

Received: 2013.06.13
Accepted: 2013.12.18
Published: 2014.02.06

Aspekty biochemiczne i kliniczne zaawansowanych produktów utleniania białek w chorobach nerek i zaburzeniach metabolicznych

Biochemical and clinical aspects of advanced oxidation protein products in kidney diseases and metabolic disturbances

Agnieszka Piwowar

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Wyniki licznych badań doświadczalnych potwierdzają nasilenie oksydacyjnych modyfikacji białek i wzrost stężenia zaawansowanych produktów utleniania białek (AOPPs) w różnych stanach patologicznych, szczególnie tych o dobrze udokumentowanym udziale stresu oksydacyjnego w ich etiopatogenezie, ale także takich, w których jego rola nie jest jeszcze dobrze poznana. Zebrane dane literaturowe wskazują, iż AOPPs odgrywają znaczącą rolę w wielu chorobach, zwłaszcza o charakterze przewlekłym, ponieważ odzwierciedlają one zarówno nasilenie OS, jak i stopień zaawansowania zmian patologicznych z nim związanych. W pracy przedstawiono dane dotyczące aspektów klinicznych i diagnostycznych AOPPs w chorobach nerek (o różnej etiologii), układu krążenia, a także tych związanych z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca, miażdżyca, otyłość czy zespół metaboliczny. Ponadto omówiono wyniki badań użyteczności pomiaru AOPPs, głównie w osoczu i/lub surowicy krwi w tych chorobach. Oceniono możliwość zastosowania pomiaru AOPPs jako użytecznego wskaźnika do diagnozowania, prognozowania oraz monitorowania ich przebiegu. Opisano również sugerowane mechanizmy warunkujące zmiany biochemiczne i kliniczne zachodzące pod wpływem nasilonego OS w tych chorobach. Wskazuje się na przydatność diagnostycznego lub prognostycznego wykorzystania AOPPs, szczególnie w cukrzycy i jej powikłaniach (nefropatii cukrzycowej) oraz chorobach sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe:

zaawansowane produkty utleniania białek • stres oksydacyjny • choroby nerek • cukrzyca • miażdżyca • zespół metaboliczny

Summary

Intensified oxidative modification of proteins and increased concentration of advanced oxidation protein products (AOPPs) are confirmed by many experimental investigations in different pathological states, especially these with well-known participation of oxidative stress (OS) in etiopathogenesis but also these with not well recognized its role. Presented data indicate that AOPPs play a significant role in many disorders with chronic background, because of they reflect both intensification of OS and the degree of pathological changes connected with OS in these diseases. This review sets out the clinical and diagnostic aspects of AOPPs in these diseases such as: renal diseases with different etiology, cardiovascular diseases, as well as connected with metabolic disturbances – e.g. diabetes, atherosclerosis or metabolic

Key words:	syndrome. Moreover results of investigation about utility of AOPPs measurement, mainly in plasma/serum, in these diseases are presented. The review and evaluation of application of AOPPs as useful marker in diagnosis, prognosis and monitoring the course of these diseases were performed. This paper also describes the suggested mechanisms of their action which contribute to biochemical and clinic changes undergoing in the condition of increased OS. Diagnostic or prognostic utility of AOPPs are especially indicated in the course of diabetes and its complications (diabetic nephropathy) and cardiovascular diseases.
	advanced oxidation protein products • oxidative stress • kidney diseases • diabetes • arteriosclerosis • metabolic syndrom
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1088754
Word count:	4714
Tables:	–
Figures:	–
References:	92

Adres autorki: dr hab. Agnieszka Piwowar, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A; 50-556 Wrocław; e-mail: agnieszka.piwo-war@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów: **ABCA1** – białko A1 kasety ABC wiążące ATP (ATP binding cassette protein A1), **AGEs** – zaawansowane produkty glikacji białek (advanced glycation end products), **AKI** – ostre uszkodzenie nerek (acute kidney injury), **AOPPs** – zaawansowane produkty utleniania białek (advanced oxidation protein products), **AOPPs-RSA** – zmodyfikowana oksydacyjnie albumina królicza (advanced oxidation protein products-rabbit serum albumin), **ATP** – adenozyntotrójfosforan (adenosine triphosphate), **AUC** – powierzchnia pod krzywą (area under the curve), **BMI** – indeks masy ciała (body mass index), **CAD** – choroba wieńcowa (coronary artery disease), **CCA-IMT** – grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (common carotid artery intima-media thickness), **Ccr** – klirens kreatyniny (creatinine clearance), **CKD** – przewlekła niewydolność nerek (chronic kidney disease), **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein), **DN** – nefropatia cukrzycowa (diabetic nephropathy), **eIF2α** – eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 2α (eukaryotic initiation factor 2α), **ERK** – kinaza aktywowana czynnikiem zewnątrzkomórkowym (extracellular signal-regulated kinase), **ESRD** – schyłkowa niewydolność nerek (end stage renal disease), **FMD** – odpowiedź wazodylatacyjna na zwiększony przepływ krwi (flow mediated dilation), **GPx** – peroksydaza glutationowa (glutathione peroxidase), **GRP78** – białko regulowane glukozą 78 (glucose-regulated protein 78), **HAS-MCs** – komórki mięśni gładkich ludzkiej aorty (human arterial smooth muscle cells), **HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości (high density lipoprotein), **HGF** – fibroblasty ludzkiego dziąsła (human gingival fibroblast), **HR** – ryzyko względne (hazard ratio), **IHD** – choroba niedokrwienna serca (ischemic heart disease), **IL** – interleukina (interleukin), **IMT** – grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (intima-media thickness), **IRE1α** – enzym 1α zależny od inozytolu (inositol-requiring enzyme 1α), **JAK/STAT** – kinazy Janusowe/przebieżniki sygnału i aktywatory transkrypcji (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription), **JNK** – kinaza fosforylująca N-koniec białka Jun (c-jun N-terminal kinase), **LXRα** – wątrobowy receptor X α (liver X receptor α), **MACE** – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (major adverse cardiovascular events), **MMP-1** – metaloproteinaza macierzy 1 (matrix metalloproteinase-1), **MPC-1** – białko chemotaktyczne monocytów 1 (monocyte chemoattractant protein-1), **MS** – zespół metaboliczny (metabolic syndrome), **NADPH** – fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B (nuclear factor kappa B), **NMD** – odpowiedź wazodylatacyjna na zwiększone stężenie związków azotowych (nitrate mediated dilatation), **OS** – stres oksydacyjny (oxidative stress), **oxLDL** – utlenione lipoproteiny o małej gęstości (oxidized low density lipoprotein), **PCI** – przeszkońska interwencja wieńcowa (percutaneous coronary interventions), **PKC** – kinaza białkowa C (protein kinase C), **PERK** – kinaza białkowa zlokalizowana w retikulum endoplazmatycznym (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase), **ROC** – krzywa ROC (receiver operating characteristic curve), **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **SDF-1α** – czynnik pochodzenia stromalnego 1α (stromal cell-derived factor-1α), **siRNA** – krótkie interferujące RNA (small interfering RNA), **SR-BI** – receptor zmiatający klasy B typu I (scavenger receptor class B type I), **TBARS** – związki reagujące z kwasem tiobarbiturowym (thiobarbituric acid reactive substances), **T1DM** – cukrzyca typu 1 (type 1 diabetes mellitus), **T2DM** – cukrzyca typu 2 (type 2 diabetes mellitus).

mellitus), **TGF- β 1** – transformujący czynnik wzrostu beta 1 (transforming growth factor beta 1), **THP-1** – komórki ludzkiej białaczkowej linii monocytarnej THP-1 (THP 1 cell line human leukemic monocyte), **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α), **UAER** – wydalanie albumin z moczem (urinary albumin excretion rate).

WPROWADZENIE

Zaawansowane produkty utleniania białek (AOPPs) zostały opisane przez Witko-Sarsat i wsp. [77] w 1996 r., zidentyfikowano i opisano je jako związki o charakterze białkowym, m.in. albuminę zmodyfikowaną w warunkach nasilonego stresu oksydacyjnego (OS) u chorych z mocnicą i hemodializowanych. Badania struktury, właściwości biochemicznych i biologicznych tych związków pozwoliły na uznanie AOPPs nie tylko za użyteczne markery stresu oksydacyjnego i związanego z nim stanu zapalnego u pacjentów z mocnicą, jak początkowo wskazywano, ale również za wskaźniki aktywacji monocytów/makrofagów i neutrofilii, stopnia zaawansowania zmian patologicznych indukowanych OS, szczególnie oksydacyjnego uszkodzenia białek oraz stopnia niewydolności czy uszkodzenia nerek u tych chorych [77,78,80]. Dalsze intensywne, wielośrodkowe badania wykazały zwiększone stężenie AOPPs również w innych stanach chorobowych, zarówno związanych bezpośrednio z OS i jego udokumentowaną rolą w patomechanizmie tych chorób (np. cukrzyca, miażdżyca, choroby układu krążenia), co stało się przedmiotem obecnej pracy, jak i chorób, w których udział OS nie jest dobrze udokumentowany, ale wskazywany jest jako jeden z czynników etiologicznych choroby (np. choroby autoimmunologiczne, genetyczne, nowotworowe neurodegeneracyjne) [22,24,27,28,47]. Wciąż pojawiają się nowe prace na temat roli i związku AOPPs z różnymi stanami chorobowymi oraz mechanizmów ich działania w organizmie, a zainteresowania badaczy wynikają przede wszystkim z dowiedzenia roli OS, jako istotnego czynnika leżącego u podłoża zaburzeń biochemicznych i klinicznych kolejnych chorób oraz doskonalenia metod pomiaru AOPPs [64,67,73]. Ponadto pojawia się coraz więcej danych dotyczących AOPPs, jako nowego celu terapeutycznego, w różnych stanach chorobowych przebiegających ze wzrostem ich stężenia oraz możliwości zastosowania różnych mechanizmów terapii – obniżających ich stężenie i/lub zapobiegających ich powstawaniu, co będzie przedmiotem odrębnego opracowania.

