

Statine per la prevenzione della progressione del danno renale: Linea Guida

L. De Nicola, G.F.M. Strippoli, P. Ravani, L. Del Vecchio, B. Cianciaruso

Use of statins for preventing cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease excluding dialysis: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. In the present guideline, evidence of the efficacy of statins in chronic kidney disease patients (CKD, non-dialysis patients) is presented.

Methods. SR of RCT and RCT on statins in CKD (non-dialysis) patients were identified referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update). Quality of SR and RCT was assessed according to current methodological standards.

Results. Three SR and 36 RCT were found addressing this intervention issue. Methodological quality of the relevant RCT was suboptimal. There is no enough evidence to suggest that statins are associated with a significant reduction in the risk of serum creatinine doubling or of end-stage renal disease in CKD patients (evidence from SR and RCT). Statins compared to placebo or no treatment are associated with significant improvements in proteinuria (evidence from SR). Statins are also associated with significant reduction in the risk of cardiovascular events and mortality in CKD patients (evidence from SR and RCT) and in renal transplant recipients (evidence from RCT), and no significant increases in the risk of rhabdomyolysis and hepatotoxicity in CKD patients.

Conclusion. Available evidence supports the hypothesis that statins should be recommended in CKD patients (non-dialysis patients) on the basis of significant evidence of cardiac and renal protection and no evidence of significant harms. Further studies are necessary to test this hypothesis in selected patient populations. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S83-90)

KEY WORDS: Statins, Chronic kidney disease, Lipid lowering agents

PAROLE CHIAVE: Statine, Nefropatie croniche, Farmaci ipolipemizzanti

LINEA GUIDA

Non è possibile formulare una raccomandazione definitiva sull'uso delle statine finalizzato al rallentamento della progressione dell'insufficienza renale nelle nefropatie croniche o "chronic kidney disease" (CKD), intesa come raddoppio della creatininemia o raggiungimento dell'uremia terminale o "end stage renal disease" (ESRD).

Le statine si associano ad una significativa riduzione dei valori di proteinuria nei pazienti con CKD, in confronto col placebo o nessun trattamento (livello di evidenza 1).

Le statine riducono il rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità cardiovascolare e totale in soggetti nefropatici cronici (non in dialisi) in confronto col placebo o nessun trattamento (livello 1).

Le statine riducono il rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità cardiovascolare nei riceventi di trapianto di rene in confronto col placebo o nessun trattamento (livello 2).

Non vi sono rilievi derivanti da studi randomizzati relativi ad un significativo aumento del rischio di rhabdomiolisi ed epatotossicità nella popolazione nefropatica in trattamento con statine rispetto a placebo o nessun trattamento (livello 1).

L'utilizzo delle statine è consigliabile in nefrologia e trapianto sulla base di significativa evidenza di cardio e nefroprotezione e dell'assenza di un documentato incremento significativo dei rischi di tossicità.

Premesse

La dislipidemia è di comune riscontro nei pazienti con malattia renale cronica o “*chronic kidney disease*” (CKD). Rispetto alla popolazione generale, nella CKD non-dialitica (stadio 1-4: filtrato glomerulare, GFR > 90 mL/min/1.73 m² con albuminuria o GFR tra 90 e 15 mL/min/1.73 m²) risulta aumentata la frequenza delle principali anomalie del profilo lipidico (incremento dei livelli di lipoproteine a bassa -LDL- e bassissima densità -VLDL-, di trigliceridi e colesterolo totale e ridotti livelli di lipoproteine ad alta densità -HDL-). L'entità di tali alterazioni è maggiore nei pazienti proteinurici, ed in particolare in quelli con sindrome nefrosica (1, 2). In Italia, l'unico dato epidemiologico disponibile su un'ampia popolazione di pazienti con CKD non-dialitica ha evidenziato che in 1058 pazienti con GFR < 60 mL/min/1.73 m², seguiti da almeno 12 mesi in 26 ambulatori di Nefrologia, la prevalenza di ipercolesterolemia (LDL > 100 mg/dL o colesterolo totale > 190 mg/dL) era pari al 60% e che solo il 20% di tali pazienti era in trattamento con statine (3).

