

Receptor pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE) – klíčový hráč diabetické angiopatie?

Jan Škrha jr.^{1,2}, Marta Kalousová², Tomáš Zima²

¹ III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

² Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA

Souhrn

Receptor pro konečné produkty pokročilé glykace hraje významnou roli v rozvoji chronických diabetických komplikací. Ukazuje se, že zasahuje více či méně do všech typů diabetické angiopatie. Hlavním jeho ligandem jsou samotné konečné produkty pokročilé glykace (AGEs), které se ve vyšší míře u diabetiků akumulují, ale v posledním desetiletí jsou známy i silnější aktivátory tohoto receptoru, tzv. alarminy. Ty se jinak uplatňují v rozvoji zánětlivé reakce organismu. Aktivovaný RAGE spouští kaskádu dějů vedoucích k dalšímu hromadění AGEs a kyslíkových radikálů, a navíc je cestou NF-κB iniciována chronická zánětlivá odpověď organismu. Centrální úloha RAGE v patogenezi cévních změn dělá z tohoto receptoru slibné místo možného budoucího terapeutického či preventivního zásahu.

Klíčová slova: diabetes mellitus – hyperglykemie – konečné produkty pokročilé glykace – makroangiopatie – mikroangiopatie – metylglyoxal – receptor konečných produktů pokročilé glykace

Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) – key player in the diabetic angiopathy?

Summary

Receptor for advanced glycation end-products plays a crucial role in chronic diabetes complications. It is supposed to be involved in the development of all kinds of diabetic angiopathy. Advanced glycation end-products (AGEs) excessively accumulated in diabetes belong to the most important ligands of RAGE, however there are more potent activators of this receptor – especially alarmins, often involved in inflammatory reactions. Activated RAGE triggers pathways leading to excessive accumulation of AGEs, reactive oxygen species and sustained inflammatory reactions via NF-κB. Central role of RAGE in the pathogenesis of vascular changes in diabetes represents suitable target for new therapeutic or preventive approach.

Key words: advanced glycation end-products – diabetes mellitus – hyperglycaemia – macroangiopathy – methylglyoxal – microangiopathy – receptor for advanced glycation end-products

Úvod

Cévní komplikace jsou hlavní příčinou vysoké morbidity a mortality u diabetes mellitus po celém světě. Recentní odhady IDF (International Diabetes Federation) předpokládají, že v roce 2012 bylo na světě 371 milionů diabetiků, navíc tyto odhady dramaticky narůstají každým rokem [1]. Také v České republice pokračuje trend rostoucí prevalence diabetu, která překonala hranici 8 % populace, a podobně i četnost některých cévních komplikací narůstá [2].

Patogeneze cévního poškození u diabetu je dle aktuálních poznatků velice podobná v makrocirkulaci i mikrocirkulaci. Zatímco hlavním vyvolávajícím faktorem rozvoje diabetické makroangiopatie je zvýšená kon-

centrace nenasycených mastných kyselin, v rozvoji diabetické mikroangiopatie je zásadní chronická hyperglykemie. Následné pochody jsou však již identické – zvýšený oxidační stres ovlivňuje enzymy glykolýzy, což spouští základní patofyziologické dráhy diabetických cévních změn [3,4].

Velice významná je dráha konečných produktů pokročilé glykace (advanced glycation endproducts – AGEs). Jedním z nejvýznamnějších prekurzorů AGEs je metylglyoxal (MG), který vzniká neenzymatickou degradací meziproduktů glykolýzy (hlavně dihydroxyacetonfosfátu a glyceraldehyd 3-fosfátu). Blokováním glyoxalázy 1, tedy enzymu, který za normálních okolností detoxifikuje MG, dochází ke zvýšené produkci AGEs [5,6]. AGEs

se v organismu vyskytují fyziologicky, částečně jsou přijímány exogenně potravou, částečně vznikají endogenně a jejich koncentrace s postupujícím věkem stoupá. U diabetiků je však tento vzestup výrazně akcelerovaný [7]. Význam AGEs v patogenezi diabetických cévních komplikací spočívá mimo jiné v jejich vazbě na receptor pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE).

