

Οξειδωτικό στρες, μηχανισμοί δράσης και ο ρόλος του στη χρόνια νεφρική νόσο

Ε.Χ. Ντουνούση¹
Α. Τσελέπη²
Κ.Χ. Σιαμόπουλος¹

Περίληψη

Οξειδωτικό στρες (ΟΣ) σε ένα κύτταρο ή οργανισμό ονομάζεται η παθολογική κατάσταση, η οποία προκύπτει από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των επιπέδων των οξειδωτικών παραγόντων και των αντι-οξειδωτικών μηχανισμών. Τέτοιοι οξειδωτικοί παράγοντες είναι οι δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), και αζώτου, κάποιες από τις οποίες είναι ελεύθερες ρίζες. Είναι φανερό ότι ενώ οι ελεύθερες ρίζες σε χαμηλές συγκεντρώσεις είναι απαραίτητες για τη κυτταρική λειτουργία και την άμυνα του οργανισμού, σε υψηλές συγκεντρώσεις είναι υπεύθυνες για κριτικές κυτταρικές βλάβες. Από τις κυριότερες βλάβες είναι η λιπδική υπεροξειδωση, οι αλλοιώσεις στη δομή των πρωτεϊνών, οι βλάβες σε υδατάνθρακες και οι οξειδωτικές βλάβες στα νουκλεϊκά οξέα. Το ΟΣ θεωρείται ως ένα μεγάλο βαθμό υπεύθυνο για τις κύριες βλάβες στη διαδικασία της γήρανσης καθώς και σε μία πληθώρα σοβαρών παθολογικών καταστάσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αθηροσκλήρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, τα κακοήθη νεοπλασμάτα και οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Όσον αφορά τη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς της εξέλιξής της είναι και η διαταραχή ή/και η αύξηση της παραγωγής των ROS. Επίσης το ΟΣ κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ουραιμίας, καθώς και στις επιπλοκές της. Η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ φαίνεται ότι είναι αναποτελεσματική στο να ελέγξει το ΟΣ στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, βαίνει αυξανόμενος ο αριθμός των μελετών σύμφωνα με τις οποίες, αύξηση του ΟΣ παρατηρείται από τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Παρά το γεγονός αυτό, όμως, η ακριβής χρονική στιγμή, στην οποία διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ των οξειδωτικών και αντι-οξειδωτικών παραγόντων, καθώς και οι παθογενετικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το ΟΣ προάγει την εξέλιξη της ΧΝΝ και πιθανώς συμβάλλει στην ανάπτυξη των επιπλοκών της, παραμένουν ακόμα αδιευκρίνιστα.

Λέξεις κλειδιά: δραστικές μορφές οξυγόνου, οξειδωτικό στρες, χρόνια νεφρική νόσος.

Εισαγωγή

Το οξυγόνο (O₂) και οι ενώσεις του είναι απαραίτητα για τη ζωή και λειτουργία των αερόβιων οργανισμών, οι οποίοι στις διά-

¹ Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

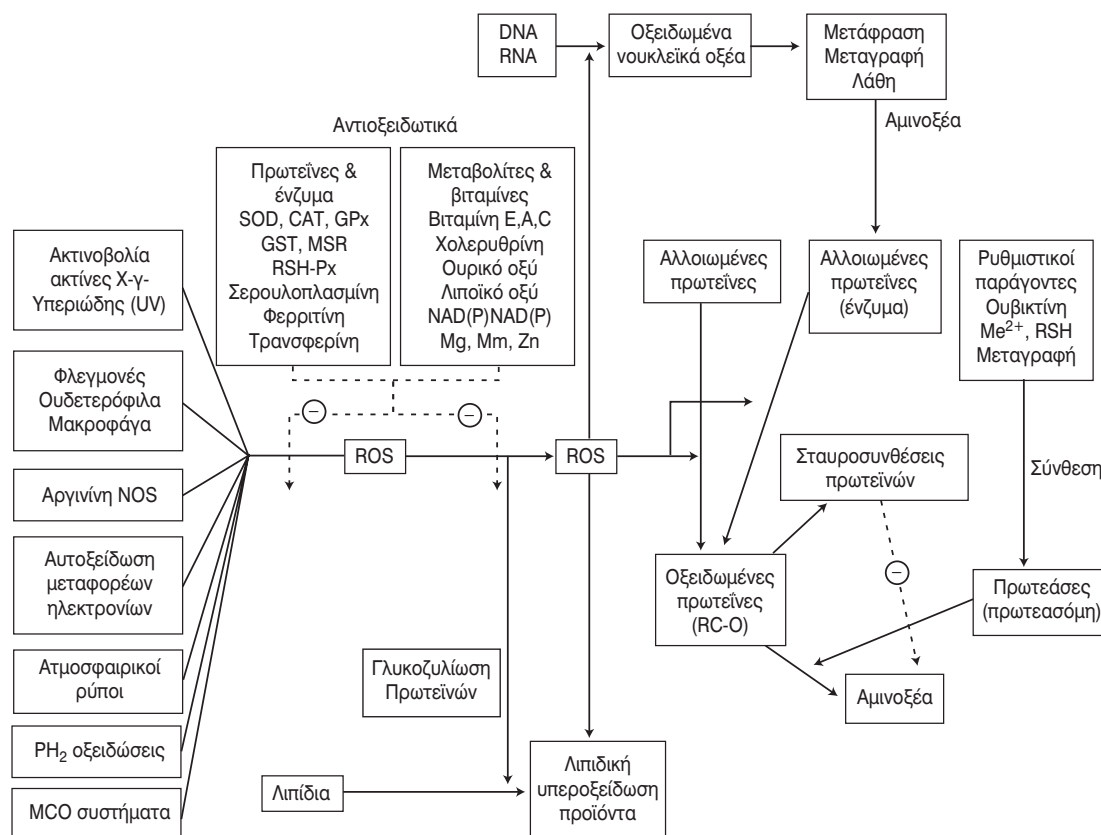
² Εργαστήριο Βιοχημείας - Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

φορες μεταβολικές διεργασίες χρησιμοποιούν το O₂ μαζί με την ενέργεια του φωτός υπό μορφή αλυσίδας ηλεκτρονίων για να συντηρήσουν τις πολυάριθμες λειτουργίες των κυττάρων, των ιστών και των οργάνων τους¹. Το O₂ και οι δραστικές του ενώσεις, όμως, προκαλούν συγχρόνως οξειδωτικές βλάβες σε βασικά κυτταρικά βιομόρια, με αποτέλεσμα να τα αλλοιώνουν ή να τα απενεργοποιούν. Οξειδωτικό στρες (ΟΣ) σε ένα κύτταρο ή οργανισμό ονομάζεται η παθολογική κατάσταση, η οποία προκύπτει από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των επιπέδων των οξειδωτικών παραγόντων και των αντι-οξειδωτικών μηχανισμών. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και αζώτου, κάποιες από τις οποίες είναι ελεύθερες ρίζες. Η αύξηση αυτή μπορεί να είναι αποτέλεσμα, είτε της υπέρμετρης παραγωγής τους, είτε της μειωμένης ικανότητας απομάκρυνσής τους^{2,3}.

Κατά τη φυσιολογική μεταβολική δραστηριότητα, οι βιολογικοί οργανισμοί μέσω ορισμένων δο-

μικών συστατικών του ενδοκυτταρίου περιβάλλοντος, είναι ικανοί να αντιμετωπίσουν και να προστατεύσουν βιομόρια και ιστούς από τις βλαβερές επιπτώσεις του ΟΣ με αμυντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς. Κατά πόσον ένα όργανο ή συστήματα οργάνων υπόκεινται σε ΟΣ είναι αποτέλεσμα της ολικής ισορροπίας μεταξύ παραγόντων με οξειδωτικές δράσεις και αμυντικών αντιοξειδωτικών συστημάτων, ενζυμικών και μη ενζυμικών⁴. Επιπρόσθετα, υπάρχουν και εξωγενείς παράγοντες, στους οποίους εκτίθενται καθημερινά οι βιολογικοί οργανισμοί και οι οποίοι συμβάλλουν στη δημιουργία ΟΣ. Αυτοί πρέπει να αντιμετωπισθούν με επιπρόσθετες αντιοξειδωτικές ουσίες^{5,6} (Εικ. 1).

