

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ М1 И М2 ПОЛЯРИЗАЦИИ МОНОЦИТОВ-МАКРОФАГОВ КРОВИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА ПО СРАВНЕНИЮ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Галстян К. О.¹, Недосугова Л. В.¹, Никифоров Н. Г.², Колмычкова К. И.³, Кириченко Т. В.³, Собенин И. А.²

Цель. Определение фенотипов провоспалительной (М1) и противовоспалительной (М2) активации моноцитов крови у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) в сравнении с пациентами с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 55 пациентов с ИБС, из которых у 28 пациентов (11м/17ж) при поступлении в клинику впервые был выявлен СД 2, (уровень HbA_{1c} 9,7%, SD=2,4), ранее не получавших сахароснижающую терапию, и 27 больных с ИБС (20м/7ж), без нарушений углеводного обмена. В качестве контроля обследовано 50 здоровых лиц без нарушений углеводного и липидного обмена. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли провоспалительную активацию моноцитов по спонтанной и индуцированной интерфероном гамма (ИФН-γ) секреции провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), и противовоспалительную активацию моноцитов по спонтанной и индуцированной интерлейкином-4 (ИЛ-4) секреции противовоспалительного цитокина CCL18.

Результаты. Выявлена повышенная способность моноцитов крови больных СД 2 к секреции как провоспалительного, так и противовоспалительного цитокинов в сравнении с контролем и пациентами с ИБС. Базальная секреция ФНО-α была выше контрольного уровня в 2,8 раз, стимулированная секреция была выше в 2,2 раза. Показатели базальной и стимулированной секреции ФНО-α у пациентов с ИБС были достоверно ниже контроля. Выявлена положительная корреляция между уровнем HbA_{1c} и базальной секрецией ФНО-α. Базальная и стимулированная секреция противовоспалительного цитокина CCL18 у пациентов с СД 2 была достоверно выше контрольного уровня и составила 28 пг/мл (SD=3) и 1158 (SD=68) пг/мл культуральной среды, соответственно, а у пациентов с ИБС эти показатели были ниже контрольного уровня и составили 0,26 пг/мл (SD=0,14) и 65 (SD=33) пг/мл, соответственно.

Заключение. При СД 2 отмечается дисбаланс М1/М2 активации моноцитов по сравнению с контролем и ИБС, что указывает на избыточную активацию по провоспалительному фенотипу.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 21–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-21-25>

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, ИБС, М1/М2 активация моноцитов, воспаление, окислительный стресс.

¹ФГАОУ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Научный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии Минздрава России, Москва; ³АНО НИИ Атеросклероза РАЕН, Москва, Россия.

Галстян К. О.* — аспирант кафедры эндокринологии, Недосугова Л. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии, Никифоров Н. Г. — м.н.с. лаборатории медицинской генетики, Колмычкова К. И. — м.н.с., Кириченко Т. В. — к.м.н., н.с., Собенин И. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

karin_777@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, CCL18 — противовоспалительный цитокин, NF-κB — ядерный фактор каппа-В.

Рукопись получена 17.10.2017

Рецензия получена 20.10.2017

Принята к публикации 27.10.2017

SIGNIFICANCE OF M1 AND M2 POLARIZATION OF MONOCYTES-MACROPHAGES IN THE BLOOD FOR ATHEROSCLEROSIS RISK ASSESSMENT IN TYPE 2 DIABETES COMPARING WITH CORONARY HEART DISEASE

Galstyan K. O.¹, Nodosugova L. V.¹, Nikiforov N. G.², Kolmychkova K. I.³, Kirichenko T. V.³, Sobenin I. A.²

Aim. To assess the phenotypes of proinflammatory (M1) and anti-inflammatory (M2) activation of blood monocytes in type 2 diabetes (DM2) comparing to coronary heart disease patients (CHD).

Material and methods. Totally, 55 CHD patients assessed, of those 28 (11M/17F) were first time diagnosed with DM2 at current hospitalization (HbA_{1c} level 9,7% SD=2,4), not taking previously any glucose lowering therapy; and 27 patients with CHD (20M, 7F), with no glucose metabolism disorders. By immune enzyme assay method (IEA) proinflammatory monocyte activation was evaluated by spontaneous and interferon gamma (IFN-γ) induced secretion of proinflammatory cytokine tumour necrosis factor alpha (TNF-α), and anti-inflammatory activation of monocytes by spontaneous and interleukin-4 (IL-4) induced secretion of anti-inflammatory cytokine CCL18.

