



Efecto de ciclosporina y tacrólimus sobre la oxidación de las lipoproteínas después del trasplante renal

A. Martínez Castelao, R. Ramos, D. Serón, S. Gil-Vernet, C. Fiol*, N. Gómez-Gerique*, M. T. Yzaguirre, I. Hurtado*, I. Sabeté**, J. Alsina y J. M. Grinyó

*Servicio de Nefrología. Unitat Recerca Experimental. **Servicio de Bioquímica. Hospital Príncipes de España, CSUB. ***Hospitalet de Llobregat. Departament de Medicina. Universitat de Barcelona.

RESUMEN

La ciclosporina es un inmunosupresor capaz de inducir dislipemia después del trasplante renal. La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) constituye un factor aterogénico importante que puede estar presente en los trasplantados renales. Tacrólimus parece mostrar un perfil aparentemente menos aterogénico que la ciclosporina.

Hemos estudiado el perfil lipídico y la oxidación de las LDL en 20 trasplantados renales, 12 hombres y 8 mujeres, con edad media de 45 ± 10 años, que fueron convertidos de CsA a tacrólimus por diversos efectos adversos de CsA. Se estudió la oxidación de las LDL antes y seis meses después de la conversión, mediante adición de sulfato de cobre. Después de la conversión, la PA sistólica descendió de 154 ± 21 a 133 ± 21 mmHg ($p = 0,008$), la PA diastólica de 97 ± 13 a 77 ± 15 mmHg ($p = 0,016$), el colesterol total de $6,08 \pm 0,9$ a $5,68 \pm 1,1$ ($p = 0,02$), el col-LDL de $3,29 \pm 1,10$ a $2,96 \pm 0,3$ ($p = 0,04$) y las apolipoproteínas B de $1,42 \pm 0,28$ a $1,15 \pm 0,34$ ($p = 0,003$). La oxidación de las LDL mejoró, disminuyendo la generación de compuestos diénicos iniciales de 95 ± 20 a 63 ± 12 $\mu\text{mol/g}$ y los CD finales de 207 ± 56 a 107 ± 35 $\mu\text{mol/g}$. La fase lag aumentó de 33 ± 21 a 45 ± 17 minutos ($p < 0,05$).

En conclusión, Tacrólimus mejoró la dislipemia de nuestros pacientes trasplantados renales previamente inmunosuprimidos con ciclosporina, incrementando la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.

Palabras clave: *Ciclosporina. Dislipemia. Oxidación lipoproteínas. Tacrólimus. Trasplante renal.*

Recibido: 11-XII-2001.

En versión definitiva: 1-IV-2002.

Aceptado: 2-IV-2002.

Correspondencia: Alberto Martínez Castelao

Servicio de Nefrología

Hospital Bellvitge

CSUB Barcelona

Feixa Llarga, s/n.

08907 Hospitalet de Llobregat

E-mail: amcastel@terra.es

EFFECT OF CYCLOSPORIN AND TACROLIMUS ON THE OXIDATION OF LIPOPROTEINS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

SUMMARY

Background: Cyclosporin A is a lipogenic immunosuppressor that can induce posttransplant hyperlipidaemia. Oxidation of low-density lipoprotein (LDL) has been recognized as a major atherogenic factor. Tacrolimus seems to be less lipogenic with an apparently better cardiovascular profile than CsA.

Methods: We have studied the lipidic profile and the oxidation of HDL and LDL in 20 renal transplant patients, 12 male and 8 female, mean age 45±10 year, who were switched from CsA to tacrolimus due to CsA adverse effects. LDL were determined by ultracentrifugation. Oxidation study before and 6 months after conversion to tacrolimus was performed by adding CuSO₄.

