

RECOMENDACIÓN 4

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Tratamiento Conservador No Dialítico de la Enfermedad Renal Crónica - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

La pregunta originalmente planteada por el panel elaborador de la guía se fue precisando en conjunto con el equipo metodológico, con la intención de ir seleccionando la evidencia que más se ajustaba a la incertidumbre clínica del panel. Por lo mismo, se decidió acotar la pregunta a estatinas.

Pregunta clínica original: En personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 sin diálisis, ¿Se debe usar hipolipemiantes en comparación a no usar?

Pregunta clínica reformulada: En personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 en tratamiento conservador no dialítico ¿Se debe usar estatinas en comparación a no usar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 sin diálisis.

Intervención: Estatinas.

Comparación: No usar estatinas.

Desenlace (outcome): Mortalidad, infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad renal crónica terminal, abandono por efectos adversos.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 12 revisiones sistemáticas que incluyeron 57 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente link: [Estatinas para enfermedad renal crónica que no requiere diálisis](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	12 [1-12]
Estudios primarios	57 [13-69]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia. Ningún estudio evaluó específicamente a la población de pacientes con enfermedad renal crónica en etapa 5 sin diálisis. Tampoco presentaron los datos por separado de este subgrupo, por lo que se realizó el análisis de la evidencia indirecta existente (pacientes con insuficiencia renal, sin diálisis).

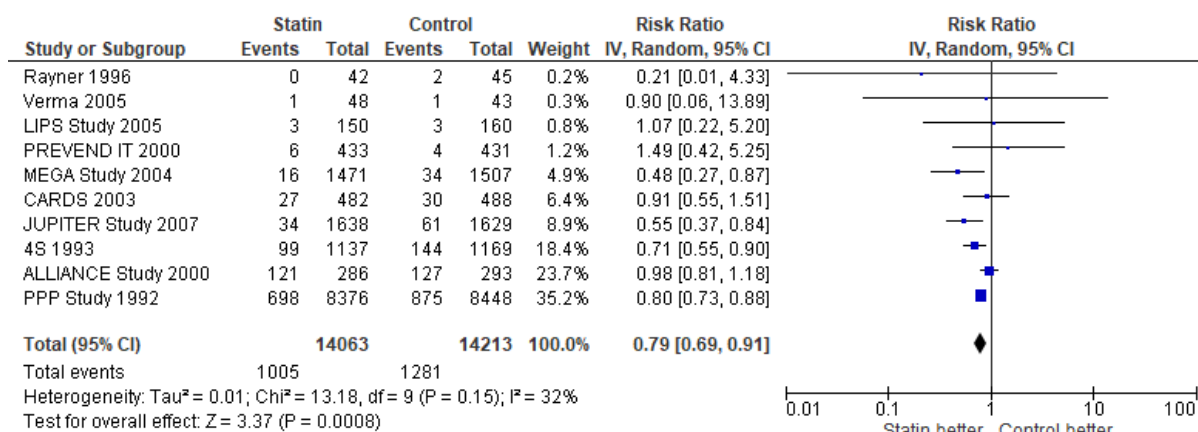
Razón de exclusión de ensayos no incluidos en la revisión Cochrane [6]

- Haynes 2014 [31]: No compara estatinas, sino la combinación con ezetimibe
- Kimura 2012 [35]: No compara contra placebo, sino que compara 2 estatinas entre ellas.
- Nanayakkara 2007 (ATIC) [17]: evalúa una combinación de estatinas más vitaminas y ácido fólico.
- van Dijk 2001 [69]: no mide los desenlaces de interés.

