

A diabetes *mellitus* prévia não agrava o prognóstico no primeiro ano após a transplantação cardíaca [16]

NATÁLIA ANTÓNIO¹, DAVID PRIETO², LUÍS A. PROVIDÊNCIA¹, MANUEL J. ANTUNES²

¹ Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Clínica Universitária de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Serviço de Cirurgia Cardiorábrica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, e Clínica Universitária de Cirurgia Cardiorábrica da Faculdade de Medicina de Coimbra, Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2010; 29 (02): 205-220

RESUMO

Introdução e objectivo: A transplantação cardíaca continua a ser o *gold standard* do tratamento da insuficiência cardíaca avançada; contudo a indicação em doentes diabéticos continua a ser controversa. De facto, o efeito hiperglicémico da terapêutica imunossupressora dificulta o controlo da diabetes e, embora ainda por provar, tem sido colocada a hipótese de aumentar a incidência de infecções, rejeições e mortalidade pós-transplantação cardíaca. O objectivo deste trabalho foi comparar a morbidade e mortalidade durante o primeiro ano após a transplantação cardíaca entre doentes diabéticos e não diabéticos.

População e Métodos: Estudo prospectivo observacional de 114 doentes submetidos a transplantação cardíaca entre Novembro de 2003 e Janeiro de 2008, com seguimento clínico de um ano. A população foi dividida em dois grupos de acordo com a existência de diabetes (grupo 1) ou inexistência (grupo 2) antes da transplantação cardíaca. Registámos características clínicas basais e o desenvolvimento de complicações. A análise de regressão logística foi utilizada para identificar preditores independentes de mortalidade durante o primeiro ano.

Resultados: Dos 114 doentes, 33% eram diabéticos antes da transplantação. Os

ABSTRACT

Diabetes mellitus does not affect one-year outcome after heart transplantation

Background and aims: Heart transplantation remains the gold standard treatment for selected patients with end-stage heart failure. However, transplantation in diabetic patients remains controversial. The hyperglycemic effect of immunosuppressant therapy further complicates post-transplantation management of diabetes and, although this is still unproven, could be responsible for a higher incidence of post-transplantation infection, rejection and mortality. In this study, we aimed to compare one-year outcomes of survival and morbidity after cardiac transplantation among recipients with and without diabetes mellitus.

Methods: This was a prospective observational study of 114 patients who underwent first heart transplantation between November 2003 and January 2008, with 1-year follow-up. They were divided into two groups according to whether they had pre-transplantation diabetes (group 1) or not (group 2). Baseline variables and complications were recorded. Logistic regression analysis was used to identify

doentes diabéticos eram mais idosos ($57,0 \pm 7,4$ versus $51,2 \pm 12,9$ anos, $p=0,013$), com maior prevalência de hipertensão arterial ($63,6\%$ versus $16,7\%$, $p=0,002$), menor clearance de creatinina ($53,5 \pm 16,2$ versus $63,0 \pm 21,8$ ml/min, $p=0,020$) e níveis de proteína C-reativa significativamente mais elevados ($1,8 \pm 2,4$ versus $0,9 \pm 1,3$ mg/L, $p=0,029$) que os não diabéticos. Verificou-se uma tendência para que os diabéticos tivessem mais frequentemente doença arterial periférica ($20,8\%$ vs $14,8\%$, $p=ns$) e carotídea ($25,8\%$ versus $14,3\%$, $p=n.s$). Nos doentes diabéticos a glicémia em jejum um ano depois do transplante era significativamente inferior à glicémia basal ($134,2 \pm 45,3$ versus $158,4 \pm 71,2$ mg/dl, $p=0,039$). Não houve diferenças significativas na taxa de rejeição aguda ($16,2\%$ versus $23,4\%$, $p=0,467$), de infecção grave ($27,0\%$ versus $33,8\%$, $p=0,524$) ou de mortalidade ($16,2\%$ versus $6,5\%$, $p=0,171$) no primeiro ano de seguimento clínico. Na análise de regressão logística, o único preditor independente de mortalidade a 1 ano foi a existência de uma creatinina basal $>1,4$ mg/dl (OR:6,36, IC95%: 1,12-36,04).

A diabetes mellitus e a anomalia da glicémia em jejum antes da transplantação não foram preditores independentes de mortalidade a um ano.

Conclusão: Estes resultados sugerem que a diabetes mellitus não está associada a aumento da mortalidade ou da morbidade no primeiro ano após transplantação cardíaca, desde que haja um bom controlo glucometabólico destes doentes.

Palavras-chave:

Transplantação cardíaca; Diabetes; Prognóstico

independent predictors of 1-year mortality. Results: Of the 114 patients, 33% were diabetic before transplantation. Diabetic patients were older (57.0 ± 7.4 vs. 51.2 ± 12.9 years, $p=0.013$), and had a higher prevalence of hypertension (63.6% vs. 16.7% , $p=0.002$), lower creatinine clearance (53.5 ± 16.2 vs. 63.0 ± 21.8 ml/min, $p=0.020$) and higher C-reactive protein levels (1.8 ± 2.4 vs. 0.9 ± 1.3 mg/l, $p=0.029$) than non-diabetics. They tended to have more peripheral arterial disease (20.8 vs. 14.8% , $p=NS$) and carotid disease (25.8 vs. 14.3% , $p=NS$). In diabetic patients fasting glucose levels were significantly lower at one year than before heart transplantation (134.2 ± 45.3 vs. 158.4 ± 71.2 mg/dl, $p=0.039$). There were no significant differences between diabetic and non-diabetic patients in rejection (16.2 vs. 23.4% , $p=0.467$), infection (27.0 vs. 33.8% , $p=0.524$) or mortality (16.2 vs. 6.5% , $p=0.171$) at 1-year follow-up. On logistic regression analysis, the only predictor of 1-year mortality was baseline creatinine >1.4 mg/dl (OR: 6.36, 95% CI: 1.12-36.04). Diabetes and impaired fasting glucose before heart transplantation were not independent predictors of 1-year mortality. **Conclusions:** These data suggest that diabetes is not associated with worse 1-year survival or higher morbidity in heart transplant patients, as long as good blood glucose control is maintained.