L'interesse sul potenziale nefroprotettivo delle statine nasce non solo dal dato epidemiologico, ma, soprattutto, dall'osservazione che l'ipercolesterolemia è un fattore predittivo della perdita progressiva di funzione renale in pazienti diabetici e non-diabetici, con e senza nefropatia progressiva (4-9). Inoltre, in modelli animali di malattia renale sono stati evidenziati effetti antiproliferativi ed antinfiammatori delle statine a livello sia del glomerulo che del distretto tubulo-interstiziale (10-13).

In questa Linea Guida abbiamo esaminato i dati attualmente disponibili sull'efficacia delle statine sulla progressione del danno renale, intesa come raddoppio della creatinemia o raggiungimento dell'uremia terminale o “*end stage renal disease*” (ESRD). Sono stati inclusi i risultati delle revisioni sistematiche (livello di evidenza 1) e degli studi randomizzati controllati [(RCT) (livello 2)] condotti in pazienti nefropatici cronici in terapia conservativa o riceventi trapianto di rene, in cui fosse valutato l'effetto delle statine in confronto a placebo/nessun trattamento su GFR, escrezione urinaria di albumina/proteine, altri eventi renali. Sono stati inoltre considerati gli effetti su altri eventi “*hard*” quali la mortalità totale e/o cardiovascolare, gli eventi cardiovascolari non fatali, la tossicità (epatotossicità, rabdomiolisi). Sono stati esclusi da questa analisi gli studi condotti in soggetti affetti da ESRD in trattamento sostitutivo emodialitico o peritoneodialitico e gli studi con *follow-up* inferiore a 6 mesi in cui la probabilità che si verificassero eventi maggiori (es. mortalità, ESRD, altri) è ridotta.

Strategia di ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica è stata eseguita con il ricorso alla *Renal Health Library* (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli RCT prodotti in nefrologia, dialisi e trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, numerosi altri *database* di studi clinici e la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse Nefrologico e nelle pagine di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo *Cochrane*.

Evidenza disponibile

Descrizione degli studi

La ricerca bibliografica ha permesso di individuare tre studi di meta-analisi (14-16) e 36 RCT (17-48) sull'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti rispetto ad un placebo o non trattamento condotti in soggetti nefropatici cronici in terapia conservativa (CKD non-dialitica) o riceventi trapianto di rene. Le principali caratteristiche di questi studi sono riportate in Tabella I.

Nel 2001, è stata pubblicata una meta-analisi di Fried et al. (14) che comprendeva 12 RCT (384 pazienti) pubblicati sull'argomento sino al 01/07/1999. Tutti i pazienti erano seguiti per almeno 3 mesi, ma solo in 5 studi la durata del *follow-up* era di almeno 1 anno. Il trattamento ipolipemizzante era rappresentato dalle statine in 10 RCT, gemfibrozil in uno studio e probucol in un altro. Nel 2004, è stata pubblicata come Atto di Congressi (ed attualmente in revisione per pubblicazione in “*full-text*”) una revisione *Cochrane* (15) che comprende 36 RCT di statine verso placebo o nessun trattamento in soggetti nefropatici cronici in terapia conservativa (19 RCT) o riceventi trapianto di rene (17). Nel giugno 2006 è stato pubblicato uno studio di Sandhu et al. (16) di meta-analisi di RCT condotti in soggetti nefropatici cronici in terapia conservativa.

Qualità degli studi. La valutazione metodologica assume che ogni bias sia minimizzato in un RCT in presenza dei seguenti criteri: a) corretta segretezza della randomizzazione (“*allocation concealment*”) dei pazienti prima dell'ingresso formale nello studio; b) adeguato mascheramento dei pazienti, dei clinici e degli *outcome assessors* (*blinding*); c) descrizione delle ragioni e del numero dei “*withdrawals*” e dei “*dropouts*” [perdite al *follow-up* (“*lost to follow-up*”)]; d) analisi statistica condotta per intenzione al trattamento (“*intention-to-treat analysis*”). La qualità di tutti gli studi analizzati in questa Linea Guida è riportata in Tabella II.