Είναι φανερό ότι ενώ οι ελεύθερες ρίζες σε χαμηλές συγκεντρώσεις είναι απαραίτητες για την κυτταρική λειτουργία και την άμυνα του οργανισμού, σε υψηλές συγκεντρώσεις είναι υπεύθυνες για κριτικές κυτταρικές βλάβες. Οι κυριότερες βλάβες από τις ελεύθερες ρίζες στους οργανισμούς εί-



Εικ. 1. Οξειδωτικό στρες και διάγραμμα μηχανισμών οξειδωτικών βλαβών σε βασικά βιομόρια⁶.

Συντμήσεις: MSR (methionine sulfoxide reductase) σουλφοξειδική ρεδοκτάση της μεθειονίνης, GPx (glutathione peroxidase) υπεροξειδάση της γλουταθεινής, CAT (catalase) καταλάση, SOD (superoxide dismutase) δισμουτάση του υπεροξειδίου, RSH-Px (thiole-specific peroxidase) ειδική υπεροξειδάση των θειολών, NOS (nitric oxide synthetase) συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NO), NA (nucleic acid) νουκλεϊκό οξύ, GTS (glutathione transferase) τρανσφεράση της γλουταθεινής, MCO (metal catalyzed oxidation) μεταλλικός καταλύτης οξείδωσης, RSH (thioles) θειόλες.

να η λιπιδική υπεροξειδωση, σε λιπίδια των μεμβρανών των κυττάρων και άλλες λιποπρωτεΐνες, οι αλλοιώσεις στη δομή των πρωτεϊνών (γλυκωση, νίτρωση, διάσπαση πεπτιδικού δεσμού, σταυροσυνθέσεις πρωτεϊνικών αλυσίδων) που επηρεάζουν ή αναστέλλουν τη δράση ενζύμων, οι βλάβες σε υδατάνθρακες και οι οξειδωτικές βλάβες στα νουκλεϊκά οξέα (desoxyribonucleic acid, DNA)³.

Ελεύθερες ρίζες, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου – δραστηκές μορφές οξυγόνου και δραστηκές μορφές αζώτου

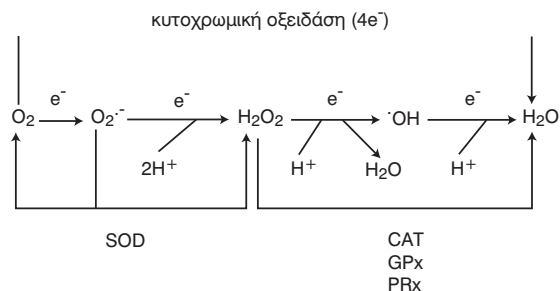
Ελεύθερες ρίζες καλούνται άτομα, μόρια ή στοιχεία που φέρουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια⁷. Ο ευρύς αυτός ορισμός συμπεριλαμβάνει το άτομο του υδρογόνου (H) και το οξειδίο του αζώτου που έχουν από ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, το μόριο του O₂ που έχει δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια και τα περισσότερα μεταβατικά μέταλλα. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να σχηματιστούν με δύο τρόπους⁸:

α) Με ομολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού κανονικού μορίου, η οποία απαιτεί γενικά μεγάλη ποσότητα ενέργειας, όπως είναι αυτή που περιέχεται στις ακτινοβολίες ιονισμού, στις υπεριώδεις ακτινοβολίες (ultraviolet, UV) και στη θερμότητα.

β) Με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, δηλαδή με την προσθήκη ενός ηλεκτρονίου σε ένα κανονικό μόριο (αναγωγή) ή με την αφαίρεση ενός ηλεκτρονίου από ένα κανονικό μόριο (οξείδωση). Ο τρόπος αυτός είναι ο συχνότερος διότι οι αντιδράσεις αυτές δεν απαιτούν μεγάλη ενέργεια.

Οι ελεύθερες ρίζες είναι ασταθείς δραστηκές ενώσεις γιατί εμφανίζουν ισχυρή τάση να ζευγαρώσουν το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο τους. Η χαρακτηριστική αυτή ιδιότητα καθιστά τις ελεύθερες ρίζες ικανές να συμμετέχουν σε εκατοντάδες αλυσιδωτές αντιδράσεις που μπορεί σε βιολογικά συστήματα να προκαλέσουν τοξικές βλάβες σε βιομόρια, όπως υπεροξειδωση λιπιδίων μεμβρανών κυττάρων ή θραύσεις κλώνων σε DNA². Από το πλήθος των ελευθέρων ριζών, εκείνες που παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον στα βιολογικά συστήματα, είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (oxygen free radicals) και ιδιαίτερα οι ROS.

Το O₂ λαμβάνει τα ηλεκτρόνια που προέρχονται από τις βασικές οξειδωτικές διαδικασίες των κυττάρων και ανάγεται σε νερό (H₂O)³. Η αντίδραση αυτή λαμβάνει χώρα στην εσωτερική μεμβράνη



Εικ. 2. Απεικόνιση του σχηματισμού ενδιάμεσων μορφών αναγωγής του O₂ με σταδιακά βήματα του ενός ηλεκτρονίου. Απεικονίζεται ακόμα η μετατροπή του O₂^{•-} σε H₂O και O₂ από το ένζυμο SOD, καθώς και η αναγωγή H₂O₂ σε H₂O από τα ένζυμα CAT, GPx και PRx³.

Συντμήσεις: SOD (superoxide dismutase), δισμουτάση του υπεροξειδίου, CAT (catalase) καταλάση, GPx (glutathione peroxidase) υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, PRx (peroxiredoxines) περοξυρεδοξίνες.

των μιτοχονδρίων και καταλύεται από το ένζυμο κυτοχρωμική οξειδάση. Η αναγωγή του μοριακού O₂ σε H₂O απαιτεί 4 ηλεκτρόνια ενώ δεν παρατηρείται απελευθέρωση ενδιάμεσων μορφών αναγωγής από το ενεργό κέντρο του ενζύμου³ (Εικ. 2).

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ένα μικρό ποσοστό (περίπου 1-2%) από το O₂ που καταναλώνεται στα μιτοχόνδρια διαφεύγει και ανάγεται με μονά ηλεκτρόνια, μέσω άλλων οδών, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενδιάμεσων μορφών αναγωγής (ROS)³. Τα μόρια αυτά, που δεν είναι όλα ελεύθερες ρίζες, μπορούν κάτω από ορισμένες συνθήκες να συμμετέχουν σε μηχανισμούς ελευθέρων ριζών και πολύ εύκολα να παράγουν ελεύθερες ρίζες (επίδραση ιόντων μετάλλων όπως ο Fe²⁺ και ο Cu²⁺ – αντίδραση Fenton)⁹. Αρκητές από τις ROS έχουν ισχυρή οξειδωτική δράση, όπως το όζον (O₃), το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂), το νιτρώδες οξύ (HNO₂), το υποχλωριώδες οξύ (HOCl), το υπεροξυνιτρώδες οξύ (ONOO⁻) και το υπεροξυνιτρώδες ανιόν (ONOOH)⁶.

Τα οξειδία του αζώτου (NO⁻, NO₂⁻, N₂O) και άλλα προϊόντα αντιδράσεών τους (ONOO⁻) αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα ελευθέρων ριζών, λόγω της σημαντικής φυσιολογικής και παθοφυσιολογικής σημασίας που έχουν, με τον τίτλο δραστηκές μορφές αζώτου³. Επιστημονικό ενδιαφέρον για τα οξειδία του αζώτου ανέκλυψε τη δεκαετία του '80, όταν ταυτοποιήθηκε ότι ο ενδοθηλιακός παράγοντας χάλασης των αγγείων (endothelial derived relaxing factor, EDRF) είναι το μονοξειδίο του αζώτου (nitric oxide, NO⁻)¹⁰. Αποτελέσματα ερευνητών έχουν δείξει ότι το NO⁻ είναι μικρής διάρ-

κειας ζωής, ενδοκυτταρικός χημικός διαβιβαστής (μεσολαβητής σημάτων) και οι φυσιολογικοί του ρόλοι είναι καθοριστικοί για την πίεση του αίματος (αγγειοδιαστολή), την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και την κεντρική και περιφερική νευροδιαβίβαση.