Key words:

Heart transplantation; Diabetes; Prognosis

INTRODUÇÃO

A incidência e prevalência de diabetes mellitus (DM) tem vindo a aumentar de

INTRODUCTION

The incidence and prevalence of diabetes mellitus worldwide is increasing at an

forma preocupante em todo o mundo e é um importante factor de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, incluindo insuficiência cardíaca.⁽¹⁾ Efectivamente, os doentes diabéticos têm uma probabilidade duas vezes maior que os não diabéticos de desenvolver insuficiência cardíaca e alguns destes acabam por progredir para insuficiência cardíaca avançada. Estima-se que a diabetes esteja presente em mais de 40% dos doentes com insuficiência cardíaca, quer como factor etiológico na doença arterial coronária e aterosclerose quer como uma comorbilidade associada.⁽²⁾

Um estudo multicêntrico que envolveu 7290 doentes submetidos a transplantação cardíaca revelou que a percentagem de doentes diabéticos submetidos a transplantação cardíaca tem aumentado, constituindo cerca de 13% dos transplantados cardíacos entre 1990 e 1992 e 19% entre 1996 e 1999.⁽³⁾

Embora a diabetes, por si só, não seja considerada uma contra-indicação à transplantação cardíaca nas *guidelines* internacionais, a verdade é que alguns grupos mostram uma certa relutância em transplantar doentes diabéticos.⁽⁴⁾ Isto, porque se tem colocado a hipótese de a diabetes se associar a maiores taxas de infecção, de rejeição aguda e de mortalidade após a transplantação cardíaca. Por outro lado, os fármacos imunossuppressores conduzem frequentemente a um agravamento do estado metabólico, dificultando o controlo dos doentes previamente diabéticos e aumentando o risco de diabetes de novo nos não diabéticos.⁽⁵⁾

Contudo, existe ainda alguma controvérsia relativamente ao impacto da diabetes na transplantação cardíaca. Alguns estudos indicam que os doentes diabéticos têm uma evolução semelhante à dos não diabéticos após a transplantação cardíaca, em termos de infecções, rejeições, disfunção renal e mortalidade.⁽⁶⁻¹⁰⁾ No entanto, outros estudos sugerem que os doentes diabéticos apresentam maior morbilidade e mortalidade após transplantação cardíaca.^(11, 12)

Por outro lado, a escassez de dadores e os períodos frequentemente prolongados em lista

alarming rate and it is an important risk factor for cardiovascular disease, including heart failure⁽¹⁾. Diabetic patients are twice as likely to develop heart failure than non-diabetics and some will progress to advanced heart failure⁽¹⁾. It is estimated that over 40% of heart failure patients have diabetes, either as an etiological factor in coronary artery disease and atherosclerosis or as a comorbidity⁽²⁾.

A multicenter study involving 7290 heart transplant patients showed that the percentage of diabetic recipients had increased, accounting for 13% of transplant patients between 1990 and 1992 and 19% between 1996 and 1999⁽³⁾.

Although diabetes is not in itself considered a contraindication for cardiac transplantation in international guidelines⁽⁴⁾, some groups have shown a certain reluctance to perform transplantation in diabetic patients since it has been suggested that diabetes is associated with higher rates of infection, acute rejection and mortality following heart transplantation. Furthermore, immunosuppressant drugs often result in a worsening of metabolic status, complicating management of patients with previous diabetes and increasing the risk of new-onset diabetes in non-diabetics⁽⁵⁾.

Nevertheless, there is disagreement concerning the impact of diabetes in heart transplant recipients. Some studies indicate that diabetic patients show a similar clinical course to non-diabetics following heart transplantation in terms of infection, rejection, renal dysfunction and mortality⁽⁶⁻¹⁰⁾, while others suggest that they present greater morbidity and mortality^(11, 12).

In addition, the scarcity of donors and length of waiting lists highlight the importance of careful selection of candidates, preference being given to those with a better chance of favorable outcome. It is thus important to clarify whether heart transplantation in diabetic patients with advanced heart failure has similar outcomes as in non-diabetics.

In this study, we set out to assess the impact of previous diabetes on morbidity and mortality in the first year post-transplantation in a population of heart transplant recipients.

de espera reforçam a importância de uma selecção apropriada dos candidatos, dando preferência aos doentes com maior probabilidade de evoluírem favoravelmente. É, pois, importante esclarecer se a transplantação cardíaca nos doentes diabéticos com insuficiência cardíaca avançada tem ou não tem uma evolução semelhante à dos não diabéticos.

O objectivo deste trabalho foi avaliar o impacto da diabetes prévia na morbidade e mortalidade no primeiro ano na nossa população de transplantados cardíacos.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Protocolo do estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, prospectivo de 114 doentes consecutivos submetidos a transplantação cardíaca primária entre Novembro de 2003 e Janeiro de 2008. Durante este período, nenhum doente foi recusado para inclusão na lista de espera para transplantação com base no diagnóstico de diabetes, independentemente da sua gravidade ou estadio de controlo da doença.

O procedimento cirúrgico foi realizado segundo a técnica de transplantação total com anastomose bicava. Todos os doentes foram submetidos a imunossupressão de indução com anticorpo monoclonal anti-IL2 (basiliximab) e a manutenção foi realizada preferencialmente com ciclosporina (92% dos casos), ou com tacrolimus, em ambos os casos em associação com micofenolato de mofetil e prednisona. Em 102 doentes (90%) foi prescrita uma estatina. Todos os doentes transplantados foram alvo de um programa misto de intervenção nutricional e de exercício físico individualizado.

A população foi dividida em dois grupos de acordo com a existência prévia (Grupo A) ou não (grupo B) de diabetes antes da transplantação cardíaca, diagnosticada de acordo com a classificação mais recente da *American Diabetes Association*.⁽¹³⁾

Todos os doentes incluídos neste estudo

METHODS

Study protocol

This was a prospective, longitudinal, observational study of 114 consecutive patients who underwent first heart transplantation between November 2003 and January 2008. During this period, no patient was refused inclusion on the transplant waiting list based on a diagnosis of diabetes, irrespective of its severity or level of control.

The surgical technique employed was total transplantation with bicaval anastomosis. All patients underwent induction immunosuppression with anti-IL2 monoclonal receptor antibody (basiliximab), maintenance therapy being mainly with cyclosporine (92% of cases) or tacrolimus, both in association with mycophenolate mofetil and prednisone. Statins were prescribed in 102 patients (90%). All transplant recipients followed a combined program of dietary intervention and individualized physical exercise.

The population was divided into two groups according to whether they had pre-transplantation diabetes (group A) or not (group B), diagnosis being based on the latest classification of the American Diabetes Association⁽¹³⁾.

All patients in the study were followed for 12 months after hospital discharge, with frequent consultations by the transplant team, focusing particularly on adjustment of immunosuppressive dosage, outpatient or inpatient treatment of early and late complications, and laboratory tests, echocardiography and endomyocardial biopsy, in accordance with standard practice.

The following complications were recorded with date of occurrence: 1) mortality (causes of death being grouped in five categories: cerebrovascular, cardiovascular, infection, rejection or renal failure); 2) severe infection (requiring hospitalization); 3) acute rejection (episode of grade >2R rejection in the International Society for Heart and Lung Transplantation [ISHLT] classification following myocardial biopsy); and 4) renal failure (creatinine >2 mg/dl).

foram alvo de seguimento clínico durante 12 meses após a alta hospitalar, que envolveu consultas médicas frequentes feitas pela própria equipa, especialmente direccionadas para o ajustamento da dose de imunossuppressores, para o tratamento de complicações precoces e tardias em regime de ambulatório ou de internamento, e para a realização de exames analíticos, de ecocardiografias e de biópsias endomiocárdicas, de acordo com as normas correntes.