Analisi statistica. L'analisi statistica ha valutato il rischio

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI

Autore ed anno	Intervento (statina)	Dose (mg/die)	Durata dello studio (mesi)	N. pazienti	Livelli basali di colesterolo mg/dL (media ± DS)	Livello basale del GFR ml/min /1.73 m ² (media ± DS)	Assetto lipidico	Mortalità ed eventi cardiaci	Eventi renali	Tossicità
<i>Nefropatia cronica in terapia conservativa</i>										
Yutaka, 1999	Pravastatina	20	6	57	247.5 ± 5.3	64.4 ± 5.4	•	•	•	•
Zhang A, 1995 (32)	Pravastatina	20	3	20	ND	ND	•	•	•	•
Lee, 2002	Pravastatina	10	6	63	210 ± 23	85 ± 16	•	•	•	•
PPP, 2004	Pravastatina	40	60	16824	ND	30.0 ± 89.9	•	•	•	•
Gheith OA, 2002 (19)	Fluvastatina	20	12	43	ND	98.8 ± 37	•	•	•	•
Lemos, 2005	Fluvastatina	80	36-48	310	200.0 ± 33.0	47.0 ± 7.0	•	•	•	•
Buemi, 2000	Fluvastatina	40	6	21	ND	ND	•	•	•	•
Lam KS, 1995 (21)	Lovastatina	20	24	34	210.0 ± 3.3	83.1 ± 9.5	•	•	•	•
Hommel E, 1992 (20)	Simvastatina	10	3	26	226.6 ± 33.3	64.0 ± 30.0	•	•	•	•
Thomas ME, 1993 (26)	Simvastatina	10	6	30	315.3 ± 79.0	76.5 ± 36.5	•	•	•	•
Nielsen S, 1993 (23)	Simvastatina	10-20	9	18	223.3 ± 10.0	96.6 ± 8.0	•	•	•	•
Rayner BL, 1996 (24)	Simvastatina	10-40	24	17	ND	84.3 ± 10.5	•	•	•	•
Tonolo G, 1997* (28)	Simvastatina	20	12	19	223.3 ± 10.0	97.0 ± 7.0	•	•	•	•
Baigent C, 2005 (30)	Simvastatina	20	12	241	ND	62.0 ± 55.4	•	•	•	•
Van dijk, 2001 (31)	Simvastatina	40	2	20	ND	> 50.0	•	•	•	•
Stegmayr, 2005 (25)	Atorvastatina	10	24	14	ND	< 30.0	•	•	•	•
Bianchi S, 2003 (18)	Atorvastatina	40	12	56	306.0 ± 3.0	56.0 ± 1.9	•	•	•	•
Nakamura T, 2002 (22)	Cerivastatina	0.2	6	40	276.0 ± 58.0	104 ± 10	•	•	•	•
Verma, 2005	Rosuvastatina	10	5	91	224 ± 61	42.3 ± 11.1	•	•	•	•
<i>Trapianto di rene</i>										
Cofan F, 2002 (46)	Pravastatina	20	12	47	ND	ND	•	•	•	•
Katznelson S, 1996 (33)	Pravastatina	20	4	48	181.9 ± 8.1	ND	•	•	•	•
Tuncer M, 2000 (34)	Pravastatina	20	12	57	ND	ND	•	•	•	•
Holdaas H, 2001 (36)	Fluvastatina	40	3	364	158.0 ± 4.2	ND	•	•	•	•
Holdaas H, 2003 (40)	Fluvastatina	40-80	60	2102	216.6 ± 36.6	ND	•	•	•	•
Kosch M, 2003 (44)	Fluvastatina	40	36	26	277.0 ± 6.0	ND	•	•	•	•
Gonzalez, 1996	Lovastatina	20	32	6	263.5 ± 30.3	ND	•	•	•	•

segue

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI (segue)