Results: After conversion, systolic blood pressure (BP) decreased from 154 ± 21 to 133 ± 21 mm Hg ($p = 0.008$), diastolic BP from 97 ± 13 to 77 ± 15 mm Hg ($p = 0.016$), total cholesterol from 6.08 ± 0.9 to 5.68 ± 1.1 mmol/l ($p = 0.02$), LDL-cholesterol from 3.29 ± 1.01 to 2.96 ± 0.3 mmol/l ($p = 0.04$) and apo-B lipoprotein from 1.42 ± 0.28 to 1.15 ± 0.34 mg/dl ($p = 0.003$). The oxidation of LDL improved after conversion: the initial dienic compounds decreased from 95 ± 20 to 63 ± 12 $\mu\text{mol/g}$ and the final DC from 207 ± 56 to 107 ± 35 $\mu\text{mol/g}$. Lag-phase increased from 33 ± 21 to 45 ± 17 min ($p < 0.05$).

Conclusion: Tacrolimus has improved hyperlipidaemia in our cyclosporin previously treated patients and increased the resistance to oxidation of high and low-density lipoproteins.

Key words: Cyclosporin. Dyslipidaemia. Lipoprotein oxidation. Renal transplant. Tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente cuando llegan al estadio de IRC terminal (IRCT). Lejos de disminuir con el Trasplante Renal (TR), las complicaciones cardiovasculares continúan después del mismo, siendo la causa más importante de mortalidad tardía en esta situación. La dislipemia contribuye a la enfermedad cardiovascular en dichos pacientes como un factor de riesgo importante^{1,2}.

Las transgresiones en la dieta y la inmunosupresión con azatioprina, esteroides, ciclosporina (CsA) o los inmunosupresores de más reciente generación, como rapamicina, juntamente con el incremento de peso, la aparición de hiperglucemia o incremento de la resistencia a la insulina, la proteinuria y el tratamiento concomitante con otros fármacos tales como betabloqueantes o diuréticos constituyen factores adicionales de riesgo de dislipemia post-trasplante³⁻⁶.

La introducción de tacrolimus ha conllevado la disminución de la incidencia de rechazo agudo. Sus efectos potenciales sobre la prevención de la nefro-

patía crónica del injerto están actualmente en discusión⁷ y los datos disponibles parecen demostrar que tacrolimus induce menos frecuentemente dislipemia que otros inmunosupresores, como ciclosporina⁸.

La oxidación de las lipoproteínas parece ser un fenómeno clave para la inducción de aterogénesis en el paciente trasplantado. Varghese y cols.⁹ han estudiado trasplantados renales inmunosuprimidos con CsA y tacrolimus, observando un acortamiento de la fase lag, que mide la susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación, en pacientes tratados con CsA Neoral®. Este efecto de empeoramiento de la oxidación se atribuyó a la presencia de tocoferol-DL en la formulación de Neoral®.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar el perfil lipídico en pacientes trasplantados renales en los que se sustituyó CsA por tacrolimus y determinar si este cambio modificaba la composición de las lipoproteínas plasmáticas en estos pacientes después del cambio, estudiando la susceptibilidad de la oxidación de las lipoproteínas LDL antes del cambio y seis meses después del mismo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron un TR en nuestro hospital entre enero de 1995 y diciembre de 1996, administrándoseles inmunosupresión de mantenimiento con CsA y prednisona, asociada o no a azatioprina. A lo largo de su evolución post-TR presentaron diversos efectos adversos de CsA.

Veinte pacientes, 12 hombres y 8 mujeres, de edad media 45 ± 10 años, que habían recibido un TR 62 ± 20 meses antes y en los que CsA fue sustituida por CsA Neoral® después de 1995, presentaban efectos adversos relacionados con CsA. Las razones de la conversión a tacrólimus fueron hipertrofia gingival severa ($n = 5$), dificultad para un adecuado control de la PA ($n = 3$) o deterioro de la función del injerto renal ($n = 8$). Cinco pacientes recibían tratamiento con alfabloqueantes, 4 con calcioantagonistas, 3 con betabloqueantes, 3 con antagonistas del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) y 3 con furosemida, siendo estos tratamientos solos o combinados. Ninguno recibía tratamiento concomitante con fármacos hipolipemiantes, ni tampoco se les administraron después de la conversión a tacrólimus.

