

Marta Lemiesz, Katarzyna Taranta-Janusz, Katarzyna Werbel, Anna Wasilewska

Rola receptora dla zaawansowanych produktów glikacji (RAGE) oraz jego ligandów – AGEs – w nadciśnieniu tętniczym oraz chorobie sercowo-naczyniowej

The role of RAGE and its ligands, AGEs, in hypertension and cardiovascular diseases

Klinika Pediatrii i Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Adres do korespondencji: Marta Lemiesz, Klinika Pediatrii i Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel.: +48 85 745 08 28, faks: +48 85 742 18 38, e-mail: me.pszczolkowska@gmail.com

Streszczenie

Końcowe produkty zaawansowanej glikacji (*advanced glycation end products*, AGEs) i ich interakcje z receptorem dla zaawansowanych produktów glikacji (*receptor for advanced glycation end products*, RAGE) odgrywają ważną rolę w patogenezie wielu chorób. RAGE to białka powierzchniowe należące do rodziny immunoglobulin, które wiążą wiele rodzajów ligandów: S100/kalgranulinę, amfoterynę, włókna amyloidu, leukocytną integrynę i transtyretynę. Należą do nich również AGEs. Na skutek związania receptora RAGE z AGEs dochodzi do uruchomienia wielu szlaków sygnałowych wewnątrz komórki: wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu, cytokin prozapalnych, cząsteczek adhezyjnych oraz aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF-κB). Rozpuszczalna (*soluble*) izoforma receptora – sRAGE – stanowi „pułapkę” dla ligandów, przeciwdziałając negatywnym skutkom ich połączenia. Według aktualnych doniesień wzrost stężenia AGEs wiąże się z rozwojem powikłań w postaci nie tylko mikro- i makroangiopatii cukrzycowej, ale również nadciśnienia tętniczego, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz miażdżycy. Najnowsze doniesienia sugerują, że obniżone stężenie sRAGE może służyć jako przydatny marker diagnostyczny. Dokonano analizy literatury na podstawie słów kluczowych oraz w odniesieniu do baz PubMed i Medline. W celu przybliżenia mechanizmu działania osi AGE–RAGE wyselekcjonowano czterdzieści cztery opracowania, ze szczególnym uwzględnieniem roli receptora RAGE w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz chorób układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: końcowe produkty zaawansowanej glikacji, choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie tętnicze, receptor dla AGE, rozpuszczalna forma receptora dla AGE

Abstract

Dietary advanced glycation end products (AGEs) and their interactions with soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) play an essential role in the pathogenesis of numerous diseases. RAGE belongs to the immunoglobulin superfamily of receptors that bind several classes of ligands, such as S100/calgranulin family, amyloid β peptides, leukocyte b2 integrin, transthyretin and AGEs. Their production and release cause further interaction with their cell-bound receptor (RAGE), resulting in generation of oxygen radicals, nuclear factor kappa-β, proinflammatory cytokines and cell adhesion molecules. The soluble isoform of receptors for advanced glycation end products acts against the adverse effects of AGE–RAGE interaction by competing with RAGE for binding with AGE. AGEs have been implicated in a number of pathological processes associated not only with micro- and macrovascular disease complications in diabetes, but also in hypertension, cardiovascular disease and atherosclerosis. Low levels of sRAGE have been proposed as biomarkers for many diseases. Evidence acquisition process was performed using PubMed and Medline databases with manually checked articles. A total of 44 articles presenting current knowledge on AGEs, sRAGE and endogenous secretory RAGE (esRAGE), with special focus on their role in the pathogenesis of coronary disease, were reviewed to understand the pathophysiological mechanisms of these receptors. In this review, we discuss structure and function of AGE–RAGE axis in the context of hypertension and cardiovascular diseases.

