

Oxidační stres u pacientů s náhradou funkce ledvin hemodialýzou a peritoneální dialýzou

J. Vostálová¹, A. Galandáková¹, P. Štrebl², J. Zadražil²

¹ Ústav lékařské chemie a biochemie Lékařské fakulty UP Olomouc, přednostka prof. RNDr. Jitka Ulrichová, CSc.

² III. interní nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednostka prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Souhrn: Hemodialýza a peritoneální dialýza jsou metody očišťování krve, které částečně nahrazují exkretční funkci ledvin u pacientů s chronickým renálním selháním, u kterých byla vyčerpána režimová, dietní a farmakoterapeutická opatření a kteří nejsou vhodní k transplantaci ledviny. Obě dvě metody jsou však doprovázeny zvýšenou oxidační zátěží pacientů. Při peritoneální dialýze přispívá k rozvoji oxidačního stresu zejména složení peritoneálního dialyzačního roztoku. U extrakorporální hemodialýzy je míra oxidačního stresu závislá především na druhu dialyzační membrány, nespecifické ztrátě nízkomolekulárních antioxidantů, aktivaci leukocytů (oxidační vzplanutí), feroterapii, suplementaci nízkomolekulárními antioxidanty a jiných faktorech. Pro zlepšení a udržení kvality života dialyzovaných pacientů je vhodná průběžná kontrola parametrů oxidačního stresu jako jednoho z netradičních rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních komplikací.

Klíčová slova: oxidační stres – antioxidanty – ledviny – hemodialýza – peritoneální dialýza

Oxidative stress in patients on regular hemodialysis and peritoneal dialysis

Summary: Hemodialysis and peritoneal dialysis are methods of blood purification, which partially replaced excretory renal function in patients with chronic renal failure, which was depleted regime, dietary and pharmaco-therapeutic remedy, and who are not eligible for kidney transplantation. Both two methods are accompanied by increased oxidative stress. In peritoneal dialysis particularly the composition of dialysis solution contributes to oxidative stress. In extracorporeal hemodialysis the oxidative stress is associated with the character of hemodialysis membranes, non-specific loss of low molecular weight antioxidants, activation of leukocytes (oxidative burst), ferotherapy, supplementation with low molecular weight antioxidants and other factors. To improve and maintain the quality of life of dialysis patients, the continuous monitoring of oxidative stress-related parameters as non-traditional risk factors for cardiovascular complications development is suitable.

Key words: oxidative stress – antioxidants – kidney – hemodialysis – peritoneal dialysis

Úvod

Hemodialýza (HD) je intermitentní mimotělní metoda očišťování krve, která využívá k odstraňování některých škodlivých látek z krve umělou semipermeabilní membránu v dialyzátoru. **Peritoneální dialýza (PD)** je intrakorporální metoda, při které je jako dialyzační membrány využíváno peritoneum. Látky a voda procházejí z peritoneálních kapilár do dialyzačního roztoku, který je napuštěn do dutiny břišní. Fyzikálním principem obou metod je difuze, kdy látky do určité molekulové hmotnosti procházejí přes polopropustnou membránu na základě své rozdílné koncentrace v krvi a v dialyzačním roztoku (koncentrační gradient). Nadbytečná voda je z těla pacienta odstraňována filtrací, která je v případě HD určována transmembránovým tlakem mezi krví a dialyzačním

roztokem, zatímco u PD je pro filtraci určující rozdíl osmotického tlaku mezi dialyzačním roztokem a plazmou. Mezi hlavní výhody PD v porovnání s HD patří vyrovnaný stav vnitřního prostředí, lepší kontrola krevního tlaku, dlouhodobější udržení reziduální diurézy a méně renální anémie [1].

I když tyto léčebné metody jsou velmi dobře propracovány, pacienti léčení HD nebo PD jsou vystaveni oxidačnímu stresu (OS), který patří mezi jeden z mnoha faktorů podílejících se na vzniku kardiovaskulárních onemocnění [2]. OS je spojen se zvýšenou bazální aktivitou leukocytů, která vede k trvalé nadprodukci reaktivních forem kyslíku a dusíku (RONS), které se podílí na oxidačním poškození biomolekul a modulací hladin antioxidačních enzymů [3]. U dialyzovaných pacientů dochází k rozvoji mikrozánětu, který

postupně vede až k chronickému zánětlivému stavu (zvýšení C-reaktivního proteinu, tumor nekrotizujícího faktoru α , interleukinu 6), narušení metabolismu lipidů a thiolových a purinových sloučenin (kyselina močová, allantoin) [4–11]. U HD pacientů byla pozorována vyšší míra OS v porovnání s PD pacienty nebo s pacienty v predialyzační péči [8,12,13]. Tyto nálezy nepotvrdili jiní autoři, kteří nepozorovali rozdíl v oxidační zátěži pacientů léčených PD v porovnání s pacienty léčenými HD [14,15]. V současné době probíhá observační studie, která by pomohla objasnit vliv PD a HD na OS, zánětlivé procesy a rozvoj kardiovaskulárních komplikací [16].

