



Přehledový článek | Review article

Metabolický profil pacienta po transplantaci srdce

(Metabolic profile of patients after heart transplantation)

Lenka Špinarová^{a,b}, Peter Lidinský^b, Petr Hude^{a,b},
Jan Krejčí^{a,b}, Hana Poloczková^{a,b}, Július Godava^{a,b}, Jiří Vítovec^{a,b}

^a I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, International Clinical Research Center, Brno, Česká republika

^b I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 13. 12. 2012

Přepřacován: 27. 6. 2013

Přijat: 27. 6. 2013

Dostupný online: 4. 7. 2013

Klíčová slova:

Diabetes mellitus

Hyperlipoproteinemie

Transplantace srdce

SOUHRN

Ortotopická transplantace srdce (OTS) přináší prodloužení života a zlepšení jeho kvality mnoha pacientům s těžkým srdečním selháním. Po transplantaci je však třeba počítat s častějším výskytem metabolických komplikací, za které je na prvním místě zodpovědná imunosupresivní léčba. V našem souboru 315 pacientů po OTS mělo 52 % diabetes mellitus a současně hyperlipoproteinemii, hyperlipoproteinemii bez diabetes mellitus 41 %, diabetes mellitus bez hyperlipoproteinemie 3 % a žádnou z těchto poruch pouze 4 % nemocných. Je diskutována možnost zejména farmakologické léčby s ohledem na interakce se stávající imunosupresivní léčbou.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Orthotopic heart transplantation improves life expectancy and quality of life in patients with severe heart failure. After transplantation, metabolic complications are frequent. They are caused particularly by immunosuppressive therapy. In our cohort of 315 patients, 52% had diabetes mellitus together with hyperlipoproteinemia, hyperlipoproteinemia without diabetes had 41% of patients, diabetes mellitus without hyperlipoproteinemia 3% of patients and none of these disorders only 4% of patients. Therapeutic options with respect to interactions with immunosuppressive therapy are discussed in this article.

Keywords:

Diabetes mellitus

Heart transplantation

Hyperlipoproteinemia

Adresa: Prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC, I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, International Clinical Research Center, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: spinarova@fnusa.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.06.010

Úvod

Ortotopická transplantace srdce (OTS) se v posledních dvou desetiletích stala zavedeným postupem v terapii těžkého srdečního selhání. Pro nemocné s terminálním srdečním selháním je možnost transplantace léčbou, která výrazně zlepší jak kvalitu, tak celkovou prognózu života. S dlouhodobým přežíváním pacientů po srdeční transplantaci souvisí také sledování pozdních komplikací, které s sebou tato léčba přináší. Vedle klasicky zmiňovaných, jako jsou rejekce, infekce či malignity, jsou v dlouhodobém horizontu významné metabolické poruchy, které akcentují doživotní imunosupresivní léčba.

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je soubor typických rizikových faktorů, které se často vyskytují společně a velmi často vznikají na podkladě inzulinové rezistence. Zahrnujeme jej pod civilizační onemocnění. Přítomnost metabolického syndromu (MS) znamená na jedné straně riziko pro rozvoj předčasné aterosklerózy a následně kardiovaskulárních nemocí vzniklých na jejím podkladě a na druhé straně riziko pro vznik diabetes mellitus 2. typu a některých častých nádorů. Definice MS dle Českého institutu metabolického syndromu (minimálně tři rizikové faktory):

1. abdominální obezita: muži ≥ 102 cm, ženy ≥ 88 cm;
2. triacylglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l (nebo hypolipidemická léčba);
3. HDL cholesterol: muži $< 1,0$ mmol/l, ženy $< 1,3$ mmol/l;
4. TK $\geq 130/85$ mm Hg nebo antihypertenzní léčba;
5. glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance či diabetes mellitus 2. typu.