Keywords: advanced glycation end products, cardiovascular diseases, hypertension, AGE receptor, soluble AGE receptor

WSTĘP

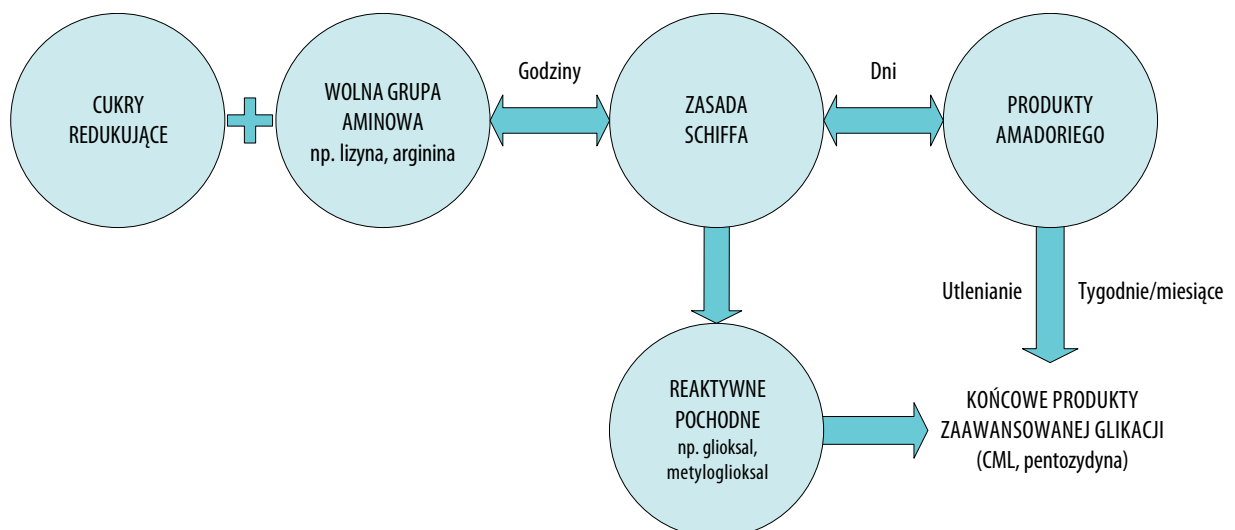
Szlak przemian prowadzący do powstania i gromadzenia zaawansowanych produktów glikacji jest nieodłącznie związany z wysokim stężeniem glukozy w surowicy krwi. Większa dostępność tych związków powoduje wzmożoną ekspresję receptora w miejscu zapalenia lub uszkodzenia tkanki. Proces przyłączania końcowych produktów zaawansowanej glikacji (*advanced glycation end products*, AGEs) do ich receptora błonowego RAGE (*receptor for advanced glycation end products*) daje początek szeregowi reakcji szkodliwych dla organizmu. Rozwijający się stan stresu oksydacyjnego skutkuje zwiększoną ekspresją cytokin prozapalnych, chemokin, cząsteczek adhezyjnych, metaloproteinaz oraz tlenku azotu (NO), które w konsekwencji doprowadzają do uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych.

W niniejszej pracy przeglądowej skupiono się na charakterystyce osi AGE–RAGE oraz jej wpływie na główne choroby cywilizacyjne – nadciśnienie tętnicze i schorzenia układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular disease*, CVD). Ponadto przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczącego stężeń AGEs, rozpuszczalnego RAGE (*soluble RAGE*, sRAGE) i endogennego sekrecyjnego RAGE (*endogenous secretory RAGE*, esRAGE) w różnych stanach chorobowych.

CHARAKTERYSTYKA ORAZ FUNKCJE KOMPLEKSU AGE–RAGE

Problem oddziaływań receptorów swoistych dla glikowanych ligandów wymaga krótkiego omówienia procesu glikacji. Glikozylacja jest celowym procesem enzymatycznym, w którym cząsteczka węglowodanu jest przyłączana do cząsteczki białka lub innego związku organicznego. W przeciwieństwie do glikozylacji, występującej w warunkach fizjologicznych, glikacja to reakcja nieenzymatyczna zachodząca pomiędzy białkiem, kwasem nukleinowym, tłuszczem i cukrem redukującym (glukozą lub fruktozą), która prowadzi do wytworzenia końcowych produktów glikacji (AGEs)⁽¹⁾.