OS a peritoneální dialýza

Jedním z významných faktorů, který se podílí na rozvoji OS u pacientů lé-

čených PD, je složení peritoneálního dialyzačního roztoku (PDR), které významným způsobem určuje jeho biokompatibilitu. Konvenční dialyzační roztoky jsou kyselé a jako osmotické agens obsahují glukózu v koncentraci 1,36–4,25 %. Nízké pH a vysoká koncentrace glukózy jsou základními faktory nízké biokompatibility těchto roztoků. Novější roztoky obsahují jako osmotické agens polymer glukózy, iko-dextrin, nebo směs aminokyselin, které vykazují vyšší biokompatibilitu [17].

Při sterilizaci konvenčních PDR dochází k oxidaci, dehydrataci a štěpení glukózy, což vede ke vzniku poměrně reaktivních látek obsahujících karbonylovou(é) skupinu(y). Tyto látky se mohou podílet na glykaci a oxidaci proteinů mezoteliálních buněk a peritonea. Transformace glykovaných proteinů vede ke vzniku tzv. pokročilých produktů glykace proteinů (AGE), které se svým prozánětlivým a prooxidačním charakterem podílejí na OS [18]. Po navázání AGE na receptor dochází k aktivaci klíčové signální dráhy nukleárního faktoru κ B, což se projevuje peritoneálním zánětem, neoangiogenezí a fibrózou, které v důsledku vedou ke snížení filtrační schopnosti peritonea [19]. Přehled faktorů podílejících se na produkci volných radikálů u pacientů léčených peritoneální dialýzou je uveden v tab. 1.

U PD pacientů byla nalezena zvýšená hladina AGE a dalších markerů OS (produktů peroxidace lipidů – PPL, produktů pokročilé oxidace proteinů – AOPP a pentosidinu) v porovnání se zdravými jedinci [20]. V leukocytech PD pacientů byla nalezena zvýšená hladina oxidované DNA (8-hydroxyguanosin) a současně bylo prokázáno, že leukocyty spontánně produkují reaktivní formy kyslíku (ROS), což je provázáno změnou hladin oxidovaného (GSSG) a redukovaného glutationu (GSH) a lipidových parametrů [21]. Další práce prokázaly, že hladiny PPL [22], pentosidinu a AOPP se podílí na snížení zbytkové funkce ledvin u PD [23]. Při PD dochází ke ztrátám hydrofilních anti-

oxidantů a vitamínu C, což přispívá k prohloubení OS [24]. U pacientů léčených PD byly pozorovány změny antioxydačních enzymů, zvýšení aktivity superoxiddismutázy (SOD), snížení aktivity katalázy (KAT) a glutathionperoxidázy (GPX) a nárůst hladiny karbonylů a malondialdehydu (MDA) [25]. Zajímavé výsledky publikovali Demirci et al, kteří zjistili, že zvýšení krevního tlaku u pacientů na PD je spojeno s poklesem antioxydační kapacity (snížení aktivity KAT a GPX) a nárůstem hladiny PPL. Autoři však neprokázali zvýšení aktivity myeloperoxidázy (MPO) a hladiny AOPP [26]. Výše uvedené práce prokazují, že léčba PD je spojena s OS, i když PD vede ke stabilizaci a zlepšení metabolismu thiolových látek v erytrocytech [27]. PD se tedy v tomto směru v porovnání s HD jeví jako šetrnější metoda náhrady funkce ledvin. U pacientů léčených PD nebyly pozorovány změny v arteriálním obsahu NADPH-oxidázy, xantinoxidázy, NO-syntázy, došlo však ke zvýšení hladiny PPL. Menší oxidační zátěž osob léčených PD se projevila také na funkci arterií [28].

Zlepšení antioxydační kapacity pacientů léčených PD je možné dosáhnout dietou bohatou na karotenoidy a nízkými dávkami vitamínu C, naopak vysoké dávky vitamínu C vedou k zvýšení hladiny pentosidinu [29].

OS a hemodialýza

K nadprodukci volných radikálů u pacientů léčených HD přispívá zejména:

1. kontakt krevních elementů s dialyzační membránou,
2. kontaminace dialyzačního roztoku bakteriálními složkami,
3. nedostatečná antioxydační ochrana související s deficitem nízkomolekulárních látek, včetně kofaktorů antioxydačních enzymů (zinek, mangan, selen) nebo vitamínů (kyselina askorbová, α -tokoferol) [30,31],
4. narušený metabolismus železa a snížená tvorba hemoglobinu a s tím spojená terapie [32,33] a
5. některé další specifické faktory (tab. 1).

Biokompatibilita membrán při hemodialýze

Dialyzační membrány vyrobené z regenerované celulózy nebyly dostatečně biokompatibilní a jejich používání bylo provázáno řadou vedlejších nežádoucích reakcí, mimo jiné indukovaly OS, což bylo potvrzeno zvýšením hladiny 8-hydroxy-2'-deoxyguanosinu (8-OH-dG) [34]. Stuard et al zjistili, že při použití celulóзовé membrány dochází k tvorbě agregátů krevních elementů (trombocytů s leukocyty) a k aktivaci neutrofilů s následnou produkcí ROS. Při porovnání s jinými materiály vykazovaly celulóзовé mem-

Tab. 1. Faktory podílející se na produkci volných radikálů u pacientů léčených peritoneální dialýzou a hemodialýzou.