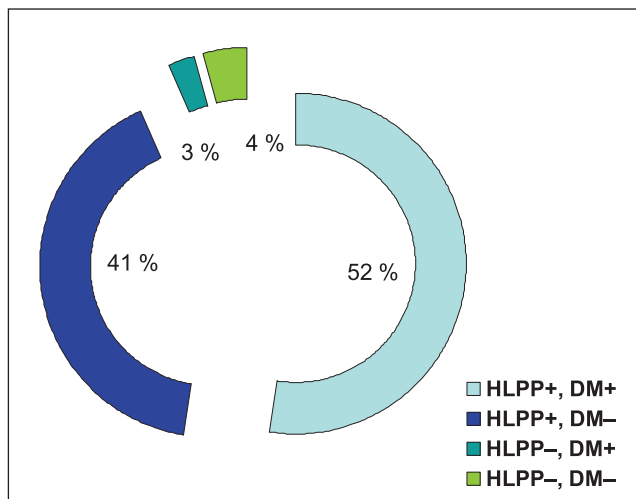
Hyperlipoproteinemie po srdeční transplantaci

Hyperlipoproteinemie po srdeční transplantaci se popisuje u 60–80 % nemocných. Podílí se na ní řada faktorů, jako je předchozí anamnéza ICHS, předchozí lipidové abnormality, body mass index > 25 kg/m², vysoká dávka kortikoidů a užívání cyclosporinu nebo sirolimu.

Cyclosporin zvyšuje koncentraci cholesterolu, zejména jeho LDL frakce [1]. Jedním z možných mechanismů je poškození buněčné membrány, která zvláště ovlivňuje clearance LDL cholesterolu v hepatocytech, což vede ke zvýšení sérové koncentrace LDL [2]. Vyšší plazmatická koncentrace cyclosporinu snižuje aktivitu lipoproteinové lipázy, která může způsobit zvýšení hodnoty triglyceridů. Změny lipidového metabolismu lze pozorovat již v prvních 3–6 měsících po transplantaci [3]. Cyclosporin snižuje clearance prednisonu, což může vést k inzulinové rezistenci, zvýšené syntéze volných mastných kyselin a ke zvýšené produkci lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) [4].

Nově užívaný inhibitor kalcineurinu – tacrolimus, má menší negativní vliv na lipidové spektrum než cyclosporin. V retrospektivním hodnocení 194 pacientů po srdeční transplantaci, kteří byli převedeni z cyclosporinu na tacrolimus, se snížily koncentrace celkového a LDL cholesterolu a signifikantně zvýšily koncentrace HDL cholesterolu [5].

U sirolimu (rapamycin) je rovněž popisován negativní vliv na hodnoty lipidů. Údaje jsou získány především od nemocných po transplantaci ledvin. V souboru pacientů po transplantaci ledvin, kde byl k cyclosporinu a korti-



Obr. 1 – Rozdělení pacientů do čtyř skupin dle přítomnosti hyperlipoproteinemie a diabetes mellitus

koidům přidán sirolimus, došlo ke zvýšení jak koncentrací cholesterolu, tak triglyceridů. Zvýšení bylo závislé na dávce sirolimu [6].

Při podávání mykofenolát mofetilu po transplantaci orgánů není dostatek dat, která by hodnotila jeho vliv na koncentrace lipidů.

Při podávání kortikosteroidů dochází ke zvýšení hepatální produkce VLDL, zvýšení triglyceridů a celkového cholesterolu. Mechanismem je zvýšení aktivity acetyl-CoA karboxylázy, zvýšení syntézy volných mastných kyselin a inhibice lipoproteinové lipázy. Tento účinek je navíc potencionován účinkem cyclosporinu, který snižuje clearance prednisonu.

