

Oxidační stres u pacientů po transplantaci ledviny

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. Josef Zadražil, CSc.

Souhrn: Úspěšná transplantace ledviny (TL) vede k normalizaci exkreční funkce a k úpravě metabolické a endokrinní funkce ledvin. Nejčastější příčinou morbiditu a mortality u pacientů po TL jsou kardiovaskulární onemocnění, k jejichž rozvoji přispívá také oxidační stres (OS). Samotná transplantace, ale i období bezprostředně po TL, je spojeno se zvýšenou oxidační zátěží, která se postupně může snižovat. Na rozvoji OS se také podílejí některá imunosupresivní léčiva, především ze skupiny kalcineurinových inhibitorů, která tak nepřímo zvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací.

Klíčová slova: oxidační stres – transplantace ledviny – ischemie/reperfúze – imunosupresiva

Oxidative stress in patients after kidney transplantation

Summary: Successful kidney transplantation (KT) leads not only to normalization of renal excretory function, but also to modification of the metabolic and endocrine kidney function. The most common cause of morbidity and mortality in patients after KT are cardiovascular diseases which development is also associated with oxidative stress (OS). KT and the post-transplantation period are associated with increased OS that could gradually decrease. Some immunosuppressive drugs also contribute to increase of OS, especially compounds from a group of calcineurin inhibitors and thus indirectly contribute to increased risk of cardiovascular complications.

Key words: oxidative stress – renal transplantation – ischemia/reperfusion injury – immunosuppressive agents

Úvod

Transplantace ledviny (TL) je jednou z možností léčby u pacientů s terminálním onemocněním ledvin (TOL). Úspěšná TL vede k normalizaci vnitřního prostředí a k úpravě celé řady metabolických a endokrinních změn, které provázejí chronické selhání ledvin. Transplantovaní jedinci se po rekonvalescenci mohou zapojit do běžného života.

Akcelerovaná ateroskleróza a následné kardiovaskulární komplikace jsou hlavní příčinou morbiditu a mortality u pacientů s chronickými chorobami ledvin. U transplantovaných pacientů jsou kardiovaskulární choroby příčinou 50–60 % všech úmrtí (obr. 1). Rizikové faktory přispívající ke vzniku aterosklerózy jsou uvedeny v tab. 1 [1–3].

V posledních letech byla značná pozornost věnována oxidačnímu stresu (OS), který je řazen mezi rizikové faktory kardiovaskulární morbiditu a mortality u transplantovaných pacientů [4,5]. Vysoká úroveň oxidační zátěže u pacientů po TL vede k poško-

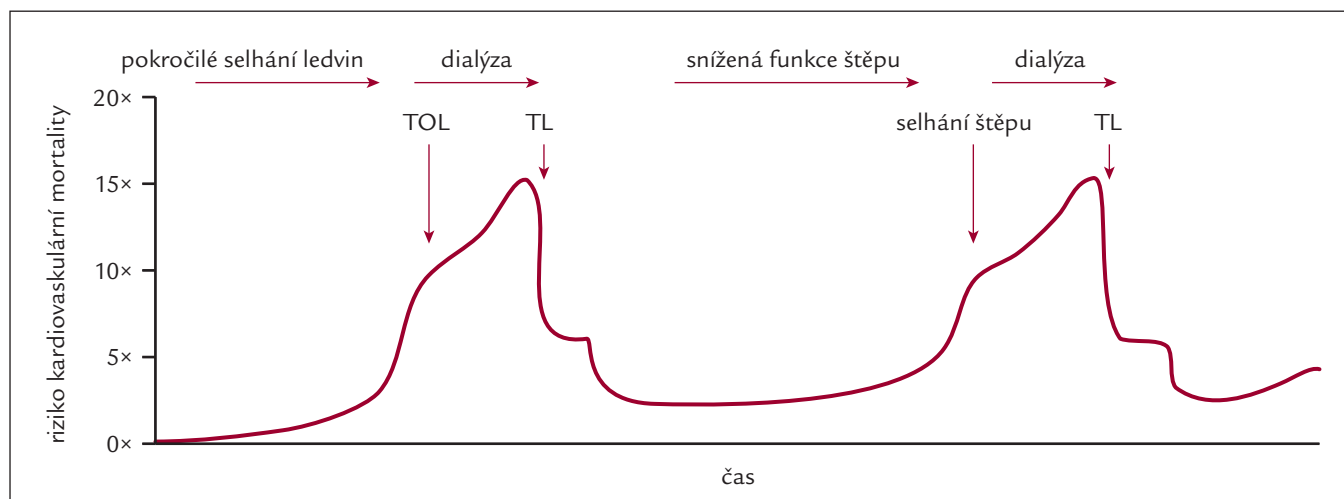
zení buněčných proteinů, lipidů a nukleových kyselin, k alteraci tkáňových struktur a k projevům orgánové dysfunkce [6]. Hypoteticky lze předpokládat, že po úpravě funkce ledvin úspěšnou transplantací dojde také k úpravě rovnováhy mezi tvorbou volných kyslíkových radikálů a antioxidačním systémem organismu a ke snížení oxidační zátěže organismu. Výsledky dosavadních studií však nejsou jednoznačné, a proto je problematika OS po TL stále intenzivně studována. Rozporuplné výsledky jsou rovněž o tom, zda a jakým způsobem ovlivňují OS imunosupresivní léčiva, zejména inhibitory kalcineurinu.