Τρία είδη ενζύμων είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του NO^- που ονομάζονται συνθετάσες του NO^- (nitric oxide synthases, NOS) και καταλύουν την οξειδωση του αμινοξέος αργινίνη, με πέντε ηλεκτρόνια, σε κιτρουλίνη και το σχηματισμό του NO^- . Η πρώτη από τις συνθετάσες εντοπίστηκε στα ενδοθηλιακά κύτταρα (endothelial NOS, eNOS), η δεύτερη στο νευρικό ιστό (neural NOS, nNOS), ενώ η τρίτη είναι ένα επαγόμενο ένζυμο, το οποίο δημιουργείται μόνο κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (όπως ΟΣ) σε διαφορετικούς ιστούς (inducible NOS, iNOS)³. Η βιοσύνθεση σχετικά μικρών ποσοτήτων NO^- από τις eNOS και nNOS φαίνεται να συσχετίζεται με τη φυσιολογική δράση του NO^- στο καρδιαγγειακό, το νευρικό και το ανοσολογικό σύστημα. Η βιοσύνθεση, όμως, μεγαλύτερων ποσοτήτων NO^- από την iNOS συνδέεται με τοξικότητα του NO^- , η οποία στρέφεται εναντίον όχι μόνο ξένων εισβολέων αλλά και εναντίον κυττάρων του ίδιου του οργανισμού.

Ελεύθερες ρίζες και ενδοκυττάρια ενζυμικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί σε βιολογικά συστήματα

Οι ελεύθερες ρίζες σχηματίζονται κατά τις κυτταρικές διεργασίες από ενδογενείς φυσιολογικούς μηχανισμούς ή υπό την επίδραση εξωτερικών παραγόντων. Σε ενδοκυττάρια επίπεδο, ιδιαίτερα στα μιτοχόνδρια, οι συγκεντρώσεις O_2 είναι πολύ πιο χαμηλές από το περιβαλλοντικό O_2 , γεγονός που περιορίζει τις οξειδωτικές βλάβες. Παρά το γεγονός αυτό, οι πηγές ελεύθερων ριζών στις ενδοκυττάρια περιοχές είναι αρκετές και διαχωρίζονται σε ενδογενείς (μικροσωμική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, οξειδωτικά ένζυμα, φαγοκύτταρα, αντιδράσεις αυτο-οξειδωσης) και εξωγενείς (οξειδώσεις φαρμάκων, καπνός του τσιγάρου, ιοντίζουσα ακτινοβολία, ηλιακή ακτινοβολία, θερμικό shock, καρκινογόνες ουσίες, οξειδωτικά αέρια της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και άλλα)¹¹. Οι ενδογενείς πηγές παραγωγής ελεύθερων ριζών και ROS αντιμετωπίζονται με τους ενζυμικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς και τις μικρού μοριακού

βάρους αντιοξειδωτικές ουσίες (κυρίως στο πλάσμα του αίματος). Οι εξωγενείς πηγές ελεύθερων ριζών, εφόσον υπερβούν τους αμυντικούς μηχανισμούς και την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, προκαλούν βλάβες στα βιομόρια και είναι αίτια παθολογικών καταστάσεων και ασθενειών¹¹.

Ειδικά ένζυμα με συγκεκριμένους αντιοξειδωτικούς στόχους προστατεύουν τους ενδοκυττάρους μηχανισμούς από οξειδωτικές βλάβες. Τέτοια ένζυμα είναι η υπεροξειδική δισμουτάση (superoxide dismutase, SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase, GPx), η καταλάση και διάφορες περοξυρεδοξίνες. Η αντιοξειδωτική προστασία δεν επιτυγχάνεται μόνο με ενζυμικές και μη ενζυμικές αντιοξειδωτικές ουσίες, αλλά και με τον περιορισμό βιοχημικών μηχανισμών με μεταλλικά ιόντα (σίδηρος, χαλκός) που δημιουργούν τοξικές οξυγονούχες ελεύθερες ρίζες. Οι κυριότερες πρωτεΐνες, που συγκροτούν το σίδηρο και το χαλκό δεσμευμένους και τους απελευθερώνουν όταν το απαιτούν οι φυσιολογικές συνθήκες, είναι για μεν το σίδηρο η τρανσφερρίνη, η λακτοφερρίνη και, κυρίως, η ενδοκυττάρια φερριτίνη, για δε το χαλκό η σερουλοπλασμίνη¹²⁻¹⁴.

Αντιοξειδωτικές εξωκυττάρια ουσίες στα βιολογικά συστήματα και ο ρόλος τους στην προστασία από οξειδωτικές βλάβες

Στα εξωκυττάρια υγρά των οργανισμών, η αντιοξειδωτική δράση είναι απαραίτητη για την προφύλαξη των επιφανειών των λιπιδικών μεμβρανών των κυττάρων¹⁵. Για να επιτευχθεί η αντιοξειδωτική δράση, χρησιμοποιούνται κυρίως αντιοξειδωτικές ουσίες μικρού μοριακού βάρους και μικρό ποσοστό ενζυμικών ουσιών. Μέρος των αντιοξειδωτικών ουσιών παράγονται *in vivo*, ενώ σημαντικός αριθμός προσλαμβάνεται με τη διατροφή^{2,16}. Τέτοιες αντιοξειδωτικές ουσίες είναι οι παρακάτω^{6,17}:

- Αλβουμίνη: ενώνεται εύκολα με δισθενή χαλκό. Ισχυρός εκκαθαριστής του υποχλωριώδους οξέος.
- Χολερυθρίνη: προστατεύει τα λιπαρά οξέα από υπεροξειδωση.
- Γλυκόζη: εκκαθαριστής ριζών υδροξυλίου, ισχυρό αντιοξειδωτικό όπως η μαννιτόλη. Δυνητικά οξειδωτική μετά από γλυκόλυση πρωτεϊνών.
- Σερουλοπλασμίνη: περιορίζει αντιδράσεις παραγωγής ριζών υδροξυλίου, εμποδίζει τη λιπιδική υπεροξειδωση από προϊόντα σιδήρου και

χαλκού. Οξειδώνει καταλυτικά Fe^{2+} σε Fe^{3+} χωρίς την απελευθέρωση οξυγονούχων ελεύθερων ριζών.

- Ουρικό οξύ: εκκαθαριστής οξυγονούχων και αζωτούχων ελεύθερων ριζών. Προστατεύει από λιπιδική υπεροξειδωση.
- Ερυθροκύτταρα: ικανά να παραλάβουν υπεροξειδικό ανιόν και H_2O_2 για μεταβολισμό με ενδοκυττάρια ένζυμα.
- Λακτοφερρίνη
- Τρανσφερρίνη
- Απτογλοβουλίνη και αιμοπηξίνη
- α-λιποϊκό οξύ
- Μελατονίνη-Σερατονίνη
- Ουβικινόνη (συνένζυμο Q)
- Μελανίνες
- Τοκοφερόλες (α-τοκοφερόλη, βιταμίνη E): σημαντικός λιποδιαλυτός αντιοξειδωτικός παράγοντας υπεροξυλοριζών. Προστατεύει από λιπιδική υπεροξειδωση.
- Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C): εξαιρετικά διαλυτό στο νερό. *In vivo* απαιτείται ως συν-παράγοντας 8 ενζύμων και έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση.

Εκτός από τις βιταμίνες C και E υπάρχουν και άλλες βιταμίνες καθώς και μικρού μοριακού βάρους ενώσεις με έντονη αντιοξειδωτική δράση που παίζουν σημαντικό ρόλο, μόνες τους ή κατά ομάδες, και συνεργάζονται στην πρόληψη του ΟΣ, των χρόνιων ασθενειών, αρκετών τύπων κακοηθών νεοπλασμάτων και νοσημάτων φθοράς στους βιολογικούς οργανισμούς και στον άνθρωπο. Οι βιταμίνες αυτές είναι: η βιταμίνη A, οι βιταμίνες B, B6 και B12, η βιταμίνη D, η βιταμίνη K, η θειαμίνη, η ριβοφλαβίνη, η νιασίνη, το φυλλικό οξύ, τα καροτενοειδή, τα ρετινοειδή, τα φλαβονοειδή και οι διάφορες πολυφαινόλες των φυτικών τροφίμων¹⁸.