Results. There was found an increased ability of monocytes in DM2 patients to secrete pro- and anti-inflammatory cytokines comparing to the controls and CHD patients. Basal TNF-α secretion was higher than control level 2,8 times, and stimulated — 2,2 times. Values of the basal and stimulated TNF-α secretion in CHD patients were significantly lower than in controls. There was positive correlation of HbA_{1c} level and basal secretion of TNF-α. Basal and stimulated secretion of anti-

inflammatory cytokine CCL18 in DM2 patients was significantly higher than control level — 28 pg/mL (SD=3) and 1158 (SD=68) pg/mL of the cultural medium, respectively, and in CHD patients these parameters were lower than the control level — 0,26 pg/mL (SD=0,14) and 65 (SD=33) pg/mL, respectively.

Conclusion. In DM2 there is disbalance of M1/M2 activation of monocytes comparing to controls and CHD, that points on overactivation by proinflammatory phenotype.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 21–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-21-25>

Key words: type 2 diabetes, atherosclerosis, CHD, M1/M2 monocyte activation, inflammation, oxidative stress.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²Scientific Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; ³ANO SRI of Atherosclerosis of RANS, Moscow, Russia.

Рост распространенности сахарного диабета 2 типа (СД 2) на земном шаре приобрел характер “неинфекционной эпидемии” и, согласно прогнозу, число больных СД 2 должно составить 642 млн человек к 2040г [1]. СД 2 является фактором риска для развития сердечно-сосудистой патологии, а кардиоваскулярная летальность больных с СД 2 в 3-4 раза превышает таковую в общей популяции [2]. Одной из причин выраженного поражения сосудистого русла в настоящее время считают гипергликемию. Мета-анализ 20 различных исследований, включавших 95783 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет, позволил сделать вывод о том, что глюкоза является таким же фактором риска для развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности, как и уровень общего холестерина и артериального давления [3].

Вероятно, существенное влияние на прогрессирование атеросклероза оказывает чрезмерное образование активных форм кислорода (в митохондриях при окислении глюкозы в условиях гипергликемии [4]. Показано, что у пациентов с СД 2 по сравнению со здоровыми субъектами наблюдалась 10-25-кратная окислительная модификация липопротеинов [5]. Макрофаги, захватывающие модифицированные липопротеины низкой плотности через рецепторы-поглотители, накапливают липиды и становятся пенистыми клетками, участвующими в атерогенезе [6].

Признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе выявляются на самых ранних этапах развития сосудистых поражений [7]. Повышенное окисление липопротеинов низкой плотности способствует их диффузии в субэндотелиальное пространство и активации ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) за счет взаимодействия со сквенджер-подобными рецепторами. Этот процесс приводит к образованию медиаторов воспаления [8]. Активация NF- κ B также запускает генетические программы, необходимые для разрешения воспаления. Недавние исследования показали взаимосвязь между прогрессированием атеросклеротической бляшки и соотношением провоспалительных (M1) и противовоспалительных (M2) активированных макрофагов [9]. Вопрос о поляризации макрофагов при СД 2 остается открытым. В связи с этим, нами была изучена спонтанная и индуцированная секреция провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и противовоспалительного цитокина CCL18 моноцитами крови больных с впервые выявленным СД 2 в сравнении с больными ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы

Первичную культуру моноцитов человека получали из периферической крови 55 больных с ИБС, из которых у 28 человек (11 мужчин, 17 женщин) при

поступлении в клинику был выявлен СД 2, а также 27 больных ИБС (20 мужчин, 7 женщин) без нарушений углеводного обмена. Диагноз ИБС был установлен в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества. Диагноз СД 2 устанавливался согласно критериям ВОЗ 1999г. В качестве контрольной группы обследовали 50 здоровых добровольцев (25 мужчин, 25 женщин), сравнимых с обследованными пациентами по возрасту, без нарушений углеводного и липидного обмена. При включении в исследование ни у одного из пациентов не отмечалось клинических симптомов системного воспаления. Исследование было одобрено местным комитетом по этике и было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов. Клинико-лабораторные характеристики каждой из обследованных групп представлены в таблице 1.

Уровень гликемии в сыворотке крови определяли гексокиназным методом. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в эритроцитах определяли методом иммуноингибирования на приборе Becton CoulterAU 680.