Ischemicko-reperfúzní poškození a OS

Ischemicko-reperfúzní poškození navozuje zvýšenou imunologickou reaktivitu organismu příjemce a negativně ovlivňuje přežití transplantovaných ledvin [7]. Bezprostředně po TL je pozorován nárůst některých ukazatelů OS, který je způsoben reperfúzí ischemického štetu [8–11]. Na produkci reaktivních forem kyslíku (ROS) se podílí celá řada faktorů. Mezi významné zdroje patří mitochondrie, které při reperfúzi produkují superoxidový radikál. Dalším zdrojem ROS jsou enzymy, které se podílejí na metabolismu purinů. Xantinoxidoreduktáza (XOD)

Tab. 1. Kardiovaskulární rizikové faktory.

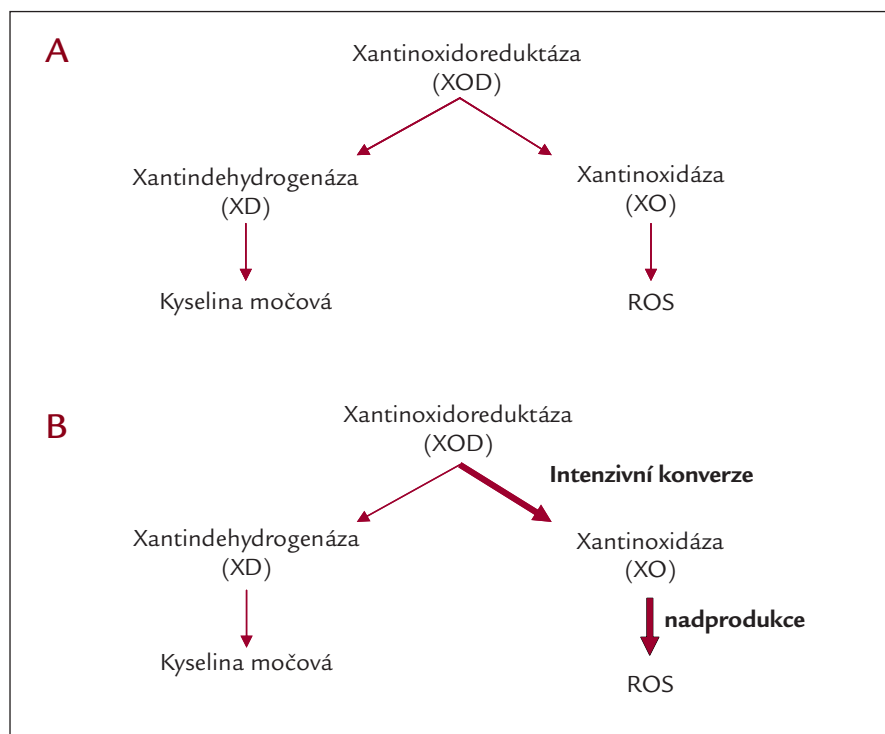
Hlavní	Vedlejší
arteriální hypertenze	hyperhomocysteinemie
diabetes mellitus	proteinurie
vyšší věk	poruchy metabolismu vápníku a fosforu
hypercholesterolemie	zvýšení hladiny lipoproteinu(a)
dyslipidemie	modifikace lipoproteinů o nízké hustotě
kouření	zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu



Obr. 1. Riziko kardiovaskulární mortality u pacientů s renální dysfunkcí v průběhu času v porovnání s jedinci v běžné populaci. Upraveno podle [3].