Glikacja, znana również jako reakcja Maillarda, jest procesem wieloetapowym, obejmującym liczne przemiany. Początkowo dochodzi do tworzenia wiązań pomiędzy grupą aminową aminokwasów (np. lizyny lub argininy) i grupą aldehydową cukru redukującego z powstaniem zasady Schiffa, która z kolei stanowi formę nietrwałą, dlatego ulega przekształceniu do związku Amadoriego. Następnie kompleks podlega licznym przemianom, takim jak: rozkład oksydacyjny, nie-oksydacyjny, polimeryzacja i inne, w efekcie dając początek niejednorodnej grupie związków nazywanych wspólnie AGEs⁽²⁾ (ryc. 1). Ich formowanie zaczyna się w warunkach hiperglikemii, stresu oksydacyjnego, w procesie starzenia i może być dodatkowo wyzwalane przez silnie reaktywne pochodne, np. glukozo-6-fosforan, aldehyd 3-fosfoglicerynowy, glioksal, metyloglioksal i 3-deoksyglukozon. AGEs można podzielić na: wykazujące charakterystyczną fluorescencję i tworzące molekularne wiązania krzyżowe (np. pentozydyna), a także nietworzące wiązań krzyżowych (np. karboksymetylolizyna – CML), oraz niewykazujące fluorescencji, ale tworzące wiązania krzyżowe, np. 1,3-(di-Nelizylo)imidazol⁽³⁾. Istnieją również alternatywne szlaki przemian prowadzące do powstania końcowych produktów glikacji nawet w przypadku braku glukozy. Wyróżniamy trzy typy receptorów dla AGEs: 1) długołańcuchowy, błonowy receptor RAGE; 2) N-końcowy RAGE; 3) C-końcowy RAGE z dwiema izoformami: cRAGE (*cleaved RAGE*) – powstającą przez degradację receptora błonowego – oraz esRAGE (*endogenous secretory RAGE*) – powstającą na skutek alternatywnego składania transkryptu⁽⁴⁾. Całkowitą rozpuszczalną postać receptora w surowicy krwi stanowią cRAGE i esRAGE, przy czym ten ostatni tworzy 30% sRAGE⁽⁵⁾. W organizmie człowieka AGEs działają dwukierunkowo: modyfikują strukturę białek na skutek wytwarzania wiązań krzyżowych, a następnie oddziałują na swoisty receptor sRAGE. Interakcja z długołańcuchowym RAGE aktywuje szlak przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych. Pobudzona zostaje ekspresja jądrowego czynnika transkrypcyjnego (*nuclear factor kappa-β*, NF-κB) oraz kinaz aktywowanych mitogenami (*mitogen-activated protein*



354 Ryc. 1. Schemat powstawania AGEs podczas reakcji Maillarda

kinases, MAPKs), co prowadzi do zwiększonego uwalniania cytokin zapalnych i produkcji reaktywnych form tlenu⁽⁶⁾. Zarówno sRAGE, jak i esRAGE chronią przed skutkami interakcji długołańcuchowego RAGE z jego ligandem AGEs⁽⁷⁾.

KOMPLEKS AGE–RAGE W PATOLOGII RÓŻNYCH CHOROÓB

W aktualnych doniesieniach naukowych obniżone stężenie receptora sRAGE jest uważane za marker wielu chorób. Pojawiają się również prace, w których opisywane są stany chorobowe przebiegające z jego podwyższonym stężeniem. W tej części artykułu zostaną przedstawione najważniejsze z nich. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc zaobserwowano podwyższone stężenie AGEs w płucach, podczas gdy stężenie receptora sRAGE było obniżone w klinicznie stabilnej postaci choroby i korelowało z jej ciężkością, wydolnością oddechową i rozedmą^(8–11). U chorych na cukrzycę typu 1 i 2 stężenia sRAGE w surowicy krwi były wyższe niż u osób zdrowych^(12,13). Turk i wsp. stwierdzili, że stężenie esRAGE było zmniejszone u pacjentów z cukrzycą i towarzyszącą hiperlipidemią. Ponadto wysoki wskaźnik AGEs/esRAGE stanowił niezależny, istotny czynnik rozwoju makroangiopatii⁽¹⁴⁾. Istnieją również badania naukowe, które wskazują na istotny wpływ kompleksu AGE–RAGE na rozwój powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia cukrzycowa. W jednym z nich opisano zwiększoną koncentrację AGEs w ciele szklistym, która może przyspieszać pojawienie się retinopatii cukrzycowej na drodze wzmoczonej produkcji zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor*, bFGF) przez komórki siatkówki Müllera⁽¹⁵⁾. Wykazano też, że AGEs stymulują uszkodzenie podocytów w przebiegu nefropatii cukrzycowej⁽¹⁶⁾. Końcowe produkty zaawansowanej glikacji pobudzają ekspresję transformującego czynnika wzrostu beta (*transforming growth factor-β*, TGF-β1) w podocytach, komórkach mezangium oraz kanalikach proksymalnych, co prowadzi do stwardnienia kłębuszków nerkowych i włóknienia śródmiąższowego⁽¹⁷⁾. U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek i ich schyłkową niewydolnością stężenie sRAGE było podwyższone⁽¹⁸⁾. Wang i wsp. odnotowali zaś, że stężenia esRAGE w surowicy krwi chorych z niewydolnością serca były obniżone zarówno u osób z rozpoznaną cukrzycą, jak i z normoglikemią⁽¹⁹⁾. Najnowsze badania w grupie chorych z osteopenią i osteoporozą wskazują na korelację stężenia sRAGE ze stopniem obniżenia gęstości kości⁽²⁰⁾. Dotychczas opisano wiele chorób, w których stężenie sRAGE jest zmniejszone. Należą do nich między innymi: choroba niedokrwienna serca, miażdżycy^(21,22), hipercholesterolemia⁽²³⁾, choroba Alzheimera i otępienie naczyniopochodne⁽²⁴⁾.