W pracy, w związku z wciąż niesłabnącym zainteresowaniem stresem oksydacyjnym i oksydacyjnymi modyfikacjami białek, w oparciu o najnowsze dane z piśmiennictwa przedstawiono aspekty kliniczne i biochemiczne udziału AOPPs w patomechanizmie wybranych chorób. Oceniona będzie użyteczność pomiarów zaawansowanych produktów utleniania białek w stanach chorobowych, w których udział zaburzeń równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej jest dobrze znany, a OS jest wskazywany jako istotny czynnik zarówno indukujący, jak i nasilający zaburzenia. Omówione

zostaną choroby nerek o różnej etiologii oraz choroby, u podłoża których leżą zaburzenia metaboliczne - otyłość, zespół metaboliczny, cukrzyca, miażdżyca i choroby układu krążenia, zarówno w aspekcie diagnozowania, jak i monitorowania ich przebiegu, oceniając stopień i charakter zmian stężenia tych związków oraz możliwość ich praktycznego zastosowania w badaniach medycznych (diagnostycznych i prognostycznych).

CHOROBY NEREK

Najwięcej badań dotyczących możliwości diagnostycznego i/lub prognostycznego wykorzystania pomiaru AOPPs dotyczy zaburzeń funkcji nerek i chorób tego narządu, gdyż związki te, jak wspomniano we wstępie, zostały właśnie po raz pierwszy wykryte u chorych z mocnicą i hemodializowanych [77]. Mocznica występuje w ostatnim etapie przewlekłej niewydolności nerek (CKD), w patogenezie której uczestniczą różne czynniki, a najważniejsze z nich to cukrzyca, miażdżyca i nadciśnienie oraz kłębuszkowe zapalenie nerek. Powodzą one do postępującej niewydolności nerek, u podłoża której leży upośledzenie zdolności filtracyjnej nerek i obniżenie wielkości przesączania kłębuszkowego, związane ze zmniejszeniem liczby prawidłowo funkcjonujących nefronów, a także zwłóknienie nerek. Stopień niewydolności nerek jest również w dużej mierze pogłębiany przez toczący się w ich obrębie stan zapalny, który jest mechanizmem obronnym organizmu, ale może również indukować uszkodzenia miejscowe i zaburzenia ogólnoustrojowe. Jedną ze składowych reakcji zapalnej jest zwiększona synteza reaktywnych form tlenu i chloru, co skutkuje nasileniem stresu oksydacyjnego [18,56]. Przewlekły OS indukuje oksydacyjne modyfikacje białek prowadzące m.in. do nasilonego powstawania AOPPs oraz ich kumulacji w obrębie nerek. Sprzyja to pogłębianiu uszkodzeń tego narządu i prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) wymagającej zastosowania dializoterapii, jako ostatecznej metody leczenia, która również nasila OS, a także jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca (IHD) u chorych hemodializowanych [8,78,87]. Długotrwałe gromadzenie AOPPs znacząco zwiększa infiltrację makrofagów i neutrofilii w niezajętych włóknieniem obszarach nerek napędzając mechanizm „błędnego koła” generowania reaktywnych form rodnikowych. Dożylna podanie AOPPs szczerem z indukowaną streptozotocyną cukrzycą powodowało nadekspresję białka chemotaktycznego monocytów 1 (MPC-1) i transformującego czynnika wzrostu beta 1 (TGF- β 1). AOPPs indukują dysfunkcję komórek śródbłonna i mięśni gładkich, zmniejszając liczbę podocytów i powodując ich apoptozę, ponadto zwiększając ekspresję fibronektyny i kola-

geny IV w komórkach mezangialnych. Wskazuje to, iż AOPPs nie są jedynie markerami nasilonego OS w chorobach nerek, ale stanowią nową klasę czynników patogenetycznych uszkodzenia tego narządu, powodując i nasilając proteinurię i stwardnienie kłębuszków nerkowych [10,39,45]. Zaawansowane produkty utleniania białek nasilają ekspresję prawie wszystkich składowych układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w kanalikach nerkowych, co zwrótnie aktywuje wewnątrzkomórkowy system RAA. AOPPs indukują również nerkową ekspresję prozapalnych cytokin oraz kaskadę sygnalizacyjną z udziałem jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappa B (NF- κ B), co wskazuje, iż szkodliwe działanie tych związków wynika z aktywacji czynników wrażliwych na zmiany stanu redox. AOPPs aktywują oksydazę NADPH przez szlak zależny od kinazy białkowej C (PKC), co prowadzi do nadmiernego wewnątrzkomórkowego wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS) w różnych komórkach nerek (podocytach, komórkach endotelialnych, mezangialnych, nabłonkowych kanalików). Prooksydacyjne działanie AOPPs, modyfikowanych zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, odzwierciedlane ilością powstających ROS, jest prawie 100 razy silniejsze niż natywnej albuminy. W warunkach zwiększonego oksydacyjnego uszkodzenia albuminy, jakie występuje np. w CKD i cukrzycy, zwiększona ilość AOPPs w świetle kanalika nerkowego powoduje bardziej dramatyczne uszkodzenie nerek niż działanie albuminy natywnej [7,42,56,76]. Gromadzenie AOPPs w komórkach nerek odgrywa istotną rolę w progresji białkomoczu i stwardnieniu kłębuszków nerkowych, co wykazano u szczurów, którym podawano zmodyfikowaną oksydacyjnie albuminę szczurzą. Apoptoza podocytów (indukowana zwiększającą się ilością AOPPs) zachodziła poprzez białka p53-Bax, zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* i nasilała się istotnie równocześnie z narastaniem albuminurii, poprzedzając znaczące zmniejszenie liczby podocytów w kłębuszkach. Zwiększająca się ilość AOPPs w środowisku unieśmiertelnionej linii komórkowej podocytów szybko pobudzała syntezę wewnątrzkomórkową rodników nadtlenkowych przez aktywację oksydazy NADPH zwiększając w ten sposób ekspresję białka p58, Bax, aktywność kaspazy 3 i apoptozę komórek [88].

W skrajnej niewydolności nerek jedynym sposobem leczenia jest dializoterapia. Jej najczęstszą postacią jest hemodializa, co jednak naraża pacjentów na ciągły i narastający stan zapalny i OS stymulowany przez kontakt tkanek z ciałami obcymi (igły do wkłuć, przetoki tętniczo-żyłne) oraz na skutek bezpośredniego kontaktu krwi z błoną dializacyjną. Powoduje to pobudzenie i degranulację neutrofili i zwiększa syntezę ROS, wzmagając metabolizm tlenowy i nasilając OS, skutkuje zwiększeniem powstawania AOPPs, które zostały uznane za nową klasę toksyn mocznicowych. Ponadto wraz z wydłużeniem czasu dializowania nasila się również rozwój zmian miażdżycowych. Utrata elastyczności ścian naczyń krwionośnych oraz stopniowe zmniejszanie ich średnicy powoduje spadek przepływu krwi przez nerki i obniżenie przesączania kłębuszkowego pogłębiając niewydolność nerek