Mortalita v důsledku kardiovaskulárních onemocnění je 10–20krát vyšší u pacientů s terminálním selháním ledvin (TOL) než u jedinců v běžné populaci. Riziko kardiovaskulární mortality u pacientů s TOL se zvyšuje s rostoucí dobou dialýzy před transplantací ledvin (TL), údajně je 10–20krát vyšší u pacientů léčených dialýzou v porovnání s jedinci v běžné populaci. Roční úmrtnost na kardiovaskulární choroby po TL výrazně klesá. Zvýšené riziko kardiovaskulární mortality zůstává bezprostředně po TL (0–3 měsíce), ale poté se snižuje na dvojnásobek v porovnání s běžnou populací. Je známo několik rizikových faktorů, které se po TL podílejí na zvýšení kardiovaskulární mortality, např. snížená funkce ledvin, přítomnost komorbidit (např. cukrovka) a vliv imunosupresiv. Ztráta štěpu s návratem k dialýze je spojena s významným nárůstem kardiovaskulární mortality, pohybuje se ve stejném rozmezí jako u pacientů s TOL. Opakovaná TL se podílí na opětovném snížení rizika kardiovaskulární mortality.

Poznámka: Odhady rizika jsou pouze přibližné s ohledem na velkou variabilitu mezi pacienty, u časové osy nejsou uvedeny jednotky.



Obr. 2. Konverze xantinoxidoreduktázy: A) za normálních podmínek a B) v průběhu ischemie/reperfuze.

se nachází v těle ve dvou formách (obr. 2), buď jako xantindehydrogenáza (XD), která vytváří antioxidant ky-

selinu močovou, či jako xantinoxidáza (XO), která katalyzuje vznik ROS. Za normálních podmínek je jen asi 10 %

XOD ve formě XO, v průběhu ischemie však dochází k intenzivní konverzi XOD na XO. Během reperfuze se kyslík stává akceptorem elektronů a dochází k nadprodukcí ROS. Proto změny poměru aktivit XD a XO výrazným způsobem ovlivňují kvalitu a funkci štěpu v období po transplantaci. Někteří autoři doporučují sledovat změny aktivit enzymů metabolizujících xantin (XO, XD) bezprostředně před TL a v průběhu prvních 5 minut reperfuze, protože takto získané informace mají důležitý prognostický význam v posuzování kvality a funkce štěpu [12].

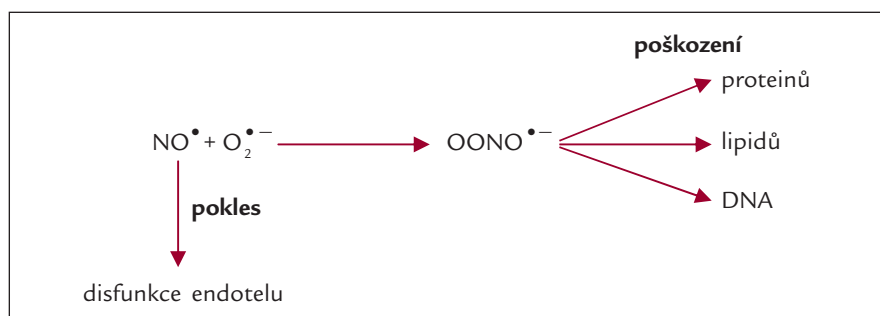
NADPH-oxidáza leukocytů aktivovaných cytokiny, kompletem a adhezivními molekulami je nezanedbatelným zdrojem ROS. Aktivované leukocyty se podílejí na aktivaci zánětlivé kaskády, která spolu s reaktivními formami kyslíku a dusíku (RONS) přispívá k poškození epiteliálních buněk proximálního tubulu. Ischemie je provázána akcelerací anaerobní glykolyzy a akumulací laktátu, snížením pH, poklesem hladiny adenosintrifos-

