



Уровень растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования в крови больных сахарным диабетом 2 типа после стентирования коронарных артерий, как предиктор возникновения рестеноза

С. В. Бязрова, С. Г. Козлов, З. А. Габбасов, О. С. Сабурова, В. П. Масенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Цель. Оценка связи между уровнем в крови растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования (КПГ) и возникновением рестеноза после стентирования коронарных артерий с помощью стентов с лекарственным покрытием у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Обследовано 126 больных с хроническими формами ИБС, в том числе 55 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которым в течение первого года после имплантации стентов с лекарственным покрытием была проведена коронароангиография. Проведено сравнение уровня растворимого рецептора к КПГ у пациентов с рестенозом и у больных без рестеноза.

Результаты. Уровень растворимого рецептора к КПГ в крови больных, у которых развился рестеноз после имплантации стентов покрытых лекарственным препаратом, оказался значительно ниже, чем в крови пациентов без рестеноза. Различия в уровне растворимого рецептора к КПГ в крови больных с рестенозом и у пациентов без рестеноза было обусловлено различием значений уровня растворимого рецептора к КПГ у больных сахарным диабетом с рестенозом и у пациентов с сахарным диабетом без рестеноза. У больных сахарным диабетом с рестенозом медиана (25; 75 процентиль) уровня растворимого рецептора к КПГ в плазме крови составила 1,08 (0,91; 1,19) нг/мл, в крови пациентов с сахарным диабетом без рестеноза – 1,27 (0,99; 1,58) нг/мл ($p=0,04$). Различия в уровне растворимого рецептора к КПГ в крови больных с рестенозом и у пациентов без рестеноза, не имевших сахарного диабета, не было выявлено.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о связи уровня растворимого рецептора к КПГ с возникновением рестеноза после имплантации в коронарные артерии больных сахарным диабетом 2 типа стентов с лекарственным покрытием.

Ключевые слова: стентирование коронарных артерий, рестеноз, сахарный диабет, конечные продукты гликирования, рецептор к конечным продуктам гликирования.

Serum levels of soluble form of receptor for advanced glycation end products in type 2 diabetes mellitus patients with restenosis after intracoronary drug eluting stent implantation

S. V. Byazrova, S. G. Kozlov, Z. A. Gabbasov, O. S. Saburova, V. P. Masenko

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess blood concentrations of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) involvement in restenosis development after drug-eluting stent (DES) implantation in patients with stable angina pectoris (AP) and type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and Methods. The study comprised 126 male and female patients, including 55 patients with type 2 diabetes mellitus, with stable AP who underwent elective percutaneous coronary angioplasty with DES and follow-up coronary angiography within 6–12 months thereafter. According to the follow-up angiograms, the patients were

assigned to the group with restenosis or group without restenosis. Both groups of patients were compared in regard to the level of sRAGE at the time of follow-up angiography.

Results. Serum levels of sRAGE in patients with restenosis were lower compared with those patients without restenosis. This difference was related to the difference in the levels of sRAGE in patients with and without restenosis who had type 2 DM. Serum levels [median (25th; 75th percentile)] of sRAGE in DM patients with restenosis were lower compared with those DM patients without restenosis [1,08 (0,91; 1,19) vs. 1,27 (0,99; 1,58) ng/ml, $p < 0,001$]. Serum levels of sRAGE in non-DM patients did not differ significantly in those patients with or without restenosis.

Conclusion. Our data suggest that serum levels of sRAGE are associated with restenosis occurrence in type 2 DM patients after DES implantation for stable AP.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/kexin 9, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia. It was shown that the evaluation of the common carotid and femoral arteries of IMT in men with risk value of $> 1\%$ and $< 5\%$ according to the SCORE model may significantly improve sensitivity of the coronary risk evaluation. At the same time, a significant number of individuals free from cardiovascular events were put into a group of poor prognosis probably due to a high probability of false positive response.

