

# 生活習慣病「高脂血症」

大阪大学健康体育部健康医学第二部門・保健センター

守山 敏樹

## はじめに

腎不全患者に脂質代謝異常が高頻度にみられることはよく知られている。腎移植後にはそこに免疫抑制剤などの影響が加わり、複雑な病態の脂質代謝異常が生じる。腎移植後に生じる様々な合併症のうち、高脂血症は patient survival, graft survival とともに影響し、嚴重に対応すべきものの一つである。

本稿では、メタボリックシンドロームへの対処という観点も踏まえて、移植後高脂血症へのアプローチを解説する。

## 高脂血症の頻度と特徴

高脂血症は慢性腎疾患(CKD)で頻度が高いが、腎移植患者ではさらに多くみられる。総コレステロール、LDL コレステロール(LDL-C)、中性脂肪、VLDL の増加および HDL コレステロール(HDL-C)の減少を認める。Karthikeyan らによれば、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C(=総コレステロール-HDL-C)の異常は移植患者のそれぞれ 30%、74%、76%にみられるという<sup>1)</sup>。表 1 に腎移植患者 CKD stage ごとの脂質異常の頻度を示す。

表 1 Lipid parameters according to lipid-lowering therapy\* and chronic kidney disease stage<sup>†</sup>

	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5	p value <sup>‡</sup>
All patients(%)						
TC > 200 mg/dl	67	54	59	56	67	0.77
Non-HDL-C > 130 mg/dl	100	86	96	93	100	0.38
LDL-C > 100 mg/dl	89	72	75	72	80	0.82
HDL-C < 40 mg/dl	44	27	30	35	17	0.87
TG > 150 mg/dl	44	48	57	67	67	0.02
On lipid-lowering therapy(%)	40	30	44	42	50	0.07

\*Lipid-lowering therapy refers to treatment with a statin, fibrate or niacin.

<sup>†</sup>Stage 1 : GFR  $\geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, Stage 2 : GFR 60~89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, Stage 3 : GFR 30~59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, Stage 4 : GFR 15~29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, Stage 5 : GFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

<sup>‡</sup> values are for tests of trend from stage 1 to stage 5.

TC : total cholesterol, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, TG : triglycerides

(文献 1 より引用)

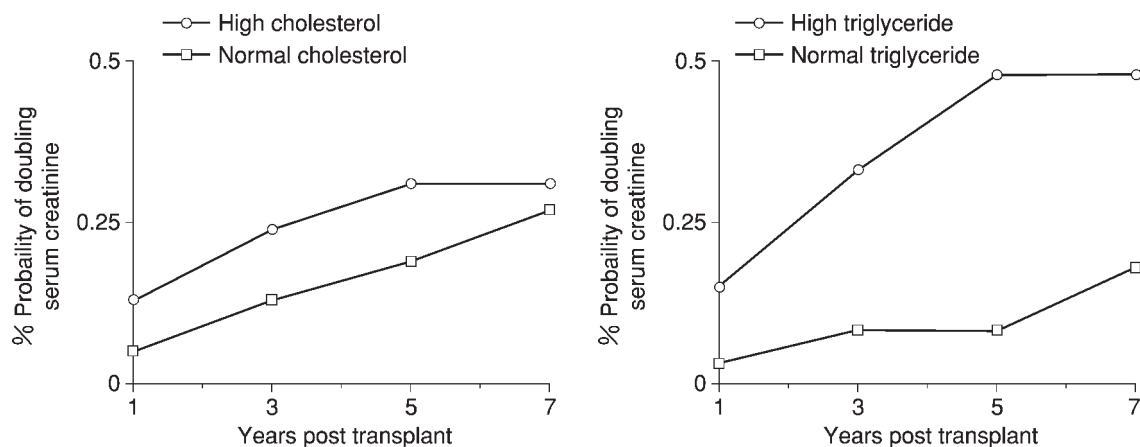


図 1 高脂血症の移植腎機能に及ぼす影響(文献 3 より引用)

