

LDL oxidada: Como um fator de risco para doença cardiovascular no transplante renal

Oxidized LDL: As a risk factor for cardiovascular disease in renal transplantation

Autores

Adele Soltani¹
Hassan Argani¹
Hooman Rahimipour¹
Fateme Soleimani¹
Foroug Rahimi¹
Faranak Kazerouni¹

¹ University of Medical Science.

Data de submissão: 13/05/2015.
Data de aprovação: 25/01/2016.

Correspondência para:
Faranak Kazerouni.
University of Medical Science.
Darband Street, Tajrish,
Tehran, Iran.
CEP: 1939504618
E-mail: med.lab.sc.dept@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160023

RESUMO

Objetivos: A taxa de mortalidade de pacientes com doença renal crônica (DRC), que tenham sido submetidos à terapia de substituição renal, é muito elevada devido a doenças cardiovasculares (DCV). Alguns estudos indicaram que a ciclosporina A (CsA), um medicamento utilizado para prevenir a rejeição de transplante, está associada à perda óssea após o transplante. Além disso, ela tem um efeito oxidante sobre os lipídeos circulantes. Seu efeito pró-oxidante nas membranas celulares provoca a liberação de cálcio. Este estudo teve como objetivo analisar se o transplante renal pode ou não resultar em melhora no estresse oxidativo (EO); e avaliar a associação entre a LDL oxidada (LDL-ox) e algumas variáveis na predição do risco de DCV em pacientes transplantados renais (TR), comparados com o grupo controle. **Materiais e Métodos:** Um total de 30 pacientes com DRC foram recrutados para avaliação das alterações dependentes do tempo no biomarcador de EO antes e após TR. Foram avaliados: LDL-ox, parâmetros do metabolismo dos lipídeos, a CsA, creatinina, cálcio e fosfato tanto antes do TR, 10 dias e 6 meses após o TR, em comparação com o grupo controle (n = 30). **Resultados:** após 6 meses, a concentração de LDL-ox mudou de $79,7 \pm 9,7$ a 72 ± 7 mU/ml ($p < 0,009$). O nível de fosfato de cálcio foi positivamente correlacionado com a concentração de LDL-ox ($R = 0,467$, $p = 0,011$) e ciclosporina ($r = 0,419$, $p = 0,024$) 6 meses após o transplante. **Conclusão:** Os resultados indicaram que a restauração da função renal pelo transplante, melhora o estresse oxidativo induzido pela uremia. O produto de fosfato de cálcio, como um fator de risco independente para DCV, correlaciona-se com o LDL-ox antes do TR e 6 meses após o TR. O produto de fosfato de cálcio também se correlaciona com a ciclosporina no grupo TR.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares; estresse oxidativo; fosfatos de cálcio; transplante de rim.

ABSTRACT

Objectives: The mortality rate of chronic kidney disease (CKD) patients that have undergone renal replacement therapy is very high due to cardiovascular diseases (CVD). Some studies have indicated that cyclosporine A, a drug used to prevent transplant rejection, is associated with bone loss following transplantation. Furthermore, it has an oxidative effect on circulating lipids. Its prooxidant effect on cell membranes causes calcium release. This study aimed to examine whether or not renal transplantation result in improvement in oxidative stress and to assess the association between oxidized LDL (ox-LDL) and some variables in the prediction of CVD risk in Renal Transplantation (RT) patients that were compared with the control group. **Material and Methods:** A total number of 30 CKD patients were recruited to evaluate time dependent changes in biomarker of OS before and after RT. The ox-LDL, lipid metabolism parameters, CsA, creatinine, calcium and phosphate were assessed both before RT, 10 days and 6 months after RT in comparison with the control group (n = 30). **Results:** Over 6 months, ox-LDL concentration changed from 79.7 ± 9.7 to 72 ± 7 mU/mL ($p < 0.009$). calcium phosphate level was positively correlated with the concentration of ox-LDL ($R = 0.467$, $p = 0.011$) and cyclosporine ($R = 0.419$, $p = 0.024$) 6 months after transplantation. **Conclusion:** The findings indicated that restoring renal function by transplantation, improves uremia induced oxidative stress. calcium phosphate product, as an independent risk factor for CVD, correlates with ox-LDL before RT and 6 months after RT. Calcium phosphate product correlates with cyclosporine in the RT group, too.