RAGE

Receptor pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE) byl poprvé popsán na povrchu endotelových buněk v roce 1992 [8]. Exprimován však je na nejrozmanitějších buňkách v těle, např. monocitech/makrofázích, T-lymfocytech, dendritických buňkách, hladkých svalových buňkách, epitelu glomerulů, podocytech, kardiomyocytech, neuronech a dalších. Je však třeba zdůraznit, že RAGE není jediným receptorem pro AGEs – ty se váží i na jiné molekuly, např. na CD36 či makrofágový scavengerový receptor [9,10]. Doposud není jasné, zda se různé AGEs váží preferenčně na některé receptory, či zda je tato vazba závislá na tkáňové lokalizaci.

V organismu se vyskytuje RAGE ve 3 základních variantách:

- kompletní transmembránový receptor s extracelulární i intracelulární doménou
- endogenně secernovaný RAGE (esRAGE), který vzniká alternativním sestřihem pre-mRNA transkriptů RAGE a následně je uvolněn do plazmy, obsahuje extracelulární, ale postrádá intracelulární doménu potřebnou k signální transdukcii
- solubilní RAGE (sRAGE), který je odštěpen z kompletního transmembránového receptoru působením proteáz, např. matrix metaloproteáz (MMPs) či ADAM-10 (A Disintegrin And Metalloprotease); tím podobně jako esRAGE má schopnost částečně „neutralizovat“ efekt RAGE ligandů, neboť jejich navázáním neaktivuje intracelulární děje. Reálný biologický efekt je však spíše malý [11–14]

Ligandy RAGE

Kromě zmíněných AGEs se k RAGE receptoru váží (a často silněji než AGEs) i jiné molekuly ze skupiny tzv. alarminů, např. proteiny S100/kalgranuliny, HMGB-1 (high mobility group box-1), amyloid-β peptid, lipopolysacharid, mac-1 či C1q [15–17] i nedávno popsaná kyselina lysofosfátová (LPA) [18]. Alarminy se fyziologicky uplatňují v iniciaci akutního zánětu, ale jejich role byla opakovaně popsána i v rozvoji chronické zánětlivé reakce, kterou pozorujeme kupříkladu u diabetu, aterosklerózy, tumorigeneze či neurodegenerativních onemocnění [19–21].

Aktivace RAGE

Navázáním ligandu (alarminů či AGEs) na kompletní transmembránový RAGE dochází k aktivaci složité intracelulární kaskády dějů. Přesný mechanismus aktivace zatím není detailně známý, ale je jisté, že hlavní roli hraje mDia1 – molekula ze skupiny forminů uplatňující se v následné buněčné signalizaci. Prostřednictvím proteinů rac-1 a cdc42

např. ovlivňuje buněčnou migraci [22]. U gliomových buněk s knock-down formou mDia1 byla migrace indukovaná RAGE aktivací výrazně zeslabena [23]. Molekula mDia1 je zásadní k aktivaci src/JAK2/STAT3 kaskády ovlivňující proliferaci, zatímco vliv na p53/Bax kaskádu se uplatňuje v apoptóze buňky. Další molekuly (PI3K, PKCβII, ERK a jiné) se podílejí na rozvoji zánětlivé odezvy v buňce [24]. Pokud by molekula mDia1 měla v rozvoji angiopatie takto významnou úlohu, byla by jistě vhodným cílem k případné cílené terapeutické intervenci.

Následkem aktivace RAGE se zvyšuje aktivita NADPH oxidázy generující větší množství kyslíkových radikálů. Dochází k aktivaci NF-κB stimulačím chronickou zánětlivou odezvou organismu, ale také k potlačení protektivních mechanismů redukcí mRNA a transkriptů glyoxalázy 1 [25,26] (schéma).