Λιπιδική υπεροξειδωση

Η λιπιδική υπεροξειδωση αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθοφυσιολογία του σχηματισμού των αθηρωματικών πλακών και της αρτηριοσκλήρυνσης, που οδηγούν στην προαγωγή καρδιαγγειακών και άλλων νοσημάτων. Η παθογένεια των νόσων αυτών έχει βρεθεί ότι οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην οξειδωτική δράση των ελεύθερων ριζών^{19,20}. Η υπόθεση ότι οι ενδογενείς οξειδωτικές διεργασίες οδηγούν στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης προτάθηκε στις αρχές της δεκαετίας του '80 από δύο ομάδες επιστημόνων. Η πρώτη ομάδα πρότεινε ότι η υπεροξειδωση της χαμηλής πυ-

κνότητας λιποπρωτεΐνης (low density lipoprotein, LDL) προάγει τοξικές βλάβες σε καλλιέργειες κυττάρων που, αργότερα, οδηγούν σε αθηροσκλήρωση²¹. Η δεύτερη ομάδα ερευνητών απέδειξε ότι καλλιέργειες LDL, παρουσία ενδοθηλιακών κυττάρων, μετατρέπονται σε μορφές που μπορούν να παραληφθούν από εκκαθαριστές υποδοχείς μακροφάγων, μέσω διεργασιών που περιλαμβάνουν την οξειδωτική μεταβολή των λιποπρωτεϊνών²².

Η ανακάλυψη ότι η οξειδωμένη LDL (oxidized LDL, ox-LDL) συμμετέχει στην παθογένεια της αθηρογένεσης, σήμανε την ανάπτυξη ολόκληρης «σχολής» ερευνητικών μελετών της λιπιδικής υπεροξειδωσης, αλλά, παρόλες τις προσπάθειες, το βασικό ερώτημα για τη σημαντικότητα του ρόλου της ox-LDL στην αθηροσκλήρωση παραμένει²³. Είναι γνωστό ότι οι πρωταρχικές αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις στις αρτηρίες χαρακτηρίζονται από την παρουσία κυττάρων που εγκλωβίζουν λιπίδια, καθώς και λιποπρωτεΐνες του αίματος που έχουν υποστεί οξειδωτικές βλάβες από ROS. Έρευνες έδειξαν ότι οι αθηρωματικές πλάκες που σχηματίζονται στις κύριες αρτηρίες αποτελούνται κυρίως από κύτταρα, τα οποία καλούνται αφρώδη κύτταρα (foam cells)^{24,25}. Τα αφρώδη κύτταρα έχουν αναγνωριστεί ως μακροφάγα, που προήλθαν από κυκλοφορούντα στο αίμα μονοκύτταρα, και λεία μυϊκά κύτταρα που πολλαπλασιάζονται στην περιοχή της αθηρωματικής πλάκας^{24,26}. Οι σημαντικές μεταβολές στη σύστασή τους επέρχονται με την είσοδο των λιπιδίων, τα οποία ξεπερνούν τις ελεγχόμενες διόδους των υποδοχέων στις επιφάνειες των κυττάρων²⁷. Αρκετές έρευνες έδειξαν ότι οι βασικές λιποπρωτεΐνες που υπόκεινται σε αυτές τις μεταβολές και οδηγούν στη δημιουργία των αφρώδων κυττάρων είναι οι LDL²⁸. Νεότερες έρευνες έδειξαν ότι η πιο πιθανή μεταβολή στις LDL είναι η μετατροπή της στην απολιποπρωτεΐνη B (apo-B), καθιστώντας την τελευταία πιο ηλεκτροαρνητική και αναγνωρίσιμη μόνο από τον εκκαθαριστή υποδοχέα ακετυλο-LDL των μακροφάγων, από προϊόντα διάσπασης των λιπιδικών υπεροξειδίων, ενώ η λιπιδική υπεροξειδωση προέρχεται κυρίως από οξειδωτικούς παράγοντες στο αρτηριακό σύστημα^{29,30}.

Μηχανισμοί οξείδωσης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

Οι μηχανισμοί που διέπουν την οξείδωση των LDL εμφανίζουν τρεις φάσεις. Στην πρώτη φάση, οι ενδογενείς αντιοξειδωτικές ουσίες (κυρίως

α-τοκοφερόλη) αντιστέκονται στις οξειδωτικές επιδράσεις των ελεύθερων οξυγονούχων ριζών και αναλώνονται σ' αυτήν την προσπάθεια. Στη δεύτερη φάση επικρατούν οξειδώσεις των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (polyunsaturated fatty acids, PUFA) προς λιπιδικά υπεροξειδία και με αλυσιδωτές αντιδράσεις δημιουργούνται υδροϋπεροξειδία. Τα PUFA είναι βασικά συστατικά των μεμβρανών των αερόβιων οργανισμών. Προσφέρουν στη δομή τους υψηλή ευκαμψία και ρευστότητα, αλλά τα PUFA είναι συγχρόνως πολύ ευάλωτα σε οξειδωτικές δράσεις, ιδιαίτερα σε υπεροξειδώσεις. Η σημαντικότερη πηγή σχηματισμού υπεροξειδίων PUFA (LOO⁻) είναι η ενδογενής αναπνευστική αλυσίδα των εσωτερικών μεμβρανών των μιτοχονδρίων. Στην τρίτη φάση, επικρατούν μηχανισμοί που αποσυνθέτουν τα λιπιδικά υδροϋπεροξειδία σε δραστικές αλδεϋδικές ενώσεις, όπως η μηλονική διαλδεϋδη (malondialdehyde, MDA) και η 4-υδροξυ-2-εννενάλη που είναι και οι πιο δραστικές³¹. Πειραματικά αποτελέσματα δείχνουν ότι αυτές οι καρβονυλικές ενώσεις συμμετέχουν, λόγω της υψηλής κυτταροτοξικής τους δράσης, στη μετατροπή των LDL, στην παθοφυσιολογία της αθηρογένεσης και στην αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων³².

Οξειδωτικό στρες – Γήρανση – Παθολογικές καταστάσεις και νοσήματα φθοράς στον άνθρωπο

Οι ελεύθερες ρίζες, και ιδιαίτερα οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι ρίζες αζώτου και χλωρίου θεωρούνται σημαντικά προϊόντα βιολογικού μεταβολισμού που συμβάλλουν σε κυτταρικές βλάβες. Οι ενώσεις αυτές, λόγω της τοξικής τους επίδρασης στη δομή των βασικών βιομορίων, ενοχοποιούνται για το φαινόμενο της γήρανσης και άμεσα ή έμμεσα είναι υπεύθυνες για σημαντικό αριθμό παθολογικών καταστάσεων, ασθενειών φθοράς και κακοήθων νεοπλασιών στον άνθρωπο^{33,34}.

Οι επικρατέστερες θεωρίες για την ερμηνεία του φυσιολογικού φαινομένου της γήρανσης των πολυκύτταρων οργανισμών και του ανθρώπου διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στις θεωρίες προγραμματισμού ή γενετικές και στις θεωρίες συσσώρευσης βλαβών ή στοχαστικές θεωρίες^{35,36}. Οι στοχαστικές θεωρίες της γήρανσης υποστηρίζουν ότι οι κύριες διεργασίες είναι μηχανισμοί συσσώρευσης βλαβών σε βασικά βιομόρια, ιστούς και κύτταρα, οι οποίες δε μπορούν να επιδιορθω-

θούν και επιφέρουν πολλαπλές ανωμαλίες στο μεταβολισμό, εκφυλισμό και θάνατο των κυττάρων. Οι κύριες βλάβες είναι οξειδωτικές, μέσω μηχανισμού ελευθέρων ριζών που δεν αντιμετωπίζονται από τους αμυντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς. Οι σημαντικότερες βλάβες που προκαλούν οι ROS κατά τη γήρανση αφορούν στα μιτοχόνδρια (μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA), στις πρωτεΐνες (διάσπαση, οξείδωση), στα λιπίδια (υπεροξείδωση) και στο DNA (σωματικές μεταλλάξεις). Δεδομένα από πειράματα γενετικής έρχονται να επιβεβαιώσουν τη σύνδεση του ΟΣ με τη διάρκεια της ζωής σε αρκετά είδη ζώων. Στο νηματώδες *C. elegans*, η μετάλλαξη *daf-2* προκαλεί μακροβιότητα μέσω της αυξημένης έκφρασης της Mn-SOD³⁷. Στη *Drosophila*, η μετάλλαξη μεθειονίνης συνδυάζεται με αυξημένη διάρκεια ζωής και αυξημένη αντίσταση στην παραγωγή ελεύθερων ριζών³⁸. Αποτελέσματα ερευνών και στον άνθρωπο δείχνουν θετική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των βλαβών του πυρηνικού DNA που συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της ζωής και της γήρανσης, ανάλογα με την αντιοξειδωτική κατάσταση του οργανισμού³⁹.