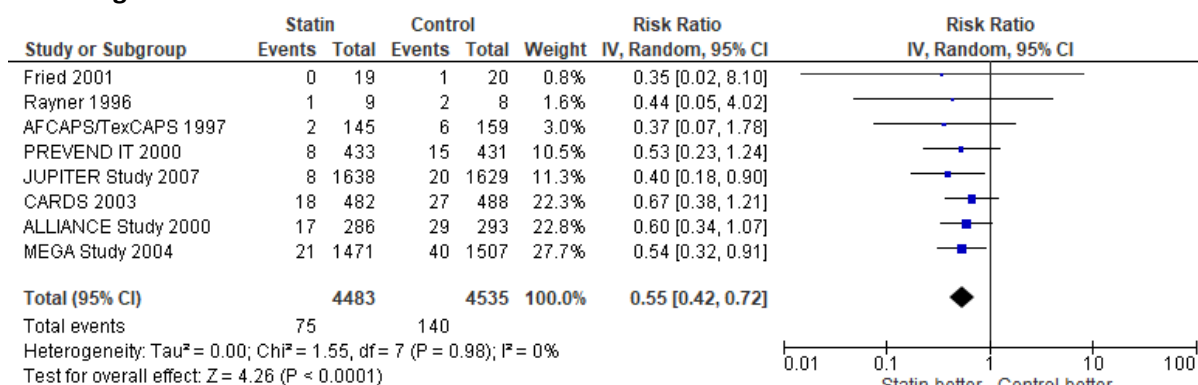
Metanálisis

Mortalidad

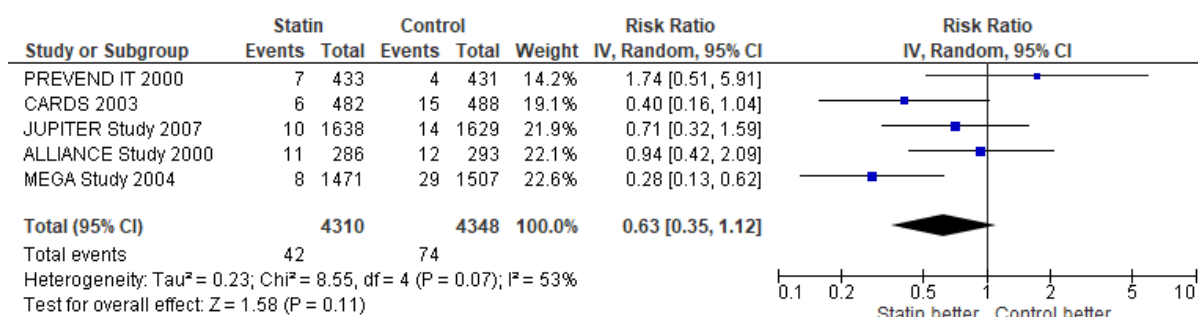
² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica cuyas filas representan las revisiones sistemáticas y en las columnas los estudios primarios que responden una misma pregunta. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en las respectivas revisiones. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.



