

血清 Adropin 蛋白和脑啡肽酶在 2 型糖尿病视网膜病变患者中的变化及影响因素

张校康¹, 李宝新², 李娜¹, 翟娜², 张云良², 刘莉芳², 王翥², 郭淑芹²

引用:张校康,李宝新,李娜,等.血清 Adropin 蛋白和脑啡肽酶在 2 型糖尿病视网膜病变患者中的变化及影响因素.国际眼科杂志 2020;20(3):504-508

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81500644);河北省医学适用技术跟踪项目(No.G2019012)

作者单位:¹(067000)中国河北省承德市,承德医学院研究生学院;²(071000)中国河北省保定市第一中心医院内分泌科 河北省光学感知技术创新中心

作者简介:张校康,在读硕士研究生,研究方向:内分泌与代谢病。

通讯作者:郭淑芹,本科,主任医师,院长,党委书记,博士研究生导师,研究方向:内分泌与代谢病. gsqnmf@163.com

收稿日期:2019-08-28 修回日期:2020-02-22

摘要

目的:观察血清 Adropin 蛋白和脑啡肽酶水平在 2 型糖尿病视网膜病变(DR)患者中的变化及影响因素。

方法:选取 2017-10 /2019-01 年于保定市第一中心医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 167 例作为研究对象,分为单纯 2 型糖尿病组(DM 组)59 例和 2 型糖尿病合并视网膜病变组(DR 组)108 例,DR 组包括 2 型糖尿病视网膜病变非增殖期组(NPDR 组)45 例、2 型糖尿病视网膜病变增殖期组(PDR 组)63 例。另选取 57 例健康体检者作为对照组(NC 组)。测量四组研究对象身高、体质量并计算体质量指数(BMI), $BMI = \text{体质量} / \text{身高}^2 (\text{kg} / \text{m}^2)$ 。测定空腹静脉血糖(FPG)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCR)、血红蛋白(HbA1c),应用酶联免疫吸附法测定血清 Adropin 蛋白(AD)和脑啡肽酶(NEP)水平,AD、NEP 与其他指标的相关性采用 Pearson 相关分析。两者各自独立的影响因素采用多元线性回归法分析。

结果:与 NC 组相比,DM 组、NPDR 组、PDR 组的 AD 水平逐渐降低,以 PDR 组最低($P < 0.05$)。各组 NEP 水平逐渐升高,以 PDR 组最高($P < 0.05$)。多元线性回归分析提示 FPG、HbA1c、NEP 为 AD 的独立危险因素,BMI、FPG、HbA1c、AD 是 NEP 的独立影响因素。

结论:在 2 型糖尿病视网膜病变患者中,AD 水平随着 DR 的进展而降低,NEP 水平则随着 DR 的进展而升高,表明血清 AD 和 NEP 有可能参与了 DR 的发生和发展。

关键词:血清;Adropin 蛋白;脑啡肽酶;2 型糖尿病;糖尿病视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.22

Changes of serum Adropin protein and neprilysin levels in patients with type 2 diabetic retinopathy and analysis of influencing factors

Xiao-Kang Zhang¹, Bao-Xin Li², Na Li¹, Na Zhai², Yun-Liang Zhang², Li-Fang Liu², He Wang², Shu-Qin Guo²

Foundation items: Youth Foundation of National Natural Science Foundation of China (No.81500644); Hebei Medical Applicability Tracking Project (No.G2019012)

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China; ²Department of Endocrinology, Baoding First Central Hospital; Hebei Provincial Center for Optical Sensing Innovations, Baoding 071000, Hebei Province, China

Correspondence to: Shu-Qin Guo. Department of Endocrinology, Baoding First Central Hospital; Hebei Provincial Center for Optical Sensing Innovations, Baoding 071000, Hebei Province, China. gsqnmf@163.com

Received:2019-08-28 Accepted:2020-02-22

Abstract

• **AIM:** To observe the changes of serum Adropin protein (AD) and neprilysin (NEP) levels in patients with diabetic retinopathy and to analyse the influencing factors.