fátu, narušením stability lysozomů a uvolněním tranzitních kovů z proteinových přenašečů (transferin, ferritin, ceruloplazmin) (tab. 2). Tyto nevázané ionty se zapojují do tzv. Fentonovy reakce, při které vzniká velmi reaktivní hydroxylový radikál. Při reperfuzi se zvyšuje exprese inducibilní NO-syntázy a tvorba oxidu dusnatého (NO^*) (tab. 2), který je řazen mezi reaktivní formy dusíku (RNS). V ledvinách se nacházejí všechny 3 izoformy NOS, 2 konstitutivní formy (endotelová a neuronální) a inducibilní forma (iNOS). iNOS je aktivována ischemií či zánětlivými mediátory. NO^* reaguje se superoxidovým radikálem a vzniká peroxynitrit (obr. 3), který je reaktivnější než výchozí radikály a poškozuje proteiny, lipidy a DNA [6]. Peroxynitrit může deaktivovat antioxidantní enzymy, např. superoxidodismutázu (SOD) [13]. Zvýšení hladiny ROS vede k nárůstu koncentrace prozánětlivých cytokinů a chemokinů. Zvyšuje se rovněž exprese adhezivních molekul na povrchu neutrofilů a monocytů. Bílé krvinky jsou aktivovány a dostávají se do tkání, kde se stávají dalším zdrojem ROS, které poškozují renální parenchym. Ischemie/reperfuze ovlivňuje, ať už pozitivně či negativně, expresi celé řady genů, jako jsou geny antioxidantních enzymů (SOD, glutathion-S-transferázu), cytokinů, adhezivních molekul, cytochromu P450 a dalších. Tkáň pozměněná ischemií může mít sníženou antioxidantní kapacitu a její schopnost eliminovat nadprodukcí RONS vyvolanou následnou reperfuzí může být limitována, což může vyústit v další poškození parenchymu štetu. Z těchto důvodů je úspěšné zvládnutí reperfuzní fáze důležité pro dobu funkčnosti transplantované ledviny [14–17].

Možnostem, jak eliminovat poškození ledviny způsobené ischemií/reperfuzí a jak zlepšit a prodloužit funkci štetu, se zabývá celá řada pracovišť a výzkumných týmů. Před TL je ledvina uchovávána v roztoku, jehož složení by mělo minimalizovat poškození buněk a zvýšit kvalitu transplantátu. Je snaha

Tab. 2. Nežádoucí změny probíhající v organismu při ischemii a reperfuzi.

Ischemie	Reperfuze
akcelerace anaerobní glykolýzy	zvýšení exprese inducibilní NO-syntázy
akumulace laktátu	přeměna xantinoksidoreduktázy
snížení pH	aktivace NADPH-oxidázy
pokles hladiny adenosintrifosfátu	tvorba reaktivních forem kyslíku a dusíku
narušení stability membrán (lysozomy)	
uvolnění tranzitních kovů z proteinů	



Obr. 3. Vliv nadprodukce $\text{O}_2^{\bullet-}$ na hladiny reaktivních forem dusíku v organismu.

obohacovat tyto roztoky látkami, které by prozánětlivé a oxidační procesy v tkáni potlačily. Další možností je modulace přirozených antioxidantů, jako je hemoxigenáza-1, či podávání vychytávačů RONS, antioxidantů a antioxidantních enzymů, rostlinných extraktů, polyfenolů, derivátů karnitinu, inhibitorů iNOS a protizánětlivých preparátů, které vedou ke snížení ischemicko-reperfuzního poškození. Bohužel dosavadní poznatky byly získány především z experimentů na zvířatech či na ex vivo modelech [14–16].

OS v potransplantačním období

Po úspěšné TL dochází k postupnému snižování OS, což se projevuje poklesem plazmatických hladin produktů OS a úpravou celkové antioxidantní kapacity (TAC), hladin antioxidantů a prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů [18–20]. Vural et al sledovali skupinu 23 pacientů po dobu 28 dnů po TL a pozorovali pokles hladiny malondialdehydu (MDA) a zvýšení aktivity glutathionperoxidázy (GPX), celkové SOD, Zn/Cu-izoenzymů a hladiny selenu. Hodnoty vybraných parametrů OS se u pacientů po TL blížily hodnotám naměřeným u zdravých lidí [21]. Při dlouhodobém sledování pacientů po TL (1 rok a více) byla v některých studiích