Význam aktivace receptoru RAGE v patogenezi různých forem diabetické angiopatie je diskutován níže.

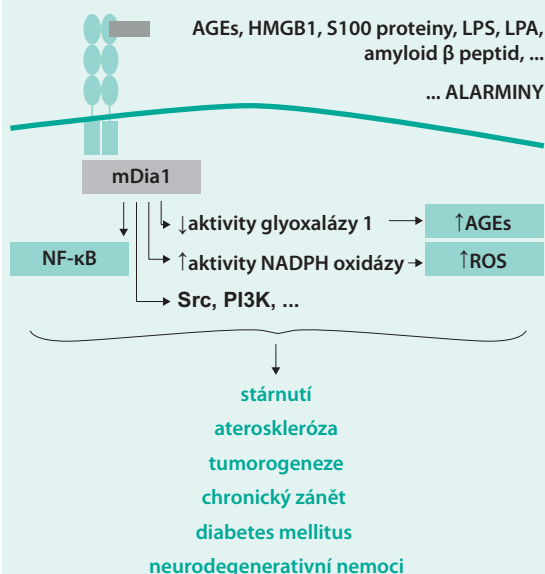
Velký zájem byl věnován RAGE polymorfizmům a jejich vlivu na rozvoj diabetu či diabetických komplikací. Rozsáhlá metaanalýza s mnohatisícovými soubory osob neprokázala asociaci mezi RAGE polymorfizmy T-429C, T-374A a Gly82Ser a rizikem rozvoje diabetu. Naopak byla pozorována asociace mezi alelou 1704T a rizikem rozvoje diabetu a diabetické retinopatie, obzvláště v asijské populaci [27].

Diabetická nefropatie

Zvýšené hromadění AGEs bylo pozorováno mezi prvními tkáněmi právě v ledvinách diabetiků. Podobně byl

Schéma. Osa RAGE ligand – RAGE receptor – intracelulární změny

Navázáním ligandu na receptor RAGE dochází k aktivaci intracelulárních procesů vedoucích mimo jiné k vyšší produkci kyslíkových radikálů a AGEs, respektive k aktivaci chronického zánětu cestou NF-κB.



i receptor RAGE lokalizován v ledvinách již před lety, konkrétně v podocytech a glomerulárních endotelových buňkách [28]. Souvislost RAGE s rozvojem diabetické nefropatie byla opakovaně zkoumána – transgenní myši modely zvýšeně exprimující RAGE vykazovaly hypertrofii glomerulů, expanzi mezangia, infiltraci zánětlivými buňkami a intersticiální fibrózu [29]. Naopak myši s knockoutovaným RAGE byly chráněny před rozvojem nefropatických změn [30]. Podobně byla u myši bez RAGE díky dostatečné aktivitě glyoxalázy 1 výrazně snižena hladina škodlivého metylglyoxalu [26].

Na aktivaci RAGE se v ledvinách podílí kromě AGEs celá řada dalších molekul, např. HMGB1 (high-mobility group box 1) či fibroblastový růstový protein-1 (FSP1) z rodiny S100 proteinů, jehož přítomnost v ledvinách stoupala se stupněm nefropatie [31].

Jinou otázkou zůstává role sRAGE v patogenezi diabetické nefropatie. Bylo prokázáno, že tato molekula se vyskytuje ve vyšší koncentraci u diabetiků s významnou mikroalbuminurií [32] a podobně u hemodialyzovaných pacientů [33]. Naopak k jejímu poklesu dochází po transplantaci [34]. Ve studii s kožní autofluorescencí, významným markerem akumulace AGEs v organismu, jsme prokázali silnou závislost tohoto ukazatele s sRAGE [35]. Koncentrace sRAGE rovněž souvisí v různých populacích i s polymorfizmy RAGE genu [36–39]. V experimentálních modelech vedlo podávání sRAGE u myši ke snížení albuminurie, expanze mezangia a ztenčení glomerulární bazální membrány [40]. Za fyziologických podmínek však jsou koncentrace sRAGE nedostatečné k tomu, aby dokázaly významně „neutralizovat“ aktivaci receptoru RAGE ligandy. Stále tak není zcela jasné, zda při postupném rozvoji chronických diabetických komplikací představuje sRAGE pouze marker cévního poškození, či zda se jedná o kompenzační reakci organismu [41].