• **METHODS:** A total of 167 patients with type 2 diabetes were enrolled in this study. They were divided into simple type 2 diabetes group (DM group) with 59 cases and type 2 diabetic retinopathy group (DR group) with 108 cases. Furthermore, the DR group included patients in two periods of non-proliferation diabetic retinopathy (NPDR group) and proliferative diabetic retinopathy (PDR group). There were 45 patients in NPDR group and 63 patients in PDR group, meanwhile, another 57 healthy subjects were selected as the normal control group (NC group). Measuring the height and weight and calculating body mass index (BMI). Indices of fasting plasma glucose (FPG), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) hemoglobin Alc (HbA1c) were detected, while levels of serum adropin protein (AD) and neprilysin (NEP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlation between AD, NEP and other indicators was analyzed by Pearson correlation analysis. The independent

influence factors of both were analyzed by multiple linear regression.

• **RESULTS:** Compared with the NC group, the AD level in the DM group, NPDR group, and PDR group decreased gradually, with the lowest level in the PDR group ($P < 0.05$). The level of NEP in each group gradually increased, and the highest one was in the PDR group ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis indicated that FPG, HbA1c and NEP were independently correlated with AD. BMI, FPG, HbA1c and AD were independently correlated with NEP.

• **CONCLUSION:** In patients with diabetic retinopathy, AD level would be decreased with the progression of DR, and NEP level would be gradually increased, both of which may be involved in the development of DR.

• **KEYWORDS:** serum; Adropin protein; neprilysin; type 2 diabetes; diabetic retinopathy

Citation: Zhang XK, Li BX, Li N, *et al.* Changes of serum Adropin protein and neprilysin levels in patients with type 2 diabetic retinopathy and analysis of influencing factors. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(3):504-508

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,随着病情的发展会逐渐影响人们的视力水平,也是不可逆性致盲最常见的病因。因此对DR的发生、发展机制及其影响因素的研究越来越引起人们的关注。有研究显示,DR的发生、发展不仅与血糖控制水平,而且与血管内皮功能有着密不可分的关系^[1]。Adropin蛋白(AD)是新发现的一类生物活性蛋白,由76个氨基酸组成,具有调节能量代谢、改善血管内皮细胞功能的重要作用^[2]。而且有研究显示,在糖尿病小鼠组血清中AD水平明显低于非糖尿病小鼠组,表明AD在糖尿病的发生、发展中有一定作用^[3]。脑啡肽酶(neprilysin, NEP)是位于细胞表面的II型膜蛋白,是含锌的金属肽酶,在机体中广泛存在,具有调节糖尿病患者血管内皮细胞功能的重要作用^[4-5]。但是AD和NEP两个因子在DR的发生、发展中是否起一定作用,以及二者相互作用关系尚未明确。因此本研究旨在观察AD和NEP水平在不同程度DR患者血清中的变化并分析其影响因素,进而为研究DR的发生、发展机制提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 **对象** 收集2017-10/2019-01符合1999年WHO糖尿病诊断标准^[6]并且于在保定市第一中心医院内分泌科住院的2型糖尿病(T2DM)患者167例。所有受试对象均行散瞳,由2名有经验的医师行直接眼底镜和眼底荧光血管造影检查,根据临床DR严重程度的分级标准^[7],将患者分为单纯2型糖尿病组(DM组)59例,2型糖尿病合并视网膜病变组(DR组)108例,DR组包括非增殖期视网膜病变组(NPDR组)45例和增殖期糖尿病视网膜病变组(PDR组)63例。另外选取于我院健康体检者57例作为正常对照组(NC组)。纳入标准:(1)符合1999年WHO正常糖代谢、糖尿病和DR的诊断标准;(2)能配合进行