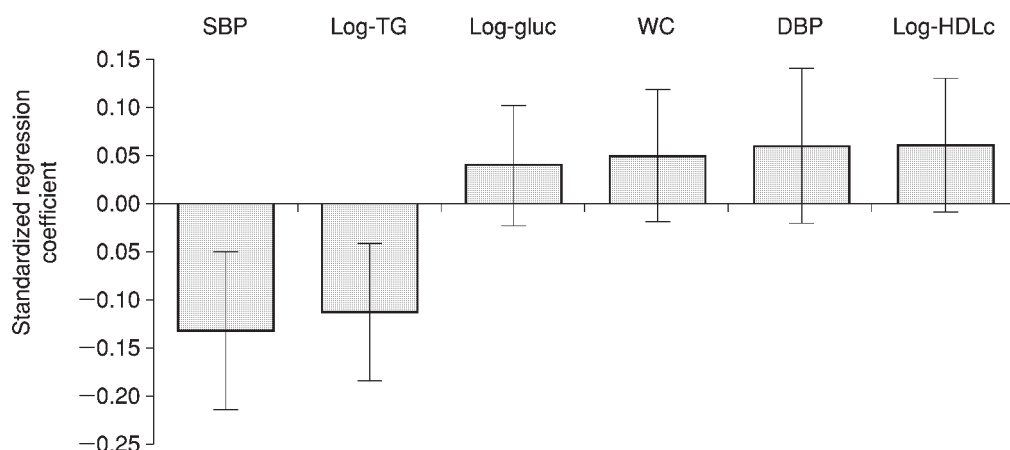


図 2 メタボリックシンドロームの診断基準に含まれる項目の移植腎に及ぼす影響(文献 5 より引用)

腎機能の低下に伴って上昇傾向を示す脂質は中性脂肪のみであることが示されており、腎機能以外のファクターが脂質代謝異常に関与することが推察される。原因として、肥満、高血糖、インスリン抵抗性、運動不足、カルシニューリン阻害薬、副腎皮質ステロイド、蛋白尿の出現などが関与している。長期にわたる高コレステロール血症は心血管系のリスクを増加させる<sup>2)</sup>。また、移植腎機能保持に対しても高コレステロール血症、高中性脂肪血症が悪影響を及ぼすことが報告されている(図 1)<sup>3)</sup>。また、移植後 1 年以上経過した患者において、虚血性心疾患のリスクが総コレステロール 200 mg/dl 以上で 2.18 倍、中性脂肪 350 mg/dl 以上で 1.9 倍となることが報告されている<sup>4)</sup>。

移植患者がメタボリックシンドロームの状態を呈しやすいことは本号の「高血圧」の稿で述べたが、メタボリックシンドロームの診断基準に含まれる項目の移植腎機能悪化への影響を調べた報告が最近なされた<sup>5)</sup>。それによると、収縮期血圧、中性脂肪のみが腎機能低下と関連していたとのことである(図 2)。

## 高脂血症の原因

食事、免疫抑制剤などの薬剤、糖尿病、蛋白尿が移植後高脂血症の主な原因である。多くの腎移植患者は、移植術後に透析中の食事制限から解放され体重が増加する。高脂血症を生じる免疫抑制剤としてステロイドとシク

表 2 動脈硬化性疾患診療ガイドライン：高脂血症の診断基準  
(血清脂質値：空腹時採血)

高コレステロール血症	総コレステロール $\geq 220$ mg/dl
高 LDL コレステロール血症	LDL-C $\geq 140$ mg/dl
低 HDL コレステロール血症	HDL-C $< 40$ mg/dl
高トリグリセリド血症	トリグリセリド $\geq 150$ mg/dl

(文献 9 より引用)

ロスボリンが重要である。ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制剤による高脂血症発生のメカニズムは以下のように考えられている<sup>67)</sup>。シクロスポリンは胆汁酸合成経路に重要な役割を果たしている 26-hydroxylase を阻害し、胆汁酸の合成を減らすことにより、コレステロールの腸管への輸送を阻害する。また、LDL 受容体と結合し、血清 LDL-C 値を増加させる。さらに hepatic lipase 活性を増強し、lipoprotein lipase 活性を減らすことにより VLDL と LDL 値が上昇する。ステロイドは肝での VLDL 合成を促進し、コレステロールとトリグリセリドを増加させる。また acetyl-CoA carboxylase と free fatty acid synthetase の活性を高め、VLDL の肝での合成を増加し、LDL 受容体を down regulate する。さらに HMG-CoA 還元酵素の活性を増加し lipoprotein lipase を阻害する。この結果、総コレステロール、トリグリセリド、VLDL は増加し、HDL は減少する。耐糖能異常は移植患者の合併症として重要であり、この影響も考えられる。また、利尿薬の影響により血清コレステロール値、トリグリセリド値は上昇する。 $\beta$ -blocker 投与によりインスリン抵抗性が増加し耐糖能が悪化することによりトリグリセリド値が上昇する。高度の蛋白尿により Apo B は増加し、総コレステロール値が上昇する。