Foram avaliadas e datadas as ocorrências das seguintes complicações: 1) mortalidade (as causas de morte foram agrupadas em 5 categorias: cerebrovascular, cardiovascular, infecção, rejeição e insuficiência renal); 2) infecção grave (com necessidade de hospitalização); 3) rejeição aguda [episódio de rejeição de grau >2R da classificação da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), após biópsia miocárdica] e 4) insuficiência renal (creatinina superior a 2 mg/dl).

Análise Estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvio padrão. Para a análise comparativa dos dois subgrupos foram utilizados os teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, consoante as variáveis tivessem distribuição normal ou não. As variáveis categóricas são expressas em frequências e percentagens, tendo sido analisadas através do teste de χ^2 ou do teste exacto de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Para determinar preditores independentes de mortalidade durante o ano de seguimento clínico, foi realizada uma análise de regressão logística multivariada, para o que foram testadas variáveis clinicamente relevantes, predeterminadas. O impacto da diabetes prévia na sobrevivência a um ano foi avaliado através de análise de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Características basais da população

As características demográficas dos

Statistical analysis

Continuous variables are presented as means \pm standard deviation. The Student's t test or the Mann-Whitney test were used for comparison of the two groups, depending on whether the variables had a normal distribution. Categorical variables are expressed in frequencies and percentages, and were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Multivariate logistic regression analysis was used to determine independent predictors of mortality during one-year follow-up, to test predetermined clinically important variables. The impact of previous diabetes on one-year survival was assessed using Kaplan-Meier curves.

RESULTS

Baseline characteristics of the population

The demographic and general characteristics of the patients pre-transplantation are shown in Table I. Of the 114 patients, 37 (33%) were diabetic and 47 (41%) had impaired fasting glucose. Diabetic patients were older, had a higher prevalence of hypertension and peripheral arterial disease, and were more often in New York Heart Association (NYHA) class IV than non-diabetics. The prevalence of heart failure of ischemic etiology was similar in both groups.

Diabetic patients presented significantly lower creatinine clearance (CrCl) (54.1% with CrCl < 50 ml/min vs. 35.5% of non-diabetics, $p = 0.048$), and significantly higher fasting glucose and C-reactive protein levels. There were no significant differences in lipid profile between the two groups (Table II).

On pre-transplantation hemodynamic study (Table III), diabetic patients had significantly higher transpulmonary gradients.

Clinical course

Mean time of myocardial ischemia was 90 ± 33 minutes, with no significant differen-

doentes antes da transplantação cardíaca estão sumariadas no *Quadro I*. Dos 114 doentes, 37 (33%) eram diabéticos e outros 47 (41%) apresentavam anomalia da glicémia em jejum. Os doentes diabéticos eram mais idosos, tinham maior prevalência de hipertensão arterial e de doença arterial periférica, e apresentavam-se com mais frequência em classe IV da New York Heart Association (NYHA) do que os não diabéticos. A prevalência de etiologia isquémica foi semelhante nos dois grupos.

Sob o ponto de vista analítico, os doentes diabéticos apresentavam clearance de creatinina (ClCr) significativamente inferior (54,1% dos diabéticos com ClCr <50 ml/min *versus* 35,5% dos não diabéticos, $p=0,048$), glicémias em jejum significativamente maio-

ces between diabetic and non-diabetic patients (88.7 ± 32.0 vs. 90.5 ± 33.5 , $p=0.786$). Mean time of post-transplantation mechanical ventilation was 15.5 ± 9.5 hours (16.4 in diabetic vs. 15.1 in non-diabetic patients, $p=0.488$) and mean hospital stay was 16.7 ± 16.0 days (15.3 in diabetic vs. 17.3 in non-diabetic patients, $p=0.546$).

With regard to maintenance immunosuppressive therapy, all patients were treated with cyclosporine or tacrolimus, mycophenolate mofetil and corticosteroids. No statistically significant differences were found between the two groups in the proportion of patients initially medicated with cyclosporine vs. tacrolimus (89% of the diabetic group received cyclosporine immediately after the surgery vs. 93% of the non-diabetic group,

Quadro I. Características demográficas e gerais da população

	População Geral (n=114)	Diabéticos (n=37)	Não diabéticos (n=77)	Valor p
Características Demográficas				
Género Masculino (%)	75	70,3	77,9	0,486
Idade (anos) \pm DP	53,1 \pm 11,7	57,0 \pm 7,4	51,2 \pm 12,9	0,013
Etiologia da insuficiência cardíaca (%)				
MCD idiopática	50,1	40,6	53,2	0,234
MCD isquémica	30,7	37,8	27,3	0,283
MCD valvular	9,6	13,5	7,8	0,332
Outras	9,6	8,1	11,7	0,748
Factores de Risco Cardiovasculares (%)				
HTA	26,4	63,6	16,7	0,002
Dislipidémia	23,2	27,3	22,2	0,722
Tabagismo	45,3	40,0	46,5	0,709
História familiar de DC	20,4	30,0	18,2	0,402
IMC (Kg/m ²) \pm DP	23,7 \pm 2,9	23,9 \pm 3,2	23,5 \pm 2,8	0,498
Doença arterial carotídea (%)	17,8	25,8	14,3	0,163
Doença arterial periférica (%)	16,5	20,8	14,8	0,496
Classe NYHA (%)				
III	6 (4)	5 (6)	1 (2)	0,138
IV	60,5	48,6	66,2	0,072
IV	39,5	51,4	33,8	
Status UNOS (%)				
IA	3,5	5,4	2,6	
IB	21,1	18,9	22,1	0,712
II	75,4	75,7	75,3	
Dados electrocardiográficos				
Ritmo sinusal (%)	54,1	62,1	50,7	
Fibrilhação auricular (%)	24,5	27,6	23,2	
Ritmo de <i>pacemaker</i> (%)	21,4	10,3	26,1	0,222

Table I. Demographic and general characteristics of the population

	Total population (n=114)	Diabetic (n=37)	Non-diabetic (n=77)	p
Demographic characteristics				
Male (%)	75	70.3	77.9	0.486
Age (years) ± SD	53.1 ± 11.7	57.0 ± 7.4	51.2 ± 12.9	0.013
Etiology of heart failure (%)				
Idiopathic DCM	50.1	40.6	53.2	0.234
Ischemic DCM	30.7	37.8	27.3	0.283
Valvular DCM	9.6	8.1	11.7	0.748
Other	9.6	8.1	11.7	0.748
Cardiovascular risk factors (%)				
Hypertension	26.4	63.6	16.7	0.002
Dyslipidemia	23.2	27.3	22.2	0.722
Smoking	45.3	40.0	46.5	0.709
Family history of CAD	20.4	30.0	18.2	0.402
BMI (kg/m ²) ± SD	23.7 ± 2.9	23.9 ± 3.2	23.5 ± 2.8	0.498
Carotid disease (%)	17.8	25.8	14.3	0.163
Peripheral arterial disease (%)	16.5	20.8	14.8	0.496
NYHA class (%)	6 (4)	5 (6)	1 (2)	0.138
III	60.5	48.6	66.2	0.072
IV	39.5	51.4	33.8	
UNOS status (%)				
IA	3.5	5.4	2.6	
IB	21.1	18.9	22.1	0.712
II	75.4	75.7	75.3	
Electrocardiographic data				
Sinus rhythm (%)	54.1	62.1	50.7	
Atrial fibrillation (%)	24.5	27.6	23.2	0.222
Pacemaker rhythm (%)	21.4	10.3	26.1	