眼底检查;(3)同期的健康体检者(符合正常糖代谢状态并且既往无其他基础病病史)。排除标准:(1)糖尿病急性并发症(糖尿病酮症酸中毒,高血糖高渗状态);(2)眼外伤及由其他原因引起的视网膜病变;(3)DR患者已行全视网膜激光光凝术;(4)合并严重心、脑及血液等系统疾病及肿瘤;(5)合并严重肝肾功能异常;(6)合并其他基础病。本研究获保定市第一中心医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 **方法** 收集并记录所有研究对象的年龄(Age)、DM病程,并测量其身高、体质量、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算体质量指数(body mass index, BMI), $BMI = \text{体质量} / \text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$ 。所有研究对象均禁食8~10h后次日清晨采集空腹静脉血(FPG),以4000r/min离心5~7min。采用日立7600生化仪器检验空腹静脉血糖(fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCR)采用糖化HA8180仪器检验糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清AD(pg/mL)和NEP(U/L)水平,试剂盒购自上海酶联免疫生物有限公司(Elabscien)。根据试剂盒说明书的指示,AD的有效检测范围是12.5~400pg/mL,NEP的有效检测范围是6.25~200U/L。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,结合试验数据分析及试剂盒说明书显示,两因子批内变异系数均<10%,批间变异系数均<15%。

统计学分析:采用SPSS 19.0统计学软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐性检验采用Levene检验,方差齐的多组间比较用单因素方差分析(ANOVA),组间指标两两比较采用LSD-*t*检验。血清AD和NEP与各影响因素的相关性分析采用Pearson相关分析和多元线性逐步回归分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 **四组研究对象基本资料的比较** 四组研究对象的年龄、DBP比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与NC组相比,DM组、NPDR组、PDR组的BMI显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。DM组、NPDR组、PDR组的DM病程差异无统计学意义($P > 0.05$)。与NC、DM组相比, NPDR、PDR组的SBP明显升高, PDR组明显高于NPDR组($P < 0.05$),见表1。

2.2 **四组研究对象血清生化检查和相关指标的比较** 四组研究对象的TC、BUN、SCR、ALT、AST的差异无统计学意义($P > 0.05$)。与NC组相比,DM组、NPDR组、PDR组的TG水平明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。四组间的FPG、HbA1c水平依次上升,均以PDR组最高,差异有统计学意义($P < 0.05$),各组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组间NEP水平依次升高,以PDR组最高($P < 0.05$),四组间的AD水平依次降低,其中以PDR组最低($P < 0.05$),见表2。

表1 四组研究对象基本资料的比较

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	DM病程(a)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
NC组	57	53.44±6.37	22.76±1.54	—	121.11±6.07	73.84±6.55
DM组	59	54.34±8.04	25.69±2.52	9.05±4.23	123.63±14.25	75.83±9.42
NPDR组	45	54.16±6.05	25.75±3.70	9.67±5.09	128.27±15.70	77.73±9.34
PDR组	63	54.92±6.38	26.26±3.51	10.20±2.36	133.40±14.75	77.68±9.84
<i>F</i>		0.48	17.13	1.32	10.14	2.40
<i>P</i>		0.70	<0.05	0.27	<0.05	0.07

注:DM组:单纯2型糖尿病组;NPDR组:非增殖期视网膜病变组;PDR组:增殖期糖尿病视网膜病变组;NC组:健康体检者。

表2 四组研究对象血清生化检查和相关指标的比较

组别	例数	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	SCR(μmol/L)
NC组	57	4.93±0.73	1.01±0.32	4.95±0.53	4.86±0.56	64.79±13.61
DM组	59	4.63±0.93	1.92±1.32	6.33±0.58	7.58±0.65	66.44±19.46
NPDR组	45	4.83±1.77	1.94±1.81	8.94±0.81	9.50±0.59	64.32±13.03
PDR组	63	4.93±1.25	2.05±1.67	12.96±1.95	11.72±1.04	65.59±14.87
<i>F</i>		0.85	6.89	551.16	884.70	0.19
<i>P</i>		0.47	<0.05	<0.05	<0.05	0.90