Συνεχώς αυξάνεται ο όγκος των πληροφοριών σύμφωνα με τις οποίες, το ΟΣ φαίνεται να κατέχει κάποιο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις φθοράς της τρίτης ηλικίας (νόσος Alzheimer, νόσος Parkinson), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και παθήσεις των πνευμόνων, η αθηροσκλήρωση και τα νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος, η βλάβη ισχαιμίας/ επαναιμάτωσης (I/E), η λοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) και τα κακοήθη νεοπλάσματα, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του μαστού, αποτελούν μερικές από τις σημαντικότερες νοσηρές καταστάσεις στις οποίες το ΟΣ εμπλέκεται άμεσα ή έμμεσα^{33,34}. Οι περισσότερες από τις παραπάνω παθήσεις διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες, όσον αφορά το είδος των διαταραχών της οξειδωτικής ισορροπίας⁴⁰. Στην πρώτη κατηγορία, ο καρκίνος και ο ΣΔ εμφανίζουν μία οξειδωτική μεταβολή στη συστηματική θειολο-δισουλφιδό-οξειδοαναγωγική ισορροπία και μία μειονεκτική κάθαρση της γλυκόζης, στοιχεία που καθιστούν ως πιθανότερη διαταραχή την αυξημένη παραγωγή ROS από μιτοχόνδρια των σκελετικών μυών. Αυτές οι καταστάσεις μπορούν να αναφέρονται ως «μιτοχονδριακό ΟΣ». Οι παθήσεις που ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία μπορούν να αναφέρο-

νται ως «φλεγμονώδεις οξειδωτικές καταστάσεις» γιατί τυπικά συσχετίζονται με υπερβολική διέγερση της δραστηριότητας της NAD(P)H (Nicotinamide adenine dinucleotide) οξειδάσης από κυτταροκίνες και άλλους παράγοντες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα αυξημένα επίπεδα των ROS ή οι αλλαγές στα ενδοκυττάρια επίπεδα της γλουταθειόνης συνήθως συσχετίζονται με παθολογικές αλλαγές, ενδεικτικές δυσλειτουργίας σηματοδοτικών καταρρακτών ή/και έκφρασης γονιδίων, οι οποίες ενισχύονται από μεταβολές στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης.

Οξειδωτικό στρες και εξέλιξη της νεφρικής βλάβης

Πληθώρα παθογενετικών μηχανισμών έχουν ενοχοποιηθεί για την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) μεταξύ των οποίων και η διαταραχή ή/και η αύξηση της παραγωγής των ROS⁴¹. Η υπόθεση ότι οι ελεύθερες ρίζες εμπλέκονται σε αυτή τη διεργασία υποστηρίζεται από ένα συνεχώς αυξανόμενο όγκο ενδείξεων, οι οποίες συνίστανται στην αύξηση του ΟΣ στη χρόνια νεφρική βλάβη, στα ευεργετικά αποτελέσματα της εφαρμογής αντιοξειδωτικών στρατηγικών σε πρότυπα χρόνιας νεφρικής βλάβης, καθώς και στο γεγονός ότι το ΟΣ μπορεί να προκαλέσει αλλαγές σε έναν κατά τα άλλα υγιή νεφρό, οι οποίες προσομοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται στη XNN.

Τα δυναμικά επιβλαβή προϊόντα της επίδρασης του ΟΣ μπορούν να παραχθούν μέσω πληθώρας μηχανισμών, από πολλούς τύπους κυττάρων μεταξύ των οποίων και τα αυτόχθονα νεφρικά κύτταρα καθώς και τα φλεγμονώδη κύτταρα που διηθούν το νεφρό. Το γεγονός ότι ο νεφρός παράγει H₂O₂ ακόμα και σε επίπεδα φυσιολογικού μεταβολισμού έχει αναγνωριστεί από τους Rondini και Cudkowicz πριν από 50 χρόνια περίπου και η σημαντική αυτή παρατήρηση επιβεβαιώθηκε αργότερα από τις μελέτες των Guidet και Shah^{42,43}. Διάφορες παθολογικές διεργασίες μπορούν να διεγείρουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών από τα αυτόχθονα και διηθούντα το νεφρό κύτταρα, όπως φλεγμονώδεις παθήσεις του σπειράματος μέσω συγκεκριμένων κυτταροκινών⁴¹. Άλλος μηχανισμός πρόκλησης ΟΣ από το νεφρό περιλαμβάνει τη μεταφορά στα νεφρικά σωληνάκια πρωτεϊνών που περιέχουν σίδηρο, όπως η τρανσφερρίνη, η οποία διηθείται στα ουροφόρα σωληνάκια σε καταστάσεις πρωτεϊνουρίας⁴⁴. Στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών μπορεί να προέλθει από

τις μεταβολικές προσαρμογές των εναπομείναντων νεφρών που υποχρεώνονται σε υπερλειτουργία και αυξημένη κατανάλωση O₂⁴⁵. Επίσης, συγκεκριμένα πρωτοπαθή νεφρικά νοσήματα συμβάλλουν στη δημιουργία του ΟΣ, όπως η διαβητική νεφροπάθεια μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την οξειδωτική δράση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, την οξείδωση της γλυκόζης, τη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης C και, γενικότερα, την αυξημένη παραγωγή δραστικών ριζών από τον υπερλειτουργούντα διαβητικό νεφρό⁴⁶.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το πειραματικό πρότυπο που χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να διαπιστωθεί κατά πόσο η χρόνια αύξηση των ROS μπορεί να προκαλέσει χρόνια νεφρική βλάβη^{47,48}. Χρησιμοποιήθηκαν αρουραίοι, στους οποίους προκλήθηκε διαταραχή των αντιοξειδωτικών μηχανισμών μέσω της διαιτητικής στέρησης σελήνιου και βιταμίνης E, στοιχείων απαραίτητων για τη αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι δίαιτα ελλειπής σε αντιοξειδωτικά οδηγεί σε αύξηση της νεφρικής μάζας μέσω διέγερσης της σύνθεσης του DNA και της έκφρασης πρωτο-ογκογονιδίων και, επιπλέον, προκαλεί νεφρική βλάβη με την αύξηση της έκφρασης του κολλαγόνου στο διάμεσο ιστό και στη βασική μεμβράνη, καθώς και της κυτταροκίνης TGF-β1 (transforming growth factor-β1). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δίαιτα φτωχή σε σελήνιο και βιταμίνη E, αντιοξειδωτικά τα οποία συνήθως εμφανίζουν ελαττωμένες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, προκαλεί μία οξειδωτική κατάσταση στο νεφρό, που οδηγεί στην εμφάνιση χαρακτηριστικών παρόμοιων με αυτά που παρατηρούνται στη XNN.

Οι αναγνωρισμένες παθοφυσιολογικές και βιολογικές συνέπειες του ΟΣ συσχετίζονται με αρκετά από τα χαρακτηριστικά κλειδιά στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Η ετερογένεια της φύσης των οξειδωτικών ουσιών, σε συνδυασμό με τις ποικίλες δράσεις τους, φαίνεται ότι αποτελούν τη βάση για τη συμμετοχή τους σε ένα τόσο ευρύ φάσμα παθολογικών διεργασιών. Το ΟΣ μπορεί να διεγείρει την παραγωγή μιας ποικιλίας αγγειοδραστικών ουσιών ανάλογα με τα επίπεδά του και το είδος της οξειδωτικής ουσίας⁴⁹. Σε χαμηλές δόσεις, το H₂O₂ μπορεί να διεγείρει την παραγωγή της γουανιλικής κυκλάσης και να ευοδώσει την από την εξαρτώμενη cGMP (cyclic guanosine monophosphate) αγγειοδιαστολή. Επιπλέον, μπορεί να διεγείρει την παραγωγή της προστακυκλίνης και

άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών, ενώ αντίθετα σε μεγαλύτερες δόσεις ευθύνεται και για την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως οι θρομβοξάνες, η ενδοθηλίνη και τα ισοπροστάνια. Καθίσταται λοιπόν προφανές ότι το ΟΣ μέσω αυτών των δράσεων μπορεί να εμπλακεί στην αιμοδυναμική του νεφρού και να προκαλέσει τέτοιες μεταβολές που έχουν ως συνέπεια την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.