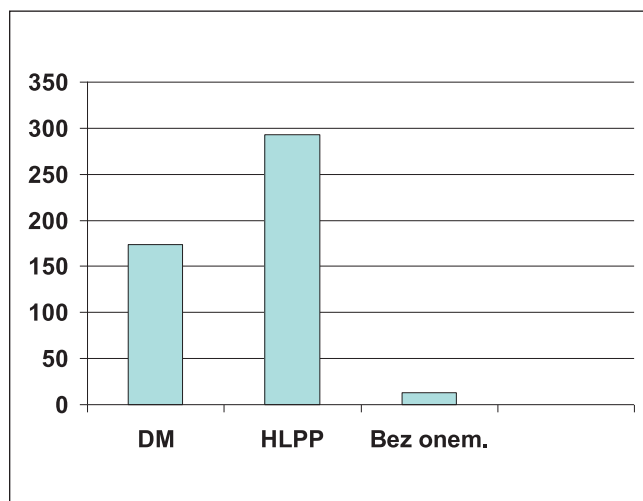
Diabetes mellitus

Podle registru International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) je výskyt diabetu před transplantací srdce 22 %, kumulativní incidence nově vzniklého diabetu po transplantaci srdce je v pátém roce od transplantace až 32 % [7]. Rizikové faktory pro vznik diabetu zjištěné po transplantaci jater či ledviny jsou: přítomnost diabetu v rodinné anamnéze, věk nad 40 let, metabolický syndrom, porucha glukózové tolerance před transplantací, hepatitida C, imunosupresiva či obezita. U transplantace srdce byly v jedné studii prokázány jako predispozice ke vzniku diabetu po transplantaci: rodinná anamnéza a vyšší glykemie pacientů před transplantací 5,6 vs. 5,2 mmol/l oproti těm, u nichž se diabetes mellitus nevyvinul [8].

Kortikosteroidy jsou hlavním negativním faktorem, i když i ostatní imunosupresiva, zejména tacrolimus, přispívají ke vzniku či rozvoji diabetes mellitus [9].

Výsledky

Na našem pracovišti jsme hodnotili celkem 315 pacientů po srdeční transplantaci. Reprezentativní vzorek obsahuje 263 mužů a 52 žen. Naším cílem bylo zjistit, jestli pacienti po OTS trpí diabetes mellitus a/nebo hyperlipidemií a zároveň jakou terapií se toto onemocnění léčí.



Obr. 2 – Celkový počet pacientů s určitým onemocněním

Po kompletaci dat jsme vytvořili čtyři skupiny pacientů (uvedeno i s počtem pacientů v jednotlivých skupinách):

- pacienti s diabetes mellitus a hyperlipidemií – 165
- pacienti s diabetes mellitus, bez hyperlipidemie – 9
- pacienti bez diabetes mellitus s hyperlipidemií – 128
- pacienti bez diabetes mellitus a bez hyperlipidemie – 13 (obr. 1).

Celkově se v naší studii objevilo 174 pacientů s diabetes mellitus, 293 pacientů trpících hyperlipidemií a 13 pacientů bez jakékoliv stanovené přidružené diagnózy (obr.

Tabulka 1 – Léčba hyperlipidemie

Terapie	n
Fluvastatin	173
Simvastatin	47
Atorvastatin	50
Fenofibrát	3
Ezetimib + fluvastatin	4
Dieta omezující tuky	16

Tabulka 2 – Léčba diabetes mellitus

Terapie	n
Dia dieta	48
Inzulin	60
Gliclazid	17
Glimepirid	19
Gliquidon	11
Glipizid	3
Metformin	12
Sitagliptin	2
Glibenclamid	2

2). V případě hyperlipidemie bylo kromě diety omezující tuky podáváno pět různých účinných látek (tabulka 1).

Pacienti s diabetes mellitus byli mimo pouhé diety léčeni osmi různými léky včetně inzulinu. Početní zastoupení je shrnuto v tabulce 2.