Keywords: calcium phosphates; cardiovascular diseases; kidney transplantation; oxidative stress.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em pacientes com doença renal crônica (DRC) submetidos à terapia renal substitutiva (TRS). O risco preditivo é 3,5-50 vezes maior do que na população normal, causando cerca de 40% do total de óbitos entre os pacientes que recebem TRS.¹⁻⁵ Pacientes com doença renal terminal (DRT) têm uma elevada prevalência de estresse oxidativo (EO) como fator de risco para eventos cardiovasculares.^{3,6-8}

A aterosclerose progride após o início da hemodiálise; assim, a diálise ou fatores urêmicos podem ser a causa de EO nestes pacientes.⁹ A dislipidemia, tal como níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), é um outro fator de risco que acelera o processo de aterogênese. A administração crônica de drogas imunossupressoras, como a ciclosporina A (CsA) resulta na alteração do metabolismo de lipoproteínas do plasma. Por esta razão, a aterogênese é um problema comum que se observa após o transplante renal.¹⁰⁻¹³ Relatos têm divulgado que a CsA tem um efeito pró-oxidante nas membranas celulares e promove a oxidação de lipídeos circulantes.^{14,15} O LDL é facilmente susceptível à oxidação em condições de EO, que resultam no LDL oxidado (LDL-ox), e tem algumas características aterogênicas.^{16,17}

Este estudo foi conduzido para determinar se há melhoria no estado de estresse oxidativo de receptores de transplante renal em relação aos níveis séricos de LDL-ox, antes e depois do transplante. De acordo com Regmi *et al.*,¹⁸ houve uma associação significativa entre valores mais altos de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$, microinflamação e estresse oxidativo em pacientes com DRC. Assim, pode-se concluir que o medicamento em pacientes transplantados está relacionado ao estresse oxidativo e na geração do processo inflamatório em pacientes com DRC gradualmente. O outro objetivo deste estudo foi avaliar a correlação entre LDL-ox e $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ séricos.

MATERIAIS E MÉTODOS

INDIVÍDUOS

Para este estudo, trinta pacientes candidatos ao transplante renal do hospital Shahid Modarres, em Teerã, foram recrutados. Um grupo controle constituído por 30 participantes saudáveis foi usado para comparação. Os participantes do grupo controle

estavam normolipidêmicos e não tinham qualquer doença.

Um dia antes do transplante renal, foi iniciada terapia de indução com CsA para todos os pacientes, de acordo com o protocolo da unidade de transplante. Os critérios de exclusão considerados foram os seguintes:

Pacientes que estavam em HD por menos de 6 meses

1. História de infecção ativa dentro dos últimos 3 meses
2. História de malignidade
3. História de doença hepática crônica
4. Rejeição aguda após transplante

Os critérios de inclusão no grupo de TR foram: pacientes tratados com drogas imunossupressoras triplas convencionais, compostas de ciclosporina, ácido micofenólico e prednisolona, sem evidência de rejeição aguda do enxerto nos últimos 3 meses antes de participarem neste estudo. As causas da insuficiência renal nestes doentes foram: nefropatia diabética, glomerulonefrite crônica, doença renal policística, nefropatia isquêmica hipertensiva, nefropatia obstrutiva e etiologia desconhecida. Nós não tivemos nenhum *diabetes mellitus* pós-transplante nos pacientes de TR. Todos os pacientes diabéticos no grupo TR já eram diabéticos antes do TR (durante a hemodiálise). Os pacientes, antes do TR estavam sob hemodiálise regular por pelo menos 6 meses 3x4 h/semana por membranas sintéticas de alto fluxo, no hemodialisador Fresenius-2008B.

Todos os participantes assinaram um termo de consentimento, que foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Shahid Beheshti (número de aprovação IRB: 61825). Idade, gênero, índice de massa corporal ($\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{altura (m)}^2$) e hábito de fumar de ambos os grupos foram registrados.

MÉTODOS

Três amostras de sangue dos pacientes foram obtidas após 12 horas de jejum: antes do transplante, no dia da alta (10 dias após o transplante) e 6 meses após o transplante. As amostras foram centrifugadas a 3000xg durante 10 minutos à temperatura ambiente dentro de 1 hora após a colheita e armazenadas a -80°C até os ensaios serem realizados.