В качестве антикоагулянта использовали раствор цитрата натрия. Из образцов крови удаляли плазму и доводили изотоническим фосфатным буфером до первоначального объема. Для получения чистой популяции моноцитов проводили магнитную сепарацию CD14-положительных клеток с использованием парамагнитных наночастиц, конъюгированных с антителами к CD14. Раствор парамагнитных наночастиц добавляли к образцу крови в количестве 50 мкл на 10 мл крови и инкубировали 30 минут. Далее образец наносили на колонку для магнитной сепарации, после чего связавшиеся на колонке CD14+ моноциты вымывали из колонки и переносили в культуру. Этот подход позволял получать клеточную популяцию, содержащую не менее 95% моноцитов.

Полученные клетки ресуспендировали в концентрации 10^6 клеток/мл в среде “X-vivo 10”. Полученную суспензию клеток распределяли в 24-луночный планшет из расчета 1×10^6 клеток на лунку. Клетки культивировали при 37°С и 5% CO₂ в CO₂-инкубаторе.

Функциональный анализ активации моноцитов заключался в измерении концентраций цитокинов, секретируемых клетками в стандартных условиях в ответ на провоспалительную стимуляцию интерфероном-гамма (ИФН- γ) в концентрации 100 нг/мл или противовоспалительную стимуляцию интерлейкином-4 (ИЛ-4) в концентрации 10 нг/мл. Секрецию ФНО- α рассматривали как маркер провоспалительной активации моноцитов, а секрецию CCL18 — как маркер противовоспалительной активации. Концентрации ФНО- α и CCL18 в культуральной среде измеряли твердофазным иммуоферментным анализом через 1 и 6 дней после стимуляции моноцитов, соответственно.

Таблица 1

Клинико-лабораторные данные обследованных групп

Параметры n (M±SD)	Больные с СД 28 (M±SD)	Больные с ИБС 27 (M±SD)	Здоровые 50 (M±SD)	p 28/27
Возраст	62 (SD=11,7)	67 (SD=6,7)	60 (SD=9)	0,892
Пол (м/ж)	11/7	20/7	25/25	
HbA _{1c} , %	9,7 (SD=2,4)	5,04 (SD=0,36)	5,2 (SD=0,28)	0,000
ИМТ кг/м ²	32,1 (SD=4,3)	28,2 (SD=5,01)	27,5 (SD=2,2)	0,002
ОХ, ммоль/л	5,0 (SD=1,2)	5,6 (SD=1,0)	4,7 (SD=0,45)	0,061
ТГ, ммоль/л	1,6 (SD=0,5)	0,98 (SD=1,8)	0,94 (SD=0,18)	0,001

Сокращения: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды.

Таблица 2

Показатели секреции ФНО-α и CCL18 культивируемыми макрофагами

Группы/N	ФНО-α пг/мл (M±SD)		CCL18 пг/мл (M±SD)	
	Базальный	Стимулированный	Базальный	Стимулированный
1. Контроль/50	270±75	378±92	0,21±0,2	455±83
2. СД/28	750±92 (p2 vs p1=0,005)	1571±111 (p2 vs p1=0,05)	28±3 (p2 vs p1=0,001)	1158±68 (p2 vs p1=0,001)
3. ИБС/27	151±70 (p3 vs p1=0,05) (p3 vs p2=0,000)	139±51 (p3 vs p1=0,05) (p3 vs p2=0,000)	0,26±0,14 (p3 vs p1=0,001) (p3 vs p2=0,000)	65±33 (p3 vs p1=0,001) (p3 vs p2=0,000)

Статистическую обработку проводили с использованием пакета SPSS (SPSS Inc., США). Достоверными считали различия при 95% вероятности безошибочного прогноза.

Результаты

Как следует из данных, представленных в таблице 1, достоверные различия между обследованными группами отмечались в уровне HbA_{1c}, триглицеридов и индекса массы тела, что вполне объяснимо наличием у пациентов не леченного СД 2, характеризующегося инсулинорезистентностью и избыточной массой тела.