Diskuse

Hyperlipidemie

Hyperlipidemie se u pacientů po OTS v naší studii vyskytla v 93 % případů. Tuto vysokou prevalenci potvrzují i studie různých autorů, kde je přítomna hyperlipidemie u pacientů po OTS až v 80 % případů. V literatuře vidíme po OTS mnohem vyšší prevalenci než při transplantaci jiných orgánů – jednak vzhledem k možnosti častějšího výskytu hyperlipidemie předtransplantačně a dále např. vzhledem k tomu, že po OTS je imunosuprese intenzivnější než v případě transplantace ledviny či jater. Hlavní příčinou hyperlipidemie po OTS je imunosupresivní léčba. Taylor a spol. ve své studii z let 1968–1989 uvádějí, že prednison a předoperační ischemická choroba srdeční jsou hlavními atributy pro potransplantační lipidové abnormality [10]. Dalším významným faktorem je váhový nárůst po operaci způsobený zlepšeným vstřebáváním a využitím živin při zlepšeném prokrvení splachniku. Zvýšení celkového cholesterolu a LDL cholesterolu již v prvním roce po OTS je ukazatelem zhoršené prognózy, proto je podávání statinů indikováno již v časném pooperačním období [11].

Je známo, že se cyclosporin i tacrolimus metabolizují cestou CYP 450 3A4 stejně jako atorvastatin, lovastatin, simvastatin či nový rosuvastatin a na základě lékové interakce dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto statinů s následným nebezpečím vzniku myopatií. Naproti tomu pravastatin, který se přes systém CYP 450 nemetabolizuje, anebo fluvastatin, jenž se metabolizuje cestou CYP 450 2C9, se jeví farmakologicky vhodné u nemocných po transplantaci, protože nebezpečí lékových interakcí na CYP 450 3A4 je minimální [11–13].

Nejpoužívanějším léčivem pro terapii hyperlipidemie u pacientů po OTS v našem souboru je fluvastatin, který užívalo 60 % pacientů.

U nemocných lze začít co nejdříve po OTS s nízkými dávkami jakéhokoliv statinu (atorvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, simvastatin 10 mg, rosuvastatin 5 mg, pravastatin 20–40 mg, fluvastatin 40 mg) [12]. Zde se ale musíme zamyslet nad nežádoucími účinky statinů, a to hlavně: myalgie (svalová bolest bez známek elevace kreatininy), myositida (svalová slabost a bolest s elevací CK) a rhabdomyolýza (přítomnost svalových symptomů, elevace CK až na 10násobek horního limitu normy, známky zvýšení kreatininu, nález myoglobinu v moči). Výskyt je vzácný u monoterapie statiny, ale vyskytuje se častěji u nemocných současně užívajících cyclosporin. Pokud nebude léčba nízkými dávkami statinů účinná, podávání vysokých dávek statinů či kombinace s fibráty není doporučována, protože pro tuto léčbu nejsou data z prospektivních studií [13].

Při nedostatečném účinku statinů změníme imunosupresivní strategii z cyclosporinu na tacrolimus, protože při imunosupresi tacrolimem je ve srovnání s cyclosporinem lepší lipidový profil [14]. Tato skutečnost byla

potvrzena i ve studii Whita a spol., kdy ze 129 pacientů s hyperlipoproteinemií byla polovina převedena na tacrolimus a polovina ponechána na cyclosporinu. U pacientů, kteří byli konvertováni na tacrolimus, došlo ke statisticky významnému snížení cholesterolu, LDL cholesterolu, apolipoproteinu B, dále došlo i ke snížení urey, kreatininu a kyseliny močové. Zajímavé je, že nedošlo ke zhoršení glykemie, glykovaného hemoglobinu či hodnot inzulinu. Statiny užívalo 80 % pacientů, nejčastěji pravastatin v průměrné dávce 25 mg či atorvastatin v průměrné dávce 25 mg [15].

Dále se snažíme o snížení dávky kortikoidů nebo o úplné ukončení podávání [16].

V posledních letech se objevují data o podávání atorvastatinu jako účinnějšího než pravastatin či fluvastatin. V práci Patela a spol. byli pacienti s přetrvávajícím zvýšeným LDL cholesterolem na pravastatinu, fluvastatinu či simvastatinu převedeni na atorvastatin. Počáteční dávka byla 10 mg za pečlivého sledování, jako nejčastější byla dávka 20 mg denně, která byla účinná – vedla k dalšímu snížení LDL cholesterolu při minimálních nežádoucích účincích [17].