Las dosis de CsA habían sido previamente reducidas hasta los límites clínicamente aconsejables, siendo en el momento de la conversión de $3,1 \pm 1,1$ mg/kg/día, y los niveles de 180 ± 55 ng/ml (RIA monoclonal específico) (tabla I). Los niveles deseados de CsA para estos pacientes de larga evolución se situaron entre 100-200 ng/ml.

Previamente a la conversión se practicó analítica completa incluyendo bioquímica en sangre y orina y hematología, así como niveles valle de CsA (pre) y tacrólimus (post-conversión). La dosis inicial de tacrólimus administrada fue de 0,2 mg/kg/día.

Perfil Lipídico: El colesterol y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos. Las lipopro-

teínas de densidad intermedia (IDL), muy baja (VLDL) o baja (LDL) se determinaron mediante ultracentrifugación secuencial. El colesterol-HDL se determinó mediante inmunoprecipitación selectiva. Las apolipoproteínas A1 y B se midieron por test de turbidimetría. La lipoproteína (a), [Lp(a)], se cuantificó en suero mediante ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA). La vitamina E en suero y en LDL se determinó por el método de Tysen¹⁰.

Susceptibilidad del col-LDL a la oxidación: La resistencia del col-LDL a la oxidación *in vitro* se estudió mediante el método descrito previamente por Hurtado y cols.¹¹ Antes de la oxidación, las LDL se dializaron en una columna de tampón salino fosfato desgasificado, P-10 (Pharmacia, Uppsala, Sweden). Se provocó la oxidación a 37° C añadiendo CuSO₄ en fresco. El grado de oxidación de las LDL se determinó mediante monitorización continua de formación de Compuestos Diénicos (CD) a 234 nmL Se calcularon los índices de oxidación, CD iniciales (CDi) y finales (CDF), así como la tasa máxima de generación de CD (CD max) y la generación de T-BARS (especies reactivas al ácido tiobarbitúrico) y lipoperóxidos (Lpo). Se calculó la fase de latencia o fase lag, es decir, el intervalo en minutos en el cual la curva de oxidación interfiere con el eje de absorbancia inicial y que representa la resistencia de las LDL a la oxidación, así como la concentración de vitamina E en suero y en las LDL.

La susceptibilidad a la oxidación (fase lag) se estudió previamente en 18 sujetos voluntarios sanos, siendo el promedio en éstos 50 ± 8 minutos, sirviendo como control.

Las determinaciones analíticas se repitieron a los 6 meses, siendo practicadas analíticas intermedias a 1 y 3 meses. La medida de la PA en consulta, se calculó obteniendo el promedio de 3 valores, con el paciente en posición sentado después de 5 minutos de reposo.

Tabla I. Evolución de la presión arterial, glucosa, creatinina y proteinuria, así como de los niveles de ciclosporina A y tacrólimus

	CsA	Tacrólimus	p
PA sistólica (mmHg)	154 ± 21	133 ± 21	0,008
PA diastólica (")	97 ± 13	77 ± 15	0,016
Creatinina (umol/l)	212 ± 73	203 ± 110	ns
Proteinuria (g/d)	$1,64 \pm 0,68$	$1,31 \pm 1,3$	ns
Glucosa (mmol/l)	$5,4 \pm 1,2$	$5,5 \pm 1,2$	ns
Nivel valle CsA/Tacrólimus (ng/ml)	180 ± 55	$7,8 \pm 1,2$	-

PA = Presión Arterial. CsA = ciclosporina A.

Análisis estadístico: Se presentan los valores como media \pm desviación estándar (SD). Se utilizó el test de la *t* de Student para la comparación de datos pareados entre grupos, pre y post-conversión.