KOMPLEKS AGE–RAGE A PIERWOTNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest schorzeniem układu sercowo-naczyniowego, które charakteryzuje się występowaniem okresowo lub stale podwyższonych wartości skurczowego

i/lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Wyróżniamy dwa rodzaje NT: pierwotne lub idiopatyczne, pojawiające się bez uchwytnej przyczyny (stanowi ono do 95% wszystkich przypadków), oraz wtórne, w którym przyczyna jest znana (5–10%). Nadciśnienie tętnicze stanowi ważny czynnik ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, tj. udaru, zawału serca i niewydolności serca. Dobrze znany jest związek podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego ze sztywnością tętnic. W warunkach normotensji sztywność naczynia zależy od obecności włókien elastyny. Z kolei w przypadku wysokiego ciśnienia tętniczego (skurczowego ponad 200 mm Hg) tę funkcję przejmują włókna kolagenu. Sprężystość naczynia jest również determinowana przez komórki mięśni gładkich oraz śródbłonkowy szlak sygnałowy⁽²⁵⁾. Według nowych badań kompleks AGE–RAGE może działać dwutorowo, zmieniając zarówno strukturę, jak i funkcję naczynia. Zmiany w strukturze obejmują: fragmentację elastyny, wapnienie tętnic, zwiększoną zawartość kolagenu, glikację elastyny i kolagenu oraz tworzenie wiązań krzyżowych pomiędzy kolagenem a AGEs⁽²⁶⁾. Końcowe produkty glikacji gromadzące się na białkach macierzy zewnątrzkomórkowej prowadzą do wytworzenia sieci wiązań krzyżowych, które zmieniają strukturę kolagenu i czynią go niepodatnym na działanie enzymów hydrolitycznych⁽²⁷⁾. Procesy te wiodą nieodłącznie do wzrostu zawartości kolagenu i obniżenia zawartości elastyny w ścianie naczynia krwionośnego⁽²⁸⁾. Sprężystość naczynia zostaje dodatkowo zredukowana poprzez wytworzone wiązania krzyżowe pomiędzy AGEs i elastyną oraz przez zaburzoną syntezę NO. AGEs związane z macierzą hamują antyproliferacyjne działanie NO, upośledzają syntezę prostacyklin i NO, skracają okres półtrwania syntetazy NO i zwiększają ekspresję endoteliny-1^(29,30). Stężeniom AGEs, sRAGE i esRAGE w NT poświęcono wiele badań. McNulty i wsp. wykazali istotnie podwyższone stężenie AGEs u nieleczonych chorych z NT w porównaniu z grupą odniesienia ($7,84 \pm 0,94$ vs $2,97 \pm 0,94$ µg/ml) oraz opisali pozytywną korelację pomiędzy stężeniem AGEs a pomiarem prędkości fali tętna (*pulse wave velocity*, PWV) w aorcji jako wskaźnika sztywności naczyń u pacjentów z NT⁽³¹⁾. Z kolei Mayer i wsp. ocenili stężenie sRAGE w surowicy u 1077 pacjentów⁽³²⁾, wykazując, że było ono obniżone u osób z NT i prawidłową glikemią. Ponadto dowiedli, że niskie stężenie sRAGE było niezależnie związane ze wzrostem sztywności naczyń (podwyższona PWV). W badaniu przeprowadzonym przez Liu i wsp. stężenie sRAGE w surowicy krwi było obniżone u pacjentów z pierwotnym NT i współistniejącym przerostem lewej komory serca (*left ventricular hypertrophy*, LVH) w porównaniu z grupą bez LVH⁽³³⁾. Dimitriadis i wsp. wykazali, że zmniejszone stężenie sRAGE u chorych na NT towarzyszy albuminurii i sztywnieniu tętnic. Co więcej, związek sRAGE ze wskaźnikiem albumina/kreatynina oraz szyjno-udowym pomiarem prędkości fali tętna (*carotid-to-femoral pulse wave velocity*, c-f PWV) sugeruje jego udział w rozwoju uszkodzenia naczyń krwionośnych związanego z chorobą nadciśnieniową⁽³⁴⁾. W badaniu obejmującym 1051 Chińczyków,