[36,46,53,79]. Odzwierciedleniem tych zaburzeń jest istotnie wyższe stężenie AOPPs w osoczu krwi chorych hemodializowanych (od 1,9 do 2,6-krotnie) w stosunku do chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, ale niewymagających dializoterapii [8,77,78]. U pacjentów z CKD, również tych ze zdiagnozowaną cukrzycą, poddawanych dializie otrzewnowej przez dwunastcie miesięcy, stężenie AOPPs ulegało istotnemu obniżeniu wraz z wydłużaniem okresu dializoterapii, szczególnie znamienne po pierwszych 6 miesiącach leczenia. Ponadto spadek AOPPs był bardziej znaczący u osób z CKD, ale bez współistniejącej cukrzycy, co potwierdza rolę tej choroby w nasilaniu oksydacyjnych modyfikacji białek w kierunku powstawania AOPPs. U chorych z ESRD zachowanie resztkowej czynności nerek (dobowa ilość moczu ≥ 300 ml/dobę) jest kluczowym dla prognozowania czasu przeżycia oraz rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych. Obniżenie diurezy dobowej poniżej 300 ml u takich pacjentów poddawanych dializoterapii otrzewnowej w obserwacji rocznej wiązało się z istotnym wzrostem stężenia AOPPs, które ujemnie korelowało z klirensiem kreatyniny (Ccr), co potwierdza ważną rolę i wzajemne powiązanie OS i funkcji nerek [4,19]. Mechanizmy, dzięki którym następuje obniżenie stężenia tych związków po zastosowaniu dializy otrzewnowej nie zostały do końca poznane i wskazywany jest udział różnych czynników w przywracaniu równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej, głównie poprzez wpływ na funkcje mitochondriów jako istotnego źródła wolnych rodników zarówno fizjologicznie, jak i w stanach patologicznych. Wymienia się takie czynniki jak zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej i metabolizmu białek oraz wzajemne oddziaływanie między ROS a zaawansowanymi produktami glikacji białek (AGEs), również tych mitochondrialnych. Jednak całkowite odzyskanie równowagi w układzie oksydacyjno-redukcyjnym u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jest możliwe jedynie po transplantacji tego narządu [4,25,87]. Natomiast Kopusamy i wsp. w populacji azjatyckiej u pacjentów z ESRD i ze współistniejącą lub nie cukrzycą typu 2 (T2DM) nie stwierdzili różnic w stężeniu AOPPs sugerując rolę pozaglikemicznych czynników w nasilaniu OS [40]. Inni autorzy wskazują na niezależny udział hipertriglicerydemii we wzroście stężenia AOPPs u hemodializowanych pacjentów z CKD oraz istotną rolę tych związków w rozwoju miażdżycy u takich chorych [50,74,84]. De Cal i wsp. w badaniach długofalowych u pacjentów z CKD po transplantacji nerek obserwowali początkowo istotny spadek AOPPs (w drugiej dobie po przeszczepie) do poziomu występującego u osób zdrowych, ale ponowny wzrost ich stężenia po 3 miesiącach od przeszczepu. Autorzy konkludują, że udany przeszczep tego narządu jedynie obniża, ale nie normalizuje całkowicie AOPPs, co wskazuje na stałą obecność OS o niskim natężeniu u takich osób indukowanego prawdopodobnie stosowanym leczeniem immunosupresyjnym [12]. Vostalova i wsp. w półrocznej obserwacji wskazują, iż przeszczep nerek wiąże się z normalizacją równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej odzwierciedlanej m.in. istotnym obniżeniem stężenia zaawansowanych produktów utleniania białek oraz poprawą funkcji nerek i zmniejszeniem powikłań sercowo-naczyniowych

towarzyszących CKD, co może być przydatne w monitorowaniu funkcji tego narządu [75].

Stężenie AOPPs w różnych stadiach zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek, wyodrębnionych na podstawie wartości klirensu kreatyniny, sukcesywnie wzrastało wraz ze spadkiem zdolności filtracyjnej kłębuszków nerkowych: o 18-21% u chorych z zaawansowanym stadium choroby (Ccr 20-40 ml/min) i o ponad 70% u chorych w schyłkowym stadium choroby (Ccr < 20 ml/min), w stosunku do pacjentów w stadium początkowym CKD (Ccr 41-80 ml/min) [8,78]. Wu i wsp. zaobserwowali związek zmian stężenia AOPPs z rozwojem nefropatii cukrzycowej (DN) definiowanej w oparciu o wielkość wydalania albumin z moczem (UAER) i klirens kreatyniny, które u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek było ponad dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z cukrzycą, ale bez nefropatii cukrzycowej [81]. Obserwacje o podobnym charakterze poczyniono w badaniach własnych, gdzie u chorych na cukrzycę typu 2 również wykazano sukcesywny wzrost stężenia AOPPs wraz z nasileniem DN odzwierciedlanej wielkością albuminurii oszacowanej na podstawie indeksu albumina/kreatynina w moczu porannym. Stężenie AOPPs było prawie 1,6-krotnie wyższe u chorych z mikroalbuminurią i około 2,1-krotnie wyższe u tych z makroalbuminurią, w stosunku do pacjentów z normoalbuminurią [60]. Ponadto analiza krzywej ROC wykazała, że AOPPs bardzo dobrze różnicują chorych z nefropatią cukrzycową objawiającą się makroalbuminurią od chorych z mikroalbuminurią. Pole powierzchni pod krzywą ROC (AUC) wynosiło 0,934, co pozwala na rekomendowanie tego biomarkera do oceny stopnia zaburzeń funkcji nerek w cukrzycy i wskazuje na jego potencjalną użyteczność prognostyczną w rozwoju nefropatii cukrzycowej [63].

U chorych z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI) stężenie zaawansowanych produktów utleniania białek również było istotnie wyższe niż u osób bez tego zaburzenia (o prawie 20%) i odzwierciedlało ciężkość choroby. W ostrym uszkodzeniu nerek indukowanym zabiegami kardiochirurgicznymi, AOPPs zostały uznane za czynnik prognostyczny przewidywania poprawy funkcji nerek (w siódmym dniu po zabiegu) u osób z nieodzyskaną i częściowo odzyskaną funkcją nerek po AKI (AUC odpowiednio 0,791 i 0,903) [41,43]. Silva i wsp. nie potwierdzili użyteczności AOPPs jako wskaźnika przeżywalności u pacjentów z AKI i sepsą wymagających leczenia nerkowego zastępczego [69].

Nasilony OS i zwiększone stężenie AOPPs oraz przewlekły stan zapalny są także wskazywane jako silne czynniki patogenetyczne w rozwoju nefropatii IgA, która klasycznie związana jest z odkładaniem się immunoglobuliny A w mezangium kłębuszków nerkowych, ale jej etiologia nie jest wyjaśniona. U osób ze zdiagnozowaną nefropatią IgA i umiarkowanym białkomoczem (≥ 1 g/dobę), AOPPs w stężeniu powyżej 40 $\mu\text{mol/l}$ zostały zidentyfikowane jako istotny czynnik ryzyka oraz predykcyjny rozwoju niewydolności nerek [14]. Camilla i wsp. wykazując trzy-

krotnie wyższe stężenie AOPPs u chorych z nefropatią IgA w porównaniu do osób zdrowych, które znamienne korelowało z ekspresją i progresją choroby (mierzone spadkiem wielkości filtracji kłębuszkowej i narastaniem proteinurii), również wskazują na istotną rolę OS i AOPPs w nasilaniu nefrotoksyczności, zwłaszcza indukowanej przez nieprawidłowo glikozylowane IgA, gdyż parametry te ze sobą ściśle korelują [6].

CHOROBY O PODŁOŻU METABOLICZNYM

Wśród chorób, u podłoża których leżą zaburzenia metaboliczne, ze względu na narastającą lawinowo zachorowalność, na czoło wysuwa się cukrzyca i miażdżyca tętnic. Patogeneza zaburzeń węglowodanowych i/lub lipidowych tych chorób jest złożona i wieloczynnikowa. Otyłość jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, miażdżycy, chorób układu krążenia oraz podstawowym kryterium diagnozowania zespołu metabolicznego (MS), a główną rolę odgrywa lokalizacja anatomiczna i funkcja sekrecyjna trzewnej tkanki tłuszczowej. Najgroźniejszą z klinicznego punktu widzenia jest otyłość brzuszna, której bardzo często towarzyszy upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność, hiperinsulinemia, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze oraz zwiększone wytwarzanie ROS. Wydzielane przez tkankę tłuszczową liczne metabolity (adypocytyny, rezystyna, TNF- α , IL-6, MCP-1, PAI-1, angiotensynogen) upośledzają obwodową wrażliwość na insulinę, co łącznie ze zwiększonym wydzielaniem i gromadzeniem wolnych kwasów tłuszczowych, prowadzi do hiperglikemii i pełnoobjawowej cukrzycy, której towarzyszy nasilony OS, w przyszłości istotnie zwiększający ryzyko zmian miażdżycowych [49,55,59].