По данным, представленным в таблице 2, базальная секреция ФНО-α культивируемыми моноцитами-макрофагами из крови здоровых лиц составила 270 пг/мл культуральной среды (SD=75). Базальная секреция ФНО-α культивируемыми моноцитами-макрофагами из крови больных СД 2 достоверно (в 2,78 раза) выше и составила 750 пг/мл культуральной среды (SD=159), $p<0,05$. Напротив, базальная секреция ФНО-α моноцитами-макрофагами из крови больных ИБС была достоверно (в 1,79 раза) ниже и составила 151 пг/мл культуральной среды. Стимулированная ИФН-γ секреция ФНО-α моноцитами-макрофагами здоровых лиц составила 378 пг/мл культуральной среды (SD=92), у больных СД 2 — 1571 пг/мл культуральной среды (SD=111); у пациентов с ИБС не отмечалось какой-либо стимуляции секре-

ции ФНО-α ИФН-γ; стимулированная секреция этого цитокина у них составила 139 пг/мл культуральной среды (SD=51), и достоверные различия между здоровыми и больными сохранялись ($p<0,05$). У здоровых лиц стимуляция культивируемых клеток ИФН-γ приводила к 1,4-кратному, а у больных СД 2 — к 2,2-кратному повышению секреции ФНО-α; различия по способности клеток к стимулированному ответу при провоспалительной поляризации моноцитов-макрофагов периферической крови были достоверными ($p<0,05$). У больных с ИБС, напротив, отмечено снижение провоспалительной поляризации моноцитов-макрофагов периферической крови. Моноциты пациентов с ИБС характеризовались особенно низкой степенью базальной секреции ФНО-α (табл. 2). Более того, моноциты не обладали способностью активироваться в ответ на провоспалительные стимулы.

В данном исследовании мы также оценили связь между уровнем HbA_{1c} у пациентов с СД 2 и способностью их моноцитов к активации. Полученные данные показали, что существует явная тенденция к прямой связи между уровнем HbA_{1c} и базальной секрецией моноцитов ФНО-α (рис. 1).

При анализе противовоспалительной активности моноцитов-макрофагов периферической крови по уровню секреции противовоспалительного цитокина CCL18 мы получили подобные результаты. Базальная и стимулированная секреция этого цито-

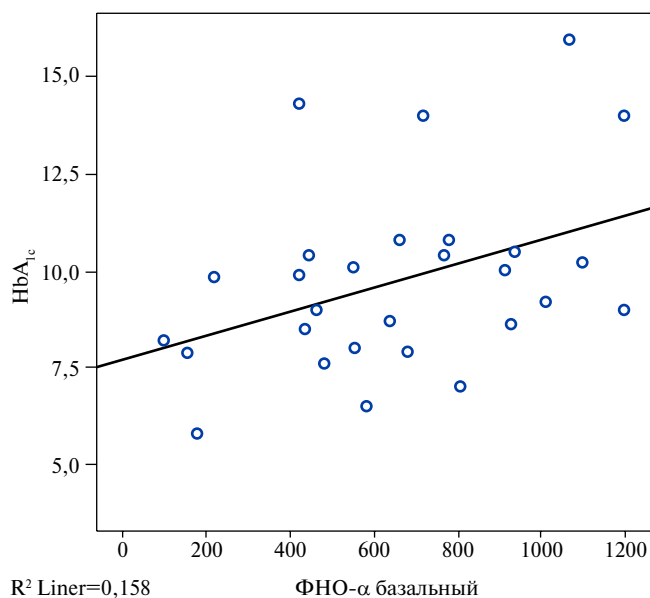


Рис. 1. Корреляция HbA_{1c} и ФНО-α у больных СД 2.

кина у больных с СД 2 были достоверно выше контрольного уровня и составили 28 пг/мл (SD=3) и 1158 (SD=68) пг/мл культуральной среды, соответственно. У пациентов с ИБС эти показатели были ниже контрольного уровня и составили 0,26 пг/мл (SD=0,14) и 65 (SD=33) пг/мл, соответственно.

Обсуждение

Сахарный диабет характеризуется ускоренным развитием атеросклероза, что приводит к 3-4-кратному повышению сердечно-сосудистой летальности у пациентов с диабетом в сравнении с общей популяцией. Общеизвестным механизмом развития атеросклероза является теория дислипидемии. В частности, рассматривается роль модифицированных липопротеинов низкой плотности, повышение окисляемости которых способствует их интернализации в сосудистую стенку, запуская процесс прогрессирования атеросклероза. Ранее было показано, что окислительный стресс, развивающийся в условиях гипергликемии, способствует предатерогенной липидной инфильтрации сосудистой стенки за счет повышения окисляемости липопротеидов, с последующим их захватом модифицированными макрофагами [5].