CAD: coronary artery disease; DCM: dilated cardiomyopathy; SD: standard deviation; UNOS; United Network for Organ Sharing

res e níveis de proteína C-reativa significativamente mais elevados. Não se verificaram diferenças significativas no perfil lipídico dos dois grupos de doentes (*Quadro II*).

No que se refere aos dados do estudo hemodinâmico prévio (*Quadro III*), os diabéticos apresentavam gradientes transpulmonares significativamente superiores.

Evolução clínica

O tempo médio de isquémia miocárdica foi de 90 ± 33 minutos, não havendo diferenças significativas entre diabéticos e não diabéticos (88,7 ± 32,0 minutos *versus* 90,5 ± 33,5 minutos, p=0,786). O tempo médio de ventilação mecânica após transplantação cardíaca foi de 15,5 ± 95 horas (16,4 horas

p=0.546). However, at one year there was a trend for non-diabetics to be treated more often with tacrolimus than diabetic individuals (17% vs. 8%, p=0.165).

There were no significant differences in lipid profile between the two groups at one-year follow-up (Table IV). Fasting glucose levels were significantly lower than baseline values in diabetic patients (134.2±45.3 mg/dl vs. 158.4±71.2 mg/dl, p=0.039) one year after heart transplantation.

Overall mortality during one-year follow-up, including perioperative mortality, was 9.6% (11 deaths: two of cerebrovascular cause, three of cardiovascular cause, four due to infection and two due to hyperacute rejection), with no significant difference between the two groups (16.2% vs. 6.5%, p=0.171).

Quadro II. Dados laboratoriais pré-transplantação cardíaca

	População Geral	Diabéticos	Não diabéticos	Valor p
Glicémia em jejum (mg/dL) ± DP	130,4 ± 62,4	167,0 ± 80,2	112,6 ± 41,7	0,001
Colesterol total (mg/dL) ± DP	170,8 ± 45,0	160,8 ± 44,0	175,6 ± 44,9	0,099
Colesterol LDL (mg/dL) ± DP	108,6 ± 37,6	101,4 ± 36,8	111,8 ± 37,8	0,196
Triglicéridos (mg/dL) ± DP	115,6 ± 59,4	109,2 ± 60,9	118,7 ± 58,8	0,429
Uricémia (mg/dL) ± DP	7,0 ± 2,6	7,1 ± 2,4	7,0 ± 2,7	0,810
Clearance da Creatinina (mg/min)	59,9 ± 20,6	53,5 ± 16,2	63,0 ± 21,8	0,020
PCR ± DP	1,2 ± 1,8	1,8 ± 2,4	0,9 ± 1,3	0,029

PCR, proteína C-reativa; DP, desvio padrão

Table II. Pre-transplantation laboratory data

	Total population	Diabetic	Non diabetic	p
Fasting glucose (mg/dl) ± SD	130.4 ± 62.4	167.0 ± 80.2	112.6 ± 41.7	0.001
Total cholesterol (mg/dl) ± SD	170.8 ± 45.0	160.8 ± 44.0	175.6 ± 44.9	0.099
LDL cholesterol (mg/dl) ± SD	108.6 ± 37.6	101.4 ± 36.8	111.8 ± 37.8	0.196
Triglycerides (mg/dl) ± SD	115.6 ± 59.4	109.2 ± 60.9	118.7 ± 58.8	0.429
Uricemia (mg/dl) ± SD	7.0 ± 2.6	7.1 ± 2.4	7.0 ± 2.7	0.810
Creatinine clearance (mg/min)	59.9 ± 20.6	53.5 ± 16.2	63.0 ± 21.8	0.020
CRP ± SD	1.2 ± 1.8	1.8 ± 2.4	0.9 ± 1.3	0.029

CPR: C-reactive protein; SD: standard deviation

Quadro III. Dados hemodinâmicos e pré-transplantação cardíaca

	População	Diabéticos	Não diabéticos	Valor p
FEVE (%) ± DP	20,5 ± 8,0	19,4 ± 4,6	21,0 ± 9,2	0,334
PSAP (mmHg) ± DP	46,4 ± 14,5	50,2 ± 17,4	44,5 ± 12,5	0,101
VO ₂ max (ml/min/Kg)	12,8 ± 2,9	12,4 ± 2,9	13,0 ± 2,9	0,372
RVP (unidades Wood) ± DP	2,7 ± 1,2	2,6 ± 1,1	2,7 ± 1,2	0,990
Gradiente transpulmonar (mmHg)	8,3 ± 4,6	9,8 ± 5,0	7,7 ± 4,2	0,044

FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; VO₂ max, consumo máximo de oxigénio; RVP, resistência vascular pulmonar

Table III. Hemodynamic data pre-transplantation

	Total population	Diabetic	Non diabetic	p
LVEF (%) ± SD	20.5 ± 8.0	19.4 ± 4.6	21.0 ± 9.2	0.334
PASP (mmHg) ± SD	46.4 ± 14.5	50.2 ± 17.4	44.5 ± 12.5	0.101
VO ₂ max (ml/min/Kg)	12.8 ± 2.9	12.4 ± 2.9	13.0 ± 2.9	0.372
PVR (Wood units) ± SD	2.7 ± 1.2	2.6 ± 1.1	2.7 ± 1.2	0.990
Transpulmonary gradient (mmHg)	8.3 ± 4.6	9.8 ± 5.0	7.7 ± 4.2	0.044

LVEF: left ventricular ejection fraction; PASP: pulmonary artery systolic pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; SD: standard deviation; VO₂ max: maximum oxygen consumption

nos diabéticos *versus* 15,1 horas nos não diabéticos, p=0,488) e a duração média do internamento de 16,7 ± 16,0 dias (15,3 dias nos diabéticos *versus* 17,3 dias nos não diabéticos, p=0,546).