O colesterol sérico total, lipoproteínas de alta densidade (colesterol HDL), triglicérides, ureia e creatinina foram medidos por um analisador Hitachi

917 usando reagentes da Roche (Roche, Mannheim, Alemanha). Lipoproteínas de baixa densidade (colesterol LDL) foram calculadas segundo a fórmula de Friedewald. Lipoproteínas de densidade muito baixa (colesterol VLDL) foram calculadas dividindo-se os triglicérides por 5. Fosfato e cálcio séricos totais foram medidos usando-se kits comerciais (Pars Azmoon Co).

A concentração de LDL-ox foi medida por um método imunológico de ensaio competitivo absorvente ligado a enzima, usando um novo kit ELISA comercialmente disponível (Cusabio biotecnologia Co, Ltd, Wuhan, China), com intervalo de detecção entre 1,56 mU/ml e 100 mU/ml. As variações intra-ensaio e inter-ensaio foram $< 8\%$ e $< 10\%$, respectivamente. As concentrações da curva padrão utilizadas para os testes ELISA foram: 100 mU/ml; 50 mU/ml; 25 mU/ml; 12,5 ng/ml; 6,25 mU/ml; 3,12 mU/ml; 1,56 mU/ml e 0 mU/ml. A dose mínima detectável de LDL-ox humano é $< 0,78$ mU/ml.

A concentração de CsA foi medida usando-se o kit RIA em sangue total, apenas em receptores de transplante renal (fonte DIA Immuno Assays S.A. - Rue du Bosquet, 2 - B-1348 Louvain-la-Neuve - Bélgica). As variações Intra-ensaio e inter-ensaio estavam abaixo de ou iguais a 9,2% e 7,3%. A faixa de medição de CsA (da sensibilidade analítica ao mais alto calibrador) foi de 1,61 para cerca de 2.500 ng/mL.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados em termos de números, percentagens, e média com desvio padrão (média \pm DP), quando apropriado.

Com base na distribuição de dados, foram aplicadas repetidas medidas ANOVA para comparar as variáveis de grupos, seguido de Tukey post-hoc para analisar os dados. O teste de correlação de Pearson foi realizado para examinar a correlação entre todas as variáveis. A análise de regressão múltipla foi utilizada para investigar as relações entre a concentração de LDL-ox e lipídios, lipoproteínas, $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ e CsA. Os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram ajustadas por idade, gênero, tabagismo atual, atividade física regular e IMC, e foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism (versão 5).

RESULTADOS

Trinta adultos saudáveis (17 homens; 13 mulheres) e 30 pacientes (16 homens, 14 mulheres) participaram do estudo. A idade média dos pacientes foi de 42 ± 16 anos. Os resultados são mostrados na Tabela 1 e Figuras 1, 2, e 3.

A Tabela 1 mostra a média com desvio padrão de dados demográficos e resultados laboratoriais dos pacientes e do grupo controle. Os grupos foram pareados de acordo com idade, gênero e IMC. Como pode ser visto, a concentração sérica total de LDL-ox foi significativamente mais elevada entre os pacientes antes do TR, em comparação com os níveis registrados aos seis meses após o TR e o grupo controle ($79,7 \pm 9,7$ mU/ml contra 72 ± 7 mU/ml e $68,9 \pm 4$ mU/ml; $p = 0,009$, $p = 0,001$). Além disso, os valores do metabolismo de lipídios estão resumidos aqui.

Os níveis de LDL-ox não tiveram correlação com gênero, idade, tipo de membrana de diálise, tabagismo, atividade física, apetite, duração da diálise antes do TR e causa primária de DRC. Não houve diferença estatística entre os níveis de LDL-ox antes do TR e 10 dias após o TR ($p = 0,958$), (fig. 1). Houve uma redução significativa no LDL-ox após o TR, a qual foi muito significativa após 6 meses ($p < 0,009$).

Como esperado, as concentrações de ureia e creatinina diminuíram após a TRS bem-sucedida. Como pode ser visto, as concentrações de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ antes do transplante estão mais elevadas em comparação com o grupo controle, e 10 dias e 6 meses após o TR ($p < 0,0001$). A análise de correlação de Pearson mostrou que os níveis de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ estiveram positivamente correlacionados com as concentrações de LDL-ox ($R = 0,467$, $p = 0,011$) e ciclosporina ($R = 0,419$, $p = 0,024$) 6 meses após o transplante (Figs. 2,3). Esta análise também mostrou LDL-ox correlacionada com $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ antes do TR ($R = 0,467$, $p = 0,011$).