pozorována pozvolná úprava markerů OS (MDA, produkty pokročilé oxidace proteinů – AOPP, GPX, SOD, kataláza, glutathionreduktáza) do rozmezí hodnot obvyklých u zdravých osob [22–25]. Při porovnání antioxidantního stavu osob léčených peritoneální dialýzou a osob po TL bylo zjištěno, že po TL se normalizuje aktivita paraoxonázy a arylesterázy, čímž dochází ke zlepšení funkce lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL) a současně dochází k snížení hladiny produktů peroxidace lipidů [26]. Jiná studie sice zaznamenala např. pokles hladiny MDA, tento pokles ovšem nedosáhl hodnot zdravých jedinců [20]. Na druhou stranu byl pozorován i opačný trend zvyšování zánětlivých markerů a produktů oxidačního poškození biomolekul [27–29], což svědčí o přetrvávajícím OS v období po transplantaci. Nedávno publikované výsledky prokázaly, že OS u osob po TL je možno ovlivnit složením diety. Ramezani et al prokázali, že zvýšený obsah ω -3 mastných kyselin v dietě snižuje OS u těchto osob [30].

Dalším faktorem, který dlouhodobě ovlivňuje kvalitu štetu, je hladina kyseliny močové. I když je kyselina močová považována za hlavní součást antioxidantní kapacity organismu, ukazuje se, že urikémie negativně koreluje s délkou funkce štetu [31]. Supplementace sele-

nem, jakožto významným antioxidantem, nemá výrazný efekt na GPX. Zdá se však, že k úplné normalizaci aktivity GPX a plazmatické hladiny selenu dochází až po TL [32].

Imunosupresivní terapie a OS

Úroveň a délka funkce transplantované ledviny je závislá na celé řadě faktorů, zejména na věku dárce a příjemce orgánu, délce studené ischemie, zkušenostech operačního týmu, kvalitě pooperační péče a volbě imunosupresivní terapie. Imunosupresivní terapie je spojena s celou řadou vedlejších nežádoucích účinků (zvýšení rizika infekcí a nádorových onemocnění, patologických změn v metabolismu lipidů a sacharidů, nefrotoxicity, hepatotoxicity a OS) [33]. Imunosupresivní schémata jsou založena na kombinaci léků na bázi kortikosteroidů (prednisolon, prednison, metylprednisolon), antimetabolitů (inhibitory purinového metabolismu – azatioprin, mykofenolát sodný), kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin A, takrolimus), inhibitorů serin/treoninových proteinkinázy (mTOR) a biologických preparátů na bázi monoklonálních a polyklonálních protilátek [34].

Základem imunosupresivních protokolů jsou v současné době kalcineurinové inhibitory, cyklosporin A a takrolimus. U těchto dvou imunosupresiv se předpokládá, že zvyšují OS po TL. In vitro bylo zjištěno, že při transformaci cyklosporinu A jaterními mikrozomálními oxidázami (cytochromy P450) vznikají volné radikály, zejména superoxidový radikál, v menší míře pak peroxid vodíku a hydroxylový radikál [35,36]. Jiná výzkumná skupina prokázala, že za tvorbu ROS jsou zodpovědné jiné enzymy než cytochromy P450 [37]. Dále bylo prokázáno, že tyto léky zvyšují produkci NO^{*} indukci exprese endotelové NO-syntázy. V důsledku reakce ROS s NO^{*} dochází ke vzniku reaktivního nitrosylového radikálu a k poklesu NO^{*}, což vede k poškození endotelu s následným zvýšením krevního tlaku, fibrogenezi a k chronické rejekci [38]. Varghese et al ve