On logistic regression analysis, the only predictor of one-year mortality was baseline creatinine >1.4 mg/dl (odds ratio: 6.36, 95% confidence interval: 1.12-36.04). Diabetes and impaired fasting glucose before surgery

Quadro IV. Dados laboratoriais no *follow-up*

	População Geral	Diabéticos	Não diabéticos	Valor p
Glicémia em jejum (mg/dl) ± DP	113,9 ± 37,1	134,2 ± 45,3	104,9 ± 28,9	<0,001
Colesterol total (mm/dl) ± DP	201,5 ± 46,2	198,1 ± 42,8	203,1 ± 47,9	0,618
Colesterol LDL (ml/dl) ± DP	126,0 ± 36,0	123,5 ± 33,8	127,3 ± 37,3	0,640
Triglicérides (mg/dl) ± DP	170,8 ± 85,4	177,2 ± 76,1	167,8 ± 89,9	0,619
Uricémia (mg/dl) ± DP	7,0 ± 2,1	6,7 ± 1,9	7,1 ± 2,4	0,294
HbA1c (%) ± DP	6,7 ± 0,9	7,0 ± 0,9	6,3 ± 0,5	0,106

HbA1c, hemoglobina A1c; DP, desvio padrão

Table IV. Laboratory data at follow-up

	Total population	Diabetic	Non diabetic	p
Fasting glucose (mg/dl) ± SD	113.9±37.1	134.2±45.3	104.9±28.9	<0.001
Total cholesterol (mg/dl) ± SD	201.5±46.2	198.1±42.8	203.1±47.9	0.618
LDL cholesterol (ml/dl) ± SD	126.0±36.0	123.5±33.8	127.3±37.3	0.640
Triglycerides (mg/dl) ± SD	170.8±85.4	177.2±76.1	167.8±89.9	0.619
Uricemia (mg/dl) ± SD	7.0±2.1	6.7±1.9	7.1±2.4	0.294
HbA1c (%) ± SD	6.7±0.9	7.0±0.9	6.3±0.5	0.106

HbA1c: hemoglobin A1C; SD: standard deviation

No que diz respeito à terapêutica imunossupressora de manutenção, todos os doentes foram tratados com ciclosporina ou tacrolimus, micofenolato de mofetil e corticosteróides. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas, entre diabéticos e não diabéticos, na proporção de doentes inicialmente medicados com ciclosporina *versus* tacrolimus (89% dos diabéticos receberam ciclosporina logo após o procedimento cirúrgico *versus* 93% dos não diabéticos, $p=0,546$). Contudo, no final do primeiro ano observou-se uma tendência para que os não diabéticos fossem mais frequentemente medicados com tacrolimus do que os diabéticos (17% *versus* 8%, $p=0,165$).

Não se verificaram diferenças significativas no perfil lipídico dos dois grupos de doentes ao fim de um ano de *follow-up*. (Quadro IV) Os níveis de glicémia em jejum dos diabéticos um ano após a transplantação cardíaca foram significativamente inferiores aos valores basais (134,2 ± 45,3 mg/dl *versus* 158,4 ± 71,2 mg/dl, $p=0,039$).

A taxa global de mortalidade durante o ano de *follow-up*, incluindo a mortalidade perioperatória, foi de 9,6% (11 mortes, duas

were not independent predictors of mortality during the first year (*Figure 2*).

Severe infection requiring hospitalization was recorded in 36 patients (32%). There were 24 cases (21.1%) of ISHLT grade ≥2R rejection, and 23% of patients with no previous renal insufficiency developed this complication (creatinine >2 mg/dl) during follow-up. One non-diabetic patient developed a malignant neoplasm during the first year post-transplantation.

There were no statistically significant differences between the diabetic and non-diabetic groups in the proportion of patients with acute rejection, infection, or mortality during one-year follow-up (*Figures 1 and 3*). The percentage of patients with worsening renal function after heart transplantation was higher in the diabetic group, but without statistical significance (30.3% of diabetic patients vs. 19.7% of non-diabetics with initial creatinine ≤2 mg/dl, $p=0.172$).

Incidence of new-onset diabetes

Following reduction of corticosteroid therapy to low doses (5 mg/day prednisone), seven patients (6.1%) developed new-onset

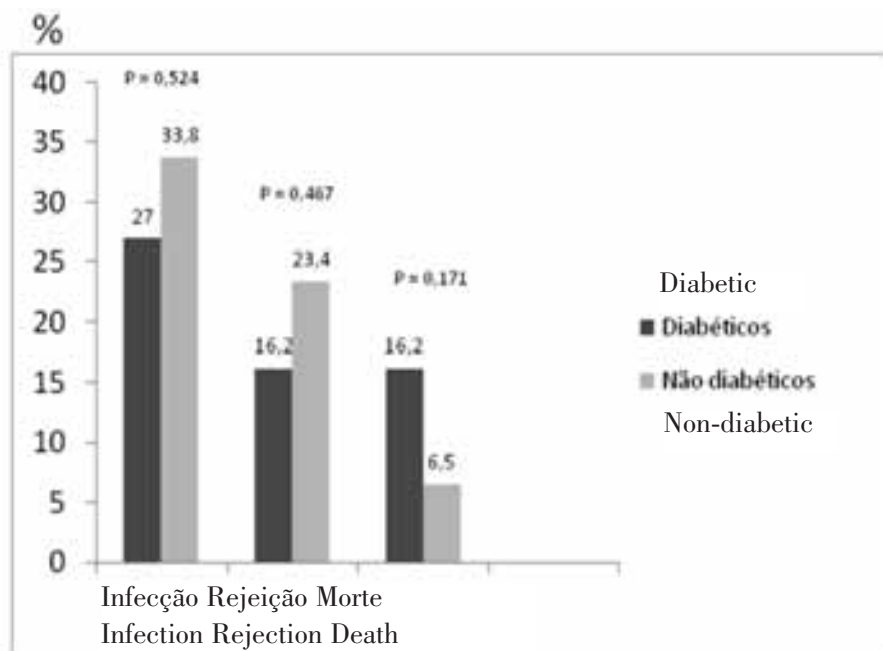


Fig. 1 Taxa de mortalidade, rejeição aguda e infecção durante o primeiro ano pós-transplantação cardíaca.

Figure 1. Mortality, acute rejection and infection during first year post-transplantation

de causa cerebrovascular, três de causa cardiovascular, quatro de origem infecciosa e duas por rejeição hiperaguda), e não foi significativamente diferente nos dois grupos (16,2% versus 6,5%, $p=0,171$)

Na análise de regressão logística, o único preditor de mortalidade a um ano foi uma creatinina basal superior a 1,4 mg/dl (OR:6,36, IC95%: 1,12-36,04). A diabetes *mellitus* e a anomalia da glicémia em jejum antes da intervenção cirúrgica não foram preditores independentes de mortalidade durante o primeiro ano (Figura 2).