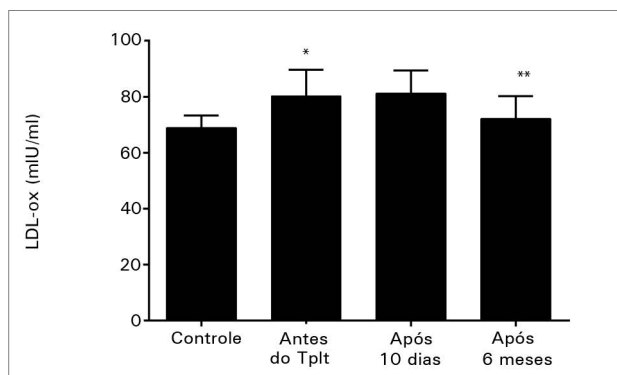
No modelo de análise de regressão múltipla, o LDL-ox foi escolhido como a variável dependente, e lipídios, lipoproteínas, cálcio, $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ e CsA foram consideradas como variáveis independentes. Este modelo demonstrou que a concentração de LDL-ox no grupo TR foi associada positivamente aos níveis de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ ($R_2 = 0,219$, $\beta = 0,456$, $p = 0,013$).

TABELA 1 DADOS DEMOGRÁFICOS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DOS PACIENTES E INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE

Parâmetros	Pré-Tplt	10 dias Pós-Tplt	6 meses pós-Tplt	Controle
Número/gênero	30 (16M, 14F)	30 (16M, 14F)	30 (16M, 14F)	30 (17M, 13F)
Idade (ano)	42,0 ± 16,0	42,0 ± 16,0	42,6 ± 16,0	40,0 ± 8,0
IMC (kg/m ²)	25,5 ± 5,0	24,5 ± 3,0	25,0 ± 2,0	25,0 ± 3,0
Uréia (mg/dl)	128,0 ± 40,0***	56,0 ± 19,0*	55,0 ± 19,0*	35,0 ± 5,5
Creatinina (mg/dl)	7,7 ± 2,0***	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,98 ± 0,1
Colest Total (mg/dl)	152,0 ± 32,0	186,0 ± 17,0	192,0 ± 20,0 [^]	177,0 ± 23,0
Colest LDL (mg/dl)	78,0 ± 36,0***	104,0 ± 17,0	110,0 ± 22,0 ^{^^}	105,0 ± 19,0
Colest HDL (mg/dl)	43,0 ± 12,0	44,0 ± 7,0	44,0 ± 6,0	45,5 ± 3,0
Triglicérides (mg/dl)	157,0 ± 86,0***	187,7 ± 36,0	189,0 ± 26,0 ^{^^^}	133,0 ± 27,0
Colest VLDL (mg/dl)	31,4 ± 17,0	37,5 ± 7,0	38,0 ± 5,0***	26,7 ± 9,0
Cálcio (mg/dl)	9,1 ± 1,2*	9,4 ± 0,3	9,4 ± 0,3	9,6 ± 0,5
Fósforo (mg/dl)	6,4 ± 1,7**	4,2 ± 0,8	4,1 ± 0,7	4,5 ± 0,7
Ciclosporina A (ng/dl)	N/A	263,0 ± 57,0	154,0 ± 47,0	N/A
LDL-ox (mU/ml)	79,7 ± 9,7**	81,2 ± 8,0**	72,0 ± 7,0 ^{^^}	68,9 ± 4,0
Ca ²⁺ × PO ₄ (mg ² /dL ²)	58,3 ± 17,0***	39,5 ± 8,1	38,8 ± 6,3	43,4 ± 7,4

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 controles versus pacientes; [^] p < 0,05, ^{^^} p < 0,01, ^{^^^} p < 0,001 Pré-Tplt versus Pós-Tplt. Dados exibidos como média ± DP; Tplt: transplante; IMC: índice de massa corporal; M: masculino; F: feminino; Colest: colesterol; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; LDL-ox: LDL oxidado; N/A: não aplicável.

Figura 1. Comparação dos níveis de LDL-ox antes do transplante, 10 dias após o transplante e 6 meses após, com o grupo controle. * = diferença significativa entre antes do transplante renal e os controles, ** = diferença significativa após 6 meses em comparação com o grupo controle.