své studii potvrdili, že kalcineurinová imunosupresiva mají prooxidační účinek. Zjistili, že LDL získané z krve pacientů, kteří byli léčeni takrolimem, jsou citlivější k oxidaci než LDL pacientů léčených přípravkem Sandimmun Neoral, který obsahuje kromě cyklosporinu A také vitamin E [39]. Další práce prokázala, že podávání vitaminu C a E spolu s takrolimem vede k snížení OS [40]. I když oba léky, takrolimus a cyklosporin A, mají prooxidační vlastnosti, je stále v zájmu vědeckých týmů zjistit, jestli léčba takrolimem není provázána menší prooxidační zátěží. Cofan et al se pokusili vyhodnotit oxidační potenciál kalcineurinových imunosupresiv u pacientů léčených cyklosporinem A, kteří byli v důsledku rozvoje hyperplazie gingiv převedeni na takrolimus. I když hodnocený soubor byl malý, výsledky naznačují, že takrolimus se menší mírou podílí na rozvoji OS než cyklosporin A a současně příznivě ovlivňuje lipidový metabolismus, čímž snižuje riziko kardiovaskulárních komplikací u osob po TL [41]. Obdobné výsledky zaznamenala skupina Martínez Castela, která popsala zlepšení lipidového spektra u pacientů léčených takrolimem a zvýšení odolnosti LDL vůči oxidační zátěži [42]. U skupiny pacientů léčených cyklosporinem A došlo v průběhu 6 měsíců od TL ke zvýšení úrovně OS a hladiny produktů peroxidace lipidů, naopak u pacientů léčených takrolimem se hladina produktů peroxidace lipidů významně snížila [43]. Oproti tomu práce Morena et al neprokázala u pacientů léčených takrolimem vyšší odolnost LDL k oxidaci v porovnání s pacienty léčenými cyklosporinem A. Citlivost LDL vůči OS byla u obou skupin pacientů obdobná [44]. U pacientů léčených cyklosporinem A nebo takrolimem nebyl pozorován rozdíl ve vybraných parametrech OS (MDA, GPX, SOD, SOD-Zn, SOD-Cu, selen) [21,25]. Obdobné výsledky byly zjištěny i ve studiích, kde se autoři zaměřili na sledování změn AOPP a TAC v průběhu 3 a 6 měsíců od TL u pacientů léčených takrolimem nebo cyklosporinem A.

Po TL došlo k poklesu AOPP a úpravě TAC, ale nebyl zjištěn rozdíl mezi skupinami pacientů léčenými rozdílnými inhibitory kalcineurinu [45,46]. Pokles OS byl pozorován také jeden rok po TL snížením hladiny AOPP. Nedošlo však k signifikantnímu poklesu hladiny oxidovaných LDL, které jsou považovány za jeden z markerů kardiovaskulárních komplikací. Tito autoři nepozorovali rozdíl v míře OS mezi skupinami pacientů léčených takrolimem a cyklosporinem [23].

Hypertenze a OS

ROS vznikající v průběhu OS reagují s vazodilátátorem NO^{*} a snižují jeho hladinu, což přispívá k endotelové dysfunkci a k rozvoji arteriální hypertenze [38]. Calo et al ve své práci zjistili, že pokud dojde k vzniku hypertenze po TL, je tato skutečnost spojena se zvýšením hladiny NADPH-oxidázy, která je zdrojem ROS. Současně dochází ke snížení TAC a hladiny hemoxxygenázy-1, která je považována za důležitý enzymatický antioxidant. Tyto nálezy nebyly zjištěny u jedinců s normálním krevním tlakem. Studie naznačila, že při léčbě hypertenze po TL je vhodné se zaměřit také na ovlivnění OS. Analýza dat však byla provedena na velmi malém souboru osob a tyto zajímavé výsledky bude zapotřebí ověřit v rozsáhlejší studii [47].

Závěr

Úspěšná TL vede k úpravě exkreční funkce ledvin, k normalizaci vnitřního prostředí a většiny metabolických změn, které provázejí chronické selhání ledvin. Po TL dochází ke snížení oxidační zátěže organismu, ale k úplné normalizaci parametrů charakterizujících OS nedochází. K tomuto stavu přispívá také léčba inhibitory kalcineurinu, které jsou základním stavebním kamenem imunosupresivních režimů používaných po TL. Zvládnutí míry OS v období po transplantaci se odráží na době funkčnosti štěpu.