Em 36 doentes (32%) registou-se infecção grave com necessidade de hospitalização. Houve 24 casos (21,1%) de rejeição ISHLT grau >2R e 23% dos doentes previamente sem insuficiência renal desenvolveram esta complicação durante o período de *follow-up* (creatinina >2mg/dl). Um doente não diabético desenvolveu uma neoplasia maligna durante o primeiro ano pós-transplantação.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na proporção de rejeição aguda, infecção ou mortalidade no primeiro

diabetes during the first year. Impaired fasting glucose pre-transplantation (observed in 31.0% of those who remained non-diabetic and in 71.% of those who developed diabetes, $p=0.035$) was the only significant factor determining new-onset diabetes. There was also a trend for more peripheral arterial disease or carotid disease in patients who developed new-onset diabetes than among those who did not (33.3% vs. 10.9%, $p=0.129$ and 40.0% vs. 11.1%, respectively, $p=0.071$). One-year mortality in patients with a diagnosis of new-onset diabetes was 14.3%.

All the patients in this subgroup had initially received cyclosporine, but in 14% this was replaced by tacrolimus during the first year of follow-up.

DISCUSSION

Diabetes mellitus may precede or be a consequence of heart transplantation and immunosuppressive therapy⁽⁵⁾. In our center, the percentage of diabetic patients among

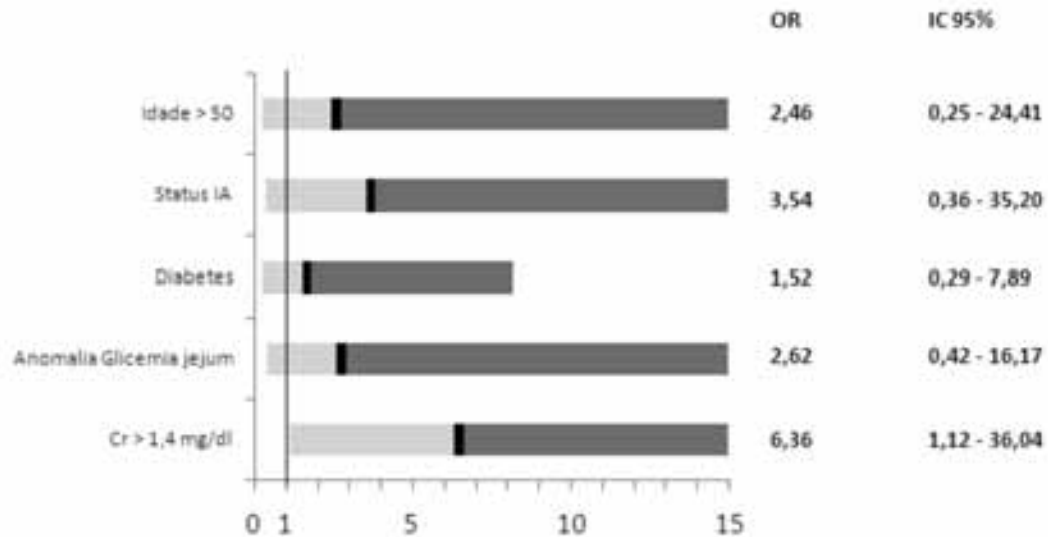


Fig. 2 Preditores de mortalidade no primeiro ano depois de transplantação

Figure 2. Predictors of mortality in first year following transplantation

ano de *follow-up* entre diabéticos e não diabéticos (*Figuras 1 e 3*). A proporção de doentes com agravamento da função renal depois da transplantação cardíaca foi superior no grupo de diabéticos, contudo a diferença não foi estatisticamente significativa (30,3% dos diabéticos *versus* 19,7% dos não diabéticos com creatinina inicial < 2 mg/dl, $p=0,172$).

Incidência de diabetes de novo

Durante o primeiro ano, e após redução da corticoterapia para baixas doses (5 mg de prednisona por dia), 7 doentes (6,1%) desenvolveram diabetes de novo. A anomalia da glicemia em jejum antes da transplantação cardíaca (observada em 31,0% nos persistentemente não diabéticos e em 71,4% nos que desenvolvem diabetes, $p=0,035$) foi o único factor significativo determinante do aparecimento da diabetes de novo. Verificou-se ainda uma tendência para a existência de mais doentes com doença arterial periférica e carotídea nos doentes que desenvolveram diabetes de novo do que naqueles que permanecem como não diabéticos (33,3%

heart transplant recipients (33%) was higher than in most published studies^(3, 14).

Nevertheless, the overall one-year survival (90.4%) compares favorably with that of other series. As in other centers⁽¹⁴⁾, in our experience renal failure was identified as the only independent predictor of one-year mortality.

The principal finding of our study was that diabetic patients present similar outcome after heart transplantation as non-diabetic patients. This is in agreement with some authors, such as Moro et al.⁽¹⁵⁾ and Marelli et al.⁽¹¹⁾, but contrasts with other studies with significantly longer follow-up^(3, 12, 14, 16, 17). Our study found no statistically significant differences between diabetic patients and non-diabetics in mortality, acute rejection, severe infection or new-onset renal insufficiency during the first year post-transplantation, but it remains to be seen whether these results are maintained with a longer follow-up. It should be noted that in our population neither previous diabetes nor impaired fasting glucose were independent predictors of one-year mortality.

The incidence of new-onset diabetes in our

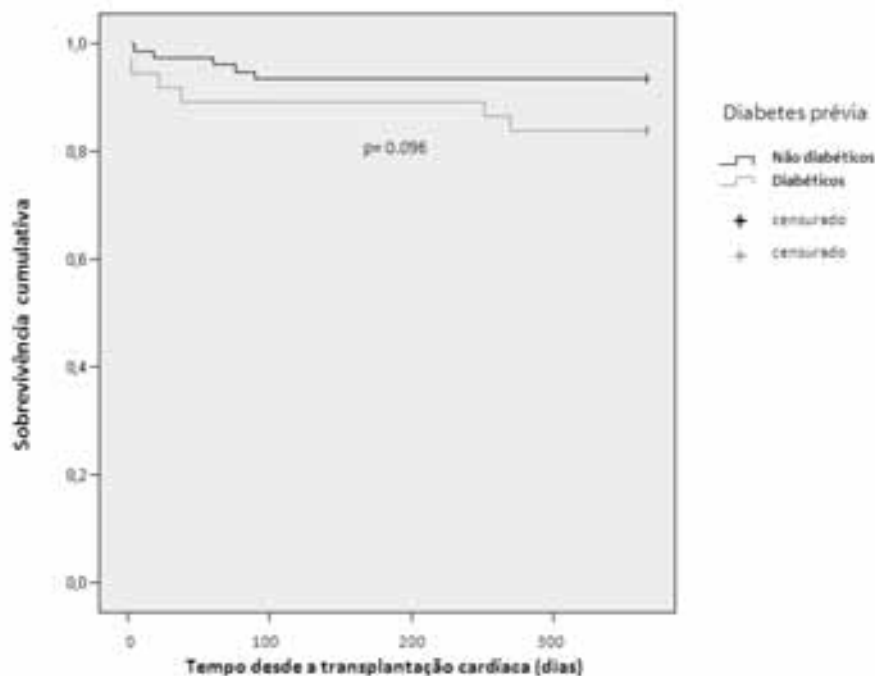


Fig. 3 Curvas de sobrevivência a 1 ano dos diabéticos vs não diabéticos

Figure 2. One-year survival curves in diabetic vs. non-diabetic transplant recipients

versus 10,9%, $p=0,129$ e 40,0% versus 11,1%, respectivamente, $p=0,071$). Neste subgrupo de doentes a taxa de mortalidade a um ano foi de 14,3%.