Известно, что метаболический синдром, при котором существенно повышен риск развития СД 2, характеризуется хроническим системным воспалением, однако механизмы его развития во многом остаются неясными. В ответ на развитие ожирения в адипоцитах и эндотелиальных клетках активируются классические воспалительные процессы, снижая чувствительность к инсулину и способствуя развитию СД 2 и сосудистых осложнений. В свою очередь, нарастание гипергликемии и гиперинсулинемии, провоцируя

окислительный стресс, вызывают множественные воспалительные реакции. Это сопровождается повышением провоспалительных маркеров у пациентов с СД 2 и метаболическим синдромом [10]. Одним из ключевых аспектов хронического воспаления является поляризация моноцитов/макрофагов по классическому провоспалительному M1-фенотипу. На сегодняшний день фенотипы поляризации макрофагов у больных СД 2 являются слабо изученными. В настоящем исследовании мы попытались изучить баланс M1 и M2 моноцитов у не леченных больных СД 2 в сравнении со здоровыми лицами и пациентами, страдающими ИБС. Мы получили значительное повышение активности M1-моноцитов у пациентов с впервые выявленным СД 2 в сравнении с контролем, что проявлялось достоверным (в 2,7 раза) повышением секреции ими провоспалительного цитокина ФНО-α как в базальном, так и стимулированном состоянии. Такая выраженная поляризация моноцитов по провоспалительному пути может быть связана с активизацией многих транскрипционных факторов, среди которых ведущим считается ядерный фактор каппа-B (NFκB). Активизация NFκB при СД 2 объясняется процессами самоокисления глюкозы по альтернативным путям в результате избыточного образования активных форм кислорода, приводящих к развитию окислительного стресса [11]. Блокада гликолиза на стадии триозофосфатов повышает образование альфа-глицерол-фосфата — предшественника образования диацилглицерола, повышающего активность протеинкиназы C (ПКС) [12]. Именно ПКС ответственна за активизацию NFκB способствующего повышению адгезии моноцитов к сосудистой стенке и их дифференцировке в макрофаги. Вместе с тем, образующиеся в условиях гипергликемии конечные продукты неферментного гликирования (КПНГ), подавляют противовоспалительную активность ядерных рецепторов PPARγ [13], что доказывается выраженным противовоспалительным эффектом агонистов PPARγ [14].

Мы выявили прямую корреляцию между уровнем HbA_{1c} и ФНО-α у пациентов с впервые выявленным СД 2 (рис. 1).

Наряду с этим, нами отмечено и повышение секреции противовоспалительного цитокина CCL18 моноцитами/макрофагами пациентов с СД 2, однако отношение цитокинов ФНО-α/CCL18, отражающих активацию M1 и M2 стимулированных макрофагов было значительно выше по сравнению с контролем (1,35 против 0,83). Данный факт согласуется с результатами Fadini GP, et al. [15], и свидетельствует о снижении противовоспалительной активности M2-моноцитов у пациентов с СД 2.

В группе пациентов, страдающих ИБС, мы, напротив, получили снижение провоспалительной поляризации, достоверно ($p < 0,05$) ниже уровня контроля, а в сравнении с пациентами с СД 2 базальная секре-

ция провоспалительного цитокина ФНО- α была в 4,17 ($p < 0,001$) раза ниже. При этом, не отмечено стимуляции секреции этого цитокина ИФН- γ у пациентов с ИБС. Секреция противовоспалительного цитокина CCL18 при ИБС также была ниже уровня контроля и больных с СД 2 (табл. 2), при этом, соотношение цитокинов ФНО- α /CCL18, отражающих активацию M1 и M2 стимулированных макрофагов, было значительно выше как относительно контроля (2,1 против 0,83), так и относительно группы больных с СД 2 (2,1 против 1,4). Данный факт согласуется с данными мировой литературы [16] и подтверждает широко распространенную воспалительную теорию атеросклероза.

Вместе с тем, выявленное нами резкое повышение секреции провоспалительного цитокина ФНО- α у больных СД 2 не только в сравнении с контролем, но и более значимое в сравнении с больными с ИБС, свидетельствует о превалировании иммунного воспаления у пациентов с СД 2. Данный факт может быть связан не только с более выраженным окислительным стрессом в условиях гипергликемии, но и с наличием ожирения в данной группе пациентов, для которого также характерно развитие хронического вялотекущего воспаления.