组别	例数	BUN(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	AD(pg/mL)	NEP(U/L)
NC组	57	5.95±1.28	18.07±7.16	21.59±4.81	184.36±8.50	107.53±5.93
DM组	59	6.17±1.41	20.00±8.58	24.22±15.81	174.51±6.72	115.42±4.96
NPDR组	45	5.94±1.38	20.67±12.99	22.23±17.82	165.36±4.19	121.36±5.66
PDR组	63	6.10±1.35	20.83±13.16	20.70±11.71	149.60±6.56	130.19±11.23
<i>F</i>		0.39	0.79	0.77	285.82	95.17
<i>P</i>		0.76	0.50	0.51	<0.05	<0.05

注:DM组:单纯2型糖尿病组;NPDR组:非增殖期视网膜病变组;PDR组:增殖期糖尿病视网膜病变组;NC组:健康体检者。

表3 AD、NEP与各指标间的Pearson的相关分析

指标	AD		NEP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.07	0.31	-0.07	0.32
DM病程	-0.56	<0.01	0.47	<0.01
SBP	-0.32	<0.01	0.28	<0.01
DBP	-0.16	<0.05	0.11	0.10
BMI	-0.34	<0.01	0.36	<0.01
TC	-0.02	0.75	0.06	0.40
TG	-0.25	<0.01	0.18	<0.01
SCR	-0.01	0.89	0.04	0.55
BUN	-0.01	0.90	0.08	0.25
FPG	-0.91	<0.01	0.84	<0.01
HbA1c	-0.91	<0.01	0.83	<0.01
AST	0.09	0.21	0.08	0.22
ALT	-0.05	0.43	0.01	0.92
AD	—	—	-0.81	<0.01
NEP	-0.81	<0.01	—	—

2.3 血清AD、NEP水平与各相关因素Pearson相关分析

根据Pearson相关分析,血清AD水平与DM病程、SBP、DBP、BMI、TG、FPG、HbA1c、NEP呈负相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。血清NEP水平与DM病程、SBP、BMI、TG、FPG、HbA1c呈正相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$),与AD呈负相关($P<0.01$),见表3。

2.4 血清AD、NEP水平多元线性回归分析 分别以AD、NEP为因变量,将Pearson相关分析后得出的差异有统计学意义的指标为自变量,行多元线性逐步回归分析,结果显示血清AD表达的显著影响因素为FPG、HbA1c和NEP($P<0.05$),显著影响NEP水平的因素为BMI、FPG、HbA1c和AD($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表4、5。

3 讨论

糖尿病视网膜病变已经成为严重影响我国公共健康的主要疾病之一,随着DR的进展常常造成视力下降、视野缺损、玻璃体积血等损害,严重者甚至出现牵拉性视网膜脱离最终导致失明^[8-10]。因此对于DR的早期诊断和干预越来越成为临床医学的研究热点。本研究旨在以不同分期DR患者为主要研究对象,观察血清AD和NEP水平在不同分期DR患者中的变化并分析其影响因素,为探究2型糖尿病视网膜病变的发生机制提供数据支持。

AD是一种由能量平衡相关基因(enho)编码的调节蛋白,在肝脏和大脑中广泛表达。有研究显示,AD可以通过影响磷脂酰肌醇3-激酶-Akt和细胞外信号调节激酶这两个通路,从而上调内皮NO合成酶的表达,进而增加上皮细胞NO的浓度起到血管内皮的保护作用^[9]。不仅如此,有动物实验显示AD能显著增加小鼠后肢缺血模型的血流量和毛细血管密度,从而改善机体缺血、缺氧状态^[11]。同时有研究显示,AD还可通过降低促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6的mRNA表达,减少炎

表 4 血清 AD 水平影响因素的多元线性回归分析

指标	β	SE	β	t	P	95%CI
FPG	-1.21	0.51	-0.28	-2.39	<0.05	-2.21~-0.21
HbA1c	-3.01	0.72	-0.56	-4.29	<0.01	-4.49~-1.66
NEP	-0.16	0.07	-0.13	-2.51	<0.05	-0.29~-0.04