RESULTADOS

Todos los pacientes completaron seis meses de seguimiento. La dosis de tacrólimus a los seis meses fue de $3,4 \pm 1,6$ mg/día, logrando mantener niveles de $7,4 \pm 1,8$ ng/ml (RIA monoclonal específico, $n = 5$ a 15 ng/ml). La evolución de la PA, glucosa, creatinina y proteinuria se muestran en la tabla I. Los niveles valle de CsA y tacrólimus se expresan también en dicha tabla.

Tanto la PA sistólica como la PA diastólica disminuyeron significativamente después de la conversión, sin existir modificación del tratamiento hipotensor (PAS 154 ± 21 vs 133 ± 21 mmHg, $p = 0,008$; PAD 97 ± 13 vs 77 ± 13 mmHg, $p = 0,016$).

Se observó un descenso de la creatinina y proteinuria, que no alcanzó significación estadística. La glucemia permaneció estable, sin observar incremento en la glucemia basal ni en la Hb A1c 6 meses

después de iniciado tacrólimus (Hb A1c $6,7 \pm 1,2$ vs $6,8 \pm 1,2$, $p = ns$).

Tras la conversión a Tacrólimus se observó un descenso significativo de colesterol total ($6,08 \pm 0,9$ vs $5,68 \pm 1,1$, $p = 0,02$) y colesterol LDL ($3,29 \pm 1,01$ vs $2,96 \pm 0,3$, $p = 0,04$) (ver tabla II). Igualmente observamos un descenso significativo de la apolipoproteína B ($1,42 \pm 0,28$ vs $1,15 \pm 0,34$, $p = 0,003$). Los niveles de Lp(a) también disminuyeron ($22,5 \pm 23,1$ vs $20,8 \pm 18,9$, pero sin que esa disminución alcanzara significación estadística. Las dosis de prednisona se mantuvieron estables, de promedio $6 \pm 1,5$ mg/día. La susceptibilidad a la oxidación de las LDL mejoró tras la conversión, disminuyendo la generación de compuestos diénicos iniciales (95 ± 20 vs 63 ± 12 , $p = 0,03$) y finales (207 ± 56 vs 107 ± 35 , $p = 0,05$), alargándose la resistencia a la oxidación medida por la fase lag, de 33 ± 21 minutos a 45 ± 17 minutos ($p = 0,05$) (tabla III)

DISCUSIÓN

Nuestro estudio ha puesto de manifiesto que la conversión de CsA a tacrólimus en nuestros pacientes trasplantados renales disminuyó los niveles de colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteínas B,

Tabla II. Evolución del perfil lipídico

	CsA treatment	Tacrólimus tr.	p
Colesterol total (mmol/l)	$6,08 \pm 0,9$	$5,68 \pm 1,1$	0,02
Triglicéridos "	$1,89 \pm 0,23$	$1,79 \pm 0,79$	ns
Col-HDL "	$1,33 \pm 0,41$	$1,42 \pm 0,94$	ns
Col-LDL "	$3,29 \pm 1,01$	$2,96 \pm 0,3$	0,04
Chol-VLDL+IDL	$1,18 \pm 0,38$	$1,06 \pm 0,53$	ns
Apo A1 (mg/dl)	$1,28 \pm 0,3$	$1,22 \pm 0,53$	ns
Apo B "	$1,42 \pm 0,28$	$1,15 \pm 0,34$	0,003
Lp (a)	$22,5 \pm 23,1$	$20,8 \pm 18,9$	ns

HDL = lipoproteínas alta densidad. IDL = lipoproteínas densidad Intermedia. LDL = lipoproteínas baja densidad. VLDL = lipoproteínas muy baja densidad. Apo A1 = apolipoproteína A1. Apo B = apolipoproteína B. Lp (a) = lipoproteína (a).