Při podávání atorvastatinu je bezpečnější a účinnější současný převod pacientů z cyclosporinu na tacrolimus [18].

Pilotní jsou práce, které se zabývají podáváním rosuvastatinu po transplantaci srdce. Jedna z prvních studií popisuje bezpečnost dávky 5 a 10 mg rosuvastatinu u 21 pacientů po srdeční transplantaci, kteří měli neuspokojivé hodnoty lipidového spektra při vyšší dávce statinu v monoterapii. Ve sledované populaci devět užívalo atorvastatin, devět pravastatin, dva simvastatin a jeden fluvastatin. Při záměně těchto statinů za rosuvastatin v dávce 5 či 10 mg došlo po šestitýdenní léčbě ke snížení cholesterolu, LDL frakce i triglyceridů. Při sledování bezpečnosti nedošlo k ovlivnění jaterních testů či kreatininkinázy a žádnému případu myositidy [19].

Zatím nemáme dostatek dat o kombinaci léčby statinů s ezetimibem. Proto se jako velmi potřebné jeví provedení multicentrické, srovnávací, dvojité zaslepené studie s dostatečným počtem nemocných s jednotlivými statiny a eventuální kombinací statinu s ezetimibem.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je po transplantaci častý a přispívá k rozvoji vaskulopatie štěpu. Srovnání vlivu cyclosporinu a tacrolimu na vznik nového diabetes mellitus má více dat pro pacienty po transplantaci ledviny nebo jater. Tyto studie ukazují, že je vyšší výskyt diabetu při užívání tacrolimu. V oblasti transplantace srdce je dat méně a potvrzují tuto skutečnost. V jedné studii bylo podávání inzulinu v prvním roce po transplantaci srdce 7,0 % u tacrolimu a pouze 4,3 % u cyclosporinu [20]. Ve studii Nikolaidise a spol. byl diabetes mellitus po transplantaci srdce zjištěn ve 38 % případů (82 z 215 pacientů). Většina pacientů byla léčena inzulinem (67 %), monoterapii inzulinem mělo 54 %, kombinaci s perorálními antidiabetiky (PAD) mělo 13 %, pouze PAD mělo 18 %, dietu 15 % nemocných. Průměrný glykovaný hemoglobin byl 7,7 g/dl, a pouze třetina pacientů měla tuto hodnotu < 7 g/dl. Nejvyšší hodnotu glykovaného hemoglobinu měli pacienti užívací prednison, následovaní pacienti se sirolimem či tacrolimem. Nejlepší výsledky měli pacienti užívací cyclosporin [21].

V našem souboru mělo po transplantaci srdce diabetes mellitus celkem 174 (55 %) pacientů, z toho 165 (52 %) spojený s hyperlipoproteinemií a 9 (3 %) bez hyperlipoproteinemie.

Diabetes léčený inzulinem mělo 60 pacientů (34 %), perorálními antidiabetiky 66 pacientů (38 %) a pouze dietou 48 pacientů (28 %). Nejčastěji užívaný lék z PAD byl glimepirid 19 pacientů (11 %), následovaný gliclazidem 17 pacientů (10 %), další léky ukazuje tabulka 2.

Léčba diabetu by měla být vedena podle doporučení České diabetologické společnosti, protože jsou pouze omezená data pro úzkou skupinu pacientů po transplantaci orgánů, respektive srdce. Základem je prevence, časná detekce a léčba. Pacienti by měli být pravidelně sledováni: hodnocena glykemie, eventuálně glukózotoleranční test či glykovaný hemoglobin. Měly by být využívány imunosupresivní režimy s nižšími dávkami kalcineurinových inhibitorů. Důsledně by měly být léčeny přidružené rizikové faktory, jako je hyperlipidemie a hypertenze [22]. Pokud není dosaženo uspokojivé kompenzace pomocí režimových opatření, měla by být zahájena perorální antidiabetická léčba. Mezi pacienty po transplantaci orgánů neexistují studie, které by tyto léky navzájem srovnaly. Výběr příslušného léku by měl být proveden na základě jeho tolerability a bezpečnosti. Inzulin by měl být podán, pokud není podání perorálních antidiabetik bezpečné či pokud se nedaří snížit glykémii na lačno < 6,7 mmol/l nebo < 8,9 mmol/l mezi jídly a HbA_{1c} < 6,5 %. Inzulin se podává rovněž v době dekompenzace [23].