OTYŁOŚĆ I ZESPÓŁ METABOLICZNY

Znaczący wzrost stężenia zaawansowanych produktów utleniania białek obserwowano u otyłych dzieci w okresie pokwitania oraz młodzieży, zarówno bez jak i z insulinoopornością, odpowiednio o 39 i 59%, w porównaniu z grupą kontrolną. Wskazuje to na rolę insulinooporności jako istotnego źródła ROS i nasilania oksydacyjnych modyfikacji białek, a także w rozwoju innych zaburzeń hormonalnych towarzyszących okresowi dojrzewania [1]. Zwiększone powstawanie i gromadzenie AOPPs stwierdzono również u dzieci i młodzieży z nadwagą i otyłością, szczególnie ze współistniejącym zespołem metabolicznym. Osoczowe stężenie AOPPs ulegało istotnemu obniżeniu po redukcji masy ciała, zwłaszcza w wyniku zastosowania diety wysokobłonnikowej, co potwierdza rolę tkanki tłuszczowej jako źródła OS [38]. U dzieci ze skrajną otyłością wykazano przydatność pomiaru osoczowego stężenia AOPPs (wg zmodyfikowanej metody z delipidacją osocza) do identyfikacji, oceny i przewidywania ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza sercowo-naczyniowych [9]. U dorosłych osób otyłych (kobiety) w stanie przedcukrzycowym lub z T2DM stężenie AOPPs również było znamienne wyższe niż u tych z otyłością, ale bez insulinooporności czy cukrzycy i róż-

niło się istotnie między tymi grupami [34]. W badaniach własnych u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano sukcesywny wzrost stężenia AOPPs w grupach z prawidłową masą ciała (BMI<24), nadwagą (BMI między 24 a 30) i otyłością (BMI>30), przy czym w tej ostatniej grupie stężenie AOPPs było znamienne wyższe (o 34-42%) w porównaniu do osób z prawidłowym BMI [32,61]. Powyższe dane wskazują, iż pogłębianie OS, ujawniające się m.in. nasilonym powstawaniem AOPPs, następuje nie tylko wraz ze wzrostem masy ciała, ale również wraz z pojawieniem się zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości, takich jak spadek wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę i insulinooporność czy pełnoobjawowa cukrzyca, a czynnikiem wiążącym te zaburzenia jest dysfunkcja adipocytów. Sugerowane jest wykorzystanie pomiaru stężenia zaawansowanych produktów utlenienia białek jako wskaźnika rozwijających się zaburzeń metabolizmu glukozy w organizmie osób otyłych [1,34].

Nasilone powstawanie i gromadzenie AOPPs są wskazywane jako ważne mediatory zaburzeń adipocytów, zwłaszcza w zespole metabolicznym i T2DM. W badaniach na liniach komórkowych adipocytów 3T3-L1 wykazano, że AOPPs, w sposób zależny od stężenia, nasilają odpowiedź zapalną (wzrost TNF- α i IL-6) i OS w retikulum endoplazmatycznym poprzez zwiększoną aktywację czynnika NF- κ B, fosforylację kinazy białkowej PERK, czynnika eIF2 α , enzymu IRE1a, kinazy JNK i białka GRP78. Stres oksydacyjny siateczki retikulum endoplazmatycznego indukowany AOPPs zwiększa wytwarzanie ROS przez aktywację oksydazy NADPH [90]. Najnowsze badania wskazują, że AOPPs indukują ekspresję mRNA czynnika SDF-1 α w komórkach śródbłonna żyły pępowinowej (linia ECV-304) poprzez ścieżkę sygnalizacyjną kinazy ERK w sposób zależny od stężenia [68]. W komórkach mięśni gładkich ludzkiej aorty (HASMCs) wykazano, iż również w wyniku aktywacji szlaku ERK, AOPPs powodują nasiloną kalcyfikację naczyń i różnicowanie osteoblastów, co wskazuje na szeroki zakres oddziaływania zaawansowanych produktów utleniania białek na komórki różnych tkanek i narządów [86].

Sebakova i wsp. oceniając związek AOPPs z ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego oraz wpływ nawyków żywieniowych na ich powstawanie przebadali dwie grupy ludzi: wegetarian oraz osoby stosujące zróżnicowaną, pełnowartościową dietę, w kontekście obecności jednego (hipertriglicerydemia) lub dwóch (hipertriglicerydemia i insulinooporność) czynników ryzyka MS. Autorzy wykazali istotną różnicę w stężeniu AOPPs pomiędzy badanymi grupami oraz w zależności od liczby zidentyfikowanych czynników ryzyka MS. Co zaskakujące, zarówno u zdrowych wegetarian, jak i u osób ze zdiagnozowanym jednym czynnikiem ryzyka stężenie AOPPs było wyższe w stosunku do grupy osób stosujących pełnowartościową dietę. Natomiast w grupie z dwoma czynnikami ryzyka stężenie AOPPs nie różniło się między grupą wegetarian, a osobami stosującymi pełnowartościową dietę. Autorzy wskazują na wpływ nawyków żywieniowych, zwłaszcza bogatobiałkowej diety

wegetariańskiej, na nasilenie oksydacyjnych modyfikacji białek, ale wyjaśnienie mechanizmów takiego charakteru zmian wymaga dalszych badań [66].

ZABURZENIA METABOLIZMU WĘGLOWODANÓW

Cukrzyca, ze względu na wciąż wzrastającą zapadalność, jest najczęstszym i najlepiej opisanym zaburzeniem metabolizmu węglowodanów. Wiadomo, że hiperglikemia nie tylko jest objawem choroby, ale i wtórnie nasila zaburzenia metaboliczne i kliniczne cukrzycy, zwłaszcza przez nieenzymatyczną glikację białek i powstawanie AGEs. Jest ona również istotnym czynnikiem zaburzającym równowagę oksydacyjno/antyoksydacyjną i nasilającym OS oraz oksydacyjne modyfikacje makrocząstek, szczególnie w źle wyrównanej cukrzycy typu 2. Do głównych mechanizmów indukujących i wtórnie nasilających OS w warunkach wysokiego stężenia glukozy należą: autooksydacja glukozy, wspomniana glikacja białek (również mitochondrialnych), aktywacja przemian alkoholu wielowodorotlenowych (szlak poliolowy), aktywacja drogi przemian heksozaminy, zwiększone powstawanie diacyloglicerolu, aktywacja białkowej kinazy C i szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego, nasilenie fosforylacji oksydacyjnej. Na każdym etapie przebiegu tych procesów dochodzi do wytwarzania reaktywnych intermediatów, które w sposób pośredni, reagując z innymi cząstkami indukują wytwarzanie coraz to większych ilości ROS i innych form rodnikowych. Ponadto istotnym ich źródłem są neutrofile i makrofagi, długotrwale pobudzane przez hiperglikemię. Mechanizmy tych procesów stały się przedmiotem wielu opracowań [23,29,48,85]. Zwiększonemu wytwarzaniu ROS często towarzyszy również obniżona aktywność systemów przeciwoutleniaczy, co wiąże się z pogłębianiem OS i nasileniem oksydacyjnych modyfikacji makrocząstek, zwłaszcza białek. Indukowane hiperglikemią i OS zaburzenia prowadzą do rozwoju późnych powikłań naczyniowych cukrzycy o charakterze mikro- i makroangiopatii, opartych głównie na dysfunkcji śródbłonna w wyniku bezpośredniego działania tych czynników. Ponadto interakcje zaawansowanych końcowych produktów glikooksydacji białek (AGEs i AOPPs) z receptorami RAGE wpływają na proces syntezy i unieczynniania związków odpowiedzialnych za wazodylatację i relaksację naczyń krwionośnych oraz uwalnianie mediatorów reakcji zapalnej. Zaburzenia biochemiczne i kliniczne w cukrzycy, szczególnie w obrębie naczyń krwionośnych, są również nasilane przez często współwystępujące z hiperglikemią i OS pozaglikemiczne czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak hiperlipidemia, otyłość i nadciśnienie. Zagadnienia te zostały przedstawione w wielu opracowaniach naukowych [11,71,72,82]. W badaniach na zwierzętach potwierdzono, że OS w warunkach przewlekłej, a nie ostrej hiperglikemii, jest czynnikiem istotnie nasilającym oksydacyjne modyfikacje białek skutkujące m.in. zwiększonym powstawaniem AOPPs, a w połączeniu z obniżoną wydolnością systemów antyoksydacyjnych jest jedną z najważniejszych przyczyn zaburzających procesy fizjologiczne, zwłaszcza w cukrzycy typu 2 [31,58].

U wszystkich chorych na cukrzycę, niezależnie od jej typu, stężenie AOPPs jest znacząco wyższe w stosunku do osób zdrowych, przy czym w T2DM wzrost ten jest większego rzędu (od prawie 1,7 do ponad 2-krotnego), podczas gdy w typie 1 (T1DM) jest zauważalnie mniejszy (od ok. 1,2- do maksymalnie 1,5-krotny) [24,38,60,61]. Pomiar stężenia AOPPs u rodzeństwa i krewnych młodych osób chorych na cukrzycę typu 1 jest wskazywany jako dobry czynnik prognostyczny wyprzedzający i przepowiadający rozwój choroby, natomiast nie jako marker cukrzycy u tych chorych, gdyż na zaburzony status oksydacyjno/antyoksydacyjny mogą wpływać również inne czynniki niezwiązane z cukrzycą [38,65]. W cukrzycy typu 2 złe długoterminowe wyrównanie glikemiczne ($HbA_{1c} > 7\%$) jest istotnym czynnikiem nasilającym oksydacyjne modyfikacje białek, co wykazano u chorych z niepowikłaną cukrzycą, u których stężenie AOPPs było prawie o 20% wyższe niż w grupie dobrze wyrównanej bez powikłań [5]. Natomiast w cukrzycy typu 1 stężenie AOPPs w zbliżonej grupie chorych było jedynie nieznacznie wyższe, co może wynikać ze skutecznej insulinoterapii u tych chorych, zapobiegającej nasilaniu OS. Niektórzy autorzy podają, iż u pacjentów z T1DM kumulacja AOPPs nasila się niezależnie od stopnia wyrównania metabolicznego oraz wzrasta wraz z czasem trwania choroby. Wskazywane jest natomiast, iż pomiar stężenia tych związków łącznie z AGEs i HbA_{1c} może być przydatny do ustalania ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych w tym typie cukrzycy ze względu na ich związek ze stężeniem triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL oraz hemoglobina glikowaną [21,35,52].