Tabla III. Susceptibilidad de las LDL a la oxidación

	CsA	Tacrólimus	p
Oxidación LDL			
CD Iniciales (umol/g)	95 ± 20	63 ± 12	0,03
CD Finales "	207 ± 56	107 ± 35	0,05
Lipoperóxidos "	$6,3 \pm 3$	$4 \pm 2,3$	ns
T-bars "	$1,7 \pm 0,23$	$1,28 \pm 1,4$	ns
Fase lag (min)	33 ± 21	45 ± 17	0,05
Vitamin E en LDL (ug/g LDL)	$2,2 \pm 1,2$	$1,86 \pm 1,2$	ns

CsA = ciclosporina A. CD = Compuestos Diénicos. T-bars = especies reactivas al ácido tiobarbitúrico. Fase lag controles ($n = 18$): 50 ± 8 min.

mejorando la resistencia a la oxidación de las LDL después de 6 meses de tratamiento con tacrólimus. Asimismo constatamos un descenso significativo de la PA sistólica y diastólica, sin que existiera modificación en el tratamiento hipotensor de dichos pacientes durante el período de seguimiento.

La CsA es un inmunosupresor que puede inducir dislipemia. El mecanismo de dicha dislipemia podría estar en relación con el bloqueo de la 25-hidroxilasa en la síntesis de los ácidos biliares. La inhibición de dicha enzima produce un aumento de los niveles de colesterol LDL¹². La CsA se ha asociado igualmente con elevación de los triglicéridos a través de la inhibición de la lipoproteín-lipasa¹³. En conjunto se cree que CsA ejerce un efecto dislipemiant, induciendo elevación de colesterol total, colesterol LDL e hipertrigliceridemia.

Los efectos beneficiosos de tacrólimus sobre la dislipemia post-TR podrían ser parcialmente explicados por la disminución de efectos adversos de la CsA sobre el perfil lipídico, al ser suspendida su administración.

La división de Trasplante Hepático del Mount Sinai Medical Center en Nueva York ha encontrado descenso significativo de los niveles de colesterol total y triglicéridos en trasplantados hepáticos inmunosuprimidos con tacrólimus, en comparación con un grupo tratado con CsA¹⁴.

McCune y cols.⁸ estudiaron el patrón dislipémico de 65 trasplantados renales inmunosuprimidos con CsA. La conversión a tacrólimus produjo en 27 pacientes descenso significativo del colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteína B, sin encontrar diferencias en la glucemia plasmática después de la conversión.

Cristol y cols. han descrito que la capacidad antioxidante se encuentra reducida en los receptores de un trasplante renal¹⁵. Se ha sugerido que la modificación de las lipoproteínas por la oxidación es un fenómeno clave en la inducción precoz de aterosclerosis post-trasplante. Dicha aterosclerosis se acelera por la formación de LDL oxidadas en las células de la pared arterial¹⁶. Se ha encontrado asociación entre la susceptibilidad de las LDL a la oxidación y la extensión de la aterosclerosis a las arterias coronarias¹⁷. Concentraciones pequeñas, incluso mínimas de LDL oxidadas son capaces de activar los linfocitos T¹⁸, induciendo también activación de las células musculares estriadas e incrementando la expresión de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)¹⁹.

Para completar este fenómeno, las LDL medianamente oxidadas inducen la expresión de genes ligados a moléculas de adhesión celular²⁰ y de la proteína-1-atrayente de monocitos²¹ en las células

endoteliales²⁰. Los monocitos se activan y se transforman en macrófagos que captan las LDL oxidadas, convirtiéndose en células espumosas. Las LDL oxidadas pueden provocar disminución de la generación de óxido nítrico por las células endoteliales y los macrófagos de la pared arterial. El óxido nítrico reacciona con radicales superóxido formando perinitritos que, a su vez, son estimuladores potentes de la peroxidación de las LDL²².

Los pacientes trasplantados renales presentan concentraciones elevadas de LDL pequeñas y densas, que son fácilmente susceptibles a la oxidación. Algunos trabajos muestran que la inmunosupresión con CsA puede acortar la fase lag, en comparación con controles sanos²³.