Autore ed anno	Intervento (statina)	Dose (mg/die)	Durata dello studio (mesi)	N. pazienti	Livelli basali di colesterolo mg/dL (media ± DS)	Livello basale del GFR ml/min/1.73 m ² (media ± DS)	Assetto lipidico	Mortalità ed eventi cardiaci	Eventi renali	Tossicità
Paczek L, 1997 (45)	Lovastatina	10-20	6	33	ND	ND	•	•	•	•
Sharma K, 2001 (37)	Lovastatina	20	3	65	161.8 ± 9.1	ND	•	•	•	•
Arnadottir M, 1994 (42)	Simvastatina	10	4	40	270.0 ± 46.6	ND	•	•	•	•
Martinez Hernandez BE 1993 (43)	Simvastatina	5	2	22	253.0 ± 50.0	ND	•	•	•	•
Kasiske BL, 2001 (35)	Simvastatina	10	3	105	ND	ND	•	•	•	•
Lepre F, 1999 (41)	Simvastatina	5-10	3	49	240.0 ± 30.0	ND	•	•	•	•
Santos AF, 2001 (39)	Simvastatina	10	6	62	161.8 ± 9.1	63.4 ± 17.6	•	•	•	•
Tuncer 2000 (34)	Simvastatina	10	12	57	ND	ND	•	•	•	•
Baigent C, 2005 (30)	Simvastatina	20	12	133	165.0 ± 32.6	36.0 ± 32.1	•	•	•	•
Renders L, 2001 (38)	Atorvastatina	10	3	20	245.0 ± 37.0	1.2 ± 0.6	•	•	•	•

ND: non disponibile

relativo [“relative risk” (RR)] con intervalli di confidenza (IC) al 95% e differenza di rischio per gli *outcomes* dicotomici e la differenza pesata tra le medie [“weighted mean difference” (WMD)] con IC al 95% per gli *outcomes* continui.

Risultati

Meta-analisi di Fried. Questa metanalisi comprende 12 RCT (14). Il trattamento ipolipemizzante è rappresentato dalle statine in 10 RCT, gemfibrozil in uno studio e probucol in un altro. L'intervento ipolipemizzante è associato con un minore declino del GFR rispetto ai controlli (WMD: 0.156 mL/min/mese; IC 95% 0.026-0.285 mL/min/mese, $p=0.008$); si evidenzia inoltre una tendenza alla riduzione dell'escrezione urinaria di albumina o proteine dopo trattamento ipolipemizzante ($p=0.077$). Il principale limite di questa meta-analisi consiste nella scarsità e nell'inadeguatezza metodologica di molti studi inclusi, sia per qualità generale che per la ridotta durata di *follow-up* ed esiguità del campione.

Revisione Cochrane. Questa revisione sistematica (15) comprende 36 RCT di statine verso placebo o nessun trattamento in soggetti nefropatici cronici in terapia conservativa (19 RCT) o riceventi trapianto di rene (17 RCT). I risultati della meta-analisi mostrano una riduzione statisticamente significativa dei valori di proteinuria delle 24 ore in soggetti nefropatici cronici in trattamento con statine rispetto al placebo, evidenziando tuttavia una significativa eterogeneità presente tra gli studi inclusi nella meta-analisi. Inoltre la revisione documenta un miglioramento significativo dei valori di *clearance* della creatinina in soggetti trattati con statine rispetto al placebo, benché il rilievo non sia particolarmente forte; infatti i risultati sono in favore delle statine negli studi in cui i valori di *clearance* sono espressi in mL/min, ma non negli studi in cui questi valori sono riportati come mL/min/1.73 m². Le statine rispetto al placebo si associano inoltre in maniera invariabile in tutti gli studi ad una significativa riduzione dei livelli a fine trattamento di colesterolo totale e colesterolo LDL e ad un incremento dei valori di colesterolo HDL.

Un rilievo interessante è costituito dal fatto che le statine rispetto al placebo si associano ad una significativa riduzione della mortalità totale (16 RCT, 17695 pazienti, RR 0.81; IC 95% 0.73-0.89) e cardiovascolare (RR 0.80; IC 95% 0.70-0.90) nei soggetti nefropatici cronici. Nei riceventi di trapianto di rene non vi è una riduzione significativa del rischio di mortalità totale o cardiovascolare benché gli studi documentino un effetto favorevole delle statine. Per quanto attiene agli effetti su eventi cardiovascolari non fatali, le statine rispetto al placebo si associano ad una riduzione di rischio di circa il 20% tanto nei nefropatici cronici in terapia conservativa quanto nei riceventi trapianto di rene. Infine, non è stato individuato un incremento del rischio di epatotossicità o rabdomioliisi.

Meta-analisi di Sandhu. Questo studio di meta-analisi conclude che la terapia con statine riduce la proteinuria in maniera modesta e determina una lieve riduzione della progressione del danno renale, in particolare in soggetti cardiopatici (16).