Diabetická retinopatie

Podobně jako v ledvinách dochází u diabetiků i v buňkách oka ke zvýšené expresi RAGE [42]. Předpokládá se, že zvýšená aktivita AGEs-RAGE osy se podílí na zhoršování diabetické retinopatie [43]. Experimentální podávání sRAGE pak vedlo u myši ke zmírnění neuroretinálního a cévního poškození [44]. Podobný efekt mělo i podávání inhibitoru HMGB1 glycyrizinu [45]. Celá řada dalších experimentů s RAGE a jeho ligandy prokázala zpomalení či zastavení rozvoje diabetické retinopatie u myši. V blízké době se čeká na srovnání efektů u lokálně či systémově podávaných preparátů.

Diabetická neuropatie

Nervová tkáň u diabetiků rovněž akumuluje AGEs ve vyšší míře – v endotelových buňkách, pericytech, perineuriu, bazálních membránách, axonech i jinde. Receptor RAGE exprimují periferní neurony, Schwannovy buňky i infiltrující imunitní elementy [46]. Nedávno byl RAGE objeven i na Langerhansových buňkách kůže, které hrají roli v bolestivé diabetické neuropatii [47]. V neposlední řadě, aktivace RAGE v nervové tkáni vede k polarizaci

makrofágů s úbytkem jejich protizánětlivého a reparačního potenciálu ve prospěch prozánětlivého [48]. Opět se ukazuje, že experimentální delece RAGE chrání před úbytkem myelinizovaných vláken a poklesem senzomotoriky, resp. vnímání bolesti [49]. Navíc se zdá, že blokáda RAGE pravděpodobně nepotlačí hojící a opravné procesy v pokročilé diabetické neuropatii.

Akcelerovaná ateroskleróza

Význam RAGE v makrocirkulaci byl pozorován jak na zvířecích modelech, tak u lidí. Aterosklerotické pláty byly u diabetiků větší a buňky v nich obsažené ve zvýšené míře exprimovaly RAGE i RAGE ligandy [50]. Podobně i infiltrace plátů zánětlivými buňkami byla u diabetiků výraznější, nadto u endoteliálních progenitorových buněk byla pozorována snížená odolnost vůči oxidačnímu stresu [51]. V experimentu s podáváním sRAGE popř. knockoutovaným RAGE byla u myši s arteficiální aterosklerózou pozorována regrese plátů, a to i u nediabetických myši [52–54]. Blokáda RAGE také snížila ischemicko-reperfuční poškození myokardu [55] i zabránila zhoršení jeho systolické dysfunkce [56].

Perspektivy

Terapie cévních diabetických komplikací založená na interakci s osou AGEs-RAGE je jistě velice slibná. Některé molekuly sice nebyly v léčbě zcela úspěšné – např. anti-AGEs molekula aminoguanidin nepřinesla statisticky významné zlepšení diabetické nefropatie ve fázi III klinického testování, nadto byla do určité míry toxická. Podobně transgenní myši zvýšeně exprimující glyoxalázu 1, a tím detoxifikující metylglyoxal byly výrazně úzkostnější [57]. Dle dostupných dat se zatím nezdá, že by blokáda RAGE potlačila vrozenou imunitu [58]. Dobře naopak vypadají výsledky s podáváním DNA aptamerů proti AGEs, které brání rozvoji diabetické nefropatie [59].