Todos os doentes com o diagnóstico de diabetes de novo após transplantação cardíaca tinham inicialmente recebido ciclosporina, mas em 14% dos casos este imunossupressor fora substituído por tacrolimus durante o primeiro ano de seguimento clínico.

DISCUSSÃO

A diabetes *mellitus* pode preceder ou ser uma consequência da transplantação cardíaca e da terapêutica imunossupressora.⁽⁵⁾ No nosso Centro, a percentagem de diabéticos na população de doentes submetidos a transplantação cardíaca (33%) foi superior à da maioria dos trabalhos publicados.^(3,14)

No entanto, a sobrevivência global a um ano (90,4%) compara-se favoravelmente com

population was only 6.1%, considerably lower than that reported by other groups^(18, 19). There is evidence that immunosuppressive drugs, particularly corticosteroids and calcineurin inhibitors, play an important role in the development of this complication^(20, 21). The diabetogenic effect of calcineurin inhibitors is well known and appears to be up to five times stronger for tacrolimus than for cyclosporine^(22, 23), which explains the lower use of tacrolimus in diabetic patients in our series during the first year of follow-up.

On the other hand, the low incidence of new-onset diabetes in our population may be explained by the high proportion of patients medicated with statins. It has been demonstrated that these lipid-lowering agents increase insulin sensitivity and reduce the incidence of new-onset diabetes after heart transplantation⁽²⁰⁾. A retrospective analysis of 300 renal transplant recipients showed that statin therapy reduced the incidence of new-onset diabetes by 70%⁽²⁴⁾. However, the

as de outras séries. Tal como noutras experiências,⁽¹⁴⁾ também na nossa a insuficiência renal foi identificada como único preditor independente de mortalidade a um ano.

O principal resultado desta experiência é o facto dos doentes diabéticos apresentarem um prognóstico após a transplantação cardíaca semelhante ao dos não diabéticos. Este achado está de acordo com os de alguns autores, como Moro e col.⁽¹⁵⁾ e Marelli e col.⁽¹¹⁾, mas contrasta com os de outros com períodos de *follow-up* significativamente mais longos.^(3,12,14,16,17) De facto, no nosso estudo não verificámos diferenças estatisticamente significativas nas taxas de mortalidade, de rejeição aguda, de infecção grave ou de insuficiência renal de novo entre diabéticos e não diabéticos durante o primeiro ano após a transplantação. Resta saber se estes resultados se mantêm num *follow-up* mais longo. É de salientar que na nossa população nem a diabetes prévia nem a anomalia da glicémia em jejum foram preditores independentes de mortalidade a um ano.

Na nossa população a incidência de diabetes de novo foi de apenas 6,1%, um valor bastante inferior aos relatados por outros grupos.^(18,19) Há evidência de que os fármacos imunossuppressores, principalmente os corticosteróides e os inibidores da calcineurina, desempenham um papel importante no desenvolvimento desta complicação.^(20,21) No que respeita aos inibidores da calcineurina, o efeito diabetogénico é bem conhecido e parece ser até cinco vezes superior com o tacrolimus do que com a ciclosporina.^(22,23) Esta diferença no risco de hiperglicémia justifica a menor utilização de tacrolimus nos doentes diabéticos ao longo do primeiro ano de seguimento clínico desta nossa série.

Por outro lado, a baixa incidência de diabetes de novo na nossa população pode ser justificada pela elevada proporção de doentes medicadas com estatinas. De facto, está documentado que estes agentes hipolipemiantes aumentam a sensibilidade à insulina e reduzem a incidência de diabetes de novo após a transplantação cardíaca.⁽²⁰⁾ Uma análise retrospectiva de 300 transplantados renais revelou que o tratamento com estatinas

relatively short follow-up and the fact that oral glucose testing was not performed systematically, as recommended in the guidelines for the diagnosis of new-onset diabetes after transplantation, may have resulted in underestimation of the number of cases of new-onset diabetes in that study and may at least partly explain the lower percentage of this complication in our patients⁽²¹⁾.

Despite the known negative impact of immunosuppression on metabolic profile, we found that heart transplantation was not associated with significant deterioration of lipid profile, even in patients with previous diabetes. Furthermore, no significant differences were observed in lipid profile between diabetic and non-diabetic individuals, either before heart transplantation or at one-year follow-up. Moreover, there was a significant reduction in fasting glucose levels post-transplantation, particularly in the diabetic group. This improved metabolic control may be explained in part by the combination of individualized dietary programs and the high motivation of patients in the first year after transplantation.

Infection is one of the main causes of mortality in heart transplant recipients, accounting for around a third of deaths during the first year after transplantation^(17, 20). In our population, the incidence of severe infection during one-year follow-up was no higher in diabetic patients, nor were there significant differences between the groups in the percentage of acute rejections during follow-up. These results contrast with those of Marelli et al.⁽¹¹⁾, but are in agreement with most published studies^(7, 8, 12, 14, 15).

In conclusion, in our heart transplantation program, the pre-existence of diabetes mellitus does not appear to mean worse outcome in the first year after transplantation, as long as blood glucose is well controlled, but it remains to be determined whether such control will give the same results in the longer term. A better understanding of the mechanisms involved in new-onset diabetes may help in developing preventive strategies and thus improve the long-term prognosis of heart

reduziu em 70% a incidência de diabetes de novo.⁽²⁴⁾ No entanto, o período de *follow-up* relativamente curto e o facto de não ter sido realizada, de forma sistemática, a prova de tolerância à glicose oral, de acordo com as *guidelines* para o diagnóstico da diabetes de novo após transplantação, poderão ter levado a uma subvalorização dos casos de diabetes de novo e justificar, pelo menos em parte, a menor proporção desta complicação nos nossos doentes.⁽²¹⁾

Apesar do conhecido impacto negativo da imunossupressão no perfil metabólico, verificámos que mesmo nos doentes com diabetes prévia o transplante cardíaco não se associou a descompensação importante da ficha lipídica. Também não verificámos diferenças significativas no perfil lipídico entre diabéticos e não diabéticos quer antes da transplantação cardíaca quer após o primeiro ano de seguimento clínico. Adicionalmente, registámos uma redução significativa das glicémias em jejum depois da transplantação cardíaca, principalmente nos diabéticos. Este relativo controlo metabólico pode ser em parte justificado pela associação do programa individualizado de intervenção nutricional e pelos elevados níveis de motivação dos doentes neste primeiro ano pós-transplantação.