Keywords: coronary artery stenting, restenosis, diabetes mellitus, advanced glycation end products, receptor for advanced glycation end products.

Связь между наличием сахарного диабета и возникновением рестеноза является общепризнанной. Несмотря на большое число работ, направленных на установление причин существования подобной связи, они до настоящего времени остаются невыясненными. Наличие хронической гипергликемии, характерной для сахарного диабета, приводит к повышенному образованию и накоплению в организме конечных продуктов гликирования (КПГ). Их обнаруживают в циркулирующей крови и различных тканях, в том числе в стенках артерий [1]. В процессе образования КПГ происходит изменение структуры белков, приводящее к нарушению их функции. В том числе, изменение структуры коллагена может нарушать восстановление сосудистой стенки после ее повреждения у больных сахарным диабетом [2]. Изменения структуры белков носят необратимый характер и не уменьшаются при коррекции гипергликемии у больных сахарным диабетом. Наряду с этим, взаимодействие КПГ с рецепторами к КПГ на поверхности клеточных мембран может приводить к нарушению функции клеток и способствовать возникновению разнообразных патологических процессов, включая рестеноз [3, 4, 5].

Существует несколько изоформ рецептора к КПГ, которые могут быть продуктами альтернативного сплайсинга матричной рибонуклеиновой кислоты (mPНК), кодирующей синтез полноценных рецепторов к КПГ, а также получаться в результате протеолитического отщепления экстраклеточной части рецепторов к КПГ под действием ADAM-протеаз – семейства белковых пептидаз, отщепляющих внеклеточный фрагмент мембранных белков [6, 7,

8–10]. Изоформа рецептора к КПГ (esRAGE), образующаяся в результате альтернативного сплайсинга, а также другая изоформа этого рецептора (cRAGE), образующаяся в результате протеолитического отщепления экстраклеточной части рецепторов к КПГ, являются растворимыми изоформами и обозначаются термином растворимый рецептор к КПГ (sRAGE). Предполагают то, что растворимый рецептор к КПГ может выступать в качестве рецептора-ловушки для лигандов к рецептору к КПГ, тем самым блокируя взаимодействие лигандов с рецепторами к КПГ. Результатом этого блокирования может являться предотвращение нежелательных последствий взаимодействия лигандов с рецепторами к КПГ, в том числе возникновение рестеноза [3, 4, 5]. Высказано предположение о том, что определение уровня растворимого рецептора к КПГ может быть использовано для оценки риска развития неблагоприятных сердечнососудистых событий, в том числе, возникновения рестеноза после стентирования коронарных артерий [11]. Однако прогностическая значимость уровня растворимого рецептора к КПГ в отношении развития рестеноза после коронарной ангиопластики с помощью стентов с лекарственным покрытием у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа не определена.

Целью настоящего исследования явилась оценка связи между уровнем в крови растворимого рецептора к КПГ и возникновением рестеноза после стентирования коронарных артерий с помощью стентов с лекарственным покрытием у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 126 больных с хроническими формами ИБС, в том числе 55 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в возрасте от 40 до 75 лет, которым в течение первого года после имплантации стентов с лекарственным покрытием было проведена коронароангиография (КАГ).

В исследование не включали пациентов с нестабильной стенокардией, в первые 2 месяца после перенесенного инфаркта миокарда, операцией коронарного шунтирования в анамнезе, ангиопластикой по поводу рестеноза в анамнезе, снижением фракции выброса левого желудочка менее 40%, застойной сердечной недостаточностью, с острым нарушением мозгового кровообращения, с сахарным диабетом 1 типа, декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа, повышением уровня креатинина в крови на 150 мкмоль/л и более, системными заболеваниями (ревматизм, ревматоидный артрит и др.), клиническими и лабораторными признаками острого инфекционного заболевания, тяжелыми хроническими заболеваниями (онкологические, гематологические и др.).