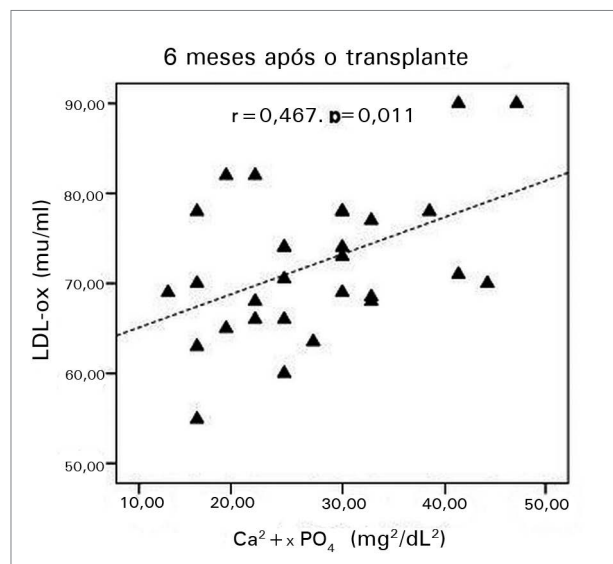


DISCUSSÃO

Neste estudo, os pesquisadores elaboraram a hipótese de que o transplante iria melhorar o marcador de estresse oxidativo, LDL-ox, que também é proposto como um fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e insuficiência renal no transplante renal.¹⁹⁻²³ Os pesquisadores também investigaram sua correlação com outras variáveis, tais como Ca²⁺, P, Ca²⁺ × PO₄ e perfil lipídico.

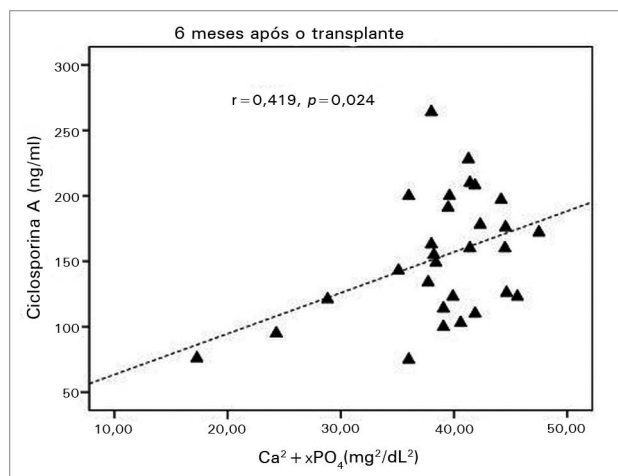
O resultado deste estudo mostrou que o LDL-ox sérico foi significativamente reduzido após o TR, e o LDL-ox sérico se correlacionou com o produto Ca²⁺ × PO₄ sérico antes e 6 meses após o TR.

Figura 2. Gráfico de dispersão mostrando a relação positiva entre o LDL oxidado e (LDL-ox) e Ca²⁺ × PO₄ após 6 meses.



TR é o tratamento de escolha para pacientes com insuficiência renal terminal, que resulta em maior sobrevida e qualidade de vida, em vez de diálise (antes do TR). No entanto, eventos cardiovasculares (CV) permanecem consideravelmente elevados nestes pacientes, mesmo após o TR. Eventos CV em receptores de TR acontecem mais precocemente, juntamente com a rápida progressão e calcificação; pacientes com DRC e a população saudável têm impactos diferentes a partir desse processo. Para os receptores do TR, a

Figura 3. Gráfico de dispersão mostrando a correlação positiva entre a ciclosporina A e o produto $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ após 6 meses.



modificação dos fatores de risco CV, como o estresse oxidativo, pode parcialmente levar a uma melhor sobrevida pós-transplante renal.^{3,7,19}