Infarto agudo al miocardio



Accidente cerebrovascular



Abandono por efectos adversos

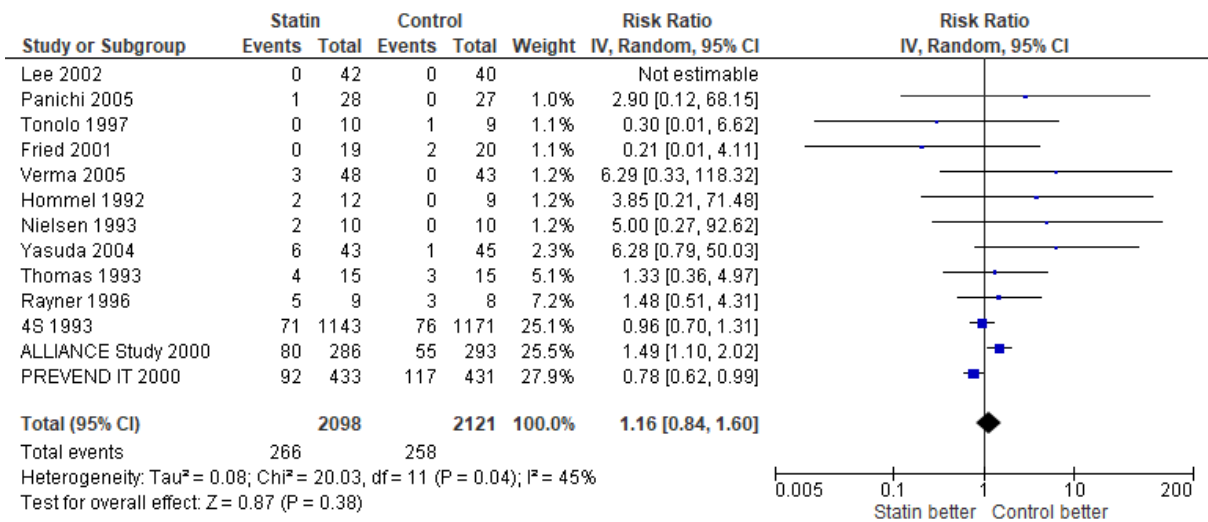


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ESTATINAS PERSONAS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ETAPA 5 SIN DIÁLISIS.						
Pacientes	Personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 sin diálisis.					
Intervención	Estatinas.					
Comparación	No usar estatinas.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN estatinas	CON estatinas	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,79 (0,69 a 0,91) -- 10 ensayos/ 28.276 pacientes [13, 15, 22, 36, 41, 48, 49, 52, 54, 66].	90 por 1000	71 por 1000	Diferencia: 19 menos (8 a 28 menos)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	El uso de estatinas podría disminuir la mortalidad en enfermedad renal crónica etapa 5 sin diálisis. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Infarto agudo al miocardio	RR 0,55 (0,42 a 0,72) -- 8 ensayos/ 9.018 pacientes [14, 15, 22, 27, 41, 49, 52, 54]	31 por 1000	17 por 1000	Diferencia: 14 menos (9 a 18 menos)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	El uso de estatinas podría disminuir el riesgo de infarto agudo al miocardio en enfermedad renal crónica etapa 5 sin diálisis. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Accidente cerebrovascular	RR 0,63 (0,35 a 1,12) -- 5 ensayos/ 8.658 pacientes [15, 22, 41, 49, 54]	17 por 1000	11 por 1000	Diferencia: 6 menos (11 menos a 2 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} ⁴ Muy baja	El uso de estatinas podría disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular en enfermedad renal crónica etapa 5 sin diálisis. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos **	RR 1,16 (0,84 a 1,60) -- 13 ensayos / 4.219 pacientes [13, 15, 27, 32, 39, 46, 49, 50, 52, 62, 64, 66, 67]	122 por 1000	141 por 1000	Diferencia: 19 más (19 menos a 73 más)	⊕⊕⊕○ ^{2,4,5} Moderada	El uso de estatinas probablemente aumenta el riesgo de efectos adversos en enfermedad renal crónica etapa 5 sin diálisis.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo SIN estatinas** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON estatinas** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

** Calculado a partir de efectos adversos que llevan a abandonar la terapia.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia, ya que la mayoría de los ensayos no está clara la secuencia de aleatorización ni ocultamiento de ésta. Además, la mayoría no fue ciego o no estaba claro.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que los estudios abordan una población diferente a la población de interés en el presente informe. Se trata de una población con menor severidad de daño renal, por lo que el efecto beneficioso y perfil de seguridad podría ser muy diferente. Para los efectos adversos no se disminuyó por este factor, ya que clínicamente la población de interés debiera tener un mayor riesgo.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia (I2 de 53%).

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

⁵ Se decidió no disminuir certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que la ausencia de este reforzaría la conclusión de efecto negativo.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy- a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society.* 2013;72C:35-44.
2. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal.* 2013;34(24):1807-17.
3. Nikolic D, Banach M, Nikfar S, Salari P, Mikhailidis DP, Toth PP, Abdollahi M, Ray KK, Pencina MJ, Malyszko J, Rysz J, Rizzo M, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important?. *International journal of cardiology.* 2013;168(6):5437-47.
4. Nikolic D, Nikfar S, Salari P, Rizzo M, Ray KK, Pencina MJ, Mikhailidis DP, Toth PP, Nicholls SJ, Rysz J, Abdollahi M, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effects of statins on lipid profile in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current medical research and opinion.* 2013;29(5):435-51.
5. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and Harms of Statin Therapy for Persons With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2012;157(4):263-75.
6. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;5(5):CD007784.
7. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2006;17(7):2006-16.
8. Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one.* 2015;10(7):e0132970.
9. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.).* 2008;336(7645):645-51.
10. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-Lowering Therapy in Persons With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2012;157(4):251-62.
11. Yan YL, Qiu B, Wang J, Deng SB, Wu L, Jing XD, Du JL, Liu YJ, She Q. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open.* 2015;5(5):e006886.
12. Zhang X, Xiang C, Zhou YH, Jiang A, Qin YY, He J. Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC cardiovascular disorders.* 2014;14(1):19.

13. 4S. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Musliner TA, Olsson AG, Pyörälä K, Thorgeirsson G, Tobert JA, Wedel H, Wilhelmsen L. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Archives of internal medicine*. 1996;156(18):2085-92.
14. AFCAPS/TEXCAPS. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;279(20):1615-22.
15. ALLIANCE. Koren MJ, Hunninghake DB, ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1772-9.
16. ASCOT-LLA. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen MS, O'Brien ET, Ostergren J, ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *European heart journal*. 2008;29(4):499-508.
17. ATIC. Nanayakkara PW, van Guldener C, ter Wee PM, Scheffer PG, van Ittersum FJ, Twisk JW, Teerlink T, van Dorp W, Stehouwer CD. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(12):1262-70.
18. Alaupovic P, Attman PO, Knight-Gibson C, Mulec H, Weiss L, Samuelsson O. Effect of fluvastatin on apolipoprotein-defined lipoprotein subclasses in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney international*. 2006;69(10):1865-71.
19. Aranda Arcas JL, Sánchez R, Guijarro C, Araque A, Pulido F, Praga M, Damiano A. [Effect of pravastatin on hypercholesterolemia associated with proteinuria]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*. 1994;11(11):523-7.
20. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;41(3):565-70.
21. Buemi M, Allegra A, Corica F, Aloisi C, Giacobbe M, Pettinato G, Corsonello A, Senatore M, Frisina N. Effect of fluvastatin on proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2000;67(4):427-31.
22. CARDS. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
23. CARE. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine*. 1996;335(14):1001-9.