Диагностику сахарного диабета осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ, согласно которым его критериями являлись: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $> 6,5\%$ или уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак $> 7,0$ ммоль/л (> 126 мг/дл) или уровень глюкозы в плазме венозной крови $> 11,1$ ммоль/л (> 200 мг/дл) через 2 часа после приема внутрь 75 г глюкозы [12]. Углеводный обмен расценивали как компенсированный при уровне HbA1c $< 7\%$ [13]. Углеводный обмен считали субкомпенсированным при уровне HbA1c равном 7–8%.

Рестенозом считали возникновение стеноза в ранее стентированном сегменте (внутри стента и на 5 мм дистальнее или проксимальнее стента), уменьшающего диаметр просвета коронарной артерии на 50% и более в сравнении с достигнутым при проведении эндоваскулярного вмешательства диаметром просвета артерии [14].

По результатам ангиографического исследования, проведенного через 6–12 месяцев после стентирования коронарных артерий, пациенты были разбиты на 2 группы. Первую группу составили 53 больных, у которых в течение первого года после стентирования отмечено возникновение рестеноза в месте установки, по крайней мере, одного стента. Во вторую группу вошли 73 пациента, у которых возникновения рестеноза не было выявлено. У пациентов обеих групп было проведено сравнение клинической и ангиографической характеристики, проведено сопоставление уровня в крови растворимого рецептора к КПГ. Было так же проведено сопоставление уровня в крови растворимого рецептора к КПГ среди пациентов с рестенозом и без рестеноза имеющих сахарный диабет 2 типа и у больных без этого заболевания. Оценена выра-

женность влияния уровня растворимого рецептора к КПГ на возникновение рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием при сахарном диабете 2 типа.

Кровь для исследования уровня растворимого рецептора к КПГ отбирали из локтевой вены пациентов утром натощак после двенадцатичасового голодания в одну пробирку (S-Monovette® EDTA KE, SARSTEDT) для получения плазмы. Образец крови, центрифугировали в течение 15 мин при температуре 40°C при 2500 оборотах. Плазму отбирали в отдельные микропробирки и хранили при температуре -70°C . Определение уровня растворимого рецептора к КПГ в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора для sRAGE (R&D Systems, США). Измерение проводилось на микропланшетном фотометре Sunrise (Tecan, Австрия). Чувствительность и стандартный разброс метода для растворимого рецептора к КПГ: 16.14 пг/мл и 78–5,000 пг/мл, соответственно.

Статистический анализ проведен с помощью программных пакетов «STATISTICA version 6.0, StatSoft Inc.» и «SPSS Statistics version 17.0, SPSS Inc.». Все собранные в ходе исследования данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали W-тест Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk W test). Для сравнительного анализа данных, полученных в двух группах, использовали точный критерий Фишера (Fisher's exact test) и U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test), а в нескольких группах – критерий χ^2 (Chi-Square test) и критерий ANOVA по Краскелу-Уоллису (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks). Для проведения анализа множества повторных измерений в одной и той же группе применяли критерий Фридмана (Friedman ANOVA by Ranks), для парного сравнения повторных измерений – тест Уилкоксона (Wilcoxon Rank test). Для проведения многофакторного логистического регрессионного анализа и выявления независимых факторов риска рестеноза артерий после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с помощью стентов с лекарственным покрытием использовали существенные переменные, полученные с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа всего массива данных, описывающих клиническую, ангиографическую характеристики больных, а также данные клинических, биохимических и иммунологических показателей крови. ROC-анализ, а именно, площадь под ROC-кривой, использовался для оценки качества предсказательной ценности проведенного логистического анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Пациенты с рестенозом