A descoberta inicial indicou que o LDL-ox diminuiu após o TR, em comparação com o seu nível sérico antes do transplante. Após 6 meses, estes valores estão em concordância com aqueles do grupo controle. Em sintonia com este resultado, Simmons *et al.*⁷ relataram diminuição significativa na concentração de isoprostano F_2 livre no plasma, um biomarcador oxidativo, após o transplante, que persistiu por 2 meses. Além disso, Kimak *et al.*¹¹ relataram que o LDL-ox diminuiu em pacientes do TR quando comparados àqueles do grupo HD após 6 e 12 meses. No entanto, esta redução não foi tanto quanto no grupo controle. Simmons *et al.*⁷ relataram que o nível de LDL-ox diminuiu mesmo com uma semana após o TR. No entanto, neste estudo, observou-se o seu aumento após 10 dias. O seu nível mais elevado em comparação com os resultados deste estudo pode ser devido ao tipo de fármaco utilizado para imunossupressão. Os pacientes neste estudo consumiram apenas CsA; e no estudo de Simmons *et al.*⁷ metade dos doentes foram tratados com Tacrolimus. Venkiteswaran *et al.*¹⁷ mostraram que o LDL foi isolado a partir do plasma dos pacientes transplantados tratados com CsA, e mostraram significativamente maior susceptibilidade à oxidação, em comparação com tacrolimus.

Os resultados deste estudo também indicam um aumento dos níveis de colesterol, LDL, VLDL e triglicérides, enquanto que a concentração de HDL esteve normal. Imunossupressores são necessárias para evitar a rejeição do enxerto. Parece que esses medicamentos poderiam agravar a dislipidemia ou a hiperlipidemia.²⁴⁻²⁶

A concentração de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ 6 meses após o transplante foi menor que a do grupo controle e antes do transplante. Tanto a absorção de cálcio quanto a de fosfato estiveram prejudicadas em pacientes com DRC. A absorção de cálcio melhorou drasticamente após o transplante renal bem-sucedido, enquanto que a absorção de fosfato permaneceu a mesma. A interação de várias drogas com mecanismos de transporte intestinal de fosfato poderia ser um fator importante a este respeito, e a administração de esteróides a longo prazo e tratamento com ciclofosfamida reduziram a absorção de fosfato. Além disso, o aumento da secreção de ácido gástrico produzido por prednisona pode possivelmente ter um papel na redução da absorção de fosfato nos receptores de transplante.²⁷

A concentração de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ foi maior antes do transplante em comparação com o grupo controle. A elevação do fosfato sérico leva ao aumento de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$. Assim, o aumento do fósforo, direta e indiretamente, conduz a um aumento nas células da paratireóide e aumento da síntese e da secreção de PTH. O aumento da secreção de PTH aumenta o nível sérico de íons de cálcio, o que aumenta o nível do produto $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$.²⁸

Com base nos resultados obtidos neste estudo, há uma correlação positiva entre LDL-ox e $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ (como preditor de risco de DCV em pacientes com DRC) e também entre $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ e ciclosporina. A análise de regressão múltipla demonstrou que no grupo TR, a concentração de LDL-ox no grupo esteve positivamente associada aos níveis de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$ após 6 meses. Regmi *et al.*¹⁸ também encontraram uma associação significativa entre valores mais altos de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$, microinflamação e estresse oxidativo em pacientes com DRC. Eles mostraram que marcadores de estresse oxidativo e inflamação, tais como anti-LDL-ox e hsCRP estiveram associados a níveis séricos mais elevados de $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$. Assim, pode-se concluir que o medicamento em pacientes transplantados está relacionado ao estresse oxidativo, e gradualmente gerou o processo inflamatório nos pacientes.

Em conclusão, os resultados indicam que a restauração da função renal através do transplante melhora o stress oxidativo induzido pela uremia. O produto $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4$, como um fator de risco independente para DCV, correlaciona-se com LDL-ox (antes do TR e 6 meses após o mesmo) e com o nível sérico de ciclosporina (no grupo TR).

O presente estudo tem algumas limitações, tais como o pequeno tamanho da amostra e a ausência de níveis de vitamina D 25 (OH). O método transversal não elucidou claramente a causa e efeito

dos resultados. No entanto, prevê-se que este estudo possa contribuir para a detecção de populações com fatores de risco cardiovasculares.

Declaração de interesse: Os autores relatam nenhum conflito de interesse. Os autores são os únicos responsáveis pelo conteúdo e redação do trabalho.

A aprovação ética: Todos os procedimentos realizados nos estudos envolvendo participantes humanos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e com a declaração de Helsinki de 1964 e suas alterações posteriores, ou a padrões éticos comparáveis.