24. Di Lullo L, Addesse R, Comegna C, Firmi G, Galderisi C, Iannacci GR, Polito P. Effects of fluvastatin treatment on lipid profile, C-reactive protein trend, and renal function in dyslipidemic patients with chronic renal failure. *Advances in therapy*. 2005;22(6):601-12.
25. Dummer CD, Thome' FS, Zingano B, Lindoso A, Veronese FV. Acute effect of simvastatin on inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2008;21(6):900-8.
26. Fassett RG, Coombes JS, Packham D, Fairley KF, Kincaid-Smith P. Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2010;44(1):56-61.
27. Fried LF, Forrest KY, Ellis D, Chang Y, Silvers N, Orchard TJ. Lipid modulation in insulin-dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. *Journal of diabetes and its complications*. 2001;15(3):113-9.
28. Gheith OA, Sobh MA, Mohamed Kel-S, El-Baz MA, El-Husseini F, Gazarin SS, Ahmed HA, Rasem MW, Amer GM. Impact of treatment of dyslipidemia on renal function, fat deposits and scarring in patients with persistent nephrotic syndrome. *Nephron*. 2002;91(4):612-9.
29. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Lahera V, Cachofeiro V, Gómez-Campderá F, Vega A, Abad S, Luño J. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(12 Suppl 3):S231-5.
30. HPS. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
31. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, Craig JC, de Zeeuw D, Feldt-Rasmussen B, Fellström B, Levin A, Wheeler DC, Walker R, Herrington WG, Baigent C, Landray MJ, SHARP Collaborative Group, SHARP Collaborative Group. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(8):1825-33.
32. Hommel E, Andersen P, Gall MA, Nielsen F, Jensen B, Rossing P, Dyerberg J, Parving HH. Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1992;35(5):447-51.
33. IDEAL. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(19):2437-45.
34. Imai Y, Suzuki H, Saito T, Tsuji I, Abe K, Saruta T. The effect of pravastatin on renal function and lipid metabolism in patients with renal dysfunction with hypertension and hyperlipidemia. Pravastatin and Renal Function Research Group. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*. 1999;21(8):1345-55.
35. Kimura S, Inoguchi T, Yokomizo H, Maeda Y, Sonoda N, Takayanagi R. Randomized comparison of pitavastatin and pravastatin treatment on the reduction of urinary albumin in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(7):666-9.
36. LIPS. Lemos PA, Serruys PW, de Feyter P, Mercado NF, Goedhart D, Saia F, Arampatzis CA, Soares PR, Ciccone M, Arquati M, Cortellaro M, Rutsch W, Legrand V. Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *The American journal of cardiology*. 2005;95(4):445-51.

37. LORD. Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, Geraghty DP, Coombes JS. Effect of atorvastatin on kidney function in chronic kidney disease: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2010;213(1):218-24.
38. Lam KS, Cheng IK, Janus ED, Pang RW. Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1995;38(5):604-9.
39. Lee TM, Lin MS, Tsai CH, Chang NC. Add-on and withdrawal effect of pravastatin on proteinuria in hypertensive patients treated with AT receptor blockers. *Kidney international*. 2005;68(2):779-87.
40. Lintott CJ, Scott RS, Bremer JM, Shand BI. Fluvastatin for dyslipoproteinemia, with or without concomitant chronic renal insufficiency. *The American journal of cardiology*. 1995;76(2):97A-101A.
41. MEGA. Nakamura H, MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular diseases among hypercholesterolemic Japanese with a low dose of pravastatin. *Atherosclerosis Supplements*. 2007;8(2):13-7.
42. Mastalerz-Migas A, Reksa D, Pokorski M, Steciwko A, Muszyńska A, Bunio A, Drobnik J, Pokorna-Kałowak D. Comparison of a statin vs. hypolipemic diet on the oxidant status in hemodialyzed patients with chronic renal failure. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2007;58 Suppl 5(Pt 1):363-70.
43. Mori Y, Tsuruoka A. Effect of pravastatin on microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the Japan Diabetes Society*. 1992;35(3):265-8.
44. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Suzuki T, Inoue T, Node K. Effect of pitavastatin on urinary liver-type fatty-acid-binding protein in patients with nondiabetic mild chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2006;26(1):82-6.
45. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Ueda Y, Osada S, Koide H. Effect of pitavastatin on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes care*. 2005;28(11):2728-32.
46. Nielsen S, Schmitz O, Møller N, Pørksen N, Klausen IC, Alberti KG, Mogensen CE. Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia*. 1993;36(10):1079-86.
47. PANDA. Rutter MK, Prais HR, Charlton-Menys V, Gittins M, Roberts C, Davies RR, Moorhouse A, Jinadev P, France M, Wiles PG, Gibson JM, Dean J, Kalra PA, Cruickshank JK, Durrington PN. Protection Against Nephropathy in Diabetes with Atorvastatin (PANDA): a randomized double-blind placebo-controlled trial of high- vs. low-dose atorvastatin(1). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(1):100-8.
48. PPP, WOSCOPS and LIPID. Liakishev AA. [Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study]. *Kardiologija*. 2007;47(12):65-6.
49. PREVEND IT. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004;110(18):2809-16.
50. Panichi V, Mantuano E, Paoletti S, Santi S, Manca Rizza G, Cutrupi S, Pizzini P, Spoto B, Tripepi G, Zoccali C. Effect of simvastatin on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in patients with chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2008;21(1):38-44.
51. Rayner BL, Byrne M, Zyl-Smit R. Treatment of hyperlipidaemia with simvastatin (SV) and diet, vs diet alone in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1994;9(7):963.