Nově se ukazuje, že i známé a mnoho let užívané léky mají vliv na RAGE. Kupříkladu metformin snižuje expresi RAGE a potažmo produkci reaktivních kyslíkových radikálů aktivací AMP-aktivované proteinkinázy (AMPK) [60]. Podobně osu AGEs-RAGE inhibuje podávání pravastatinu [61]. Recentní studie prokázala, že rozvoj obezity a chronického zánětu při vysokokalorické dietě byl u myši závislý na RAGE, a proto RAGE deficientní skupina při stejné dietě nezvyšovala hmotnost, nerozvinula zánětlivou odezvu v tukové tkáni, ani neměla inzulinovou rezistenci [62]. Celá řada dalších molekul v experimentu vedla ke zpomalení či zastavení progresu angiopatie, zda bude takový efekt i v humánní medicíně však nelze dopředu předpovídat.

Závěr

Od objevu RAGE uplynulo 22 let a význam tohoto receptoru se stále rozšiřuje, rovněž daleko za hranice diabetologie. Jeho výrazná provázanost s metabolismem a imunitním systémem z něj dělá potentní místo k účinné intervenci. Co přinesou nové postupy zaměřené na osu

RAGE ligand-RAGE do klinické diabetologie? Budou to nové biomarkery časných cévních změn nebo dokonce cílená kauzální léčba cévního poškození? Čekat lze obě možnosti, ale na správnou odpověď si asi budeme muset ještě nějakou dobu počkat.

Tato práce byla podpořena výzkumnými projekty a granty GAUK 623312, SVV 260032–2014 a PRVOUK P25.