Peritoneální dialýza

- složení peritoneálního dialyzačního roztoku
- sterilizace peritoneálního dialyzačního roztoku – tvorba prooxidačních látek
- glykace a oxidace proteinů
- aktivace leukocytů
- ztráta antioxidantů
- mikrozánět

Hemodialýza

- kontakt krevních elementů s dialyzační membránou (biokompatibilita membrány)
- kontaminace dialyzačního roztoku bakteriálními složkami
- poškození krevních buněk
- aktivace leukocytů
- ztráta antioxidantů
- změny v metabolismu železa (léčba anémie)
- mikrozánět

brány signifikantně vyšší produkci ROS než membrány z modifikované celulózy (diacetát celulózy; Cuprophane®), polymethylmetakrylátu a polyakrylonitrilu [35]. Itoh et al pozorovali, že ke zvýšené tvorbě buněčných agregátů dochází při kontaktu krve s hydrofobními materiály (polysulfon a polymethylmetakrylát), na rozdíl od hydrofilních materiálů (regenerovaná celulóza a etylenvinylalkohol) [36]. Zatímco jedna z prvních klinických studií neprokázala zvýšení hladiny MPO při použití membrány z modifikované celulózy (Cuprophane®) a polymethylmetakrylátu [37], pozdější studie nepotvrdily toto zjištění. Ono et al naměřili sedminásobné zvýšení MPO v plazmě při použití membrán z modifikované celulózy (Cuprophane®) a polymethylmetakrylátu v porovnání s polysulfonovou membránou [38]. Wu et al následně tyto výsledky potvrdili. Pozorovali až trojnásobné zvýšení MPO v plazmě při použití membrány z regenerované celulózy (DC190) v porovnání s polysulfonovou membránou [39]. Zvýšení biokompatibility a zlepšení exkrečních schopností pro nízkomolekulární látky bylo dosaženo inkorporací nízkomolekulárních negativně nabitých polyelektrolytů na bázi polyetersulfonu do membrány [40].

Příznivý vliv orální a perorální aplikace vitamínu E na OS u HD pacientů vedl k vývoji a výrobě dialyzačních membrán s povrchem potaženým vitamínem E (DMVE) [41,42]. DMVE jsou biokompatibilnější [43], snižují OS [44–46], tvorbu 8-OH-dG [46] a rozvoj anémie [47]. DMVE přitom neovlivňují plazmatické hladiny vitamínu E [46]. Použití DMVE v kombinaci s intravenózní aplikací vitamínu C vedlo k snížení PPL [48], snížení exprese prozánětlivých cytokinů a zvýšení stability erytrocytů [49]. Při dlouhodobém používání DMVE bylo pozorováno mírné zvýšení kardiovaskulárního kalcifikačního indexu v porovnání s nemodifikovanými membránami [50]. Nový trend vedoucí k zvýšení biokompatibility dialyzačních membrán na-

značili Morena et al, kteří modifikovali povrch membrán heparinem. Při jejich použití došlo k snížení oxidační zátěže i zánětlivé reakce [51].

Při HD dochází také k ovlivnění aktivity antioxidačních enzymů. Alhamdani et al zjistili v souboru 42 pacientů, že po HD dochází k signifikantnímu poklesu GPX a GSH a k signifikantnímu zvýšení aktivity glutathionreduktázy (GSR) a glutathiontransferázy (GST) v porovnání s kontrolními skupinami. Současně pozorovali, že při použití polysulfonové membrány nedochází ke změnám v metabolismu GSH tak, jako v případě membrán z modifikované celulózy (Cuprophane®) [52]. Lim et al pozorovali u dialyzovaných pacientů snížení aktivity plazmatické/erytrocytární GPX, plazmatické GST a celkových thiolů v krvi a nárůst aktivity erytrocytární GST v porovnání se zdravými jedinci [32]. Kayabasi et al zjistili, že pacienti na HD mají sníženou hladinu SOD, ale aktivita GPX a hladina MDA nebyly ovlivněny [53]. V průběhu dialýzy dochází ke zvýšení hladiny plazmatické izoformy Cu/Zn-SOD, která je považována za specifický marker OS u HD pacientů [54,55]. Olszewska pozorovala u pacientů v hemodialyzační léčbě pokles aktivity GPX a hladiny selenu, který je nezbytný pro její funkci [56].

Hemodialýza a kontaminace dialyzačního roztoku

Nejenom biokompatibilita dialyzačních membrán, ale také kvalita použité ultračisté vody (prosté endotoxinu či látek indukujících tvorbu cytokinů) snižuje riziko vzniku agregátů trombocytů s polymorfonukleárními leukocyty (neutrofily) a aktivaci leukocytů, která vede k produkci RONS [11,36,57]. Na zvýšené produkci ROS neutrofily se podílí zejména NADPH-oxidáza a MPO.