Η παρουσία οξειδωτικών ουσιών σε μεγάλες συγκεντρώσεις έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει πρωτεϊνουρία σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η βλαπτική αυτή επίδραση μπορεί να είναι συνέπεια είτε μιας λυτικής βλάβης των κυττάρων που συμμετέχουν στο φραγμό σπειραματικής διήθησης, δηλαδή των σπειραματικών επιθηλιακών και των ενδοθηλιακών κυττάρων, είτε άμεσης βλάβης των συστατικών της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, είτε τέλος συνέπεια της ενεργοποίησης μεταλλοπρωτεϊνών, που κατακερματίζουν τα συστατικά της μεμβράνης και διαταράσσουν την εκλεκτικότητα του φραγμού^{50,51}. Πειραματικά δεδομένα που στηρίζουν την πρόκληση πρωτεϊνουρίας από το ΟΣ προέρχονται από τις μελέτες των Yoshioka και συν., οι οποίοι μετά την έγχυση H₂O₂ στη νεφρική αρτηρία διαπίστωσαν αύξηση της αποβαλλόμενης ποσότητας πρωτεϊνών στα ούρα κατά 50 φορές⁵².

Οι ROS σε μικρότερες συγκεντρώσεις φαίνεται ότι εμφανίζουν διαφορετικού τύπου δράσεις, συμπεριλαμβανομένων της ενεργοποίησης των μονοπατιών μετάδοσης σημάτων, της διέγερσης της σύνθεσης του DNA, καθώς και της μιτογένεσης^{53,54}. Τέτοιες δράσεις των ROS μπορεί να ευοδώσουν και να συμβάλλουν στην αυξητική απάντηση που παρατηρείται από κάποιες υποομάδες εναπομείναντων νεφρώνων στη χρόνια νεφρική βλάβη και είναι γνωστό ότι αυτή η υπερτροφία των νεφρώνων συγκαταλέγεται στους μηχανισμούς εξέλιξης της βλάβης.

Έχει ήδη αναφερθεί η σημασία του ΟΣ στη διαδικασία της γήρανσης. Δεδομένα μελετών στηρίζουν την υπόθεση ότι η βασική έκφραση της γήρανσης, δηλαδή ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος μέσω του φαινομένου της απόπτωσης, μπορεί να ευοδωθεί από οξειδωτικές ουσίες σε χαμηλές δόσεις και κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες^{55,56}. Η απόπτωση, όπως ήδη αναφέρθηκε, έχει αναγνωριστεί στη χρόνια νεφρική βλάβη και αποτελεί τουλάχιστον ένα μηχανισμό μέσω του οποίου τα ατροφικά σωληναριακά κύτταρα απομακρύνονται και η μάζα του νεφρού προοδευτικά ελαττώνεται.

Ένας άλλος μηχανισμός, ο οποίος έχει αναγνωριστεί ότι συμμετέχει στην εξέλιξη της ΧΝΝ, είναι η φλεγμονή. Υπάρχουν δεδομένα σύμφωνα με τα οποία, συγκεκριμένα είδη δραστικών ριζών μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, καθώς και κάποιων φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως για παράδειγμα των σελεκτινών P και E και των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) και VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1)⁵⁷. Ένα επιπλέον στοιχείο της συμμετοχής του ΟΣ στη διεργασία της φλεγμονής αποτελεί το γεγονός ότι αρκετές κυτταροκίνες και φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως ο PDGF (platelet-derived growth factor) και ο TNF-α (tumor necrosis factor-α) εμπλέκονται στην αύξηση των επιπέδων του ΟΣ. Επομένως, το ΟΣ προάγει τη φλεγμονή και οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές συμβάλλουν στην κυτταρική παραγωγή των δραστικών ριζών που ακολουθεί.

Οξειδωτικό στρες και θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

Οι παθολογικές καταστάσεις που προκύπτουν από την ουραιμία και τη χρόνια αιμοκάθαρση (ΑΜΚ) αποτελούν τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας ή/και θνητότητας των ασθενών σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και συγκεντρώνουν το κύριο ενδιαφέρον των νεφρολόγων⁵⁸. Οι συχνότερες από τις επιπλοκές αυτές είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η αμυλοείδωση από β2-μικροσφαιρίνη, οι λοιμώξεις και η υποθρεψία. Η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) με τη μορφή της επιταχυνόμενης αθηροσκληρώσεως, της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας αποτελεί την κύρια αιτία θνητότητας στους ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης, η οποία είναι υπεύθυνη για το 50%-60% των θανάτων^{59,60}. Παρά την επικρατούσα θεωρία σύμφωνα με την οποία διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί δρουν σε συνεργασία στην πρόκληση των επιπλοκών της ΑΜΚ, αυξάνεται συνεχώς ο όγκος των στοιχείων που προτείνουν το ΟΣ ως τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό, υπεύθυνο για τις ποικίλες ιστικές βλάβες⁶¹.

Την τελευταία δεκαετία αναφέρεται σε σειρά δημοσιεύσεων, ότι η ουραιμία γενικά και ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή νεφρική νόσο συσχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα του ΟΣ^{61,62}. Η έναρξη θεραπείας με ΑΜΚ φαίνεται ότι είναι αναποτελεσματική στο να ελέγξει τη φλεγμονή και το ΟΣ στους ασθενείς αυτούς και, επιπλέον, η θεραπεία με ΑΜΚ ή περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) συ-

νηρεί τα αυξημένα επίπεδα του ΟΣ και συμβάλλει στην ελάττωση των αντιοξειδωτικών εφεδρειών^{63,64}. Αναφορικά, η βλαπτική επίδραση του ΟΣ στους ασθενείς υπό ΑΜΚ εικάζεται ότι προκαλείται από τρεις κύριες κατηγορίες παραγόντων: τις διαταραχές τις συσχετιζόμενες με το ουραιμικό περιβάλλον, τη διαδικασία της ΑΜΚ *per se* και τη συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή⁶⁵. Παρά τη γνώση ότι το ΟΣ κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ουραιμίας καθώς και στις επιπλοκές της, ο αριθμός των μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία με αντικείμενο την έρευνα του ΟΣ στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ είναι περιορισμένος και περιέχει αντιφατικά αποτελέσματα⁶⁶⁻⁶⁹.

Στους ασθενείς σε ΑΜΚ έχει τεκμηριωθεί επαρκώς η αυξημένη συχνότητα και τα υψηλά επίπεδα του ΟΣ, καθώς και οι συνέπειές του στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα^{61,70-72}. Σχετικά πρόσφατα ευρήματα έχουν δείξει ότι τα επίπεδα των ισοπροστανίων του πλάσματος είναι δύο έως τέσσερις φορές υψηλότερα στους ασθενείς υπό ΑΜΚ σε σύγκριση με υγιή άτομα του ίδιου φύλου και της ίδιας ηλικίας και ότι συσχετίζονται με τα επίπεδα της CRP (C-reactive protein)^{73,74}. Σε ανάλογο συμπέρασμα κατέληξε και άλλη μία ομάδα ερευνητών, οι οποίοι προσδιόρισαν τα επίπεδα των 8-ισοπροστανίων (8-epi PGF_{2a}) σε 65 ασθενείς υπό ΑΜΚ και ΠΚ⁶⁴. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αύξηση των 8-epiPGF_{2a} στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με υγιή άτομα, καθώς και συσχέτισή τους με τα επίπεδα της CRP του ορού, τη λευκοματίνη ορού και την απτογλοβίνη. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η μέτρηση δεικτών του ΟΣ, προκειμένου να προβλεφθεί η έκβαση ασθενών σε χρόνια ΑΜΚ. Έτσι, οι Bayers και συν. διαπίστωσαν ότι τα αυξημένα επίπεδα αντισωματιών έναντι της ox-LDL συσχετίζονταν με μείωση της 24μηνιας επιβίωσης σε μία ομάδα 94 ασθενών σε ΑΜΚ⁷⁵, ενώ οι Scott και συν. έδειξαν ότι σε μία ομάδα 71 ηλικιωμένων αιμοκαθαιρόμενων ασθενών⁷⁶ τα αυξημένα επίπεδα της MDA, της καρδιακής τροπονίνης T και της CRP συσχετίζονταν ανεξάρτητα με ελαττωμένη ετήσια επιβίωση.