## 高脂血症の治療

基本的な治療は、生活習慣改善、脂質低下剤による薬物療法、免疫抑制剤の減量や変更である。移植患者においては免疫抑制剤の量が術後早期には多いため高脂血症をきたしやすく、免疫抑制剤の減量に伴い高脂血症は軽快することも多い。腎移植患者の高脂血症管理目標についてはわが国独自の基準はないが、米国において NKF-K/DOQI Guidelines で移植患者の高脂血症治療にあたって National Cholesterol Education Program Adult Panel III Guideline(NCEP-ATP III)に準じたガイドライン<sup>8)</sup>を提唱していることを鑑みても、日本動脈硬化学会から提唱されている動脈硬化性疾患診療ガイドライン(2002年版)<sup>9)</sup>を参考に治療するのが現実的であると考えられる。表 2 に高脂血症の診断基準を、表 3 に患者カテゴリー別管理目標値を示す。ここで、腎移植患者のカテゴリー判定をどのようにするかが問題となるが、NKF-K/DOQI Guidelines では CKD 患者はそれ自体でハイリスク群と捉えることを提唱しており、それを踏まえても、LDL-C 以外の主要冠危険因子として、ここにあげられている項目に加えて、腎移植および腎機能低下、さらに微量アルブミン尿などを加えて判定するのがよいと考えられる。そのようにみていくと、LDL-C 以外のリスクファクターが 3 項目程度は認められる症例がほとんどであり、すなわち、カテゴリー-B4 以上相当と考えて治療目標を設定するのが妥当であろう。

具体的には、血清総コレステロール値が 220 mg/dl、LDL-C 値が 140 mg/dl 以上あれば一般療法を開始し、データに応じて薬物療法を開始する。治療目標値は 200 mg/dl、120 mg/dl 未満とする。空腹時血清トリグリセリド値が 150 mg/dl 以上の患者については、まずは食事療法、運動療法を行い、2~3 か月経っても反応しない患者が薬物療法の治療対象と考えられる。血清 HDL-C 値が 40 mg/dl 未満の患者は冠動脈硬化の危険因子の一つを有すると考え、動脈硬化性疾患の有無の精査と管理を行うとともに、HDL-C 値を上昇させる方向での治療を行う。



表 4 成人腎移植患者における高脂血症治療方針(米国)

脂質異常 (mg/dl)	治療目標 (mg/dl)	開始	増量	他の選択
TG ≥ 500	TG < 500	TLC	TLC + fibrate or niacin	fibrate or niacin
LDL 100~129	LDL < 100	TLC + low dose statin	TLC + max. dose statin	bile acid seq. or niacin
LDL ≥ 130	LDL < 100	TLC + low dose statin	TLC + max. dose statin	bile acid seq. or niacin
TG ≥ 200 and Non-HDL ≥ 130	Non-HDL < 130	TLC + low dose statin	TLC + max. dose statin	fibrate or niacin

TLC : therapeutic lifestyle changes, statin : HMG-CoA reductase inhibitor, seq. : sequestrant

(文献 8 より引用)

表 5 腎移植患者における Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) (米国)

食事のポイント(管理栄養士に相談のこと) :

Total fat : 25~35 % total calories

Saturated fat : < 7 % total calories

Polyunsaturated fat : up to 10 % total calories

Monounsaturated fat : up to 20 % total calories

Carbohydrates : 50~60 % total calories

Protein : ~15 % total calories

Cholesterol : < 200 mg/day

Plant sterols : 2 g/day

Soluble fiber : 10~25 g

BMI : 22 (< 25)

Waist circumference : men < 85 cm, women < 90 cm

運動療法 : 1 日 1 万歩を目指す。

可能な範囲で日常動作に運動を意識して取り入れる。

週に 3~4 回程度の定期的運動

ウォーキング, 水泳などの有酸素運動

筋肉トレーニングも取り入れる。

嗜好品 : アルコールは 1 日 25~30 g まで

禁煙

(文献 8 より引用, 改変)

対象としているのに対して, NKF ガイドラインでは 500 mg/dl 以上を治療対象としている点が対照的と言える。こちらでは, 極端な高中性脂肪血症による急性膵炎発症予防という観点からの記述となっているようである。