spośród których u 390 zdiagnozowano NT, wykazano związek pomiędzy stężeniem AGEs a sztywnością tętnicy szyjnej i udowej potwierdzonej badaniem PWV. Zależność ta była silniejsza u pacjentów z NT, a stężenie AGEs było istotnie związane z ciśnieniem centralnym i obwodowym ocenionym na podstawie „indeksu wzmocnienia”⁽³⁵⁾.

Podsumowując, można stwierdzić, że przedstawione wyniki badań wskazują na obniżone stężenie rozpuszczalnych izoform receptora sRAGE i esRAGE u pacjentów z NT i współistniejącą sztywnością naczyń krwionośnych.

KOMPLEKS AGE-RAGE A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

W ostatnich latach CVD pozostają główną przyczyną zwiększonej zachorowalności i umieralności, mimo wdrożenia skutecznej profilaktyki, a także poprawy diagnostyki i leczenia. Zaliczamy do nich chorobę niedokrwienną serca (*coronary artery disease*, CAD), dławicę piersiową oraz ostre zespoły wieńcowe. Dowiedziono, że receptor RAGE odgrywa znaczącą rolę w rozwoju CVD, natomiast sRAGE, odzwierciedlając aktywność długołańcuchowego RAGE, pełni funkcję biomarkera⁽³⁶⁾. Przydatność kliniczna sRAGE była przedmiotem wielu badań w różnych grupach etnicznych oraz wśród pacjentów z chorobami współistniejącymi. Wyniki tych prac są niejednoznaczne. Cai i wsp. oraz Park i wsp. zaobserwowali u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym podwyższone stężenia sRAGE w odniesieniu do grupy porównawczej^(36,37). Basta i wsp. dokonali porównania grupy pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia załamka ST w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) (non-STEMI) z grupą chorych ze stabilną CAD⁽³⁸⁾. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu sRAGE pomiędzy obiema grupami, zauważono natomiast jego zwiększone stężenie u pacjentów z podwyższonymi wartościami frakcji sercowej troponiny I (TnI), co miało też związek z koniecznością hospitalizacji. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym przez Qiu i wsp. porównywano chorych z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST w EKG (STEMI) i zdiagnozowaną CAD z grupą osób bez CAD⁽³⁹⁾. Grupy różniły się pod względem liczby pacjentów z rozpoznaną cukrzycą. Stężenia AGEs oraz sRAGE oceniano razem ze stężeniami frakcji sercowej kinazy fosfokreatynowej (*creatine kinase-myocardial band*, CK-MB), TnI oraz N-końcowego przedsiolkowego peptydu natriuretycznego (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP). U pacjentów ze STEMI stwierdzono wyższe stężenia AGEs i sRAGE niż w grupie odniesienia. Dodatkowo w tej grupie chorzy z cukrzycą cechowali się wyższymi stężeniami AGEs i sRAGE niż pacjenci z normoglikemią. Co więcej, stężenie AGEs korelowało z pikiem CK-MB w grupie ze STEMI oraz z pikiem NT-proBNP w grupie z cukrzycą i STEMI. Markery te przypuszczalnie mogą posłużyć jako wskaźniki ciężkości uszkodzenia mięśnia sercowego oraz jako predyktory rokowania. W badaniu, które przeprowadzili Park i wsp., oceniono wpływ cukrzycy na wartości sRAGE w grupie pacjentów z CVD