Οξειδωτικό στρες και ΧΝΝ

Παρά τη γνώση ότι το ΟΣ κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ουραιμίας καθώς και στις επιπλοκές της, οι μελέτες που προσπάθησαν να εκτιμήσουν την εμφάνιση του ΟΣ και την αύξησή του στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ είναι

εξαιρετικά λίγες και παρέχουν αντιφατικά αποτελέσματα^{66-71,77}. Η ομάδα των Himmelfarb και συν. έλεγξαν ένα μικρό αριθμό 30 ατόμων, από τους οποίους 10 υγιείς, 10 σε προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ και 10 σε ΑΜΚ. Ως δείκτες οξειδωτικής και αντιοξειδωτικής δραστηριότητας χρησιμοποίησαν τα καρβονύλια και τις θειόλες αντίστοιχα και έδειξαν ότι οι πιο επιβαρυνμένοι ήταν οι ασθενείς σε ΑΜΚ και στη συνέχεια οι ασθενείς με ΧΝΝ που εμφάνιζαν μειωμένες αντιοξειδωτικές εφεδρείες και αυξημένο ΟΣ⁶⁶. Οι Annuk και συν. μελέτησαν 37 ασθενείς με μέση τιμή καθαρότητας κρεατινίνης (CCr) 25 ml/min/1,73 m² και παρατήρησαν αύξηση στα τελικά προϊόντα παραγωγής των οξειδωμένων λιπιδίων, καθώς και στα επίπεδα γλουταθειόνης, τα οποία συσχέτισαν με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς⁷⁷.

Οι Oberg και συν. προσπάθησαν να συσχετίσουν σε 60 ασθενείς με σταδίου 3-5 ΧΝΝ, πριν από την ένταξή τους σε θεραπεία υποκατάστασης, τα επίπεδα του ΟΣ με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Το ΟΣ εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τις αναχθείσες θειόλες, τα F2-ισοπροστανία και τα καρβονύλια του πλάσματος, αλλά απέτυχαν να περιγράψουν συσχέτιση ανάμεσα στους δείκτες αυτούς και το GFR. Περιορισμοί της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός των ασθενών και η μη αντιπροσωπευτική κατανομή τους στα τρία στάδια της ΧΝΝ, δεδομένου ότι το 60% των ασθενών ανήκαν στα στάδια 4 και 5⁶⁷.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν λιγοστές μελέτες, οι οποίες περιγράφουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΟΣ και GFR στους ασθενείς με διάφορα στάδια ΧΝΝ. Συγκεκριμένα, οι Terawaki και συν. βρήκαν αυξημένα επίπεδα οξειδωμένης λευκοματίνης ορού σε 55 ασθενείς πριν την ΑΜΚ με μέση τιμή καθαρότητας κρεατινίνης (CCr) 40 ml/min/1,73 m². Στα αποτελέσματά τους φάνηκε σταδιακή αύξηση της οξειδωμένης λευκοματίνης ορού με τη μείωση του GFR⁶⁹. Οι Witko-Sarsat και συν. μελέτησαν τα τελικά προϊόντα οξειδωσης των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων, τη MDA και την PGx σε 162 ασθενείς πριν την ΑΜΚ, με CCr μεταξύ 80 έως και κάτω από 20 ml/min/1,73 m², καθώς και σε υγιή άτομα. Βρέθηκε ότι τα τελικά προϊόντα οξειδωσης των πρωτεϊνών ήταν αυξημένα σε σχέση με τους υγιείς και συσχετίζονταν αρνητικά με την CCr⁶⁹. Επίσης, πρόσφατα, σε 159 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5, οι Yilmaz και συν. έδειξαν ότι τα επίπεδα δεικτών ΟΣ, όπως η MDA και η ox-LDL αυξάνονταν, ενώ οι αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως η SOD, η GPx, το σε-

λήνιο του πλάσματος, ο ψευδάργυρος και ο χαλκός των ερυθροκυττάρων ελαττώνονται, καθώς το στάδιο της ΧΝΝ επιδειωνόταν⁷⁰. Τέλος, από τη δική μας ερευνητική ομάδα διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των F2-ισοπροστανίων στο πλάσμα και του GFR σε 87 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1 έως 4 (GFR 57,45±31 ml/min)⁷⁸. Οι Καραμούζης και συν. κατέληξαν σε ανάλογο συμπέρασμα για την ισομορφία 15-F(2t)-IsoP των ισοπροστανίων σε 85 ασθενείς με ΧΝΝ⁷⁹. Οι παραπάνω μελέτες κατορθώνουν να αναδείξουν ως ένα βαθμό την πρόωμη έναρξη καθώς και τη σημασία του ΟΣ στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Παρόλα αυτά, η ακριβής χρονική στιγμή, στην οποία διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ των οξειδωτικών και αντι-οξειδωτικών παραγόντων, καθώς και οι παθογενετικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το ΟΣ ασκεί τις καταστροφικές του δράσεις στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και πιθανώς στις επιπλοκές της παραμένουν ακόμα αδιευκρίνιστοι.

Συμπεράσματα

Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των επιπέδων των οξειδωτικών παραγόντων και των αντι-οξειδωτικών μηχανισμών προκαλεί κριτικές βλάβες σε όργανα στόχους συμπεριλαμβανομένων και των νεφρών. Έχει δειχθεί ότι η βλαπτική επίδραση του ΟΣ στο νεφρό ξεκινάει από τα πρώιμα στάδια εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, η αύξηση των επιπέδων του ακολουθεί την επιδείνωση της ΧΝΝ, ενώ η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας δεν είναι δυνατό να αποκαταστήσει την ισορροπία. Μελέτες βασικής έρευνας, με σκοπό τη διαλεύκανση των μηχανισμών του ΟΣ, αλλά και κλινικές μελέτες χορήγησης αντι-οξειδωτικών ουσιών, με σκοπό τη μείωση του ΟΣ στους ασθενείς με ΧΝΝ, ίσως βοηθήσουν προς την κατεύθυνση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών.

Summary

E. Dounousi, A. Tselepis, K. Siamopoulos. Oxidative stress, mechanisms of action and its role in chronic kidney disease. *Hellen Nephrol* 2009; 21 (1): 34-45.

Oxidative stress (OS) in a cell or organism is defined as the pathological condition resulting from an imbalance between the levels of pre-oxidant compounds and antioxidant mechanisms. Such compounds are the reactive oxygen species (ROS) and nitrogen species, some of which are free radicals. Although in

low concentrations free radicals are essential for cell function and defense mechanisms, in high concentrations are responsible for critical cell damages. Among the main damages are the oxidation of important macromolecules, including lipids, proteins and carbohydrates, and the damage of nucleic acids. OS is responsible for leading damages in the aging procedure and in many other pathological situations, such as diabetes mellitus, atherosclerosis and cardiovascular disease, ischemia-reperfusion injury, malignancy and degenerative diseases. With regards to chronic kidney disease (CKD) imbalance or/and increment of ROS are among the pathogenetic mechanisms resulting in the progression of renal damage. OS has been proposed to play a pivotal role in the pathophysiology of uraemia and its complications. Initiation of renal replacement therapy in end stage CKD seems unable *per se* to control OS in these patients. Moreover, there is increasing evidence pointing out the role of OS in the early stages of CKD. However, the critical timing at which the imbalance between pre-oxidant and antioxidant compounds is disturbed and contributes to the progression of CKD still remains obscure.

Key words: chronic kidney disease, oxidative stress, reactive oxygen species.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε θερμά την κα Αλέκα Παπαγεωργίου για την πολύτιμη βοήθειά της τόσο στη διαμόρφωση του παρόντος κειμένου όσο και στην εύρεση των βιβλιογραφικών αναφορών.