Varghese y cols.²⁴ han estudiado la capacidad de CsA y tacrólimus para oxidar las LDL en comparación con sujetos normales. En dicho estudio se ha establecido que la fase lag de pacientes tratados con CsA Neoral[®] era comparable a la de sujetos normales y que la diferencia de este estudio con otros publicados estriba probablemente en la fortificación de la formulación de Neoral[®] con tocoferol-DL. Estos autores argumentan que el aumento inicial en la susceptibilidad a la oxidación en pacientes tratados con tacrólimus puede disminuir a lo largo del tiempo, por el aumento de la actividad antioxidante, lo que haría disminuir la susceptibilidad a la oxidación.

En nuestro estudio comprobamos que, efectivamente, la capacidad antioxidante en nuestros pacientes aumenta a los 6 meses de tratamiento con tacrólimus. Sin embargo nuestro planteamiento se ha hecho con un período de observación breve, seis meses, por lo que no hemos valorado si esta mejora de la susceptibilidad a la oxidación proporcionada por tacrólimus disminuye al cabo de un tiempo más prolongado de tratamiento.

Otra posible explicación a la disminución de la susceptibilidad de las LDL a la oxidación en nuestros pacientes podría estar en el descenso significativo de los niveles de colesterol LDL. A menor concentración de partículas LDL, menor susceptibilidad a que estas partículas, probablemente densas y pequeñas, se oxiden.

Algunos estudios han mostrado que el tratamiento hipolipemiente farmacológico puede incrementar la resistencia de las LDL a la oxidación²⁵⁻²⁷. En un estudio previo nosotros encontramos que algunos trasplantados renales bajo inmunosupresión con CsA tratados con fluvastatina por hipercolesterolemia, mostraban un incremento de la resistencia a la oxidación, con alargamiento de la fase lag²⁷. Este efecto podría ser atribuible al hecho de que algunos hipolipemiantes aumentan la síntesis de receptores

celulares para las LDL, con lo que disminuiría la susceptibilidad a la peroxidación lipídica²⁸.