As complicações infecciosas são uma das principais causas de mortalidade nos doentes transplantados cardíacos e são responsáveis por cerca de um terço das mortes durante o primeiro ano após transplantação cardíaca.^(17,20) Na nossa população, não observámos maior incidência de infecções graves durante o primeiro ano de seguimento clínico nos doentes diabéticos. Também não houve diferenças significativas na proporção de rejeições agudas durante o seguimento clínico entre diabéticos e não diabéticos. Estes resultados contrastam com os de Marelli e col.,⁽¹¹⁾ mas são concordantes com a maioria dos trabalhos publicados.^(7,8,12,14,15)

Em conclusão, neste nosso programa de transplantação cardíaca a pré-existência de diabetes *mellitus* não parece implicar pior prognóstico durante o primeiro ano após a transplantação, desde que os doentes sejam

transplant recipients in the future. Impaired fasting glucose may favor the development of diabetes after heart transplantation, and so screening for pre-diabetes through oral glucose tolerance testing is useful in order to adjust immunosuppressive therapy according to individual patient risk of developing the disease. No less important is the early detection and treatment of new-onset diabetes so as to reduce its complications in the long term.

Bearing in mind the increasing number of patients with diabetes requiring heart transplantation, it is important to recognize that they should not be considered worse candidates for transplantation than non-diabetic patients, although they do require good blood glucose control. However, large multicenter studies, with longer follow-up, are needed to determine more clearly the impact of diabetes mellitus in heart transplant recipients.

sujeitos a um controlo glucometabólico rigoroso. Fica por estabelecer se este controlo permitirá os mesmos resultados a mais longo prazo. Futuramente, uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na diabetes de novo pode ajudar no desenvolvimento de estratégias preventivas, contribuindo assim para a melhoria do prognóstico a longo prazo dos transplantados cardíacos. A anomalia da glicemia em jejum pode favorecer o desenvolvimento de diabetes após transplantação cardíaca, pelo que o rastreio de pré-diabetes através da realização da prova de tolerância à glicose oral pode ser útil para a modulação da terapêutica imunossupressora de acordo com o risco individual do doente desenvolver diabetes. Não menos importante será a deteção precoce e o tratamento da diabetes de novo de forma a reduzir as complicações desta doença a longo prazo.

Atendendo à proporção crescente de doentes diabéticos a necessitarem de transplantação cardíaca, é importante reconhecer que um doente diabético não deve ser considerado pior candidato a transplante cardíaco que um não diabético, mas deve exigir um controlo glucometabólico apertado. Faltam, contudo, grandes estudos multicêntricos, com períodos de *follow-up* mais longos, para definir melhor o impacto da diabetes *mellitus* nos doentes transplantados cardíacos.

Pedido de separatas:
Address for reprints:

Natália António
Serviço de Cardiologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2001; 161:996-1002.
2. Miller L. Heart Transplantation in Patients With Diabetes. *Circulation* 2006; 114:2206-2207.
3. Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, McGiffin DC, Hill JA, Rodeheffer RJ, Jaski BE, Hauptman PJ, Weston M, White-Williams C. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: A ten-year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:881-890.
4. Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber P, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:1024-1042.
5. Benedini S, Fiocchi R, Battezzati A, Scifo P, Sereni LP, Gamba A, Mammanna C, Del Maschio A, Perseghin G, Luzi L. Energy Metabolism in Diabetic and Nondiabetic Heart Transplant Recipients. *Diabetes Care* 2002; 25:530-536.
6. Tenderich G, Schulte-Eistrup S, Petzoldt R, Koerfer R. Cardiac transplantation in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108:249-252.
7. Faglia E, Favales F, Mazzola E, Pizzi G, De Maria R, Mangiacavalli M, Gronda E, Caroli A, Zaina M. Heart transplantation in mildly diabetic patients. *Diabetes* 1990; 39:740-742.
8. Livi U, Milano A, Bortolotti U, Casula R, Zenati M, Casarotto D. Results of heart transplantation by extending recipient selection criteria. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994; 35:377-382.
9. Ladowski J, Kormos R, Uretsky B, Griffith B, Armitage J, Hardesty R. Heart transplantation in diabetic recipients. *Transplantation* 1990; 49:303-305.
10. Higgins J, Pflugfelder P, Kostuk W. Increased morbidity in diabetic cardiac transplant recipients. *Can J Cardiol* 2009; 25:e125-129.
11. Marelli D, Laks H, Patel B, Kermani R, Marmureanu A, Patel J, Kobashigawa J, University of California at Los Angeles Heart Transplant Group. Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22:1091-1097.
12. Czerny M, Sahin V, Fasching P, Zuckermann A, Zimpfer D, Kilo J, Wolner E, Grimm M. The impact of diabetes mellitus at the time of heart transplantation on long-term survival. *Diabetologia* 2002; 45:1498-1508.
13. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn

- R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-3167.
14. Klingenberg R, Gleissner C, Koch A, Schnabel P, Sack F, Zimmermann R, Katus H, Dengler T. Impact of pre-operative diabetes mellitus upon early and late survival after heart transplantation: a possible era effect. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1239-46.
15. Moro J, Martínez-Dolz L, Almenar L, Martínez-Ortiz L, Chamorro C, García C, Arnau M, Rueda J, Zorio E, Salvador A. Impact of diabetes mellitus on heart transplant recipients. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:1033-1037.
16. Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas CD, Zaqq M, Vaughn WK, Frazier OH. Factors predicting 10-year survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:156-159.
17. Trulock E, Edwards L, Taylor D, Boucek M, Keck B, Hertz M. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:956-967.
18. Depeczynski B, Daly B, Campbell LV, Chisholm DJ, Keogh A. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med* 2000; 17:15-19.
19. Mogollón Jiménez MV, Sobrino Márquez JM, Arizón Muñoz JM, Sánchez Brotons JA, Guisado Rasco A, Hernández Jiménez MM, Romero Rodríguez N, Borrego Domínguez JM, Ordoñez Fernández A, Lage Gallé E, Martínez Martínez A. Incidence and importance of de novo diabetes mellitus after heart transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40:3053-3055.
20. Roy DB, Michael FC. Transplant-associated hyperglycemia. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)* 2008; 22:39-51.
21. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clinical Transplantation* 2005; 19:291-298.
22. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, Villemot JP, Frigerio M, Rodriguez Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Duveau D, Ordonez-Fernandez A, Gandjbakhch J, Maccherini M, Laufer G. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. *Am J Transplant* 2006; 6:1387-1397.
23. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3:178-185.
24. Prasad GV, Kim SJ, Huang M, Nash MM, Zaltzman JS, Fenton SS, Cattran DC, Cole EH, Cardella CJ. Reduced Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus after Renal Transplantation with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins). *Am J Transplant* 2004; 4:1897-1903.