Commento. In genere i risultati degli RCT disponibili nelle nefropatie croniche e nel trapianto (17-48) ed i rilievi delle meta-analisi vanno interpretati con la giusta cautela a causa dei limiti metodologici; in particolare il numero di pazienti con CKD di grado medio-avanzato inclusi negli RCT disponibili è relativamente basso, le tecniche di randomizzazione ed “*allocation concealment*” sono non chiare nell’80% degli studi, l’uso del “*blinding*” e dell’analisi “*intention-to-treat*” è scarso, il *follow-up* breve (Tab. II). Infine, la maggior parte di questi studi sono basati su endpoints surrogati, quali assetto lipidico, valori di proteinuria e *clearance* della creatinina.

Sintesi dell’evidenza

Sulla base delle evidenze disponibili, derivanti dalle revisioni sistematiche e dagli RCT, è possibile concludere che le statine rispetto al placebo si associano ad una significativa riduzione dei livelli di proteinuria delle 24 ore a fine trattamento, ad un possibile incremento dei valori di *clearance* della creatinina ed una significativa riduzione della mortalità totale e cardiovascolare nei nefropatici cronici in terapia conservativa e degli eventi cardiaci non fatali tanto nei nefropatici cronici quanto nei soggetti riceventi trapianto d’organo. Non appare evidente un incremento del rischio di tossicità epatica e/o muscolare. Tenendo presente che in ogni caso la riduzione dei livelli di proteinuria ed i valori della *clearance* della creatinina rappresentano endpoints surrogati dell’efficacia nefroprotettiva di qualsiasi intervento terapeutico in CKD, sarebbe utile avere a disposizione studi *ad hoc* sull’argomento basati sulla valutazione di endpoints quali l’ESRD per una valutazione definitiva sull’efficacia renoprotettiva. Resta il dato che l’efficacia cardioprotettiva di questi farmaci è stata comprovata anche in studi di interesse nefrologico e che questo effetto permette di supportarne l’adozione.

Implicazioni per la pratica clinica

Oggi si considera la dislipidemia (in particolare, livelli elevati di LDL) quale importante fattore di rischio per malattia cardiovascolare nella popolazione generale (49, 50). Molti pazienti dislipidemici non raggiungono il *goal* terapeutico con la sola modifica dello stile di vita (riduzione dell’introito di grassi saturi e colesterolo, aumento dell’attività fisica e riduzione del peso corporeo), rendendo pertanto necessario l’intervento farmacologico nella maggioranza dei casi (49, 50). Nei pazienti affetti da CKD

TABELLA II - QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI RCT INDIVIDUATI

Parametro di qualità	%
Allocation concealment	
Adeguito	22
Non chiaro	51
Inadeguato	23
Blinding-Cieco	
Partecipanti	22
Ricercatori	22
Valutazione <i>outcomes</i>	22
Analisi “intention-to-treat”	
Sì	25
No	70
Non chiara	5
Perdite al follow-up (%)	
0 < 10%	85
10 < 20%	7
20 < 40%	5
≥ 40%	3

non-dialitica, il rischio cardiovascolare è sensibilmente maggiore rispetto alla popolazione generale (51, 52), ed in genere superiore al rischio di progressione del danno renale nelle nefropatie sia diabetiche che non-diabetiche (53, 54). Pertanto, oltre agli effetti nefroprotettivi, in accordo con le maggiori Linee Guida esistenti (Tab. III), la prescrizione di statine è indicata nelle nefropatie croniche quando i livelli di LDL risultino > 100 mg/dL dopo modifica dello stile di vita per tre mesi, avendo come *target* terapeutico un valore di LDL < 100 mg/dL (colesterolemia totale ≤ 200 mg/dL).

Applicabilità

I dati ottenuti negli studi sinora effettuati sono applicabili alla realtà Italiana, specialmente con l’introduzione da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nella Nota 13, dell’insufficienza renale cronica come fattore di rischio cardiovascolare.