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Пациенты с рестенозом (n = 53)	Пациенты без рестеноза (n = 73)
Возраст, лет	62 ± 10	63 ± 11
Мужчины/женщины	43 (81%)/10 (19%)	52 (71%)/21 (29%)
Стенокардия I ФК	6 (11%)	7 (10%)
Стенокардия II ФК	21 (40%)	38 (52%)
Стенокардия III ФК	22 (41%)	24 (33%)
Стенокардия IV ФК	4 (8%)	4 (5%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	30 (57%)	48 (66%)
Артериальная гипертензия	49 (92%)	70 (96%)
Курение	28 (53%)	34 (47%)
Сахарный диабет	30 (57%)*	25 (34%)
Гиперлипидемия	53 (100%)	70 (96%)
Поражение 1 МКА	9 (17%)	18 (25%)
Поражение 2 МКА	19 (36%)	30 (41%)
Поражение 3 МКА	25 (47%)	25 (34%)

Примечание: МКА – магистральная коронарная артерия; ФК – функциональный класс. * – $p=0,01$ по сравнению с больными без рестеноза

Таблица 2. Ангиографическая характеристика больных

Показатель	Пациенты с рестенозом (n = 53)	Пациенты без рестеноза (n = 73)
Количество стентов	97	120
ПНА	36 (68%)	41 (56%)
ОА	13 (25%)	23 (32%)
ПКА	25 (47%)	31 (42%)
Бифуркационный стеноз	0 (0%)	0 (0%)
Окклюзии	12 (23%)	16 (22%)
Протяженность стеноза > 20 мм	29 (55%)	44 (60%)
Диаметр артерии ≤ 2,75 мм	29 (55%)*	21 (29%)

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, p – уровень статистической значимости. * – $p=0,003$

и больные без рестеноза на момент осуществления коронарного стентирования не отличались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, курящих и некурящих, а также наличию ГЛП. Количество больных со стенокардией I–IV функционального класса было сопоставимым в обеих группах. Равное количество пациентов имели постинфарктный кардиосклероз

и артериальную гипертензию. Больные с рестенозом в сравнении с пациентами без рестеноза чаще страдали сахарным диабетом 2 типа, соответственно, в 57% и 34% случаев ($p=0,01$).

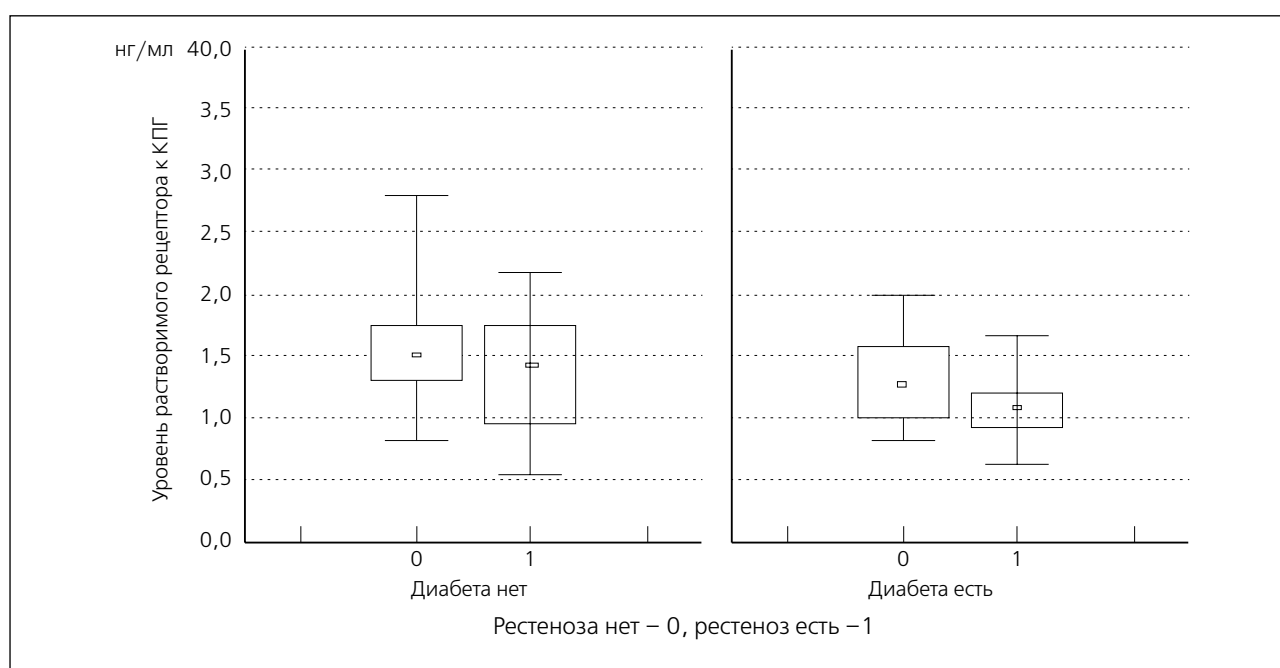
Ангиографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. У больных обеих групп одинаково часто осуществлялось стентирование