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

Seznam použitých zkratk

AOPP	produkty pokročilé oxidace proteinů
GPX	glutathionperoxidáza
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě
iNOS	inducibilní NO-syntáza
LDL	lipoprotein o nízké hustotě
MDA	malondialdehyd
mTOR	serin/treoninové proteinkinázy
NO [•]	oxid dusnatý
OS	oxidační stres
RNS	reaktivní formy dusíku
ROS	reaktivní formy kyslíku
RONS	reaktivní formy kyslíku a dusíku
SOD	superoxiddismutáza
TAC	celková antioxidační kapacita
TL	transplantace ledvin
TOL	terminální onemocnění ledvin
XD	xantindehydrogenáza
XO	xantinoxidáza
XOD	xantinoxidoreduktáza

Literatura

- Viklický O et al. Transplantace ledviny v klinické praxi. Praha: Grada Publishing 2008.
- Viklický O. Kardiovaskulární onemocnění a jejich rizikové faktory po transplantaci ledviny. Postgraduální medicína 2008; 9: 1008–1011.
- Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. Transplant International. European Society for Organ Transplantation 2010; 23: 1191–1204.
- Roberts MA, Hare DL, Ratnaike S et al. Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease. Am J Kidney Dis 2006; 48: 341–360.
- Pita-Fernandez S, Pertega-Díaz S, Valdes-Canedo F et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. BMC Cardiovasc Disord. 2011; 11: 2.
- Vostálová J, Galandáková A, Štrebl P et al. Oxidační stres u pacientů s onemocněním ledvin. Vnitř Lék 2012; 58: 202–207.
- Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. Nat Med 2011; 17: 1391–1401.
- Makropoulos W, Kocher K, Heintz B et al. Urinary thymidine glycol as a biomarker for oxidative stress after kidney transplantation. Ren Fail 2000; 22: 499–510.
- Biernacki M, Bigda J, Jankowski K et al. Increased serum levels of markers of oxidative stress during kidney transplantation. Transplant Proc 2002; 34: 544–545.
- Araujo M, Welch WJ. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 72–77.
- Snoeijs MG, van Heurn LW, Buurman WA. Biological modulation of renal ischemia-reperfusion injury. Curr Opin Organ Transplant 2010; 15: 190–199.
- Dofęgowska B, Błogowski W, Domański L. Clinical evidence of the association between serum perioperative changes in xanthine metabolizing enzymes activity and early post-transplant kidney allograft function. J Am Coll Surg 2010; 211: 587–595.
- Yamakura F, Kawasaki H. Post-translational modifications of superoxide dismutase. Biochim Biophys Acta 2010; 1804: 318–325.
- Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH et al. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet 2004; 364: 1814–1827.
- Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 2007; 376: 1–43.
- Chatauret N, Thuillier R, Hauet T. Preservation strategies to reduce ischemic injury in kidney transplantation: pharmacological and genetic approaches. Curr Opin Organ Transplant 2011; 16: 180–187.
- Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. Lancet 2011; 378: 1428–1437.
- Simmons EM, Langone A, Sezer MT et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. Transplantation 2005; 79: 914–919.
- Zahmatkesh M, Kadkhodae M, Mahdavi-Mazdeh M et al. Oxidative stress status in renal transplant recipients. Exp Clin Transplant 2010; 8: 38–44.
- Joo DJ, Huh KH, Cho Y et al. Change in serum lipid peroxide as an oxidative stress marker and its effects on kidney function after successful kidney transplantation. Transplant Proc 2010; 42: 729–732.
- Vural A, Yilmaz MI, Caglar K et al. Assessment of oxidative stress in the early posttransplant period: comparison of cyclosporine A and tacrolimus-based regimens. Am J Nephrol 2005; 25: 250–255.
- Moreno JM, Ruiz MC, Ruiz N et al. Modulation factors of oxidative status in stable renal transplantation. Transplant Proc 2005; 37: 1428–1430.
- Zadrazil J, Horák P, Štrebl P et al. In vivo oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) aopp and tas after kidney transplantation: a prospective, randomized one year study comparing cyclosporine A and tacrolimus based regimens. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2012; 156: 14–20.
- Vostálová J, Galandáková A, Svobodová AR et al. Time-course evaluation of oxidative stress-related biomarkers after renal transplantation. Ren Fail 2012; 34: 413–419.