## 生活習慣改善(食事療法・運動療法・嗜好品)

表 5 に NKF の提示している移植患者における Therapeutic Lifestyle Changes(TLC) から引用, 一部改変したものを示す。食事療法は高脂血症治療の第一選択である。腎移植術後には透析中の食事制限から解放され体重が増加しがちであるため, 術後急性期を過ぎた後に適切な食事指導を行う必要がある。高脂血症患者に対しては総脂質, 飽和脂肪酸, コレステロールの少ない食事療法より開始する。その際に理想体重に見合った適切な総カロリーの摂取が必要である。可能な限り理想体重に近づける努力をする。体重は BMI で 22 の標準体重を目標とし, 25 までにとどめることが望ましい。また, メタボリックシンドロームへの対応から, 内臓脂肪のコントロールを目的として臍周囲径を指針に取り入れている。数値はわが国で提唱されている男性 85 cm, 女性 90 cm

表 6 高脂血症における食事療法の基本(日本)

<p>第1段階(総摂取エネルギー、栄養素配分およびコレステロール摂取量の適正化)</p> <p>1) 総摂取エネルギーの適正化 適正エネルギー摂取量=標準体重*25~30(kcal)*:標準体重=[身長(m)]<sup>2</sup>×22</p> <p>2) 栄養素配分の適正化 炭水化物:60% タンパク:15~20%(獣鳥肉より魚肉、大豆タンパクを多くする。) 脂肪:20~25%(獣鳥性脂肪を少なくし、植物性・魚類性脂肪を多くする。) コレステロール:1日300mg以下 食物繊維:25g以上 アルコール:25g以下(他の合併症を考慮して指導する。) その他:ビタミン(C, E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, 葉酸など)やポリフェノールの含量が多い野菜、果物などの食品を多く摂る(ただし、果物は単糖類の含量も多いので摂取量は1日80~100kcal以内が望ましい)。</p> <p>第1段階で血清脂質が目標値とならない場合は第2段階へ進む。</p>
<p>第2段階(病型別食事療法と適正な脂肪酸摂取)</p> <p>1) 高LDL-C血症(高コレステロール血症)が持続する場合 脂質制限の強化:脂肪由来エネルギーを総摂取エネルギーの20%以下 コレステロール摂取量の制限:1日200mg以下 飽和脂肪酸/一価不飽和脂肪酸/多価不飽和脂肪酸の摂取比率:3/4/3程度</p> <p>2) 高トリグリセリド血症が持続する場合 アルコール:禁酒 炭水化物の制限:炭水化物由来エネルギーを総摂取エネルギーの50%以下 単糖類:可能な限り制限, できれば1日80~100kcal以内の果物を除き調味料のみでの使用とする。</p> <p>3) 高コレステロール血症と高トリグリセリド血症がともに持続する場合 1)と2)で示した食事療法を併用する。</p> <p>4) 高カイロミクロン血症の場合 脂肪の制限:15%以下</p>

(文献9より引用)

に改変してある。食事内容は具体性に欠けるきらいがあり、この点は日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患診療ガイドライン」に示されている食事療法の基本が有用と考えられるため、これも表6に掲げる。米国ガイドラインでは、運動については、有酸素運動とともに筋肉トレーニングについても記載されており(表5)、わが国のガイドラインの運動療法指針(表7)とはこの点が異なる。低タンパク療法中の腎不全患者において、週3回の筋肉トレーニングが蛋白代謝を改善させ、血中のサイトカイン濃度低下もきたし、また腎機能もよく保持されたという報告もなされており<sup>10,11)</sup>、わが国の腎移植患者においても有用であろう。また、わが国の動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは、禁煙は必須の位置づけではないようであるが、腎移植患者の生活指導において禁煙は必須と考えてよい。

## 免疫抑制剤の変更, 減量

ステロイドとシクロスポリンはともに高脂血症の危険因子である。これらの免疫抑制剤は腎移植後早期には比較的投与量が多いが徐々に減量される。心移植後免疫抑制療法のなかにはステロイドフリーにすることによりコレステロール値を下げることに成功したプログラムもある。ステロイド中止後に総コレステロール、LDL-Cは有意に減少したが、HDL-Cも減少したうえにステロイド減量は56~89%の患者にしか行えなかった<sup>12~14)</sup>。カルシニューリン阻害薬でもタクロリムスにて免疫抑制を行った腎移植患者は、シクロスポリン投与患者と比較してLDL-C値やLp(a)値が低い<sup>15)</sup>。

表 7 運動療法指針(日本)