i wykazano wyższe stężenie receptora u chorych z ostrym zespołem wieńcowym w odniesieniu do grupy referencyjnej, niezależnie od obecności cukrzycy⁽³⁷⁾. Odmiennie wyniki zaprezentowali McNair i wsp., którzy opisali obniżone stężenie sRAGE u chorych z non-STEMI w porównaniu z grupą kontrolną^(40,41). W dwóch niezależnych badaniach obejmujących pacjentów ze STEMI poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (*percutaneous coronary intervention*, PCI) obserwowano wzrost stężenia sRAGE wraz ze stopniem niewydolności serca ocenionej wg klasyfikacji NYHA (New York Heart Association). Podwyższone stężenie receptora odnotowano przed i krótko po PCI, z następnym spadkiem 1. i 2. dnia po interwencji. sRAGE był niezależnym czynnikiem prognostycznym uszkodzenia mięśnia sercowego oszacowanego na podstawie obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF)^(42,43). Na podstawie 3-letniego badania kohortowego, do którego zakwalifikowano 886 pacjentów z CVD potwierdzoną w angiografii, stwierdzono, że chorzy ze stężeniem sRAGE >838,19 pg/ml charakteryzowali się najwyższą częstością nawrotu CVD (24,9% vs 13,1%, $p < 0,0001$). Ponadto potwierdzono związek pomiędzy stężeniem sRAGE a nowymi zachorowaniami na CVD⁽⁴⁴⁾.

Większość dostępnych badań wskazuje na podwyższone stężenie zarówno AGEs, jak i rozpuszczalnej frakcji receptora RAGE w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Prawdopodobnie oba czynniki mogą się okazać przydatne jako markery oceny ciężkości choroby.