表 5 血清 NEP 水平影响因素的多元线性回归分析

指标	β	SE	β	t	P	95%CI
BMI	0.31	0.15	0.09	2.12	<0.05	0.02~0.59
FPG	1.59	0.45	0.47	3.55	<0.05	0.71~2.47
HbA1c	0.74	0.26	0.19	2.81	<0.01	0.22~1.26
AD	-0.18	0.07	-0.23	-2.55	<0.05	-0.31~-0.04

性因子的合成降低血液中炎性因子的浓度,从而减轻内皮细胞和单核细胞源性巨噬细胞的炎症反应^[12]。众所周知,代谢的失衡、机体的炎症反应、内皮细胞功能障碍、血管通透性增加和新生血管的生成是糖尿病微血管并发症的基本过程,同时也是 DR(尤其是 PDR)的主要发病机制。上述研究显示,AD 在抑制炎症反应和改善血管内皮功能有重要作用,因此我们不难推测 AD 可能对 DR 的发生和发展也有一定作用。一项观察不同病程糖尿病患者血清 AD 水平的研究发现,2 型糖尿病患者血清 AD 水平明显低于正常对照组,并且随着糖尿病病程的延长,AD 水平逐渐降低^[13],与本研究测定结果一致。同时本研究进一步探究了不同时期 DR 患者血清中 AD 水平的变化,并分析其影响因素,发现随着 DR 程度的加深血清 AD 水平逐渐减低,其中以 PDR 组最低,而且 AD 水平受到 FPG、HbA1c 及 NEP 的负向调节,表明 AD 水平对 DR 的发生、发展起负相关作用。而且另外一项研究发现,与 DM 组相比,PDR 组和 NPDR 组患者血清和玻璃体中 AD 浓度明显降低,并且以 PDR 组最低,表明血清和玻璃体中 AD 水平与 DR 进程呈负相关^[14]。不仅如此,本次研究的 Pearson 的相关分析还显示,年龄的增长、肥胖、长期血糖控制不佳和高血脂等因素都可能影响 AD 的水平。排除其他影响因素后分析得出,FPG、HbA1c、NEP 是影响 AD 水平的独立影响因素,而且 NEP 与 AD 呈明显的负相关关系,表明二者有相互调节的关系,同时在 DR 的发生与发展中起一定作用。

NEP 是一种位于细胞表面依赖锌离子的 II 型膜蛋白,在心脑血管和其他组织中广泛存在^[15]。有研究表明,NEP 主要通过降解或灭活许多生物活性肽,包括 P 物质、内皮素和心房利钠肽等,从而影响血管内皮的功能^[16]。而糖尿病患者血管内皮功能的改变、新生血管的生成、血管收缩缺氧导致的炎症反应均为 DR 发生和发展的重要作用机制。另外有研究显示,可以通过 NEP 抑制剂的作用,增加机体利钠肽的生物利用度,进一步对机体血管内皮功能起到调节作用^[17-18]。而且在一项动物实验中显示,与对照组小鼠相比,通过 NEP 抑制剂处理过的小鼠整体血糖控制水平明显改善,糖尿病的进程明显减慢^[19]。而且长期的血糖控制不佳和糖尿病病程的延长也是 DR 发生发展的重要因素,故我们可以推测 NEP 水平与 DR 的进展程度有相关性。一项临床研究显示,与正常对照组相

比,2 型糖尿病患者血清中 NEP 水平明显升高,而且随着糖尿病病程的延长,NEP 水平逐渐升高,表明 NEP 水平与糖尿病的发生有关。本研究以正常受试者为对照组,测定血清 NEP 水平的变化,结果显示 DM 组患者血清 NEP 水平明显高于 NC 组,与上述研究结果一致,同时本研究进一步按照视网膜病变程度进行分组,发现随着 DR 程度的加深,血清 NEP 水平逐渐升高以 PDR 组最高,提示 NEP 水平可能与 DR 的发生、发展有着密切的联系。同时 Pearson 相关分析与多元线性回归分析显示,BMI、FPG、HbA1c、AD 均为 NEP 水平的重要影响因素,表明 NEP 可能通过调节血糖的控制水平,调节机体代谢等作用与 AD 共同调节 DR 的发生和进展。