運動強度*	最大酸素摂取量の約 50 %
量・頻度	30～60 分/日, 週 3 回以上
種類	速歩, ジョギング, 水泳, サイクリングなど

\*運動強度

1) 運動時の脈拍から推定する方法:

① カルボーンの式(運動時の心拍数)  
心拍数(脈拍/分) = {(220 - 年齢) - 安静時心拍数} × 運動強度 + 安静時心拍数

② 簡易法(運動強度 50 % のとき)  
心拍数(脈拍/分) = 138 - (年齢/2)

2) 自覚的な感じから推定する方法:  
ボルグ・スケール(主観的運動強度)で 11～13(楽である～ややきつい)

(文献 9 より引用)

## 脂質低下薬

腎移植患者の場合、脂質低下療法の主な目的は LDL-C の低下である。表 1 に、脂質低下療法を受けている患者の比率が示されているが、どの stage においてもその割合は 50 % 以下であり、実際の臨床の間では十分な脂質低下療法が実施されていないことが推察される。表 4 に示した NKF の治療ガイドラインにみるように、LDL-C 高値に際しては HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)が第一選択となる。スタチンは、コレステロール合成経路を制御する HMG-CoA 還元酵素を阻害しコレステロール合成を阻害する最も強力なコレステロール低下薬であり、多くの患者で第一選択に使用される。腎移植患者を対象にした検討では、LDL-C 値はプラバスタチンで 16～36 %、シンバスタチンで 18～39 % 低下した<sup>16,17)</sup>。さらに HDL-C は増加し、トリグリセリドも多少減少した。これまで HMG-CoA 還元酵素阻害薬スタチン投与により移植後の急性拒絶が抑制されるとの見解もあったが、フルバスタチンを用いた randomized multicenter trial ではスタチンの急性拒絶への抑制効果は否定されている<sup>18)</sup>。また、最近の大規模スタディとしては、フルバスタチンの移植患者(2,102 名)における心血管イベントへの影響を約 5.5 年間の観察で検討した ALERT 試験によれば、フルバスタチン 40～80 mg/日投与群で LDL-C は 32 % 減少し、一次エンドポイントである心臓死および非致死的心筋梗塞が 35 % 減少した<sup>19)</sup>。また、同じ ALERT 試験において graft loss および血清クレアチニンの倍化をエンドポイントとしたサブ解析が最近発表されたが、期待に反してフルバスタチン投与によっても腎機能悪化に対して有益な効果は認められなかった<sup>20)</sup>。副作用などでスタチン使用困難な症例においては陰イオン交換樹脂(レジン)、ニコチン酸によって LDL-C 低下を図る。陰イオン交換樹脂(レジン)は、スタチンのみでコントロール不十分な症例においてスタチンとの併用も有用性が高い。なお、陰イオン交換樹脂は中性脂肪を上昇させることがあり、中性脂肪値 400 mg/dl 以上の場合は使用を控える。

薬物治療の必要な高トリグリセリド血症に対しては、フィブレート系薬剤は VLDL の代謝を促進するので第一選択薬と考えられる。LPL 活性を増加させることによる VLDL-C の減少と HDL-C の増加作用が認められる。クロフィブラートなど腎排泄性のフィブレート系薬剤は腎機能が低下した症例においては蓄積しやすく、そのうえ免疫抑制剤や HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用した場合、副作用として横紋筋融解症、血清 CK 値上昇、血中および尿中ミオグロビン値上昇などが知られており、慎重に注意して投与する必要がある。

表 8 に高脂血症治療薬の特徴、副作用などを示す<sup>21)</sup>。HMG-CoA 還元酵素阻害剤の最も問題となる副作用は myopathy である。特にシクロスポリン(データはあまりないがおそらくタクロリムス)と併用した場合、スタ

表 8 高脂血症治療薬の特徴・副作用

	副作用	免疫抑制薬との相互作用
陰イオン交換樹脂 (レジン)	便秘, 腹部膨満	シクロスポリン, タクロリムスの吸収に影響の可能性あり
ニコチン酸	耐糖能障害 肝機能異常	シクロスポリン, タクロリムス, ステロイドとの併用にて耐糖能異常悪化の可能性あり
フィブラート系薬剤	筋炎, 横紋筋融解症 胃腸障害	シクロスポリン, タクロリムス, スタチンとの併用時に横紋筋融解症のリスク増大
スタチン(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)	筋炎, 横紋筋融解症 肝機能異常 胃腸障害	シクロスポリン, タクロリムス, フィブラート系薬剤との併用時に横紋筋融解症のリスク増大