- Vostálová J, Galandáková A, Svobodová AR et al. Stabilization of oxidative stress 1 year after kidney transplantation: effect of calcineurin immunosuppressives. Ren Fail 2012; 34: 952–959.
- Emre H, Keles M, Yildirim S et al. Comparison of the oxidant-antioxidant parameters and sialic acid levels in renal transplant patients and peritoneal dialysis patients. Transplant Proc 2011; 43: 809–812.
- Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, González-Espinoza L et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. Transplantation 2005; 80: 47–51.
- Cristol JP, Vela C, Maggi MF et al. Oxidative stress and lipid abnormalities in renal transplant recipients with or without chronic rejection. Transplantation 1998; 65: 1322–1328.
- Lojek A, Černý J, Nmec P et al. Phagocyte-induced oxidative stress in patients with haemodialysis treatment and organ transplantation. Biofactors 1998; 8: 165–168.
- Ramezani M, Nazemian F, Shamsara J et al. Effect of Omega-3 Fatty Acids on Plasma Level of 8-Isoprostane in Kidney Transplant Patients. J Ren Nutr 2010; 17: 196–199.
- Haririan A, Metireddy M, Cangro C et al. Association of Serum Uric Acid With Graft Survival After Kidney Transplantation: A Time-Varying Analysis. Am J Transplant 2011; 11: 1943–1150.
- 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.
- Cantarovich D, Vistoli F, Souillou JP. Immunosuppression minimization in kidney transplantation. Front Biosci 2008; 13: 1413–1432.
- Viklický O. Imunosupresivní terapie. Postgraduální medicína 2008; 9: 996–1006.
- Walker RJ, Lazzaro VA, Duggin GG et al. Evidence that alterations in renal metabolism and lipid peroxidation may contribute to cyclosporine nephrotoxicity. Transplantation 1990; 50: 487–492.
- Ahmed SS, Strobel HW, Napoli KL et al. Adrenochrome reaction implicates oxygen radicals in metabolism of cyclosporine A and FK-506 in rat and human liver microsomes. J Pharmacol Exp Ther 1993; 265: 1047–1054.
- Krauskopf A, Buetler TM, Nguyen NS et al. Cyclosporin A-induced free radical generation is not mediated by cytochrome P-450. Br J Pharmacol 2002; 135: 977–986.
- Calo LA, Davis PA, Giacon B et al. Oxidative stress in kidney transplant patients with calcineurin inhibitor-induced hypertension: Effect of ramipril. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 40: 625–631.
- Varghese Z, Fernando RL, Turakhia G et al. Oxidizability of Low-Density Lipoproteins From Neoral and Tacrolimus-Treated Renal Transplant Patients. Transplant Proc 1998; 30: 2043–2046.
- Varghese Z, Fernando RL, Turakhia G et al. Calcineurin inhibitors enhance low-density lipoprotein oxidation in transplant patients. Kidney Int Suppl 1999; 71: S137–S140.
- Cofan F, Cofan M, Campos B et al. Effect of calcineurin inhibitors on low-density lipoprotein oxidation. Transplant Proc 2005; 37: 3791–3793.
- Martínez Castela A, Ramos R, Serón D et al. Effect of cyclosporin and tacrolimus on lipoprotein oxidation after renal transplantation. Nefrología 2002; 22: 364–369.
- Perrea DN, Moulakakis KG, Poulakou MV et al. Correlation between oxidative stress and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with an uneventful postoperative course and stable renal function. Int Urol Nephrol 2006; 38: 343–348.
- Morena M, Vela C, Garrigue V et al. Low-Density Lipoprotein Composition and Oxidation Are Not Influenced by Calcineurin Inhibitors in Renal Transplant Patients. Transplant Proc 2000; 32: 2785–2786.
- Štrebl P, Horčíčka jr. V, Krejčí K et al. Oxidative stress after kidney transplantation: The role of immunosuppression. Dial Transplant 2010; 39: 391–394.
- Zadrazil J, Štrebl P, Krejčí K et al. Effect of different calcineurin inhibitors on AOPP and TAS after kidney transplantation. Clin Biochem 2010; 43: 559–565.
- Calò LA, Dall'Amico R, Pagnin E et al. Oxidative stress and post-transplant hypertension in pediatric kidney-transplanted patients. J Pediatr 2006; 149: 53–57.

Ing. Adéla Galandáková, Ph.D.
<http://medchemrs.upol.cz/profil/>
 e-mail: galandakova.a@seznam.cz

Doručeno do redakce: 16. 11. 2011
 Přijato po recenzi: 21. 2. 2013