NADPH-oxidáza je multienzymový komplex, který se nachází především v neutrofilních leukocytech a v monocytech, a to v neaktivní formě. K aktivaci NADPH-oxidázy dochází např. stimulací Fc-receptoru, receptoru

pro C3b-složku komplementu, působením složek komplementu C5b, leukotrienem B₄, bakteriemi a jejich složkami a produkty (bakteriálním lipopolysacharidem), cytokiny (tumor nekrotizujícím faktorem α , interleukinem 8) nebo při kontaktu s dialyzační membránou. Aktivace NADPH-oxidázy je spojena se vznikem makromolekulárního komplexu a zvýšením produkce superoxidového radikálu a následně dalších RONS [41,58,59].

Hemoprotein MPO je při aktivaci neutrofilů uvolňován z cytoplazmatických granúl neutrofilů a monocytů a katalyzuje tvorbu vysoce reaktivní kyseliny chlorné (HClO) [60]. HClO může dále reagovat se superoxidovým radikálem za vzniku vysoce reaktivního hydroxylového radikálu.

U HD pacientů je pozorována zvýšená produkce HClO a ROS vznikající účinkem MPO či NADPH-oxidázy, což vede k poškození biomolekul a buněčných struktur endotelu, k rozvoji kardiovaskulárních komplikací a k ateroskleróze [61–64]. Chung et al prokázali, že u HD pacientů dochází k zvýšení aktivity NADPH-oxidázy, xantinoxidázy a NO-syntázy a PPL v arteriích, což je provázáno poklesem SOD. Tyto změny korelují se zhoršením funkce arterií [28].

Hemodialýza a nízkomolekulární antioxidanty

Při HD dochází k nespecifickému odstraňování nízkomolekulárních metabolitů, ale také látek, které jsou nepostradatelné pro organismus, včetně antioxidantů. Po HD byl např. pozorován pokles koncentrace vitamínu C o 30–50 % v porovnání s hladinou před HD. Nedostatek vitamínu C může vést ke snížené schopnosti regenerovat ostatní součásti antioxidační ochrany organismu a odstraňovat RONS, čímž dochází k zvýšení rizika kardiovaskulárních komplikací. Proto bylo doporučeno podávání vitamínu C v průběhu HD, doporučená dávka však nebyla jednoznačně určena [65]. Ovlivněním OS pomocí různé dávky vitamínu C,

podávaného buď perorálně, nebo intravenózně, se zabývala řada studií. Výsledky těchto studií jsou však rozporuplné. Ačkoli řada autorů popisuje pozitivní účinky vitaminu C na ukazatele OS [11,46,48,66–69], jiné práce neprokázaly, že vitamin C úroveň OS ovlivňuje [70,71], a podle dalších studií dokonce vitamin C působí prooxidačně [72–75]. Prooxidační účinky vitaminu C souvisejí s jeho zapojením do Fentonovy reakce, která je spojena s produkcí vysoce reaktivního hydroxylového radikálu [73]. Tyto prooxidační účinky vitaminu C byly prokázány v *in vitro* studii, kde byla v přítomnosti feritinu (600 ng/ml) pozorována zvýšená tvorba ROS [72]. U pacientů se zvýšenou sérovou hladinou feritinu, kterým byl perorálně podáván vitamin C v dávce 360 a 1 500 mg týdně, došlo k zvýšení hladiny MDA [74]. Naopak podávání vitaminu C (200–1 000 mg/den; 3 měsíce) neovlivnilo hladinu Cu/Zn-SOD v plazmě ani expresi mRNA v leukocytech, ale došlo ke zvýšení hladiny oxidovaného vitaminu C, produktu reakce s RONS [76]. Ukazuje se, že podávání vitaminu C pacientům v hemodialyzačním programu není příliš vhodné, protože většina z nich trpí anémií a jsou léčeni přípravky obsahujícími železo, což vede ke zvýšení prooxidační zátěže těchto osob [75].

Hodkova et al pozorovali, že orální podávání vitaminu E (400 mg/den) po dobu 5 týdnů nevedlo k normalizaci parametrů OS a zánětu [77]. Naopak Akiyama et al zjistili, že orální podávání vitaminu E (600 mg/den) nebo použití membrány potažené vitaminem E vedlo k signifikantnímu snížení hladiny Cu/Zn-SOD [78]. Po dlouhodobém podávání vitaminu E (800 IU/den) hemodialyzovaným pacientům byl prokázán pokles kardiovaskulárních komplikací [79]. Kontroverzní výsledky z literatury o anti- nebo prooxidačních vlastnostech vitaminů při jejich podávání pacientům na HD se snažila objasnit jedna z posledních studií. Pacientům v hemodialyzačním programu byla podávána směs vitaminů (vita-

min E, 800 IU/den; vitamin C, 250 mg; vitamin B₆, 100 mg; vitamin B₁₂, 250 mg a kyselina listová, 10 mg) po dobu 8 týdnů. Bylo prokázáno, že tato dávka antioxidantů nemá vliv na změny lipidového metabolismu, zánětlivé parametry ani na další ukazatele OS [80]. V důsledku HD dochází k poklesu hladiny selenu, důležitého antioxidantu, který je nezbytný pro funkci GPX. Suplementace selenem nemá výrazný efekt na GPX [81]. Taccone-Gallucci et al zjistili, že dlouhodobé podávání statinů pozitivně ovlivnilo hladinu selenu, což přispívá k zlepšení antioxidační ochrany organismu [82].