W badaniach własnych również stwierdzono istotnie wyższe stężenie AOPPs w niewyrównanej cukrzycy typu 2 ($HbA_{1c} > 8,5\%$) oraz istotne nasilenie powstawania tych związków wraz z czasem trwania choroby (najniższe w grupie chorujących krócej niż pięć lat, a najwyższe u chorujących powyżej 15 lat). Wskazuje to na intensywniejszy przebieg stresu oksydacyjnego w źle kontrolowanej i przewlekłej postaci choroby skutkujący nasileniem oksydacyjnych modyfikacji białek. Stężenie AOPPs wzrasta ponadto u chorych z powikłaniami naczyniowymi i jest najwyższe w grupie z makroangiopatią, istotnie różne od wartości u chorych z mikroangiopatią oraz z powikłaniami mieszanymi (mikro- i makroangiopatią). Związane jest to również z towarzyszącą cukrzycy otyłością, hipertriglicydemią oraz hiperlipidemią frakcji LDL. Taki charakter zmian sugeruje, iż pomiar stężenia AOPPs może być pomocny w monitorowaniu rozwijających się przewlekłych powikłań cukrzycowych, zwłaszcza dotyczących dużych naczyń [32,61,62]. Pan i wsp. oraz Baskol i wsp. w dwóch niezależnych badaniach zaobserwowali również wyższe stężenie AOPPs u chorych na cukrzycę typu 2 z retinopatią w porównaniu z chorymi bez powikłań mikronaczyniowych wskazując istotną rolę oksydacyjnych modyfikacji białek, także w patogenezie powikłań w obszarze małych naczyń [3,57]. Wskazuje się również na udział AOPPs w nasilanie uszkodzenia

przyzębia u chorych na cukrzycę poprzez hamowanie proliferacji fibroblastów ludzkiego dżiasta (HGF) i nasilenie zależnej od metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej 1 (MMP-1) degradacji kolagenu [13].

ZABURZENIA METABOLIZMU LIPIDÓW

Zaburzenia lipidowe odgrywają najistotniejszą rolę w patogenezie miażdżycy, u podłoża której leży tworzenie się wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych złogów lipidowych w błonie wewnętrznej tętnic. Zmiany te bezpośrednio wynikają właśnie z dyslipidemii, a także są skutkiem lokalnego stanu zapalnego, namnażania komórek mięśni gładkich, fragmentacji włókien sprężystych i zewnątrzkomórkowego odkładania kolagenu. Prowadzi to do zmniejszenia światła tętnic i przepływu krwi z następowym niedokrwieniem tkanek i narządów, czemu towarzyszy niedotlenienie i stres oksydacyjny w wyniku następnej reperfuzji. Klinicznie zaburzenia objawiają się niewydolnością wieńcową, zawałem mięśnia sercowego czy udarem mózgu. Rozwój zmian miażdżycowych jest przede wszystkim związany z zaburzoną funkcją śródbłonna naczyń krwionośnych oraz zmianami, zwłaszcza oksydacyjnymi, w strukturze lipoprotein osocza, głównie tych o niskiej gęstości (LDL), co prowadzi do powstawania szczególnie reaktywnych, miażdżycogennych i działających prozapalnie, utlenionych LDL (ox-LDL). Są one rozpoznawane i wiązane przez receptory zmiatające makrofagów i komórki mięśni gładkich zmienionego naczynia. Gromadzą się we wnętrzu makrofagów i przyspieszają ich przekształcanie w komórki piankowe. W połączeniu z często obecną hipercholesterolemią i hipertriglicydemią oraz OS indukowanym zaburzeniami metabolicznymi towarzyszącymi otyłości, doprowadza to do nasilenia rozwoju zmian miażdżycowych, co przedstawiono w licznych pracach [20,26,55]. Rolę OS i AOPPs, jako nieklasycznych czynników ryzyka miażdżycowych zaburzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych potwierdziły badania Kocaka i wsp. wykazujące ścisły związek AOPPs z dysfunkcją śródbłonna [oceniana przez wskaźniki rozszerzalności naczynia w odpowiedzi na przekrwienie (FMD) lub związki azotowe (NMD)] u chorych poddawanych dializie otrzewnowej. Autorzy wskazują na AOPPs jako niezależny czynnik predykcyjny zaburzeń funkcji śródbłonna u osób bez miażdżycy [33]. Ponadto w badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że AOPPs znacząco hamują wiązanie HDL do receptora SR-BI, co istotnie zaburza wychwyt i metabolizm cholesterolu zwiększając ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w CKD [51].

Na udział zaawansowanych produktów utlenienia białek w patomechanizmie miażdżycy i rozwoju powikłań miażdżycowych wskazywano już w pierwszych badaniach pochodzących z 2002 r., w których donoszono o znamienne zwiększonym stężeniu AOPPs w osoczu prawie 400 pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) i istotnej ich korelacji z indeksem zaawansowania zmian miażdżycowych (ocenianych w skali Ginsini), a analiza wieloczynnikowa regresji wykazała,

że AOPPs są niezależnym czynnikiem rozwoju miażdżycy u chorych z CAD [28]. U pacjentów hemodializowanych z ESRD stężenie AOPPs także istotnie koreluje ze zwiększeniem grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (CCA-IMT), parametru stosowanego powszechnie do wykrywania wczesnych zmian miażdżycowych. Powstawanie tych związków jest dodatkowo nasilane dożywlnym podawaniem preparatów żelaza takim chorym, poprzez wtórne intensyfikowanie OS i modyfikacji oksydacyjnych (również białek). Nasila to „błędne koło” zaburzeń układu sercowo-naczyniowego i nerek [16]. Podobnie, w 7-letnich badaniach prospektywnych, u chorych z CKD w stadium przeddializacyjnym stężenie AOPPs (oraz markerów stanu zapalnego – fibrynogen, białko C-reaktywne) zostało uznane za wskaźnik przepowiadający pojawienie się incydentów sercowo-naczyniowych, wieńcowych, mózgowych oraz miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (ryzyko względne (HR) określono na 1,68) [15]. Kalusowa i wsp. u 42 pacjentów ze zdiagnozowaną miażdżycą, zaobserwowali około 20% wzrost stężenia zarówno AGEs i AOPPs, choć tych ostatnich bez cech istotności statystycznej, w stosunku do osób zdrowych wskazując jednak na ich istotny związek z parametrami zaburzeń gospodarki lipidowej u takich chorych [26]. Natomiast Skvarilova i wsp. u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania powikłań miażdżycowych w obrębie układu krążenia, tj. chorobą niedokrwienną serca - stabilną (przewlekłą choroba niedokrwienna serca) i niestabilną (ostry zespół wieńcowy), wykazali tylko nieznacznie podwyższone stężenie AOPPs w stosunku do osób zdrowych, natomiast istotny wzrost ich stężenia (o ponad 50%) u chorych po przebytych zawałach mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Autorzy wskazują, że AOPPs mogą być czynnikiem prognostycznym różnych postaci chorób sercowo-naczyniowych, a szczególnie ostrego zespołu wieńcowego. Analiza krzywej ROC wykazała, że przyjmując dla stężenia AOPPs punkt odcięcia 89 mmol/l mogą one z 64% czułością i 71% swoistością ($AUC=0,65$) diagnozować ostre zespoły wieńcowe [7]. Feng i wsp. wykazali dodatnią korelację zwiększonego stężenia AOPPs z bólem w klatce piersiowej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST podczas przyjęcia do szpitala i zabiegu przeszłokórnej interwencji wieńcowej (PCI) [17]. Ponadto było ono związane ze wzrostem częstości wystąpienia poważnych niepomyślnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (określanych jako MACE) w obserwacji półrocznej. Potwierdza to związek przewlekłego niedotlenienia z nasileniem OS i gorszą prognozą wyzdrowienia u takich chorych. Natomiast u osób z zawałem mięśnia sercowego oraz niestabilną dusznicą bolesną, wykazywana jest większa przydatność indeksu AOPPs/grupy tiolowe niż samego stężenia AOPPs w monitorowaniu choroby i odzwierciedlaniu zaburzeń równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej i procesu zapalnego [2]. Zwiększone stężenie AOPPs zostało również wykazane we wstępnych badaniach własnych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwienną serca oraz u chorych pod-

danych PCI. Wskazuje to na istotny udział tych zaburzeń i procedur medycznych w nasilaniu OS u takich osób i może skutkować gorszym rokowaniem w przebiegu choroby [91,92]. Także w badaniach własnych u osób z T2DM z towarzyszącą hipertriglicerydemią i hipercholesterolemią LDL stwierdzono istotnie wyższe stężenie AOPPs w porównaniu do pacjentów z prawidłowymi wartościami tych parametrów, co może dodatkowo predysponować do rozwoju zaburzeń o charakterze makroangiopatii [32]. Kaya i wsp. wykazali, iż zwiększone stężenie AOPPs u kobiet z zespołem policystycznych jajników w porównaniu z grupą kontrolną, jest związane ze znanymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takimi jak insulinooporność, hiperhomocysteinemia, zwiększone stężenie CRP, zwiększenie grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (IMT) i może zwiększać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u tych kobiet [30].