Metabolický syndrom

Výskyt metabolického syndromu byl sledován u pacientů v epidemiologické studii TRACA (TRANsplant CARDiaco). Prevalence metabolického syndromu byla 42 % a byla častější u pacientů, jejichž diagnóza pro transplantaci srdce byla ischemická choroba srdeční oproti jiným diagnózám (52 vs. 27 %) [24]. V našem souboru mělo současnou hyperlipoproteinemii a diabetes mellitus 165 pacientů, tj. 52 %.

Pokud má pacient metabolický syndrom již před transplantací, je to další rizikový faktor dlouhodobého přežívání. V retrospektivní studii bylo hodnoceno 797 pacientů mezi lety 1992–2008. Kritéria metabolického syndromu splnilo 28 %: tři z pěti faktorů dle ACP III (místo obvodu pasu byl zařazen BMI více než 30 kg/m²). Pacienti s metabolickým syndromem před operací byli starší, měli častěji hypertenzi, diabetes mellitus, renální postižení a ischemickou chorobu srdeční. Výskyt časných potransplantačních komplikací byl stejný mezi pacienty bez metabolického syndromu a s ním. Obě skupiny se však významně odlišovaly v dlouhodobém přežívání: u pacientů bez metabolického syndromu bylo pěti-, deseti- a patnáctileté přežívání 92, 80 a 55 %, zatímco u pacientů s metabolickým syndromem to bylo: 88, 72 a 38 %. Metabolický syndrom před transplantací je tak významným rizikovým faktorem mortality i při normalizaci hemodynamických parametrů po transplantaci. Čím delší přežívání od transplantace, tím je tento rozdíl mezi pacienty zřetelnější [25].

Pacienti s metabolickým syndromem, diagnostikovaným před či po transplantaci srdce, mají také častěji vaskulopatii štěpu. Čím více splňují kritéria dle ACP III, tím je vaskulopatie častější [26].

Závěr

Transplantace srdce je úspěšnou metodou léčby těžkého srdečního selhání, která vyřeší hemodynamickou situaci pacientů. V potransplantačním období však vystupují ve zvýšené míře do popředí metabolické problémy, které přispívají zejména k akceleraci vaskulopatie štěpu, a nepřímo tak ovlivňují dlouhodobé přežívání pacientů. Hyperlipoproteinemie a diabetes mellitus jsou nejvýznamnějšími metabolickými rizikovými potransplantačními faktory pro vznik významných koronárních příhod po transplantaci orgánů obecně, včetně transplantace srdce.

Do budoucna je proto třeba se zamyslet nad jejich ovlivněním režimovými opatřeními spolu s účinnou farmakoterapií.

Práce byla podpořena Evropským regionálním rozvojovým fondem – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