Hemodialýza a anémie

Chudokrevnost je běžným projevem chronického selhání ledvin. Na rozvoji renální anémie se podílí řada faktorů, zejména deficit železa v důsledku ztrát krve v rámci dialyzačních procedur, snížená stimulace kostní dřeně v důsledku nedostatku erytropoetinu, uremické toxiny a inhibitory erytropoézy (spermin, spermidin, putrescin a kadaverin), zkrácené přežívání erytrocytů, ale také nadprodukce hepcidinu, který snižuje resorpci železa [83]. K udržení dostatečného množství zásobního a funkčního železa pro potřeby erytropoézy je nezbytná jeho substituce. Pacientům je podáváno železo intravenózně či perorálně. Perorální substituce je méně účinná, ale nevyvolává OS nárazovým zvýšením plazmatické hladiny redoxně aktivního železa a železa, které není vázáno na transferin [84]. Intravenózní podávání je účinnější, ale zvyšuje oxidační zátěž organismu, akceleruje rozvoj aterosklerózy a zvyšuje kardiovaskulární morbiditu [32]. Ve studii provedené na souboru 14 886 HD pacientů byla pozorována vyšší úmrtnost na infekční a kardiovaskulární komplikace u pacientů, kterým bylo podáváno železo v dávce větší než 5 g/rok v porovnání se skupinou pacientů, kterým železo podáváno nebylo [85]. Dalším potvrzením oxidačních změn

probíhajících při feroterapii byl nález zvýšené hladiny PPL a oxidovaných lipoproteinů o nízké hustotě (ox-LDL) [32,86], i když nebyla pozorována změna aktivity SOD, GPX a GST v erytrocytech a plazmě [32]. Oxidační zátěž při intravenózní aplikaci železa byla snížena, pokud byl současně intravenózně podáván N-acetylcystein [87] či vitamin E [88].

Zcela zásadním způsobem se v léčbě renální anémie uplatňují erytropoézu stimulující látky (ESA). Po podání rekombinantního erytropoetinu byl pozorován pokles PPL [89,90]. Pawlak et al popsali, že podávání erytropoetinu po dobu 1 roku nevedlo k zvýšení OS, změnám aktivit SOD a produktů oxidačního poškození, nebyl pozorován ani negativní vliv na koagulační aktivitu a funkci endotelu [91]. Monostori et al zaznamenali, že bezprostředně po podání erytropoetinu dochází k OS (změna poměru –SH/–SS–, zvýšení MDA a snížení SOD). Po 14 týdnech došlo k normalizaci sledovaných hodnot a zvýšení GSH [92]. Zdá se tedy, že úprava erytropoézy, resp. anémie, podáváním ESA vede u hemodialyzovaných pacientů ke snížení oxidační zátěže.

Ostatní faktory ovlivňující OS u HD pacientů

Dalším faktorem přispívajícím k rozvoji kardiovaskulárních komplikací u HD pacientů je snížení aktivit plazmatické esterázy a paraoxonázy v porovnání se zdravými osobami [93,94]. Paraoxonáza je asociována s lipoproteiny o vysoké hustotě a podílí se na odstraňování ox-LDL. Snížení aktivity paraoxonázy bylo současně provázeno snížením aktivity erytrocytární KAT a zvýšením hladiny MDA [93].

Granata et al ve své velmi zajímavé studii prokázali, že pacienti s chronickým selháním ledvin a pacienti léčení HD mají zvýšenou syntézu podjednotky cytochrom c oxidázy a sníženou aktivitu komplexu IV. Tento nesoulad mezi součástmi dýchacího řetězce ovlivňuje jeho funkci, vede k nadpro-

dukci ROS a k rozvoji OS v mitochondriích [95].

Závěr

Jedinci s chronickým selháním ledvin, kteří jsou léčeni extrakorporální HD nebo PD, mají v porovnání se zdravými jedinci vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací. Kromě běžných a dobře známých faktorů se na rozvoji aterosklerózy podílí také OS. Ke zvýšení OS přispívá povaha hemodialyzačních membrán a složení roztoků používaných pro PD. Současné možnosti příznivého ovlivnění zvýšené oxidační zátěže u pacientů léčených HD nebo PD jsou velmi omezené. Jednou z možných cest, jak snížit OS, je nalezení nových biokompatibilnějších materiálů a dialyzačních roztoků, vytvoření optimálních léčebných schémat, případně suplementace některými antioxidanty, která má však také své limity. Eliminace prooxidačních faktorů může zlepšit celkový zdravotní stav dialyzovaných pacientů a perspektivně snížit riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací.

Práce vznikla v rámci projektů IGA MZ ČR NS 9964/4 a MŠ ČR (MSM 6198959216).