Liu i wsp. w badaniach na królikach potwierdzili, iż oprócz oksydacyjnie modyfikowanych lipoprotein (oxLDL), również cząsteczki oksydacyjnie modyfikowanych białek uczestniczą w rozwoju zmian miażdżycowych [44]. Zwierzęta przez 8 tygodni żywiono prawidłową lub hipercholesterolową dietą oraz podawano dożylnie niezmodyfikowaną lub zmodyfikowaną oksydacyjnie działaniem kwasu podchloraowego albuminę króliczą (AOPPs-RSA). U zwierząt, którym wstrzykiwano AOPPs-RSA stwierdzono znamienne zwiększone odkładanie ox-LDL w blaszce miażdżycowej oraz infiltrację makrofagów i proliferację komórek mięśni gładkich w porównaniu do tych, którym podawano natywną albuminę lub żywiono dietą hipercholesterolową. Żywienie zwierząt prawidłową dietą skutkowało znaczącym zwiększeniem ognisk proliferacyjnych w błonie wewnętrznej tętnic, ale umiarkowanym odkładaniem lipidów w tych obszarach. Natomiast osoczowe stężenie AOPPs było znamienne wyższe u tych zwierząt bez względu na stosowaną dietę i korelowało istotnie z innymi parametrami stresu oksydacyjnego, takimi jak stężenie ox-LDL, związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS), aktywnością peroksydazy glutationowej (GPx) oraz wskaźnikiem reakcji zapalnej jakim jest $TNF-\alpha$. Wskazuje to, iż hipercholesterolemia pogłębia OS i nasila powstawanie AOPPs, a związki te odgrywają istotną rolę w rozwoju zmian miażdżycowych zwiększając odkładanie ox-LDL w blaszce miażdżycowej oraz wtórnie nasilają OS i reakcję zapalną. Z tego względu autorzy sugerują, iż AOPPs mogą się stać istotnym celem terapeutycznym dla przerwania mechanizmu błędnego koła triady zaburzeń oksydacyjno-miażdżycowo-zapalnych.

Proponowanym mechanizmem działania AOPPs jako czynnika ryzyka miażdżycy i choroby wieńcowej serca jest ich wpływ na hamowanie „wycieku” cholesterolu z makrofagowych komórek piankowatych poprzez mechanizm „down-regulation” ekspresji genów podrodziny białek ABCA1 i aktywację ścieżki sygnałowej JAK/STAT. Białka ABCA1 należą do transporterów typu ABC wiążących ATP, są transporterami przezbło-

nowymi zawierającymi domenę wiążącą ATP (typ A-1) i odgrywają istotną rolę w metabolizmie cholesterolu - są zaangażowane w zaburzenia w transporcie cholesterolu oraz biosyntezę lipoprotein o dużej gęstości (HDL). AOPPs istotnie zmniejszały ekspresję ABCA1 i wątrobowych receptorów X α (LXR α) oraz wyciek cholesterolu z komórek piankowatych pochodzących z makrofagów linii komórek THP-1. Ponadto znacząco aktywowały oksydazę NADPH i ścieżkę sygnałową JAK/STAT w komórkach THP-1, co wskazuje na ważną rolę i zaangażowanie AOPPs w patomechanizm miażdżycy. Natomiast hamowanie oksydazy NADPH chlorkiem difenyljodoniowym skutecznie znosiło, indukowaną AOPPs, zmniejszoną ekspresję ABCA1 i spadek wpływu cholesterolu, co mogłoby stanowić aspekt terapeutycznego działania na indukowane AOPPs zaburzenia kliniczne w przebiegu miażdżycy [54].

PODSUMOWANIE

Duże zainteresowanie możliwością diagnostycznego czy prognostycznego wykorzystania pomiarów stężenia zaawansowanych produktów utleniania białek

w różnych stanach chorobowych wynika z dowiedzonego udziału zaburzeń równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej i stresu oksydacyjnego w patomechanizmie zaburzeń biochemicznych i klinicznych wielu chorób, szczególnie przewlekłych. Z przedstawionych danych wynika, iż AOPPs, jako oksydacyjnie modyfikowane postaci albuminy, odzwierciedlają nie tylko stopień uszkodzenia białek organizmu w warunkach nasilonego OS, ale mogą być wykorzystane jako użyteczny parametr diagnostyczny i różnicujący, szczególnie w chorobach nerek np. nefropatii cukrzycowej. Wskazuje się na przydatność ich oznaczania w rozwoju powikłań naczyniowych cukrzycy i w zaburzeniach miażdżycowych. Ponadto w prognozowaniu chorób sercowo-naczyniowych, zwłaszcza indukowanych zaburzeniami funkcji nerek i miażdżycą, a także w prognozowaniu rozwoju ostrego uszkodzenia nerek indukowanego zabiegami kardiochirurgicznymi. Sugerowane jest także wykorzystanie pomiaru stężenia AOPPs jako wskaźnika rozwijających się zaburzeń metabolizmu glukozy u osób otyłych i rozwoju insulinooporności. Otwiera to nowe perspektywy w badaniach diagnostycznych tych zaburzeń.

PIŚMIENICTWO

- [1] Atabek M., Keskin M., Yazici C., Kendrici M., Hatipoglu N., Koklu E., Kurtoglu S.: Protein oxidation in obesity and insulin resistance. *Eur. J. Pediatr.*, 2006; 165: 753-756
- [2] Barsotti A., Fabbri P., Fedele M., Garibaldi S., Balbi M., Bezante G.P., Riso D., Indiveri F., Ghigliotti G., Brunelli C.: Role of advanced oxidation protein products and thiol ratio in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Biochem.*, 2011; 44: 605-611
- [3] Baskol M., Baskol G., Kocer D., Ozbakir O., Yucesoy M.: Advanced oxidation protein products a novel marker of oxidative stress in ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008; 42: 687-691
- [4] Boulanger E., Moranne O., Wautier M.P., Witko-Sarsat V., Descamps-Latscha B., Kandooussi A., Grossin N., Wautier J.L.: Changes in glycation and oxidation markers in patients starting peritoneal dialysis: a pilot study. *Perit. Dial. Int.*, 2006; 26: 207-212
- [5] Kakatay U.: Protein oxidation parameters in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Diabetes Metab.*, 2005; 31: 551-557
- [6] Camilla R., Suzuki H., Dapra V., Loiacono E., Peruzzi L., Amore A., Ghiggeri G.M., Mazzucco G., Scolari F., Gharavi A.G., Appel G.B., Troyanov S., Novak J., Julian B.A., Coppo R.: Oxidative stress and galactose-deficient IgA1 as markers of progression in IgA nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011; 6: 1903-1911
- [7] Cao W., Xu J., Zhou Z.M., Wang G.B., Hou F.F., Nie J.: Advanced oxidation protein products activate intrarenal renin-angiotensin system via a CD36-mediated, redox-dependent pathway. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2013; 18: 19-35
- [8] Capeillere-Blandin C., Gausson V., Nguyen A.T., Descamps-Latscha B., Druke T., Witko-Sarsat V.: Respective role of uraemic toxins and myeloperoxidase in the uraemic state. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 1555-1563
- [9] Codoner-Franch P., Tavaréz-Alonso S., Murria-Estal R., Tortajada-Girbes M., Simo-Jorda R., Alonso-Iglesias E.: Elevated advanced oxidation protein products (AOPPs) indicate metabolic risk in severely obese children. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2012; 22: 237-243
- [10] Coskun C., Kural A., Doventas Y., Koldas M., Ozturk H., Inal B.B., Gumus A.: Hemodialysis and protein oxidation products. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2007; 1100: 404-408
- [11] Coughlan M.T., Thorburn D.R., Penfold S.A., Laskowski A., Harcourt B.E., Sourris K.C., Tan A.L., Fukami K., Thallas-Bonke V., Nawroth P.P., Brownlee M., Bierhaus A., Cooper M.E., Forbes J.M.: RAGE-induced cytosolic ROS promote mitochondrial superoxide generation in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009; 20: 742-752
- [12] de Cal M., Silva S., Cruz D., Basso F., Corradi V., Lentini P., Nalesso F., Dissegna D., Goepel V., Chiaramonte S., Ronco C.: Oxidative stress and 'monocyte reprogramming' after kidney transplant: a longitudinal study. *Blood Purif.*, 2008; 26: 105-110
- [13] Deng Y.Q., Fu Y., Su X.P., Tang Z.Y.: Biologic effects of advanced oxidative protein products on the human gingival fibroblasts. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2009; 44: 270-273
- [14] Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T., Nguyen A.T., Gausson V., Mothu N., Cardoso C., Noël L.H., Guérin A.P., London G.M., Jungers P.: Early prediction of IgA nephropathy progression: proteinuria and AOPP are strong prognostic markers. *Kidney Int.*, 2004; 66: 1606-1612
- [15] Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T., Nguyen A.T., Gausson V., Mothu N., London G.M., Jungers P.: Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005; 45: 39-47
- [16] Druke T., Witko-Sarsat V., Massy Z., Descamps-Latscha B., Guérin A.P., Marchais S.J., Gausson V., London G.M.: Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation*, 2002; 106: 2212-2217
- [17] Feng Y., Shen C., Ma G., Wang J., Chen Z., Dai Q., Zhi H., Yang C., Fu Q., Shang G., Guan Y.: Prolonged pain to hospital time is associated with increased plasma advanced oxidation protein products and poor prognosis in patients with percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels*, 2010; 25: 374-378