передней нисходящей, огибающей и правой коронарной артерии, а также стентирование окклюзий и протяженных (> 20 мм) стенозов. У пациентов с рестенозом в сравнении с больными без рестеноза чаще осуществлялось стентирование артерий малого ($\leq 2,75$ мм) диаметра, соответственно, в 55% и 29% случаев ($p=0,003$). Количество стентов, которое в среднем было имплантировано одному пациенту с рестенозом, равнялось $1,9 \pm 0,8$, что было больше, чем у больных без рестеноза, у которых в среднем было имплантировано $1,6 \pm 0,8$ стентов одному пациенту ($p=0,04$).

Уровень растворимого рецептора к КПГ в крови больных, у которых развился рестеноз после имплантации стентов покрытых лекарственным препаратом, оказался значительно ниже, чем в крови пациентов без рестеноза. У больных с рестенозом медиана (25; 75 процентиля) уровня растворимого

рецептора к КПГ в плазме крови составила 1,14 (0,92; 1,44) нг/мл, в то время как, в крови пациентов без рестеноза – 1,46 (1,12; 1,72) нг/мл ($p<0,001$). Различие в уровне растворимого рецептора к КПГ в крови больных с рестенозом и у пациентов без рестеноза было обусловлено различием значений уровня растворимого рецептора к КПГ у больных сахарным диабетом с рестенозом и у пациентов с сахарным диабетом без рестеноза (рис. 1). У больных сахарным диабетом с рестенозом медиана (25; 75 процентиля) уровня растворимого рецептора к КПГ в плазме крови составила 1,08 (0,91; 1,19) нг/мл, в крови пациентов с сахарным диабетом без рестеноза – 1,27 (0,99; 1,58) нг/мл ($p=0,04$). Различия в уровне растворимого рецептора к КПГ в крови больных с рестенозом и у пациентов без рестеноза, не имевших сахарного диабета, не было выявлено. Медиана (25; 75 процентиля) уровня растворимого

Рис. 1. Уровень растворимого рецептора к КПГ в крови после имплантации стентов с лекарственным покрытием. 1 – больные с сахарным диабетом ($n=55$); 2 – пациенты без сахарного диабета ($n=71$). Mann-Whitney U-test среди больных с сахарным диабетом, $p=0,04$; среди пациентов без сахарного диабета, $p>0,05$.



рецептора к КПГ в крови больных без сахарного диабета с рестенозом и у пациентов без сахарного диабета и без рестеноза составила, соответственно, 1,43 (0,95; 1,75) нг/мл и 1,48 (1,29; 1,73) нг/мл ($p>0,05$).

Низкий уровень растворимого рецептора к КПГ у больных сахарным диабетом 2 типа являлся, согласно результатам логистического регрессионного анализа, независимым предиктором возникновения рестеноза после имплантации в коронарные артерии стентов с лекарственным покрытием (ОШ 0,1; 95% ДИ 0,02–0,65; $p=0,016$). Однако более значимыми предикторами рестеноза являлись в порядке убывания стентирование протяженных

(> 20 мм) стенозов (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,05–1,68; $p=0,045$) количество одномоментно имплантированных одному больному стентов (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,08–1,79; $p=0,039$) и уровень растворимого рецептора к КПГ в крови. (таблица 3).