Seznam použitých zkratk

AGE – produkty pokročilé glykace proteinů
AOPP – produkty pokročilé oxidace proteinů
Cu/Zn-SOD – cytoplasmatická superoxiddismutáza
DMVE – dialyzační membrána s povrchem potaženým vitaminem E
ESA – erytropoézu stimulující látky
GPX – glutathionperoxidáza
GSH – redukovaný glutathion
GSSG – oxidovaný glutathion
GSR – glutathionreduktáza
GST – glutathiontransferáza
HClO – kyselina chlorná
HD – hemodialýza
KAT – kataláza
MDA – malondialdehyd
MPO – myeloperoxidáza
OS – oxidační stres
oxLDL – oxidované lipoproteiny o nízké hustotě
PD – peritoneální dialýza
PDR – peritoneální dialyzační roztok
PPL – produkty peroxidace lipidů
RONS – reaktivní formy kyslíku a dusíku
ROS – reaktivní formy kyslíku
SOD – superoxiddismutáza
8-OH-dG – 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin

Literatura

1. Teplan V et al. Praktická nefrologie. Praha: Grada 2006.
2. Del Vecchio L, Locatelli F, Carini M. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis – clinical effects, potential treatment, and prevention. *Semin Dial* 2011; 24: 56–64.
3. Vostálová J, Galandáková A, Štrebl P et al. Oxidační stres u pacientů s onemocněním ledvin. *Vnitř Lék* 2012; 58: 202–207.
4. Kadkhodae M, Hemmati M, Zahmatkesh M et al. Assessment of plasma antioxidant status in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 147–151.
5. Coaccioli S, Standoli ML, Biondi R et al. Assessment of the oxidative stress markers in patients with chronic renal insufficiency undergoing dialysis treatment. *Clin Ter* 2010; 161: 441–444.
6. Caussé E, Ribes D, Longlune N et al. Amino thiols and allantoin in chronic dialysis patients: effects of hemodialysis sessions. *Clin Nephrol* 2010; 73: 51–57.
7. Witas P, Carrero JJ, Heimbürger O et al. Increased expression of pro-inflammatory genes in abdominal subcutaneous fat in advanced chronic kidney disease patients. *J Intern Med* 2011; 269: 410–419.
8. Mekki K, Taleb W, Bouzidi N et al. Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: a comparative study. *Lipids Health Dis* 2010; 9: 93.
9. Montazerifar F, Hashemi M, Karajibani M et al. Hemodialysis alters lipid profiles, total antioxidant capacity, and vitamins A, E, and C concentrations in humans. *J Med Food* 2010; 13: 1490–1493.
10. Michelis R, Kristal B, Snitkovsky T et al. Oxidative modifications impair albumin quantification. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 401: 137–142.
11. Libetta C, Sepe V, Esposito P et al. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem* 2011; 44: 1189–1198.
12. Mitrogianni Z, Barbouti A, Galaris D et al. Oxidative modification of albumin in predialysis, hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2009; 113: 234–240.
13. Choi JY, Yoon YJ, Choi HJ et al. Dialysis modality-dependent changes in serum metabolites: accumulation of inosine and hypoxanthine in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 26: 1304–1313.
14. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Takouli L et al. Inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 872–882.
15. Castoldi G, Antolini L, Bombardi C et al. Oxidative stress biomarkers and chromogranin A in uremic patients: effects of dialytic treatment. *Clin Biochem* 2010; 43: 1387–1392.
16. Fassett RG, Driver R, Healy H et al. Comparison of markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness between incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients – an observational study. *BMC Nephrol* 2009; 10: 8–14.
17. Opatrná S. Peritoneální dialyzační roztoky druhé generace: preklinické studie a klinické zkušenosti. Plzeň: Euroverlag 2009.
18. Rabbani N, Thornalley PJ. Quantitation of markers of protein damage by glycation, oxidation, and nitration in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009; 29 (Suppl 2): S51–S56.
19. Lai KN, Leung JC. Inflammation in peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract* 2010; 116: 11–18.
20. Kocak H, Gumuslu S, Sahin E et al. Advanced oxidative protein products are independently associated with endothelial function in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 273–280.
21. Targ DC, Wen Chen T, Huang TP et al. Increased oxidative damage to peripheral blood leukocyte DNA in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1321–1330.
22. Ignace S, Fouque D, Arkouche W et al. Preserved residual renal function is associated with lower oxidative stress in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1685–1689.
23. Furuya R, Kumagai H, Odamaki M et al. 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.
24. Singer R, Rhodes HC, Chin G et al. High prevalence of ascorbate deficiency in an Australian peritoneal dialysis population. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 17–22.
25. Guo CH, Wang CL, Chen PC et al. Linkage of some trace elements, peripheral blood lymphocytes, inflammation, and oxidative stress in patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2011; 31: 583–591.
26. Demirci S, Sekeroğlu MR, Noyan T et al. The importance of oxidative stress in patients with chronic renal failure whose hypertension is treated with peritoneal dialysis. *Cell Biochem Funct* 2011; 29: 249–254.
27. Włodek P, Marcykiewicz B, Iciek M et al. Thiol levels, protein carbonylation and anaerobic sulfur metabolism in erythrocytes of peritoneal dialysis and predialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 755–761.
28. Chung AW, Yang HH, Kim JM et al. Arterial stiffness and functional properties in chronic kidney disease patients on different dialysis modalities: an exploratory study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4031–4041.
29. Sundl I, Roob JM, Meinitzer A et al. Antioxidant status of patients on peritoneal dialysis: associations with inflammation and glycoxidative stress. *Perit Dial Int* 2009; 29: 89–101.
30. Eisel J, Racek J, Opatrný jr. K. Volné radikály a mimotělní náhrada funkce ledvin. *Vnitř Lék* 1999; 45: 319–324.
31. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272–1280.
32. Lim PS, Wei YH, Yu YL et al. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2680–2687.
33. Hörl WH. Iron therapy for renal anemia: how much needed, how much harmful? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 480–489.
34. Targ DC, Huang TP, Wei YH et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine of leukocyte DNA as a marker of oxidative stress in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 934–944.