En resumen, nuestro trabajo muestra que tacrólimus, tras un período de 6 meses de tratamiento, mejora la dislipemia observada en pacientes trasplantados renales bajo inmunosupresión de mantenimiento con CsA, disminuyendo los niveles de colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteínas B, así como incrementando la resistencia a la oxidación de las LDL. De estos datos podría deducirse que tacrólimus muestra un perfil aterogénico menor que ciclosporina.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con una beca de Fujisawa España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Appel G: Lipid abnormalities in renal diseases. *Kidney Int* 39: 169-183, 1991.
2. Aradottir M, Berg AL: Treatment of hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 63: 339-345, 1997.
3. Castelao AM, Barberá MJ, Blanco A y cols.: Lipid metabolic abnormalities after renal transplantation under cyclosporin and prednisone immunosuppression. *Transplant Proc* 24: 96-98, 1992.
4. Castelao AM, Grinyó JM, Gil Vernet S y cols.: HMGCoA reductase inhibitors lovastatin and simvastatin in the treatment of hyperlipidemia after renal transplantation. *Transplant Proc* 25: 1043-1046, 1993.
5. Kasiske BL, Ulme AJ: Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine* 66: 309-312, 1987.
6. Kobashigawa JA, Kasiske B: Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 63: 331-338, 1997.
7. Vanrentenghem YFCh: Which calcineurin inhibitor is preferred in renal transplantation: tacrolimus or cyclosporin? *Curr Opin Nephrol & Hypert* 8 (6): 669-674, 1999.
8. McCune TH, Thacker LR, Peters TG y cols.: Effects of tacrolimus on hyperlipidaemia after successful renal transplantation. A southeastern Organ Procurement Foundation Multi-center Clinical Study. *Transplantation* 65 (1): 87-92, 1998.
9. Varghese Z, Fernando R, Turakhia G, y cols.: The oxidizability of low density lipoprotein (LDL) from neoral and tacrolimus treated patients. *J Am Soc Nephrol* 8: 722A, 1997.
10. Tysen CC: An improved spectrophotometric method for determination of tocopherol using 4,7, dephenyl 1,10-phenatrolone. *Anal Biochem* 33: 849-851, 1961.
11. Hurtado I, Caldú P, Gonzalo A, Ramón JM, Mínguez S, Fiol C: Antioxidative capacity of wine on human LDL oxidation *in vitro*: effect of skin contact in wine making of white wine. *J Agric Food Chem* 45: 1287-1289, 1997.
12. De Groen PC: Cyclosporin, low-density lipoprotein and cholesterol. *Mayo Clin Proc* 63: 1012-1013, 1988.
13. Chan MK, Persaud JW, Varghese Z, Fernando ON, Moorehead JF: Fat clearances and hyperlipidaemia in renal allograft recipients: the role of insulin resistance. *Clin Chem Acta* 114: 61-64, 1981.
14. Jindal RM, Popescu I, Emre S: Serum lipid changes in liver transplant recipients in a prospective trial of cyclosporin versus FK506. *Transplantation* 57: 1395-1397, 1994.
15. Cristol JP, Vela C, Maggi MF, Descomps B, Mourad G: Oxidative stress and lipid abnormalities in renal transplant recipients with or without chronic rejection. *Transplantation* 65: 1322-1328, 1998.
16. Aviram M: Oxidized LDL interaction with macrophages and the atherogenicity of antioxidants. *Eur J Biochem* 34: 599-608, 1996.
17. Regnstrom J, Nilsson J, Tornwall P, Landou C, Hamsten A: Susceptibility of low density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 339: 1183-1186, 1992.
18. Frostergard J, Wu R, Giscombe R, Holm G, Lefvert AK, Nilsson J: Induction of T-cell activation of oxidised low-density of oxidised low-density lipoprotein. *Arterioscl Thromb* 12: 461-467, 1992.
19. Zwijsen RM, Japenga SC, Heijen AM, Van den Bos RC, Koman JH: induction of platelet-derived growth factor cahn A gene expression in human smooth muscle cells by oxidised low density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 186: 1410-1416, 1992.
20. Berliner JA, Territo MC, Sevanian A, Ramin S, Kim JA, Bams had B, Esterson M, Fogleman AM: Minimally oxidised low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 85: 1260-1266, 1990.
21. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogleman AM: Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein-1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 5134-5138, 1990.
22. Leeuwenburgh C, Hardy MM, Hazen SL, Wagner P, Oh-Ishi S, Steinbrecher UP, Heinecke JW: Reactive nitrogen intermediates promote low density lipoprotein oxidation in human atherosclerotic intima. *J Biol Chem* 272: 1433-1436, 1997.
23. Apanay DC, Neylan JF, Ragab NS, Sgoutas DS: Cyclosporin increases the oxidizability of low-density lipoproteins in renal transplant recipients. *Transplantation* 58: 663-669, 1994.
24. Varghese Z, Fernando RL, Turakhia G, Psimenou E, Fernando ON, Sweny P, Powis SH, Moorehead JF: Calcineurin inhibitors enhance low-density lipoprotein oxidation in transplant patients. *Kidney Int* 56 (Supl. 71): S-137-S-140, 1999.
25. Ghanem H, Van den Dorpel MA, Weimar W, Man in't Veld AJ, El-Kannishy MH, Jansen H: Increased low-density lipoprotein oxidation in stable kidney transplant recipients. *Kidney Int* 49: 488-493, 1996.
26. Hoffman R, Brook J, Aviram M: Hypolipidemic therapy reduces lipoprotein susceptibility to undergo lipid peroxidation: *in vivo* and *ex vivo* studies. *Atherosclerosis* 41: 335-338, 1997.
27. Martínez-Castelao A, Grinyó JM, Fiol C y cols.: Fluvastatin and low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic renal transplant patients. *Kidney Int* 56 (Supl. 71): S-231-234, 1999.
28. Hussein O, Schelizger S, Rosenblat M, Keidar S, Aviram M: Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 128: 11-18, 1997.