- [18] Forbes J.M., Coughlan M.T., Cooper M.E.: Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*, 2008; 57: 1446-1454
- [19] Furuya R., Kumagai H., Odamaki M., Takahashi M., Miyaki A., Hishida A.: Impact of residual renal function on plasma levels of advanced oxidation protein products and pentosidine in peritoneal dialysis patients. *Nephron Clin. Pract.*, 2009; 112: c255-c261
- [20] Gillotte K.L., Horkko S., Witztum J.L., Steinberg D.: Oxidized phospholipids, linked to apolipoprotein B of oxidized LDL, are ligands for macrophage scavenger receptors. *J. Lipid Res.*, 2000; 41: 824-833
- [21] Gleisner A., Martinez L., Pino R., Rojas I.G., Martinez A., Asenjo S., Rudolph M.I.: Oxidative stress markers in plasma and urine of prepubertal patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006; 19: 995-1000
- [22] Goi G., Baquero-Herrera C., Licastro F., Dogliotti G., Corsi M.M.: Advanced oxidation protein products (AOPP) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in an "atheroma-free model": Down's syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2006; 113: 427-429
- [23] Guo Z.J., Niu H.X., Hou F.F., Fu N., Nagai R., Lu X., Chen B.H., Shan Y.X., Tian J.W., Nagaraj R.H., Xie D., Zhang X.: Advanced oxidation protein products activate vascular endothelial cells via a RAGE-mediated signaling pathway. *Antioxid. Redox Signal.*, 2008; 10: 1699-1712
- [24] Kalousova M., Skrha J., Zima T.: Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol. Res.*, 2002; 51: 597-604
- [25] Kalousova M., Sulkova S., Fialova L., Soukupova J., Malbohan I.M., Spacek P., Braun M., Mikulíková L., Fortova M., Horejsi M., Tesar V., Zima T.: Glycooxidation and inflammation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 2577-2581
- [26] Kalousova M., Zak A., Soukupova J., Stipek S., Malbohan I.M., Zima T.: Advanced glycation and oxidation products in patients with atherosclerosis. *Cas. Lek. Cesk.*, 2005; 144: 385-389
- [27] Kalousova M., Zima T., Tesar V., Dusilova-Sulkova S., Skrha J.: Advanced glycooxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat. Res.*, 2005; 579: 37-46
- [28] Kaneda H., Taguchi J., Ogasawara K., Aizawa T., Ohno M.: Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2002; 162: 221-225
- [29] Kassab A., Piwowar A.: Cell oxidant stress delivery and cell dysfunction onset in type 2 diabetes. *Biochimie*, 2012; 94: 1837-1848
- [30] Kaya C., Erkan A.F., Cengiz S.D., Dunder I., Demirel O.E., Bilgihan A.: Advanced oxidation protein products are increased in women with polycystic ovary syndrome: relationship with traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2009; 92: 1372-1377
- [31] Kayali R., Telci A., Cakatay U., Karaca C., Akcay T., Sivas A., Altug T.: Oxidative protein damage parameters in plasma in chronic experimental diabetes in rats. *Eur. J. Med. Res.*, 2003; 8: 307-312
- [32] Knapik-Kordecka M., Piwowar A., Warwas M.: Zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej a czynniki ryzyka miażdżycy i powikłania naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2. *Wiad. Lek.*, 2007; 60: 329-334
- [33] Kocak H., Gumuslu S., Sahin E., Ceken K., Gocmen Y.A., Yakupoglu G., Ersoy F.F., Tuncer M.: Advanced oxidative protein products are independently associated with endothelial function in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*, 2009; 14: 273-280
- [34] Kocak H., Oner-Iyidogan Y., Gurdol E., Oner P., Suzme R., Esin D., Issever H.: Advanced oxidation protein products in obese women: its relation to insulin resistance and resistin. *Clin. Exp. Med.*, 2007; 7: 173-178
- [35] Kostolanska J., Jakus V., Barak L.: HbA1c and serum levels of advanced glycation and oxidation protein products in poorly and well controlled children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2009; 22: 433-442
- [36] Kraśniak A., Drózd M., Pasowicz M., Chmiel G., Kowalczyk-Michałek M., Szumilak D., Podolec P., Klimeczek P., Koniecznyńska M., Wicher-Muniak E., Tracz W., Sułowicz W., Druke T.: Wpływ mikrozapalenia i stresu oksydacyjnego na progresję miażdżycy i zwążeń w układzie krążenia chorych hemodializowanych w okresie dwuletniej obserwacji. *Przegl. Lek.*, 2007; 64: 140-147
- [37] Krzystek-Korpacka M., Patryn E., Boehm D., Berdowska I., Zieliński B., Noczyńska A.: Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin. Biochem.*, 2008; 41: 943-949
- [38] Krzystek-Korpacka M., Salmonowicz B., Boehm D., Berdowska I., Zieliński B., Patryn E., Noczyńska A., Gamian A.: Diagnostic potential of oxidative stress markers in children and adolescent with type 1 diabetes. *Clin. Biochem.*, 2008; 41: 48-55
- [39] Kuchta A., Pacanis A., Kortas-Stempak B., Cwiklińska A., Ziętkiewicz M., Renke M., Rutkowski B.: Estimation of oxidative stress markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.*, 2011; 34: 12-19
- [40] Kuppusamy U.R., Indran M., Ahmad T., Wong S.W., Tan S.Y., Mahmood A.A.: Comparison of oxidative damage in Malaysian end-stage renal disease patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta*, 2005; 351: 197-201
- [41] Lentini P., de Cal M., Cruz D., Chronopoulos A., Soni S., Nalesso F., Zanella M., Garzotto F., Brendolan A., Piccinni P., Ronco C.: The role of advanced oxidation protein products in intensive care unit patients with acute kidney injury. *J. Crit. Care*, 2010; 25: 605-609
- [42] Li H.Y., Hou F.F., Zhang X., Chen P.Y., Liu S.X., Feng J.X., Liu Z.Q., Shan Y.X., Wang G.B., Zhou Z.M., Tian J.W., Xie D.: Advanced oxidation protein products accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 528-538
- [43] Liang X., Chen Y., Zhuang J., Zhang M., Xiong W., Guo H., Jiang F., Hu P., Guo D., Shi W.: Advanced oxidation protein products as prognostic biomarkers for recovery from acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Biomarkers*, 2012; 17: 507-512
- [45] Liu S.X., Hou F.F., Gou Z.J., Nagai R., Zhang W.R., Liu Z.Q., Zhou Z.M., Zhou M., Xie D., Wang G.B., Zhang X.: Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1156-1162
- [45] Liu Y.: Advanced oxidation protein products: a causative link between oxidative stress and podocyte depletion. *Kidney Int.*, 2009; 76: 1125-1127
- [46] Lonnemann G.: Chronic inflammation in hemodialysis: the role of contaminated dialysate. *Blood Purif.*, 2000; 18: 214-223
- [47] Lopez J., Gonzalez M.E., Lorigados L., Morales L., Riveron G., Bauza J.Y.: Oxidative stress markers in surgically treated patients with refractory epilepsy. *Clin. Biochem.*, 2007; 40: 292-298
- [48] Ma H., Li S.Y., Xu P., Babcock S.A., Dolence E.K., Brownlee M., Li J., Ren J.: Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy. *J. Cell Mol. Med.*, 2009; 13: 1751-1764
- [49] Małeck M.T.: Otyłość-insulinooporność-cukrzyca typu 2. *Kardiologia*. Pol. 2006; 64 (Suppl.6): 561-566
- [50] Marques de Mattos A., Marino L.V., Ovidio P.P., Jordao A.A., Almeida C.C., Chiarello P.G.: Protein oxidative stress and dyslipidemia in dialysis patients. *Ther. Apher. Dial.*, 2012; 16: 68-74
- [51] Marsche G., Frank S., Hrzenjak A., Holzer M., Dirnberger S., Wadsack C., Scharnagl H., Stojakovic T., Heinemann A., Oettl K.: Plasma-advanced oxidation protein products are potent high-density lipoprotein receptor antagonists in vivo. *Circ. Res.*, 2009; 104: 750-757
- [52] Martín-Gallán P., Carrascosa A., Gussinye M., Dominguez C.: Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003; 34: 1563-1574