(文献 21 より引用, 改変)

チンの血中濃度が上昇することが知られており, 横紋筋融解症の危険性が増加する。シクロスポリンがスタチン代謝に関わる P450 系代謝酵素を阻害することによると考えられているが, P450 系による代謝を受けないとされるプラバスタチンにおいてもシクロスポリン投与による血中濃度上昇が報告されており, 未知の機序も関与していると考えられる。いずれにしても, 低用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を血清 CK 値に十分注意しながら慎重に観察して投与されることが多い。プラバスタチンについては, 減量は必要でないとの見解もあるが, 他のスタチンでは腎機能低下症例, シクロスポリン投与例においては常用量の 1/2 から開始すべきである。

## おわりに

腎移植患者には動脈硬化病変が多く認められる。高脂血症, 特に高 LDL コレステロール血症は心血管障害のリスクファクターである。また, 高中性脂肪血症は移植腎機能低下と関連することも明らかとなっている。食事指導, 免疫抑制剤の変更や減量, 脂質低下剤の組み合わせにより, 高脂血症を適切に管理し移植患者の長期予後改善を図ることが可能であり, 積極的な移植後高脂血症への介入が重要と考えられる。

## 文 献

1. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. Am J Transplant 2004 ; 4 : 262-269.
2. European Best Practice Guideline for Renal Transplantation (part 2) IV. 5.7. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17(Suppl 4) : 29-20.
3. Carvalho MF, Soares V. Hyperlipidemia as a risk factor of renal allograft function impairment. Clin Transplant 2001 ; 15 : 48-52.
4. Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. Transplantation 2001 ; 72(Suppl 6) : S5-8.
5. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, The HT, de Jong PE, Gans RO. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function ; not all component criteria contribute equally. Am J Transplant 2004 ; 4 : 1675-1683.
6. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. Transplantation 1997 ; 63 : 331-338.
7. de Groen PC. Cyclosporine, low density lipoprotein, and cholesterol. Mayo Clin Proc 1988 ; 63 : 1012-1021.
8. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler



- DC, Wilson PW, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients : a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004 ; 4(Suppl 7) : 13-53.
9. 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版 <http://jas.umin.ac.jp/guideline.html>
  10. Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT, Fielding RA, Roubenoff R, Singh MF. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 135(11) : 965-976.
  11. Castaneda, C. Gordon PL, Parker RC, Uhlin KL, Roubenoff R, Levey AS. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43(4) : 607-616.
  12. Pritzker MR, Lake KD, Reutzel TJ, Hoffman FM, Jorgensen CR, et al. Steroid-free maintenance immunotherapy : Minneapolis Heart Institute experience. *J Heart Lung Transplant* 1992 ; 11 : 415-420.
  13. Renlund DG, Bristow MR, Crandall BG, Burton NA, Doty DB, et al. Hypercholesterolemia after heart transplantation : amelioration by corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1989 ; 8 : 214-219.
  14. Keogh A, MacDonald P, Harvison A, Richens D, Mundy J, et al. Initial steroid-free versus steroid-based maintenance therapy and steroid withdrawal after heart transplantation : two views of the steroid question. *J Heart Lung Transplant* 1992 ; 11 : 421-427.
  15. Hohage H, Arlt M, Brückner D, Dietl KH, Zidek W, et al. Effects of cyclosporin A and FK506 on lipid metabolism and fibrinogen in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1997 ; 11 : 225-230.
  16. Yoshimura N, Oka T, Okamoto M, Ohmori Y. The effects of pravastatin on hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1992 ; 53 : 94-99.
  17. Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y, Wang JD, Hatori M, Kameoka H, Inoue T, Okuyama A. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis* 2001 ; 158(2) : 417-423.
  18. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, Brekke IB, Conlon PJ, Fellstrom B, Hammad A, Holme I, Isoniemi H, Moore R, Rowe PA, Sweny P, Talbot DA, Wadstrom J, Ostraat O. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection : a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2001 ; 60(5) : 1990-1997.
  19. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Holme I, Fauchald P, Gimpelwicz C, Pedersen TR, ALERT Study Investigators. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients : post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant* 2004 ; 4(6) : 988-995.
  20. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Logan JO, Pedersen TR, Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Investigators. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant(ALERT) trial. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1549-1555.
  21. Massy ZA, Kasiske BL. Post-transplant hyperlipidemia : mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7(7) : 971-977.