究显示, AKR1B1 基因 DNA 甲基化与糖尿病肾病的发生、发展有关, AKR1B1 基因 DNA 甲基化水平越低,血糖及尿蛋白水平越高。而 MTHFR 基因的甲基化水平与 DN 无关,这可能与 MTHFR 通过基因突变而不是甲基化影响血浆 Hcy 浓度,从而损伤血管,最终促进 DN 病变发生有关<sup>[13]</sup>。

此外,本研究结果显示, AKR1B1 甲基化水平与 FBG、2 h PG、HbA<sub>1c</sub>、Scr、BUN、UACR 呈负相关,而与 eGFR 水平呈正相关,提示在 DN 患者中 AKR1B1 基因 DNA 的甲基化水平越低,血糖水平越高,肾功能损伤越严重, AKR1B1 甲基化水平可能是一种新的预测 DN 生物标志物和新的分子靶点,可替代早期的 DN 分子预测靶点,这与 ALDEMIR 等<sup>[14]</sup>的研究结果相同。推测这一结果可能与 AKR1B1 基因主要功能是编码 AKR1B1 有关, AKR1B1 是多元醇通路的关键限速酶,能导致山梨醇堆积,从而增加氧化应激,使机体内细胞呈现高渗状态,进而出现细胞水肿、缺氧等,最终导致肾脏、眼底及周围神经的损害<sup>[15]</sup>。AKR1B1 基因 DNA 的甲基化水平越低,提示 AKR1B1 越多,肾脏、眼底及周围神经的损害现象越明显。有研究表明, T2DM 患者体内长期高糖环境致使 DNA 甲基化状态发生改变,甲基化水平降低,激活 AKR1B1 基因,导致肾功能组织病变,进而致使 DN 的发生<sup>[16]</sup>。

综上, AKR1B1 基因 DNA 甲基化可能参与了 DN 的发生、发展过程,可作为预测 DN 的潜在生物标志物,且 AKR1B1 甲基化水平与 FBG、2 h PG、HbA<sub>1c</sub>、Scr、BUN、UACR 呈负相关,与 eGFR 水平呈正相关。但本研究样本量较少,后续可以进一步进行大样本甲基化研究,探索早期预测及治疗 DN 高风险患者的新途径。

### 参考文献

- [1] 高晶晶,高艳虹. 早发 2 型糖尿病流行病学、临床特征及病因机制的研究进展[J]. 内科理论与实践, 2022, 17(4): 344-348.
- [2] 马晓迎,生玉平,杨星梦,等. 血钾与 2 型糖尿病终末期肾病未透析患者腹主动脉钙化相关性研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2023, 11(2): 110-115.
- [3] 蹇元婕,魏雁涛. 表观遗传修饰参与糖尿病视网膜病变代谢记忆的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(10): 1634-1637.
- [4] 王灵叶,杨晗,葛胜祥,等. DNA 甲基化在 2 型糖尿病治疗中的研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(7): 925-934.
- [5] 俞刚,陆峰泉,沈静,等. 2 型糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸、叶酸和亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的关系[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(3): 145-148.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [7] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(4): 247-260.
- [8] FONTECHA-BARRIUSO M, MARTIN-SANCHEZ D, RUIZ-ANDRES O, et al. Targeting epigenetic Dna and histone modifications to treat kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(11): 1875-1886.
- [9] PAN X, GONG D, NGUYEN DN, et al. Early microbial colonization affects DNA methylation of genes related to intestinal immunity and metabolism in preterm pigs[J]. DNA Res, 2018, 25(3): 287-296.
- [10] 邓茹,蔡敏生. 血清胱抑素 C、糖化血红蛋白、hs-CRP 和尿微量清蛋白联合诊断 2 型糖尿病患者早期肾功能损伤的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(3): 415-417.
- [11] NAZIR N, SIDDIQUI K, AL-QASIM S, et al. Meta-analysis of diabetic nephropathy associated genetic variants in inflammation and angiogenesis involved in different biochemical pathways[J]. BMC Med Genet, 2014, 15(1): 103.
- [12] 刘恺远,牟新. 糖尿病肾病患者 NTN4、MTHFR、FZD2、AKR1B1 基因 DNA 甲基化水平与危险因素分析[J]. 浙江医学, 2022, 44(21): 2278-2282.
- [13] 俞刚,郑玉平,沈静. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(12): 2079-2082.
- [14] ALDEMIR O, TURGUTT F, GOKCE C. The association between methylation levels of targeted genes and albuminuria in patients with early diabetic kidney disease[J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 597-601.
- [15] DIETER C, LEMOS N E, CORREA N R, et al. The A allele of the rs759853 single nucleotide polymorphism in the AKR1B1 gene confers risk for diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes from a Brazilian population[J]. Arch Endocrinol Metab, 2022, 66(1): 12-18.
- [16] KALLINIKOU D, TSENTIDIS C, KEKOU K, et al. Homozygosity of the Z-2 polymorphic variant in the aldose reductase gene promoter confers increased risk for neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2022, 23(1): 104-114.