Обсуждение

Сахарный диабет является наиболее значимым клиническим фактором возникновения рестеноза, что определяет повышенный интерес к выявлению причин существования подобной связи. Для сахарного диабета характерно наличие хронической гипергликемии. Поэтому логично было бы предположить

Таблица 3. Логистический регрессионный анализ факторов, определяющих вероятность выявления рестеноза после стентирования коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Протяженные стенозы > 20мм	1,21	1,05–1,68	0,045
Количество стентов	1,19	1,08–1,79	0,039
Растворимый рецептор к КПГ (нг/мл)	0,1	0,02–0,65	0,016
Диаметр артерии ≤ 2,75 мм	1,08	0,38–3,13	0,88

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, p – уровень статистической значимости. * – $p=0,003$

существование связи между гипергликемией и возникновением рестеноза. Однако данные клинических исследований не предоставили убедительных доказательств тому, что контроль гликемии может предотвратить возникновение рестеноза у больных сахарным диабетом, подвергшихся стентированию коронарных артерий. Следует отметить, что проведение подобных проспективных исследований представляет большие сложности, так как требует, в связи с достаточно низкой частотой возникновения рестеноза, включения большого количества больных, а также проведения всем больным (вне зависимости от наличия показаний) контрольной КАГ. Наряду с этим, оценка компенсации углеводного обмена не так проста, как это может казаться. Уровень глюкозы в крови является лабильным показателем, в большой степени зависящим от соблюдения диеты непосредственно перед забором крови и отражающим компенсацию углеводного обмена за короткий промежуток времени. Более надежным показателем, отражающим компенсацию углеводного обмена, является уровень гликированного гемоглобина. Однако его измерение не позволяет дать ответ о том, как долго существует гипергликемия, и насколько выражены неблагоприятные последствия ее наличия. С учетом этого факта, изменения в стенках артерий, происходящие в ответ на гипергликемию, могут разительно отличаться у разных больных даже при идентичном уровне гликированного гемоглобина непосредственно перед осуществлением коронарного стентирования при прочих равных условиях.

Наличие хронической гипергликемии у больных сахарным диабетом приводит к повышенному образованию и накоплению КПГ. В последние годы получены свидетельства тому, что возникновение рестеноза может быть связано с избыточным образованием в организме КПГ [15, 16]. Одним из объяснений существования подобной связи является то, что в процессе образования КПГ происходит изменение структуры белков, входящих в состав сосудистой стенки, приводящее к нарушению их функции [17]. Наряду с этим, появилось множество свидетельств тому, что взаимодействие КПГ с рецепторами к КПГ на поверхности клеточных мембран может приво-

дить к нарушению функции клеток и способствовать возникновению разнообразных патологических процессов. В экспериментах на животных было показано, что развитие рестеноза может быть предотвращено блокадой рецепторов к КПГ с помощью растворимого рецептора к КПГ [3–5]. Результаты ряда исследований позволили предложить определение уровня растворимого рецептора к КПГ для прогнозирования возникновения рестеноза после стентирования коронарных артерий [11]. Согласно результатам настоящего исследования, более низкий уровень растворимого рецептора к КПГ в плазме крови больных ИБС сопровождается более частым развитием рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Однако различие в уровне растворимого рецептора к КПГ в крови больных с рестенозом и у пациентов без рестеноза было обусловлено различием значений уровня растворимого рецептора к КПГ у больных обеих групп, имевших сахарный диабет. У пациентов без сахарного диабета подобного отличия в уровне растворимого рецептора к КПГ не было обнаружено.