PODSUMOWANIE

Obecnie wiadomo, że AGEs – końcowe produkty nieenzymatycznej glikacji – mają zdolność do kumulowania się na przestrzeni czasu w surowicy i tkankach. Ponadto powodują destrukcję wielu struktur komórkowych – zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio – przez indukowanie stresu oksydacyjnego i zjawiska gliko- oraz lipooksydacji. Pojawiają się coraz nowsze prace dotyczące udziału AGEs i receptora RAGE w patogenezie wielu chorób cywilizacyjnych, tj. cukrzycy, schorzeń układu sercowo-naczyniowego czy nadciśnienia tętniczego. Ich stężenie różni się w poszczególnych stanach chorobowych. Czynniki te przypuszczalnie mogą posłużyć jako markery wczesnego rozpoznania i progresji chorób układu sercowo-naczyniowego, a jednocześnie – korelując z parametrami zaawansowania choroby – pomogą ocenić ryzyko jej ewentualnych powikłań.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Ahmad S, Khan MS, Akhter F et al.: Glycooxidation of biological macromolecules: a critical approach to halt the menace of glycation. *Glycobiology* 2014; 24: 979–990.
- Ahmed N: Advanced glycation end products – role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 3–21.
- Thornalley PJ: Dicarbonyl intermediates in the Maillard reaction. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 111–117.
- Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S et al.: Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003; 370: 1097–1109.
- Koyama H, Shoji T, Yokoyama H et al.: Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2587–2593.
- Schmidt AM, Yan SD, Yan SF et al.: The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1498: 99–111.
- Geroldi D, Falcone C, Emanuele E: Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1971–1978.
- Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD et al.: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators: The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 129–136.
- Wu L, Ma L, Nicholson LF et al.: Advanced glycation end products and its receptor (RAGE) are increased in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 329–336.
- Smith DJ, Yerkovich ST, Towers MA et al.: Reduced soluble receptor for advanced glycation end-products in COPD. *Eur Respir J* 2011; 37: 516–522.
- Miniati M, Monti S, Basta G et al.: Soluble receptor for advanced glycation end products in COPD: relationship with emphysema and chronic cor pulmonale: a case-control study. *Respir Res* 2011; 12: 37.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P et al.: Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes* 2011; 60: 2379–2385.
- Challier M, Jacqueminet S, Benabdesselam O et al.: Increased serum concentrations of soluble receptor for advanced glycation endproducts in patients with type 1 diabetes. *Clin Chem* 2005; 51: 1749–1750.
- Turk Z, Ljubić S, Boras J: Decreased level of endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products in diabetes with concomitant hyperlipidemia. *Physiol Res* 2014; 63: 199–205.
- Ai J, Liu Y, Sun JH: Advanced glycation end-products stimulate basic fibroblast growth factor expression in cultured Müller cells. *Mol Med Rep* 2013; 7: 16–20.
- Fukami K, Yamagishi S, Kaifu K et al.: Telmisartan inhibits AGE-induced podocyte damage and detachment. *Microvasc Res* 2013; 88: 79–83.
- Yamagishi S, Inagaki Y, Okamoto T et al.: Advanced glycation end products inhibit de novo protein synthesis and induce TGF- β over-expression in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003; 63: 464–473.
- Kalousová M, Hodková M, Kazderová M et al.: Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 406–411.
- Wang LJ, Lu L, Zhang FR et al.: Increased serum high-mobility group box-1 and cleaved receptor for advanced glycation endproducts levels and decreased endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels in diabetic and non-diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 440–449.
- Galliera E, Marazzi MG, Gazzaruso C et al.: Evaluation of circulating sRAGE in osteoporosis according to BMI, adipokines and fracture risk: a pilot observational study. *Immun Ageing* 2017; 14: 13.
- Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A et al.: Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1032–1037.
- Lindsey JB, de Lemos JA, Cipollone F et al.: Association between circulating soluble receptor for advanced glycation end products and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1218–1220.
- Santilli F, Bucciarelli L, Noto D et al.: Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: effects of statins. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 1255–1262.
- Emanuele E, D'Angelo A, Tomaino C et al.: Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2005; 62: 1734–1736.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA: Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932–943.
- Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P: Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050–1055.
- Schmidt AM, Hori O, Chen JX et al.: Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest* 1995; 96: 1395–1403.
- Reiser K, McCormick RJ, Rucker RB: Enzymatic and nonenzymatic cross-linking of collagen and elastin. *FASEB J* 1992; 6: 2439–2449.
- Hogan M, Cerami A, Bucala R: Advanced glycosylation endproducts block the antiproliferative effect of nitric oxide. Role in the vascular and renal complications of diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 90: 1110–1115.
- Xu B, Chibber R, Ruggiero D et al.: Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products. *FASEB J* 2003; 17: 1289–1291.
- McNulty M, Mahmud A, Feely J: Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 242–247.
- Mayer O, Seidlerová J, Filipovský J et al.: Soluble receptor for advanced glycation end products and increased aortic stiffness in a general population. *Hypertens Res* 2016; 39: 266–271.
- Liu Q, Chen HB, Luo M et al.: Serum soluble RAGE level inversely correlates with left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients. *Genet Mol Res* 2016; 15.
- Dimitriadis K, Tsioufis C, Kasiakogias A et al.: Soluble receptor for advanced glycation end-product levels are related to albuminuria and arterial stiffness in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 382–388.
- Huang QF, Sheng CS, Liu M et al.: Arterial stiffness and wave reflections in relation to plasma advanced glycation end products in a Chinese population. *Am J Hypertens* 2013; 26: 754–761.
- Cai XY, Lu L, Wang YN et al.: Association of increased S100B, S100A6 and S100P in serum levels with acute coronary syndrome and also with the severity of myocardial infarction in cardiac tissue of rat models with ischemia-reperfusion injury. *Atherosclerosis* 2011; 217: 536–542.
- Park HJ, Baek JY, Shin WS et al.: Soluble receptor of advanced glycation endproducts is associated with plaque vulnerability in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2011; 75: 1685–1690.
- Basta G, Del Turco S, Marchi F et al.: Elevated soluble receptor for advanced glycation end product levels in patients with acute coronary syndrome and positive cardiac troponin I. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 590–594.
- Qiu H, Li WP, Shen XH et al.: Dynamic fluctuations of advanced glycation end products and its C-terminal truncated receptor level in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and undergoing diabetes or not: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11278.
- McNair ED, Wells CR, Qureshi AM et al.: Inverse association between cardiac troponin-I and soluble receptor for advanced glycation end products in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Angiol* 2011; 20: 49–54.
- McNair ED, Wells CR, Qureshi AM et al.: Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Int J Angiol* 2009; 18: 187–192.
- Jensen LJ, Munk K, Flyvbjerg A et al.: Soluble receptor of advanced glycation end-products in patients with acute myocardial infarction treated with remote ischaemic conditioning. *Clin Lab* 2015; 61: 323–328.
- Jensen LJ, Lindberg S, Hoffmann S et al.: Dynamic changes in sRAGE levels and relationship with cardiac function in STEMI patients. *Clin Biochem* 2015; 48: 297–301.
- Reichert S, Triebert U, Santos AN et al.: Soluble form of receptor for advanced glycation end products and incidence of new cardiovascular events among patients with cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2017; 266: 234–239.