- [1] C.M. Ballantyne, B. Radovancevic, J.A. Farmer, et al., Hyperlipidemia after heart transplantation: report of a 6-year experience with treatment recommendation, *Journal of the American College of Cardiology* 19 (1992) 1315–1321
- [2] J.S. Stamler, D.E. Vaughan, J. Loscalzo, Immunosuppressive therapy and lipoprotein abnormalities after cardiac transplantation, *American Journal of Cardiology* 68 (1991) 389–391.
- [3] H. Superko, W. Haskell, C. DiRicco, Lipoprotein and hepatic lipase activity and high density lipoprotein subclasses after cardiac transplantation, *American Journal of Cardiology* 66 (1990) 1131–1134.
- [4] M. Gebauerová, R. Jandová, I. Málek, et al., Obraz nemocného po srdeční transplantaci, *Cor et Vasa* 35 (1993) 258–262.
- [5] F. Akhlaghi, C.H. Jackson, J. Parameshwar, et al., Risk factors for the development and progression of dyslipidemia after heart transplantation, *Transplantation* 73 (2002) 1258–1264.
- [6] A.S. MacDonald, A world-wide, phase III, randomised, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts, *Transplantation* 71 (2001) 271–280.
- [7] M.R. Costanzo, A. Dipchand, R. Starling, et al., The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 29 (2010) 914–956.
- [8] B. Depczynski, B. Daly, L.V. Campbell, et al., Predicting occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants, *Diabetic Medicine* 17 (2000) 15–19.
- [9] L. Špinarová, Transplantace srdce, *Cor et Vasa* 50 (3) (2008) 133–138.
- [10] D.O. Taylor, J.A. Thompson, A. Hastillo, et al., Hyperlipidemia after clinical heart transplantation, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 8 (1989) 209–213.
- [11] L. Hošková, M. Podzimková, I. Málek, Bezpečnost a účinnost fluvastatinu po transplantaci srdce, *Cor et Vasa* 46 (10) (2004) 473–477.
- [12] J. Vítovec, L. Špinarová, Jaký statin po srdeční transplantaci?, *Cor et Vasa* 46 (2004) 463–464.
- [13] C.M. Ballantyne, Statins after cardiac transplantation: which statin, what dose, and how low should we go?, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 19 (2000) 515–517.
- [14] B. Fellström, Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation, *Transplantation Suppl.* 70 (2000) S51–S57.
- [15] M. White, H. Haddad, M.H. Leblanc, et al., Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus based immunoprophylaxis improves cholesterol profile in heart transplant recipients with treated, but persistent dyslipidemia: the Canadian multicentre randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporine microemulsion, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 24 (2005) 798–809.
- [16] L. Špinarová, J. Toman, Pharmacotherapy after heart transplantation, *Cor Vasa* 42 (2000) 335–340.
- [17] D.N. Patel, F.D. Pagani, T.M. Koeling, et al., Safety and efficacy of atorvastatin in heart transplant recipients, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 21 (2002) 204–210.
- [18] B. Skalická, M. Kubánek, I. Málek, et al., Conversion to tacrolimus and atorvastatin in cyclosporine-treated heart transplant recipients with dyslipidemia refractory to fluvastatin, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 28 (2009) 598–604.
- [19] A. Samman, C. Imai, L. Straatman, et al., Safety and efficacy of rosuvastatin therapy for prevention of hyperlipidemia in adult cardiac transplant recipients, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 24 (2005) 1008–1013.
- [20] B. Reichart, B. Meiser, M. Gitano, et al., European Multicentre Tacrolimus (FK 506) Heart Pilot Study: one year results–European Tacrolimus Multicentre Heart Study Group, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 17 (1998) 775–781.
- [21] L. Nikolaidis, S. Shah, F. McGonagle, et al., Diabetes mellitus following heart transplantation, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 29 (2010) S154.
- [22] P. Marchetti, New-onset diabetes after transplantation, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 23 (5 Suppl) (2004) S194–S201.
- [23] J. Davidson, A. Wilkinson, J. Dantal, et al., New on-set diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines, *Transplantation* 2003 (Suppl) (75) S3–S24.
- [24] A.C. Fort, J.J. Gavira, E. Alegria-Barrero, et al., Prevalence of metabolic syndrome in heart transplant patients: role of previous cardiopathy and years since the procedure–the TRACA study, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 25 (2006) 1192–1198.
- [25] F.H. Cheema, S. Yaman, V. Topkara, et al., The association between metabolic syndrome and long-term survival in patients undergoing orthotopic heart transplantation, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 29 (2010) S43.
- [26] I. Sanchez-Lazaro, J.M. Sanchez-Gomez, L. Martinez-Dolz, et al., Is metabolic syndrome important in the development of cardiac allograft vasculopathy in heart transplantation patients?, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 31 (2012) S94.