Результаты исследований, касающиеся как связи между уровнем растворимого рецептора к КПГ и развитием рестеноза после стентирования коронарных артерий, так и уровня растворимого рецептора к КПГ у больных сахарным диабетом 2 типа носят противоречивый характер. Сообщается, как о более высоком уровне [18], так и о более низком уровне [19] растворимого рецептора к КПГ у больных сахарным диабетом в сравнении с пациентами без сахарного диабета. Согласно результатам исследования Shen Y. и соавт., более низкий уровень растворимого рецептора к КПГ связан с менее благоприятными клиническими результатами коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [20]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании [21]. Однако в исследовании Park H.J. и соавт. была выявлена прямая связь между уровнем растворимого рецептора к КПГ и возникновением рестеноза у больных сахарным диабетом 2 типа [22]. В отличие от настоящего исследования McNair E.D. и соавт. в исследовании, в которое не были включены пациенты с сахарным диабетом, обнаружили различие в уровне растворимого



рецептора к КПГ в крови больных с рестенозом и у пациентов без рестеноза [11]. В это проспективное исследование вошли больные с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Пациенты подверглись стентированию коронарных артерий с помощью стентов без лекарственного покрытия. Больные, у которых возник рестеноз, имели более низкий уровень растворимого рецептора к КПГ в крови в сравнении с пациентами, у которых рестеноз не развился.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют об участии растворимого рецептора к КПГ в формировании рестеноза у больных сахарным диабетом 2 типа. Низкий уровень растворимого рецептора к КПГ является независимым фактором риска возникновения рестеноза, по данным логистического регрессионного анализа. Однако гораздо более значимыми предикторами возникновения рестеноза у больных сахарным диабетом 2 типа являлись стентирование протяженных (> 20 мм) стенозов и количество одномоментно имплантированных одному больному стентов.

Исследование финансировалось за счет гранта Российского научного фонда (проект №16–15–10098)

Выводы

Уровень растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования в крови пациентов со стенокардией и сахарным диабетом 2 типа, у которых отмечено возникновение рестеноза после имплантации в коронарные артерии стентов с лекарственным покрытием, достоверно ниже уровня этого показателя в крови больных без рестеноза, что может свидетельствовать о связи уровня растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования с возникновением рестеноза при сахарном диабете 2 типа.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Negre-Salvayre A, Salvayre R, Augü N, Pamplona R, Portero-Otin M. Hyperglycemia and Glycation in Diabetic Complications Antioxidants & Redox Signaling. 2009;11:3071–109.
2. Avery N.C., Bailey A.J. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol.* 2006;54:387–95.
3. Sakaguchi T., Yan S.F., Yan S.D., Belov D., Rong L.L., Sousa M., Andrassy M., Marso S.P., Duda S., Arnold B., Liliensiek B., Nawroth P.P., Stern D.M., Schmidt A.M., Naka Y. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest* 2003; 111: 959–72.
4. Zhou Z., Wang K., Penn M.S., Marso S.P., Lauer M.A., Forudi F., Zhou X., Qu W., Lu Y., Stern D.M. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury. *Circulation.* 2003;107:2238–43.
5. Tae H.J., Kim J.M., Park S., Tomiya N., Li G., Wei W., Petrashevskaya N., Ahmet I., Pang J., Cruschwitz S., Riebe R.A., Zhang Y., Morrell C.H., Browe D., Lee Y.C., Xiao R.P., Talan M.I., Lakatta E.G., Lin L. The N-glycoform of sRAGE is the key determinant for its therapeutic efficacy to attenuate injury-elicited arterial inflammation and neointimal growth. *J Mol Med.* 2013;91:1369–81.
6. Kalea A.Z., Schmidt A.M., Hudson B.I. RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 621–37.
7. Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S., Petrova R.G., Abedin M.D. J., Li H., Yasui K., Takeuchi M., Makita Z., Takasawa S., Okamoto H., Watanabe T., Yamamoto H. 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;370:1097–109.
8. Raucci A., Cugusi S., Antonelli A., Barabino S.M., Monti L., Bierhaus A., Reiss K., Saftig P., Bianchi M.E. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *FASEB J.* 2008;22:3716–27.
9. Zhang L., Bukulin M., Kojro E., Roth A., Metz V.V., Fabrenholz F., Nawroth P.P., Bierhaus A., Postina R. Receptor for advanced glycation end products is subjected to protein ectodomain shedding by metalloproteinases. *J Biol Chem.* 2008;283:35507–16.
10. Schlueter C., Hauke S., Flohr A.M., Rogalla P., Bullerdiek J. Tissue-specific expression patterns of the RAGE receptor and its soluble forms—a result of regulated alternative splicing? *Biochim Biophys Acta.* 2003;1630:1–6.