- [53] Mera K., Anraku M., Kitamura K., Nakajou K., Maruyama T., Otogiri M.: The structure and function of oxidized albumin in hemodialysis patients: its role in elevated oxidative stress via neutrophil burst. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 334: 1322-1328
- [54] Mo Z.C., Xiao J., Liu X.H., Hu Y.W., Li X.X., Yi G.H., Wang Z., Tang Y.L., Liao D.F., Tang C.K.: AOPPs inhibits cholesterol efflux by down-regulating ABCA1 expression in a JAK/STAT signaling pathway-dependent manner. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2011; 18: 796-807
- [55] Moller D.E., Kaufman K.D.: Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu. Rev. Med.* 2005; 56: 45-62
- [56] Nie J., Hou F.F.: Role of reactive oxygen species in the renal fibrosis. *Chin. Med. J.*, 2012; 125: 2598-2602
- [57] Pan H.Z., Zhang H., Chang D., Li H., Sui H.: The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.*, 2008; 92: 548-551
- [58] Pandey K.B., Mishra N., Rizvi S.I.: Protein oxidation biomarkers in plasma of type 2 diabetic patients. *Clin. Biochem.*, 2010; 43: 508-511
- [59] Pawłowska J., Witkowski J.M., Bryl E.: Zespół metaboliczny – aktualny stan wiedzy o przyczynach i patomechanizmach. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2009; 3: 278-291
- [60] Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Szczecińska J., Warwas M.: Plasma glycooxidation protein products in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2008; 24: 549-553
- [61] Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Warwas M.: AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2007; 77: 188-192
- [62] Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Warwas M.: Stres oksydacyjny a dysfunkcja śródbłonna w cukrzycy typu 2. *Pol. Merk. Lek.*, 2008; 25: 120-123
- [63] Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Warwas M.: Comparison of the usefulness of plasma levels of oxidatively modified forms of albumin in estimating kidney dysfunction in diabetic patients. *Clin. Invest. Med.*, 2010; 33: E109-E116
- [64] Rutkowska M., Iskra M.: Historia badań nad wpływem stresu oksydacyjnego na modyfikację białek. *Nowiny Lekarskie*, 2007; 76: 70-72
- [65] Salmanowicz B., Noczyńska A., Krzystek-Korpacka M.: Ocena markerów oksydacji białek (AOPP) i lipidów (TBARs) u dzieci z cukrzycą typu 1. *Endokrynologia Pediatria*, 2009; 8: 33-44
- [66] Sebekova K., Boor P., Valachovicova M., Blazicek P., Parrak V., Babinska K., Heidland A., Krajcovicova-Kudlackova M.: Association of metabolic syndrome risk factors with selected markers of oxidative status and microinflammation in healthy omnivores and vegetarians. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2006; 50: 858-868
- [67] Selmecli L., Seres L., Soos P., Szekeley M., Acsady G.: Kinetic assay for the determination of the oxidative stress biomarker, advanced oxidation protein products (AOPP) in the human blood plasma. *Acta Physiol. Hung.*, 2008; 95: 209-218
- [68] Shi C.H., Jiang Y.N., Shan L.J., Lu Y., Zhang Y., Gao Y.G.: Advanced oxidation protein products promote expression of stromal-cell derived factor-1alpha of ECV304 cells through ERK signal pathway. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2013; 29: 142-146
- [69] Silva S., de Cal M., Cruz D., Lentini P., Corradi V., Gallo G., Salvatori G., Verbine A., Pogoshyan L., Nalesso F., Brendolan A., Piccinni P., Ronco C.: Oxidative stress and 'monocyte reprogramming' in septic patients with acute kidney injury requiring CRRT. *Blood Purif.*, 2008; 26: 188-192
- [70] Skvarilova M., Bulva A., Stejskal D., Adamovska S., Bartek J.: Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed. Papers*, 2005; 149: 83-87
- [71] Szmit S., Opolski G.: Mikroangiopatia cukrzycowa – współczesne spojrzenie na patogenezę i znaczenie w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Przegl. Kardiometabol.*, 2006; 1: 27-34
- [72] Tabak O., Gelisgen R., Erman H., Erdenen F., Muderrisoglu C., Aral H., Uzun H.: Oxidative lipid, protein, and DNA damage as oxidative stress markers in vascular complications of diabetes mellitus. *Clin. Invest. Med.*, 2011; 34: E163-E171
- [73] Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J.: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2007; 39: 44-84
- [74] Valli A., Suliman M.E., Meert N., Vanholder R., Lindholm B., Stenvinkel P., Watanabe M., Barany P., Alvestrand A., Anderstam B.: Overestimation of advanced oxidation protein products in uremic plasma due to presence of triglycerides and other endogenous factors. *Clin. Chim. Acta*, 2007; 379: 87-94
- [75] Vostalova J., Galandakova A., Svobodova A.R., Orolinova E., Kabajova M., Schneiderka P., Zapletalova J., Strebl P., Zadrzil J.: Time-course evaluation of oxidative stress-related biomarkers after renal transplantation. *Ren. Fail.*, 2012; 34: 413-419
- [76] Wei X.F., Zhou Q.G., Hou F.F., Liu B.Y., Liang M.: Advanced oxidation protein products induce mesangial cell perturbation through PKC-dependent activation of NADPH oxidase. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2009; 296: F427-F437
- [77] Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillère-Blandin C., Nguyen-Khoa T., Nguyen A.T., Zingraff J., Jungers P., Descamps-Latscha B.: Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.*, 1996; 49: 1304-1313
- [78] Witko-Sarsat V., Friedlander M., Nguyen Khoa T., Capeillère-Blandin C., Nguyen A.T., Canteloup S., Dayer J.M., Jungers P., Drüeke T., Descamps-Latscha B.: Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J. Immunol.*, 1998; 161: 2524-2532
- [79] Witko-Sarsat V., Gausson V., Descamps-Latscha B.: Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney Int. Suppl.*, 2003; 84: S11-S14
- [80] Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T., Jungers P., Drueke T.B., Descamps-Latscha B.: Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999; 14, Suppl. 1: 76-78
- [81] Wu Z.X., Xue Y.M., Li C.Z., Guan M.P.: Advanced oxidation protein products in diabetic nephropathy patients and its relation with superoxide dismutase, glutathione peroxidase, neopterin. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2005; 30: 704-707
- [82] Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M.: Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008; 4: 285-293
- [83] Yang L., Liang M., Zhou Q., Xie D., Lou A., Zhang X., Hou F.: Advanced oxidation protein products decrease expression of nephrin and podocin in podocytes via ROS-dependent activation of p38 MAPK. *Sci. China Life Sci.*, 2010; 53: 68-77
- [84] Yang X.B., Hou F.F., Wu Q., Zhou H., Liu Z.R., Yang Y., Zhang X.: Increased levels of advanced oxidation protein products are associated with atherosclerosis in chronic kidney disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2005; 44: 342-346
- [85] 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: 249-255
- [86] You H., Yang H., Zhu Q., Li M., Xue J., Gu Y., Lin S., Ding F.: Advanced oxidation protein products induce vascular calcification by promoting osteoblastic trans-differentiation of smooth muscle cells via oxidative stress and ERK pathway. *Ren. Fail.*, 2009; 31: 313-319
- [87] Zhou L.L., Cao W., Xie C., Tian J., Zhou Z., Zhou Q., Zhu P., Li A., Liu Y., Miyata T., Hou F.F., Nie J.: The receptor of advanced glycation end products plays a central role in advanced oxidation protein products-induced podocyte apoptosis. *Kidney Int.*, 2012; 82: 759-770

[88] Zhou L.L., Hou F.F., Wang G.B., Yang F., Xie D., Wang Y.P., Tian J.W.: Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms. *Kidney Int.*, 2009; 76: 1148-1160

[89] Zhou Q., Wu S., Jiang J., Tian J., Chen J., Yu X., Chen P., Mei C., Xiong F., Shi W., Zhou W., Liu X., Sun S., Xie D.L., Liu J. i wsp.: Accumulation of circulating advanced oxidation protein products is an independent risk factor for ischaemic heart disease in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*, 2012; 17: 642-649

[90] Zhou Q.G., Zhou M., Lou A.J., Xie D., Hou F.F.: Advanced oxidation protein products induce inflammatory response and insulin resistance in cultured adipocytes via induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2010; 26: 775-786

[91] Żurawska-Płaksej E., Grzebyk E., Stachurska A., Mysiak A., Piwowar A.: Oxidative modifications of human serum albumin induced with percutaneous coronary intervention. W: *Analytical methods to study oxidative damage, antioxidants and drugs*. Białystok 2011. Program, abstracts; s.147, poz. P-73

[92] Żurawska-Płaksej E., Grzebyk E., Stachurska A., Mysiak A., Piwowar A.: Oxidative modifications of serum albumin in diabetic patients with ischemic heart disease. Polish-German Biochemical Societies Joint Meeting, Poznań (Poland). *Acta Biochim. Pol.*, 2012; 59 (suppl. 3): s.224, poz. P9.14

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.