Βιβλιογραφία

1. Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol* 1998; 201: 1203-1209.
2. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Oxford University Press, 1999: 246-350.
3. Γαλάρης Δ, Μητρογιάννη Ζ, Σιαμόπουλος ΚΧ. Οξειδωτικό stress στην αιμοκάθαρση. Ανίχνευση δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου. *Θεραπευτικές στρατηγικές. Ελλην Νεφρολ* 2002; 14 (Συμπλ. 1): 27-31.
4. Sohal RS, Mockett RJ, Orr WC. Current issues concerning the role of oxidative stress in aging: a perspective. In: Hemiki S, ed. The molecular genetics of aging. Heidelberg: Springer-Verlag, 2000: 45-66.
5. Hand SC, Hardewig I. Downregulation of cellular metabolism during environmental stress: mechanisms and implications. *Annu Rev Physiol* 1996; 58: 539-563.
6. Βαλαβανίδης Α. Ελεύθερες ρίζες και ο ρόλος τους στα βιολογικά συστήματα. Βιοχημικές λειτουργίες και μεταβολισμός, αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί, οξειδωτικό stress, γήρανση και ασθένειες φθοράς. Αθήνα: Βήτα Medical Arts, 2006: 49-76.
7. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and ca-

- talytic metal ions in human disease: an overview. In: Parker L, Glazer AN, eds. *Methods in Enzymology*. San Diego: Academic Press Inc., 1990; 186: 1-85.
8. *Cheeseman KH, Slater TF*. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-493.
 9. *Gilbert DL, ed*. Oxygen in living processes: an inter-disciplinary approach. New York: Springer-Verlag, 1981: 250-265.
 10. *Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S*. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelial-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
 11. *Cross CE, Halliwell B, Borish ET, et al*. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-545.
 12. *Bates GW, Schlabach MR*. The reaction of ferric salts with transferrin. *J Biol Chem* 1973; 248: 3228-3234.
 13. *Baeuerle PA*. Enter a polypeptide messenger. *Nature* 1995; 373: 661-667.
 14. *Harrison PM, Arosio P*. The ferritins: molecular properties, iron storage, function and cellular regulation. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1275: 161-168.
 15. *Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA*. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3C): 2S-13S.
 16. *Halliwell B*. Antioxidants in human health and disease. *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 33-50.
 17. *Halliwell B, Gutteridge JMC*. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
 18. *Fairfield KM, Fletcher RH*. Vitamins for chronic disease prevention in adults. *JAMA* 2002; 287: 3116-3129.
 19. *Holvoet P, Collen D*. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 137 (Suppl.): S33-S38.
 20. *Witztum JL*. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-795.
 21. *Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM*. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res* 1983; 24: 1070-1076.
 22. *Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D*. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6499-6503.
 23. *Hazen SL*. Oxidation and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1683-1684.
 24. *Gerrity RG*. The role of monocyte in atherogenesis I. Transmission of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol* 1981; 103: 181-190.
 25. *Goldstein JL, Brown MS*. The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 1977; 46: 897-930.
 26. *Ross R, Glomset JA*. The pathogenesis of atherosclerosis (Part I). *N Engl J Med* 1976; 95: 369-377.
 27. *Brown MS, Goldstein JL*. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 223-261.
 28. *Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL*. Beyond cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increases atherogenesis. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
 29. *Jurgens G, Hoff HF, Chisolm GM, Esterbauer H*. Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation-characterization and pathological implications. *Chem Phys Lipids* 1987; 45: 315-336.
 30. *Steinbrecher UP, Zhang H, Longheed M*. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 155-168.
 31. *Mertens A, Holvoet P*. Oxidized LDL and HDL: antagonist in atherothrombosis. *FASEB J* 2001; 15: 2073-2084.
 32. *Uchida K*. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1685-1696.
 33. *Knight JA*. Diseases related to oxygen-derived free radicals. *Ann Clin Lab Sci* 1995; 25: 111-121.
 34. *Gutteridge JMC*. Free radicals in disease processes: A compilation of causes and consequences. *Free Radic Res Comms* 1993; 19: 141-158.
 35. *Kowald A, Kirkwood TBL*. A network theory of aging: the interactions of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the aging process. *Mutat Res* 1996; 316: 209-236.
 36. *Kanungo MS*. Genes and aging. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; 246-275.
 37. *Honda Y, Honda S*. The daf-2 gene network for longevity regulate oxidative stress resistance and Mn-superoxide dismutase expression in *Caenorhabditis elegans*. *FASEB J* 1999; 13: 1385-1993.
 38. *Lin YJ, Seroude L, Benzer S*. Extended life span and stress resistance in the *Drosophila* mutant Methuselah. *Science* 1998; 282: 943-946.
 39. *Barnett YA, King CM*. An investigation of antioxidant status, DNA repair capacity and mutations as a function of age in humans. *Mutat Res* 1995; 338: 115-128.
 40. *Dröge W*. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
 41. *Nath KA*. Reactive oxygen species in renal injury. In: Andreucci VE, Fine LG, eds. *International Year Book of Nephrology*. Boston: Kluwer Academic Press, 1991: 47-69.
 42. *Rondini P, Cudkowicz G*. Hydrogen peroxide in tumors. *Experimentia* 1953; 9: 348-349.
 43. *Guited BR, Shah SV*. In vivo generation of hydrogen peroxide by rat kidney cortex and glomeruli. *Am J Physiol* 1989; 256: F158-F164.
 44. *Alfrey AC, Hammond WS*. Renal iron handling in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1990; 37: 1409-1413.
 45. *Nath KA, Croatt AJ, Hostetter TH*. Oxygen consumption and oxidant stress in surviving nephrons. *Am J Physiol* 1990; 258: F1354-F1362.
 46. *Ha H, Kim KH*. Role of oxidative stress in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 51 (Suppl.): S18-S21.
 47. *Nath KA, Salahudeen AK*. Induction of renal growth and injury in the intact rat kidney by dietary deficiency of antioxidants. *J Clin Invest* 1990; 86: 1179-1192.
 48. *Nath KA, Fischereder M, Hostetter TH*. The role of antioxidants in progressive renal injury. *Kidney Int* 1994; 45

- (Suppl.): S111-S115.
49. *Katusic ZS*. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Free Rad Biol Med* 1996; 20: 443-448.
 50. *Remuzzi G, Zoja C, Bertani T*. Glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 465-474.
 51. *Shah SV*. The role of reactive oxygen metabolites in glomerular disease. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 245-262.
 52. *Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A*. Reactive oxygen metabolites cause massive, reversible proteinuria and glomerular sieving defect without apparent ultrastructural abnormality. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 902-912.
 53. *Sen CK, Packer L*. Antioxidant and redox regulation of free transcription. *FASEB J* 1996; 10: 709-720.
 54. *Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A*. Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 269-285.
 55. *Sugiyama H, Kashihara N, Makino H, et al*. Apoptosis in glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 103-111.
 56. *Lieberthal W, Levine JS*. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol* 1996; 271: F477-F488.
 57. *Brandy HR*. Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases. *Kidney Int* 1994; 45: 1285-1300.
 58. *London GM, Druke TB*. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-1695.
 59. *US Renal Data System 1998*. USRD annual report. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl. 1): S69-S80.
 60. *Port FK*. Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 1994; 46: 1728-1737.
 61. *Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al*. The elephant in uremia: Oxidative stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524-1538.
 62. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (Suppl. 3): S86-S90.
 63. *Pupim L.B, Himmelfarb J, McMonagle E, et al*. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004; 65: 2371-2379.
 64. *Paik-Seong Lim, Yei-Mei Chang, Lee-Moi Thien, et al*. 8-Iso-ProstaglandinF2a as a useful clinical biomarker of oxidative stress in ESRD patients. *Blood Purif* 2002; 20: 537-542.
 65. *Canaud B, Cristol JP, Morena M, et al*. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif* 1999; 17: 99-106.
 66. *Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E*. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 2571-2578.
 67. *Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, et al*. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016.
 68. *Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T, et al*. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: Examination with the redox state of albumin. *Kidney Int* 2004; 66: 1988-1993.
 69. *Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, et al*. Advanced products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161: 2524-2532.
 70. *Yilmaz MI, Saglam M, Calgar K, et al*. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 42-50.
 71. *Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, et al*. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911.
 72. *Mitrogianni Z, Barbouti A, Galaris D, Siamopoulos KC*. Tyrosine nitration in plasma proteins from patients undergoing hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 286-292.
 73. *Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, et al*. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 2001; 51: 1960-1966.
 74. *Ikizler TA, Morrow JD, Roberts LJ, et al*. Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 88: 190-197.
 75. *Bayers B, Pastor MC, Bonal J, et al*. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-112.
 76. *Scott B, Deman A, Peeters P, et al*. Cardiac troponin T and malondialdehyde modified plasma lipids in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 737-742.
 77. *Annik M, Zilmer M, Lind L, et al*. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2747-2752.
 78. *Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al*. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 752-760.
 79. *Karamouzis I, Sarafidis PA, Karamouzis M, et al*. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008; 28: 397-404.
- * Παρελήφθη στις 29/7/08
Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 6/10/08.

Αλληλογραφία:

Κ.Χ. Σιαμόπουλος
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας
Τομέας Παθολογίας
Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τηλ.: 26510 97507
Fax: 26510 97016
e-mail: ksiamop@cc.uoi.gr