35. Stuard S, Bonomini M, Settefrati N et al. Platelet-neutrophil interactions during hemodialysis: a proposed biocompatibility approach. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 75–82.
36. Itoh S, Susuki C, Tsuji T. Platelet activation through interaction with hemodialysis membranes induces neutrophils to produce reactive oxygen species. *J Biomed Mater Res A* 2006; 77: 294–303.
37. Riegel W, Leverenz K, Schollmeyer P et al. Plasma levels of main granulocyte components during hemodialysis: effects of immunosuppression. *Nephron* 1987; 46: 161–166.
38. Ono K, Ueki K, Inose K et al. Plasma levels of myeloperoxidase and elastase are differentially regulated by hemodialysis membranes and anticoagulants. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000; 108: 341–349.
39. Wu CC, Chen JS, Wu WM et al. Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1134–1139.
40. Krieter DH, Morgenroth A, Barasinski A et al. Effects of a polyelectrolyte additive on the selective dialysis membrane permeability for low-molecular-weight proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 491–499.
41. Morena M, Delbosc S, Dupuy AM et al. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int* 2005; 9: 37–46.
42. Lubrano R, Taccone-Gallucci M, Piazza A et al. Vitamin E supplementation and oxidative status of peripheral blood mononuclear cells and lymphocyte subsets in hemodialysis patients. *Nutrition* 1992; 8: 94–97.
43. Buoncristiani U, Galli F, Rovidati S et al. Oxidative damage during hemodialysis using a vitamin-E-modified dialysis membrane: a preliminary characterization. *Nephron* 1997; 77: 57–61.
44. Galli F, Rovidati S, Chiarantini L et al. Bioreactivity and biocompatibility of a vitamin E-modified multi-layer hemodialysis filter. *Kidney Int* 1998; 54: 580–589.
45. Cruz DN, de Cal M, Ronco C. Oxidative stress and anemia in chronic hemodialysis: the promise of bioreactive membranes. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 89–98.
46. Tarng DC, Huang TP, Liu TY et al. Effect of vitamin E-bonded membrane on the 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 790–799.
47. Cruz DN, De Cal M, Garzotto F et al. Effect of vitamin E-coated dialysis membranes on anemia in patients with chronic kidney disease: an Italian multicenter study. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 545–552.
48. Eiselt J, Racek J, Trefil L et al. Effects of a vitamin E-modified dialysis membrane and vitamin C infusion on oxidative stress in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2001; 25: 430–436.
49. Yang CC, Hsu SP, Wu MS et al. Effects of vitamin C infusion and vitamin E-coated membrane on hemodialysis-induced oxidative stress. *Kidney Int* 2006; 69: 706–714.
50. Mune M, Yukawa S, Kishino M et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S126–S129.
51. Morena M, Jausse I, Chalabi L et al. Biocompatibility of heparin-grafted hemodialysis membranes: Impact on monocyte chemoattractant protein-1 circulating level and oxidative status. *Hemodial Int* 2010; 14: 403–410.
52. Alhamdani MS, Al-Najjar AF, Al-Kassir AH. The effect of hemodialysis and dialyzer biocompatibility on erythrocyte glutathione-defense system in chronic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 576–582.
53. Kayabasi H, Sit D, Atay AE et al. Parameters of oxidative stress and echocardiographic indexes in patients on dialysis therapy. *Ren Fail* 2010; 32: 328–334.
54. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Cu/Zn superoxide dismutase plasma levels as a new useful clinical biomarker of oxidative stress in patients with end-stage renal disease. *Clin Biochem* 2005; 38: 700–705.
55. Akiyama S, Inagaki M, Tsuji M et al. mRNA study on Cu/Zn superoxide dismutase induction by hemodialysis treatment. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c107–c114.
56. Olszewska M. The effect of hemodialysis on some parameters of the antioxidant system in the blood of patients with chronic renal failure. *Ann Acad Med Stetin* 2004; 50: 41–52.
57. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44: 484–494.
58. Štěpka S et al. Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a v nemoci. Praha: Grada 2000.
59. Ward RA, McLeish KR. Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors? *Artif Organs* 2003; 27: 230–236.
60. Hurst JK, Barrette WC Jr. Leukocytic oxygen activation and microbicidal oxidative toxins. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1989; 24: 271–328.
61. Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22: 636–643.
62. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage by myeloperoxidase in atherosclerosis and other inflammatory disorders. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 321–325.
63. Himmelfarb J, Mc Menamin ME, Loseto G et al. Myeloperoxidase-catalyzed 3-chlorotyrosine formation in dialysis patients. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1163–1169.
64. Bargnoux AS, Morena M, Badiou S et al. Groupe de travail de la SFBC: Biologie des fonctions renales et de l'insuffisance rénale. Carbonyl stress and oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009; 67: 153–158.
65. Deicher R, Hörl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26: 100–106.
66. Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G et al. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1233–1239.
67. Weissinger EM, Nguyen-Khoa T, Fumeron C et al. Effects of oral vitamin C supplementation in hemodialysis patients: a proteomic assessment. *Proteomics* 2006; 6: 993–1000.
68. Yang CC, Hsu SP, Wu MS et al. Effects of vitamin C infusion and vitamin E-coated membrane on hemodialysis-induced oxidative stress. *Kidney Int* 2006; 69: 706–714.
69. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S et al. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 644–654.
70. Fumeron C, Nguyen-Khoa T, Saltiel C et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1874–1879.
71. Chan D, Irish A, Croft KD et al. Effect of ascorbic acid supplementation on plasma isoprostanes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 234–235.
72. Chen WT, Lin YF, Yu FC et al. Effect of ascorbic acid administration in hemodialysis patients on in vitro oxidative stress parameters: influence of serum ferritin levels. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 158–166.
73. Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1811–1818.
74. De Vriese AS, Borrey D, Mahieu E et al. Oral vitamin C administration increases lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c28–c34.
75. Deved V, Poyah P, James MT et al. Alberta Kidney Disease Network. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1089–1097.
76. Washio K, Inagaki M, Tsuji M et al. Oral vitamin C supplementation in hemodialysis patients and its effect on the plasma level of oxidized ascorbic acid and Cu/Zn superoxide dismutase, an oxidative stress marker. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: c49–c54.
77. Hodkova M, Dusilova Sulkova S, Kalousova M et al. Influence of oral vitamin E therapy on micro-inflammation and cardiovascular disease markers in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006; 28: 395–399.
78. Akiyama S, Inagaki M, Tsuji M et al. Comparison of effect of vitamin E-coated dialyzer and oral vitamin E on hemodialysis-induced Cu/Zn-superoxide dismutase. *Am J Nephrol* 2005; 25: 500–506.
79. Boaz M, Smetana S, Weinstein T et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213–1218.
80. Kamgar M, Zaldivar F, Vaziri ND et al. Antioxidant therapy does not ameliorate oxidative stress and inflammation in patients with end-stage renal disease. *J Natl Med Assoc* 2009; 101: 336–344.
81. Zachara BA, Gromadzińska J, Wasowicz W et al. Red blood cell and plasma glutathione peroxidase activities and selenium concentration in patients with chronic kidney disease: a review. *Acta Biochim Pol* 2006; 53: 663–677.
82. Taccone-Gallucci M, Noce A, Bertucci P et al. Chronic treatment with statins increases the availability of selenium in the antioxidant defence systems of hemodialysis patients. *J Trace Elem Med Biol* 2010; 24: 27–30.
83. Hörl WH. Clinical aspects of iron use in the anemia of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 382–393.
84. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2070–2076.