11. McNair E.D., Wells C.R., Mabood Qureshi A., Basran R., Pearce C., Orvold J., Devilliers J., Prasad K. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictor of restenosis following percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2010;33:678-85.
12. Report of a WHO/IDF Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43588/1/9241594934_eng.pdf
13. Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD), Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N., Deaton C., Escaned J., Hammes H.P., Huikuri H., Marre M., Marx N., Mellbin L., Ostergren J., Patrono C., Seferovic P., Uva M.S., Taskinen M.R., Tendera M., Tuomilehto J., Valensi P., Zamorano J.L. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – summary. *Diab Vasc Dis. Res.* 2014;11:133-73.
14. Dangas G.D., Claessen B.E., Caixeta A., Sanidas E.A., Mintz G.S., Mebran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1897-907.
15. Choi E.Y., Kwon H.M., Ahn C.W., Lee G.T., Joung B., Hong B.K., Yoon Y.W., Kim D., Byun K.H., Kang T.S., Yoon S.J., Kwon S.W., Lee S.J., Park J.K., Kim H.S. Serum levels of advanced glycation end products are associated with in-stent restenosis in diabetic patients. *Yonsei Med J.* 2005;46:78-85.
16. Spadaccio C., Patti G., De Marco F., Coccia R., Di Domenico F., Pollari F., Zanzonico R., Pettinari M., Lusini M., Di Sciascio G., Covino E., Chello M. Usefulness of preprocedural levels of advanced glycation end products to predict restenosis in patients with controlled diabetes mellitus undergoing drug-eluting stent implantation for stable angina pectoris (from the Prospective ARMYDA-AGES Study). *Am J Cardiol.* 2013;112:21-6.
17. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care.* 1992;15:1835-43.
18. Nakamura K., Yamagishi S., Adachi H., Kurita-Nakamura Y., Matsui T., Yoshida T., Sato A., Imaizumi T. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:368-71.
19. Tam X.H.L., Shiu S.W.M., Leng L., Bucala R., Betteridge D.J., Tan K.C.B. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. *Clin Sci.* 2011;120:81-9.
20. Shen Y., Pu L.J., Lu L., Zhang Q., Zhang R.Y., Shen W.F. Serum advanced glycation end-products and receptors as prognostic biomarkers in diabetics undergoing coronary artery stent implantation. *Can J Cardio.* 2012;28:737-43.
21. Lu L., Jin Pu L., Chen Q.J., Wang L., Peng W., Yan X., Zhang Q., Yan Zhang R., Gong P.H., Qiu J.P., Shen W.F. Increased glycated albumin and decreased sRAGE concentrations are associated with in-stent restenosis in Chinese diabetic patients. *Clin Chim Acta.* 2008;396:33-7.
22. Park H.J., Seo S.M., Shin W.S., Kim H.Y., Choi Y.S., Kob Y.S., Youn S.G., Park M.W., Chang K., Kim P.J., Jung H.O., Baek S.H., Chung W.S., Seung K.B., Yoo K.D. Soluble receptor for advanced glycation end products is associated with in-stent restenosis in patients with type 2 diabetes with drug-eluting coronary stents. *Coron Artery Dis.* 2011;22:12-7.