Implicazioni per la ricerca

In base a quanto descritto, resta confermata la necessità di programmare ulteriori studi clinici, adeguati per dimensione del campione e durata di *follow-up*, mirati alla valutazione in pazienti con diversi gradi di disfunzione renale dell’effetto delle statine sulla progressione del danno

TABELLA III - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA

Linea Guida	Nazione	Anno	Raccomandazioni su antipertensivi e nefropatie croniche
<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI)</i>	USA	2003	Nessuna raccomandazione per assenza di dati conclusivi (statine indicate per la prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare)
<i>British Renal Association</i>	Inghilterra	2005	Nessuna raccomandazione per assenza di dati conclusivi (statine indicate per la prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare)
<i>Canadian Society of Nephrology</i>	Canada	2003	Nessuna Linea Guida
<i>European Best Practice Guidelines</i>	Europa	2003	Nessuna Linea Guida
<i>Caring for Australians with Renal Impairment (CARI)</i>	Australia	2004	Gli studi sull'argomento suggeriscono che la terapia ipolipemizzante esercita un'azione benefica sulla progressione delle nefropatie; tuttavia, la maggioranza di questi studi presenta rilevanti limiti metodologici. I risultati sono pertanto da considerarsi preliminari
Società Italiana di Nefrologia	Italia	2003	Nessuna Linea Guida

renale (*endpoints*: variazione di GFR e micro/macro albuminuria). È auspicabile che nuove informazioni su tale argomento vengano nel frattempo ottenute da analisi dello studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) attualmente in corso. Questo studio prospettico randomizzato e controllato arruolerà 6000 pazienti con CKD non-dialitica. Scopo primario di questo studio, iniziato nel 2003 e con 4 anni previsti di *follow-up*, è la valutazione dell'efficacia di terapia ipocolesterolemizzante (ezetimibe e simvastatina vs placebo) sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (55).

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano il Dr. S. Navaneethan (Rochester, NY), la Dr.ssa F. Pansini (Bari) e il Dr. F. Pesce (Bari) per la

condivisione di dati relativi a studi di meta-analisi in corso e la collaborazione nell'analisi statistica e realizzazione delle Tabelle.

Indirizzo degli Autori:
 Prof. Luca De Nicola
 Cattedra di Nefrologia
 II Università di Napoli
 Via M. Longo, 50
 80138 Napoli
 e-mail: luca.denicola@unina2.it

Bibliografia

1. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl. 3): S142-56.
2. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1045-52.
3. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69: 538-45.
4. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia: a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 1994; (Suppl. 45): S125-31.
5. Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995; 26: 670-5.
6. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 998-1004.