综上所述,我们通过本次研究发现,随着 DR 严重程度的进展,血清 AD 水平逐渐降低,NEP 水平则逐渐升高,并且二者为负相关关系,表明 AD 和 NEP 可能通过不同的作用机制,以相反的作用方式来参与到 DR 发生和发展中,为以后进一步探究 DR 的发生机制提供了数据支持和理论依据。然而对于 AD 和 NEP 二者间具体的相互作用机制尚未明确,今后将进一步完善相关的基础研究,进一步探讨 AD 和 NEP 的相互影响机制。

参考文献

- 李雪,张萍. 糖尿病视网膜病变的临床治疗新进展. 国际眼科杂志 2019;19(1):69-72
- Zhao LP, You T, Chan SP, et al. Adropin is associated with hyperhomocysteine and coronary atherosclerosis. *Exp Ther Med* 2016;11(3):1065-1070
- Li L, Xie W, Zheng XL, et al. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta* 2016;453:107-113
- 葛南南,汪和贵. 脑啡肽酶抑制剂在心血管疾病中的最新研究进展. 河北医科大学学报 2018;39(2):236-240
- Vajir M, Anil BG. Neprilysin inhibitors: A new hope to halt the diabetic cardiovascular and renal complications? *Biomed Pharmacother* 2017;90:752-759
- 张鑫,李宝新,张云良,等. 2 型糖尿病合并高血压患者血清分泌型卷曲相关蛋白 5 水平与血压分级及左心室肥大的关系. 山东医药 2018;58(1):1-4
- 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). 中华糖尿病杂志 2018;10(1):4-67
- 刘娜,郭志新,梁登耀,等. 2 型糖尿病患者血清 betatrophin 水平变化及其与糖尿病视网膜病变的相关性研究. 中华眼底病杂志 2018;34(4):352-357

- 9 Lovren F, Pan Y, Quan A, *et al.* Adropin Is a Novel Regulator of Endothelial Function. *Circulation* 2010;122(11):185-192
- 10 姚晓楠, 王良雨, 彭丽俊, 等. microRNAs 在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用. *国际眼科杂志* 2019;19(9):1507-1511
- 11 Sato K, Yamashita T, Shirai R, *et al.* Adropin Contributes to Anti-Atherosclerosis by Suppressing Monocyte-Endothelial Cell Adhesion and Smooth Muscle Cell Proliferation. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5):1-16
- 12 Dałbrowski FA, Jarmużek P, Gondek A, *et al.* First and third trimester serum concentrations of adropin and copeptin in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy. *Ginekologia Polska* 2016; 87(9):629-634
- 13 Hu WC, Chen L. Association of Serum Adropin Concentrations with Diabetic Nephropathy. *Mediators Inflamm* 2016;2016:6038261
- 14 Li SP, Sun JL, Hu WC, *et al.* The association of serum and vitreous adropin concentrations with diabetic retinopathy. *Ann Clin Biochem* 2019; 56(2):253-258
- 14 Akcilar R, Kocak FE, Simsek H, *et al.* Antidiabetic and hypolipidemic effects of adropinin streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Bratisl Medical Lek Listy* 2016;117(2):100-105
- 15 Gucciardo E, Loukovaara S, Korhonen A, *et al.* Microenvironment of proliferative diabetic retinopathy supports lymphatic neovascularization. *J Pathol* 2018;245(2):172-185
- 16 Packer M. Augmentation of glucagon-like peptide-1 receptor signalling by neprilysin inhibition: potential implications for patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20(6):973-977
- 17 Noemi P, Alfred G, Georg G, *et al.* Increased granulocyte membrane neprilysin (CD10) expression is associated with better prognosis in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21(4):537-539
- 18 Nathalie E, Breanne MB, Edwina C, *et al.* Neprilysin inhibition in mouse islets enhances insulin secretion in a GLP-1 receptor dependent manner. *Islets* 2018;10(5):175-180
- 19 Gutta S, Grobe N, Kumbaji M, *et al.* Increased urinary angiotensin converting enzyme 2 and neprilysin in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315(2):263-274