Literatura

1. IDF Diabetes Atlas 2012. 5th ed. Update 2012. Dostupné z WWW: <http://www.idf.org/sites/default/files/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf>.
2. Zvolský M. Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2012. ÚZIS 2013. Aktuální informace 2013; 24. Dostupné z WWW: <<http://www.uzis.cz>>.
3. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications – A unifying mechanism. Diabetes 2005; 54(6): 1615–1625.
4. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res 2010; 107(9): 1058–1070.
5. Thornalley PJ. Glyoxalase I - structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation. Biochem Soc Trans 2003; 31(Pt 6): 1343–1348.
6. Thornalley PJ. Dicarbonyl intermediates in the Maillard reaction. Ann NY Acad Sci 2005; 1043: 111–117.
7. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med 1991; 325(12): 836–842.
8. Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M et al. Isolation and characterization of 2 binding-proteins for advanced glycosylation end-products from bovine lung which are present on the endothelial-cell surface. J Biol Chem 1992; 267(21): 14987–14997.
9. Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M et al. Cd36, a member of the class B scavenger receptor family, as a receptor for advanced glycation end products. J Biol Chem 2001; 276(5): 3195–3202.
10. Rudijanto A. The expression and down stream effect of lectin like-oxidized low density lipoprotein 1 (LOX-1) in hyperglycemic state. Acta Med Indones 2007; 39(1): 36–43.
11. Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H et al. Endogenous secretory RAGE but not soluble RAGE is associated with carotid atherosclerosis in type 1 diabetes patients. Diab Vasc Dis Res 2008; 5(3): 190–197.
12. Vazzana N, Santilli F, Cuccurullo C et al. Soluble forms of RAGE in internal medicine. Intern Emerg Med 2009; 4(5): 389–401.
13. Wautier JL, Grossin N. sRAGE and eRAGE. Diabetes Metab 2008; 34(6 Pt 1): 631–631.
14. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Soluble RAGE: therapy and biomarker in unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. Biochem Pharmacol 2010; 79(10): 1379–1386.
15. Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. Diabetes 2010; 59(1): 249–255.
16. Ma W, Rai V, Hudson BI et al. RAGE binds C1q and enhances C1q-mediated phagocytosis. Cell Immunol 2012; 274(1–2): 72–82.
17. Yamamoto Y, Harashima A, Saito H et al. Septic shock is associated with receptor for advanced glycation end products ligation of LPS. J Immunol 2011; 186(5): 3248–3257.
18. Rai V, Toure F, Chitayat S et al. Lysophosphatidic acid targets vascular and oncogenic pathways via RAGE signaling. J Exp Med 2012; 209(13): 2339–2350.
19. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. J Mol Med (Berl) 2009; 87(3): 235–247.
20. Bierhaus A, Nawroth PP. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications. Diabetologia 2009; 52(11): 2251–2263.
21. Kosaki A, Hasegawa T, Kimura T et al. Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(11): 5423–5428.
22. Rai V, Maldonado AY, Burz DS et al. Signal transduction in receptor for advanced glycation end products (RAGE): solution structure of C-terminal rAGE (ctRAGE) and its binding to mDia1. J Biol Chem 2012; 287(7): 5133–5144.
23. Hudson BI, Kalea AZ, Del Mar Arriero M et al. Interaction of the RAGE cytoplasmic domain with diaphanous-1 is required for ligand-stimulated cellular migration through activation of Rac1 and Cdc42. J Biol Chem 2008; 283(49): 34457–34468.
24. Xie J, Mendez JD, Mendez-Valenzuela V et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). Cell Signal 2013; 25(11): 2185–2197.
25. Wautier MP, Chappey O, Corda S et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280(5): E685–E694.
26. Reiniger N, Lau K, McCalla D et al. Deletion of the receptor for advanced glycation end products reduces glomerulosclerosis and preserves renal function in the diabetic OVE26 mouse. Diabetes 2010; 59(8): 2043–2054.
27. Niu W, Qi Y, Wu Z et al. A meta-analysis of receptor for advanced glycation end products gene: four well-evaluated polymorphisms with diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol 2012; 358(1): 9–17.
28. Tanji N, Markowitz GS, Fu C et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. J Am Soc Nephrol 2000; 11(9): 1656–1666.
29. Inagi R, Yamamoto Y, Nangaku M et al. A severe diabetic nephropathy model with early development of nodule-like lesions induced by megin overexpression in RAGE/iNOS transgenic mice. Diabetes 2006; 55(2): 356–366.
30. Myint KM, Yamamoto Y, Doi T et al. RAGE control of diabetic nephropathy in a mouse model: effects of RAGE gene disruption and administration of low-molecular weight heparin. Diabetes 2006; 55(9): 2510–2522.
31. Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D et al. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis 2009; 54(4): 653–664.
32. Škrha J Jr, Kalousova M, Svarcova J et al. Relationship of soluble RAGE and RAGE ligands HMGB1 and EN-RAGE to endothelial dysfunction in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012; 120(5): 277–281.
33. Kalousova M, Hodkova M, Kazderova M et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. Am J Kidney Dis 2006; 47(3): 406–411.
34. Kalousova M, Bartosova K, Zima T et al. Pregnancy-associated plasma protein A and soluble receptor for advanced glycation end products after kidney transplantation. Kidney Blood Press Res 2007; 30(1): 31–37.
35. Škrha J, Soupal J, Ekali GL et al. Skin autofluorescence relates to soluble receptor for advanced glycation end-products and albuminuria in diabetes mellitus. J Diabetes Res 2013; 2013: 650694. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1155/2013/650694>>.
36. Gaens KHJ, Ferreira I, van der Kallen CJH et al. Association of polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating RAGE levels. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(12): 5174–5180.
37. Krechler T, Jachymova M, Mestek O et al. Soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) and polymorphisms of RAGE and glyoxalase I genes in patients with pancreas cancer. Clin Biochem 2010; 43(10–11): 882–886.
38. Jang Y, Kim JY, Kang SM et al. Association of the Gly82Ser polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating levels of soluble RAGE and inflammatory markers in nondiabetic and nonobese Koreans. Metabolism 2007; 56(2): 199–205.
39. Kankova K, Stejskalova A, Hertlova M et al. Haplotype analysis of the RAGE gene: identification of a haplotype marker for diabetic

nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6): 1093–1102.