85. Sun Y, Stidley CA, Harford AM et al. Increased cardiovascular and infectious deaths in hemodialysis (HD) patients treated with high dose intravenous iron therapy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 434A.
86. Bayés B, Pastor MC, Bonal J et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis – role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 Years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 984–990.
87. Swarnalatha G, Ram R, Neela P et al. Oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy and the role of N-acetylcysteine in preventing oxidative stress. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 852–858.
88. Hodkova M, Dusilova Sulkova S, Skalicka A et al. Influence of parenteral iron therapy and oral vitamin E supplementation on neutrophil respiratory burst in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; 27: 135–141.
89. Sommerburg O, Grune T, Hampl H et al. Does long-term treatment of renal anaemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in haemodialysed patients? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2583–2587.
90. Ludat K, Sommerburg O, Grune T et al. Oxidation parameters in complete correction of renal anemia. *Clin Nephrol* 2000; 53: S30–S35.
91. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Long-term erythropoietin therapy does not affect endothelial markers, coagulation activation and oxidative stress in haemodialyzed patients. *Thromb Res* 2007; 120: 797–803.
92. Monostori P, Hracskó Z, Karg E et al. Erythropoiesis-stimulating agent withdrawal and oxidative stress in hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 71: 521–526.
93. Swant J, Nair S, Redkar N. Oxidative stress and serum paraoxonase activity in patients on maintenance hemodialysis. *Internet J Nephrol* 2010; 6.
94. Gugliucci A, Kinugasa E, Kotani K et al. Serum paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity is lower in end-stage renal disease patients than in healthy control subjects and increases after hemodialysis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 61–67.
95. Granata S, Zaza G, Simone S et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC Genomics* 2009; 10: 388–400.

Ing. Adéla Galandáková, Ph.D.
medchemrs.upol.cz

e-mail: galandakova.a@seznam.cz

Doručeno do redakce: 10. 11. 2011

Přijato po recenzi: 20. 2. 2012

www.csnn.eu