REFERÊNCIAS

- Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(111):S4-9.
- Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1141-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004090765>
- Zadrazil J, Horak P, Strebl P, Krejci K, Kajabova M, Schneiderka 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. PMID: 22580856 DOI: <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2012.008>
- Yeo FE, Villines TC, Bucci JR, Taylor AJ, Abbott KC. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:116-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.arrt.2004.01.010>
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1272-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg074>
- Zalba G, Fortuño A, Díez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2686-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl398>
- Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation* 2005;79:914-9. PMID: 15849543 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000157773.96534.29>
- Morales-Indiano C, Lauzurica R, Pastor M, Bayés B, Sancho A, Troya M, et al. Greater posttransplant inflammation and oxidation are associated with worsening kidney function in patients with pretransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2009;41:2126-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.032>
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974;290:697-701. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197403282901301>
- Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinaz G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, et al. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl Res* 2009;153:217-23. PMID: 19375682 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2009.01.008>
- Kimak E, Hałabiś M, Baranowicz-Gąsczyk I, Solski J, Książek A. Association between moderately oxidized low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclass distribution in hemodialyzed and post-renal transplant patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011;12:365-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1000348>
- Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Grevel J, Goldstein RA, Van Buren CT, et al. Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989;48:37-43. PMID:2665233 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-198907000-00009>
- Apanay DC, Neylan JF, Ragab MS, Sgoutas DS. Cyclosporine increases the oxidizability of low-density lipoproteins in renal transplant recipients. *Transplantation* 1994;58:663-9. PMID: 7524202
- Inselmann G, Hannemann J, Baumann K. Cyclosporine A induced lipid peroxidation and influence on glucose-6-phosphatase in rat hepatic and renal microsomes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1990;68:189-203. PMID: 2162073
- Chancerelle Y, de Lorgeril M, Viret R, Chiron B, Dureau G, Renaud S, et al. Increased lipid peroxidation in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 1991;68:813-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90665-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(91)90665-8)
- Itabe H. Oxidative modification of LDL: its pathological role in atherosclerosis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2009;37:4-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-008-8095-9>
- Venkiteswaran K, Sgoutas DS, Santanam N, Neylan JF. Tacrolimus, cyclosporine and plasma lipoproteins in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2001;14:405-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2001.tb00079.x>
- Regmi P, Malla B, Gyawali P, Sigdel M, Shrestha R, Shah DS, et al. Product of serum calcium and phosphorus (Ca x PO₄) as predictor of cardiovascular disease risk in predialysis patients. *Clin Biochem* 2014;47:77-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.09.012>
- Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Col Cardiol* 2009;53:2129-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.047>
- Clermont G, Lecour S, Lahet J, Siohan P, Vergely C, Chevet D, et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000;47:618-23. PMID: 10963735 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00117-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00117-6)
- Antolini F, Valente F, Ricciardi D, Fagugli R. Normalization of oxidative stress parameters after kidney transplant is secondary to full recovery of renal function. *Clin Nephrol* 2004;62:131-7. PMID: 15356970 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP62131>
- Lankin V, Viigimaa M, Tikhaze A, Kumskova E, Konovalova G, Abina J, et al. Cholesterol-rich low density lipoproteins are also more oxidized. *Mol Cell Biochem* 2011;355:187-91. PMID: 21647615 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-011-0853-y>
- Bosmans JL, Holvoet P, Dauwe SE, Ysebaert DK, Chappelle T, Jürgens A, et al. Oxidative modification of low-density lipoproteins and the outcome of renal allografts at 1 1/2 years. *Kidney Int* 2001;59:2346-56. PMID: 11380839 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00752.x>
- Vural A, Yilmaz MI, Caglar K, Aydin A, Sonmez A, Eyleten T, et al. Assessment of oxidative stress in the early posttransplant period: comparison of cyclosporine A and tacrolimus-based regimens. *Am J Nephrol* 2005;25:250-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000086079>
- Campise M, Bamonti F, Novembrino C, Ippolito S, Tarantino A, Cornelli U, et al. Oxidative stress in kidney transplant patients. *Transplantation* 2003;76:1474-8. PMID: 14657689 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000090344.61975.F0>
- Cofan F, Cofan M, Campos B, Guerra R, Campistol JM, Oppenheimer F, editors. Effect of calcineurin inhibitors on low-density lipoprotein oxidation. *Transplant Proc* 2005;37:3791-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.10.068>
- Farrington K, Varghese Z, Newman SP, Ahmed KY, Fernando ON, Moorhead JF. Dissociation of absorptions of calcium and phosphate after successful cadaveric renal transplantation. *Br Med J* 1979;1:712-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.6165.712>
- Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1676-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh891>