40. Wendt TM, Tanji N, Guo J et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 2003; 162(4): 1123–1137.

41. Manigrasso MB, Juranek J, Ramasamy R et al. Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25(1): 15–22.

42. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2011; 11(4): 244–252.

43. Kerkeni M, Saidi A, Bouzidi H et al. Elevated serum levels of AGEs, sRAGE, and pentosidine in Tunisian patients with severity of diabetic retinopathy. *Microvasc Res* 2012; 84(3): 378–383.

44. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(8): 2916–2924.

45. Mohammad G, Siddiquei MM, Othman A et al. High-mobility group box-1 protein activates inflammatory signaling pathway components and disrupts retinal vascular-barrier in the diabetic retina. *Exp Eye Res* 2013; 107: 101–109.

46. Thornalley PJ. Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 37–57.

47. Dauch JR, Bender DE, Luna-Wong LA et al. Neurogenic factor-induced Langerhans cell activation in diabetic mice with mechanical allodynia. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 64. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1186/1742-2094-10-64>.

48. Juranek JK, Geddis MS, Song F et al. RAGE deficiency improves postinjury sciatic nerve regeneration in type 1 diabetic mice. *Diabetes* 2013; 62(3): 931–943.

49. Toth C, Rong LL, Yang C et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGEs) and experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2008; 57(4): 1002–1017.

50. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(7): 1266–1271.

51. Chen J, Song M, Yu S et al. Advanced glycation endproducts alter functions and promote apoptosis in endothelial progenitor cells through receptor for advanced glycation endproducts mediate overexpression of cell oxidant stress. *Mol Cell Biochem* 2010; 335(1–2): 137–146.

52. Soro-Paavonen A, Watson AM, Li J et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes* 2008; 57(9): 2461–2469.

53. Bu DX, Rai V, Shen X et al. Activation of the ROCK1 branch of the transforming growth factor-beta pathway contributes to RAGE-dependent acceleration of atherosclerosis in diabetic ApoE-null mice. *Circ Res* 2010; 106(6): 1040–1051.

54. Morris-Rosenfeld S, Blessing E, Preusch MR et al. Deletion of bone marrow-derived receptor for advanced glycation end products inhibits atherosclerotic plaque progression. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(11): 1164–1171.

55. Bucciarelli LG, Ananthakrishnan R, Hwang YC et al. RAGE and modulation of ischemic injury in the diabetic myocardium. *Diabetes* 2008; 57(7): 1941–1951.

56. Nielsen JM, Kristiansen SB, Norregaard R et al. Blockage of receptor for advanced glycation end products prevents development of cardiac dysfunction in db/db type 2 diabetic mice. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(7): 638–647.

57. Distler MG, Plant LD, Sokoloff G et al. Glyoxalase 1 increases anxiety by reducing GABAA receptor agonist methylglyoxal. *J Clin Invest* 2012; 122(6): 2306–2315.

58. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. The diverse ligand repertoire of the receptor for advanced glycation endproducts and pathways to the complications of diabetes. *Vascul Pharmacol* 2012; 57(5–6): 160–167.

59. Kaida Y, Fukami K, Matsui T et al. DNA aptamer raised against AGEs blocks the progression of experimental diabetic nephropathy. *Diabetes* 2013; 62(9): 3241–3250.

60. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M et al. Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced renal tubular cell injury by suppressing reactive oxygen species generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Horm Metab Res* 2012; 44(12): 891–895.

61. Ishibashi Y, Yamagishi S, Matsui T et al. Pravastatin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced proximal tubular cell apoptosis and injury by reducing receptor for AGEs (RAGE) level. *Metabolism* 2012; 61(8): 1067–1072.

62. Song F, Hurtado Del Pozo C, Rosario R et al. rage regulates the metabolic and inflammatory response to high-fat feeding in mice. *Diabetes* 2014; 63(6): 1948–1965.

MUDr. Jan Škrha jr

✉ jan.skrha@seznam.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

int3.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce 2. 7. 2014

Přijato po recenzi 17. 7. 2014