Следует также отметить возможность влияния вариантов митохондриального генома на профили активации моноцитов-макрофагов и, соответственно, на функциональную активность клеток. Известно, что некоторые варианты митохондриальной ДНК

(мтДНК) по-разному ассоциированы с риском развития атеросклероза и СД 2.

Недавно было показано, что проатеросклеротические мутации мтДНК m.1811A>G, m.9477G>A, m.14459G>A, m.1555A>G, m.12315G>A коррелируют со степенью восприимчивости моноцитов к активации по провоспалительному фенотипу, а мутация m.9477G>A обратно коррелирует с данным показателем и более характерна для моноцитов с низкой степенью активируемости. Возможно, мутации мтДНК могут вызывать митохондриальную дисфункцию, что, в свою очередь, может привести к изменениям активности макрофагов как при сахарном диабете, так и при атеросклерозе.

Заключение

При СД 2 отмечается дисбаланс M1/M2 моноцитов по сравнению с контролем и ИБС, указывающий на избыточную активацию клеток по провоспалительному фенотипу. Корреляция секреции провоспалительного цитокина ФНО- α с уровнем HbA_{1c} свидетельствует о ведущей роли гипергликемии в инициации окислительного стресса, обуславливающего прогрессирование сосудистой патологии и бурное прогрессирование атеросклероза при сахарном диабете.

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-14-01038).

Литература

1. IDF diabetes atlas — 7th edition 2015 //diabetes atlas.org
2. Kanter JE, Bornfeldt KE. Inflammation and diabetes accelerated atherosclerosis: myeloid cell mediators. Trends in Endocrinology and Metabolism 2013; 24 (3): 137-44. DOI: 10.1016/j.tem.2012.10.002.
3. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident of cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 93.7883 individuals followed for 12,5 years. Diabetes Care 1999; 22: 233-40.
4. Prasad A, Bekker P, Tsimikas S. Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease. Cardiology in Review, 2012; 20, 4: 177-83. DOI: 10.1097 / CRD.0b013e318244e57c.
5. Lankin VZ, Tikhaze AK. Free Radical Processes Play an Important Role in the Etiology and Pathogenesis of Atherosclerosis and Diabetes. Kardiologiya 2016; 56 (12): 97-105. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.97-105 (In Russ.). Ланкин В.З., Тихазе А.К. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета. Кардиология 2016; 56 (12): 97-105.
6. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. Circulation 2007; 115 (21): 2715-21. DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.106.671420.
7. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31: 1506-16. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.221127.
8. Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, et al. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. Cell Signal. 2013 Oct; 25 (10): 1939-48. DOI: 10.1016 / j.cellsig.2013.06.007.
9. Adamson S, Leitinger N. Phenotypic modulation of macrophages in response to plaque lipids. Curr Opin Lipidol. 2011; 22: 335-42. DOI: 10.1097 / MOL.0b013e32834a97e4.
10. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling network linking the immune system and metabolism in disease. NatMed 2012; 18 (3): 363-74. DOI: 10.1038 / nm.2627.
11. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation end products: clinical effects and molecular mechanisms. Mol Metab. 2013 Dec 7; 3 (2): 94-108. DOI: 10.1016 / j.molmet.2013.11.006.
12. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. Pharmacol Res. 2007; 55 (6): 498-510. DOI: 10.1016 / j.phrs.2007.04.016.
13. Xian J, Tongqing Y, Zhong'e Zh, et al. Advanced Glycation End Products Enhance Macrophages Polarization into M1 Phenotype through Activating RAGE/NF- κ B Pathway. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International 2015; Volume 2015, Article ID 732450, 12 pages. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2015/732450.
14. Bouhlef MA, Derudas B, Rigamonti E, et al. PPAR γ Activation Primes Human Monocytes into Alternative M2 Macrophages with Anti-inflammatory Properties. Cell Metabolism 2007; 6: 137-43. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.06.010.
15. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Boscaro E, et al. An unbalanced monocyte polarisation in peripheral blood and bone marrow of patients with type 2 diabetes has an impact on microangiopathy. Diabetologia 2013; 56: 1856-66. DOI: 10.1007/s00125-013-2918-9.
16. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2011; 31 (7): 1506-16. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.221127.