7. Yang WQ, Song NG, Ying SS, et al. Serum lipid concentrations correlate with the progression of chronic renal failure. *Clin Lab Sci* 1999; 12: 104-8.
8. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-91.
9. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on renal function in patients with coronary heart disease: A subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004; 57: 728-34.
10. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF. Pharmacological treatment of hyperlipidaemia reduced glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Circ Res* 1988; 62: 367-74.
11. Park YS, Guijarro C, Kim Y, et al. Lovastatin reduces glomerular macrophage influx and expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in nephrotic rats. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 190-4.
12. Yamashita T, Kawashima S, Miwa Y, et al. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme A reductase inhibitor reduces hypertensive nephrosclerosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2002; 20: 2465-73.
13. Li C, Yang CW, Park JH, et al. Pravastatin treatment attenuates interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Am J Renal Physiol* 2004; 286: F46-57.
14. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
15. Navaneethan S, Shrivastava R, Pansini F, Strippoli G. Statins for Chronic Kidney Disease: Extrapolation versus proven evidence of benefit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: A765.
16. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-16.
17. Del Castillo D, Cruzado JM, Manel Diaz J. The effects of hyperlipidaemia on graft and patient outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 67-71.
18. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled prospective study of the effects of Atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565-70.
19. Gheith OA, Sobh M, Mohamed K, et al. Impact of treatment of dyslipidemia on renal function, fat deposits and scarring in patients with persistent nephrotic syndrome. *Nephron* 2002; 91: 612-9.
20. Hommel E, Andersen P, Gall M, et al. Plasma lipoproteins and renal function during Simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1992; 35: 447-51.
21. Lam KS, Cheng I, Janus E, Pang R. Cholesterol lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995; 38: 604-9.
22. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, et al. Effect of Cerivastatin on proteinuria and urinary podocytes in patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 798-802.
23. Nielsen S, Schmitz O, Moller N, et al. Renal function and insulin sensitivity during Simvastatin treatment in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993; 36: 1079-86.
24. Rayner BL, Byrne MJ, Van Zyl Smit R. A prospective clinical trial comparing the treatment of idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome with Simvastatin and diet, versus diet alone. *Clin Nephrol* 1996; 46: 219-24.
25. Stegmayr BG, Brannstrom M, Bucht S. Safety and efficacy of Atorvastatin in patients with impaired renal function. *World Congress of Nephrology* 2003.
26. Thomas ME, Harris KP, Ramaswamy C. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int* 1993; 44: 1124-9.
27. Tonelli M, Moye L, Sacks F, Kiberd B, Curhan G. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98-104.
28. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P. Reduction of albumin excretion rate in normotensive patients during long-term Simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1891-95.
29. Imai Y, Suzuki H, Saito T, Tsuji I, Abe K, Saruta T. The effects of Pravastatin on renal function and lipid metabolism in patients with renal dysfunction with hypertension and hyperlipidemia. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1345-55.
30. Baigent C, and First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-1) Study: Biochemical efficacy and safety of Simvastatin and safety of low dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473-84.
31. Van Dijk M, Kamper A, Van Veen S, Souverein J, Blaum G. Effect of Simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2152-7.
32. Zhang A, Vertommen J, Gaal V, Leeuw D. Effects of Pravastatin on lipid levels, in vitro oxidability of non-HDL lipoproteins and microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 29: 189-94.
33. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation - a pilot study. *Transplantation* 1996; 61: 1469-74.
34. Tuncer M, Suleymanlar G, Ersoy FF, Yakupoglu G. Comparison of the effects of simvastatin and pravastatin on acute rejection episodes in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2000; 32: 622-5.
35. Kasiske BL, Heim-Duthoy KL, Singer GG, Watschinger B, Germain MJ, Bastani B. The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72: 223-7.
36. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2001; 60: 1990-7.
37. Sahu K, Sharma R, Gupta A. Effect of lovastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, on acute renal allograft rejection. *Clin Transplant* 2001; 15: 173-5.
38. Renders L, Mayer-Kadner I, Koch C. Efficacy and drug interactions of the new HMG-CoA reductase inhibitors cerivastatin and atorvastatin in CsA-treated renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 141-6.
39. Santos AF, Keitel E, Bittar AE, et al. Safety and efficacy of simvastatin for hyperlipidemia in renal transplant recipients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Transplant Proc* 2001; 33: 1194-5.
40. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.
41. Lepre F, Rigby R, Hawley C, Saltissi D, Brown A, Walsh Z. A double-blind placebo controlled trial of simvastatin for the treatment of dyslipidaemia in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1999; 13: 520-5.
42. Arnadottir M, Eriksson LO, Germershausen JI, Thysell H. Low-dose simvastatin is a well-tolerated and efficacious cholesterol-lowering agent in ciclosporin-treated kidney transplant recipients. Double-blind, randomized, placebo-controlled study in 40 patients. *Nephron* 1994; 68: 57-62.
43. Martinez Hernandez BE, Persaud JW, Varghese Z, Moorhead JF. Low-dose simvastatin is safe in hyperlipidaemic renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 637-41.
44. Kosch M, Barenbrock M, Suwelack B, Schaefer RM, Rahn KH, Hausberg M. Effect of a 3-year therapy with the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-inhibitor fluvastatin on endothelial function and distensibility of large arteries in hypercholesterolemic renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1088-96.
45. Paczek L, Bill M, Wyzgal J, et al. Influence of hypolipemia treatment on cadaver kidney transplant. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 97: 144-56.
46. Cofan F, Zambon D, Laguna JC, et al. Pravastatin improves low-

- density lipoprotein oxidation in renal transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 389-91.
47. Lal SM, Hewett JE, Petroski GF, Van Stone JC, Ross G Jr. Effects of nicotinic acid and lovastatin in renal transplant patients: a prospective, randomized, open-labeled crossover trial. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 616-22.
 48. Castro R, Queiros J, Fonseca I, et al. Therapy of post renal transplantation hyperlipidemia: comparative study with simvastatin and fish oil. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2140-3.
 49. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 953-62.
 50. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
 51. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
 52. Go SA, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
 53. Keith D, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcome among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-63.
 54. Rossing K, Christensen PK, Howind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1596-605.
 55. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003; 84: S207-10.