52. 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. *Clinical nephrology*. 1996;46(4):219-24.
53. Renke M, Tylicki L, Rutkowski P, Neuwelt A, Larczyński W, Ziętkiewicz M, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Atorvastatin improves tubular status in non-diabetic patients with chronic kidney disease - placebo controlled, randomized, cross-over study. *Acta biochimica Polonica*. 2010;57(4):547-52.
54. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Trial Study Group. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *The American journal of cardiology*. 2007;100(11):1659-64.
55. Ruggenti P, Perna A, Tonelli M, Loriga G, Motterlini N, Rubis N, Ledda F, Rota S, Satta A, Granata A, Battaglia G, Cambareri F, David S, Gaspari F, Stucchi N, Carminati S, Ene-Iordache B, Cravedi P, Remuzzi G, ESPLANADE Study Group. Effects of add-on fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual renin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(11):1928-38.
56. SHARP. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R, SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
57. Sawara Y, Takei T, Uchida K, Ogawa T, Yoshida T, Tsuchiya K, Nitta K. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2008;47(17):1505-10.
58. Scanferla F, Toffoletto PP, Roncali D, Bazzato G. Associated effect of hepatic hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase + angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of renal failure in hypertensive subjects. *American journal of hypertension*. 1991;4(10 Pt 1):868.
59. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333(20):1301-7.
60. Stegmayr BG, Brännström M, Bucht S, Crougneau V, Dimeny E, Ekspong A, Eriksson M, Granroth B, Gröntoft KC, Hadimeri H, Holmberg B, Ingman B, Isaksson B, Johansson G, Lindberger K, Lundberg L, Mikaelsson L, Olausson E, Persson B, Stenlund H, Wikdahl AM, Nediati Study Group. Low-dose atorvastatin in severe chronic kidney disease patients: a randomized, controlled endpoint study. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2005;39(6):489-97.

61. TNT. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C, TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit?. *The American journal of cardiology*. 2004;93(2):154-8.
62. Thomas ME, Harris KP, Ramaswamy C, Hattersley JM, Wheeler DC, Varghese Z, Williams JD, Walls J, Moorhead JF. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney international*. 1993;44(5):1124-9.
63. Tokunaga, M, Tamura, M, Kabashima, N, Serino, R, Shibata, T, Matsumoto, M. Beneficial effects of pitavastatin on albuminuria and renal function in essential hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(Abstracts Issue):307A (no: TH-PO875).
64. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P, Atzeni MM, Melis MG, Maioli M. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes care*. 1997;20(12):1891-5.
65. UK-HARP-I. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, Cairns HS, Collins R, Foley RN, Frighi V, Kourellias K, Ratcliffe PJ, Rogerson M, Scoble JE, Tomson CR, Warwick G, Wheeler DC. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(3):473-84.
66. Verma A, Ranganna KM, Reddy RS, Verma M, Gordon NF. Effect of rosuvastatin on C-reactive protein and renal function in patients with chronic kidney disease. *The American journal of cardiology*. 2005;96(9):1290-2.
67. Yasuda G, Kuji T, Hasegawa K, Ogawa N, Shimura G, Ando D, Umemura S. Safety and efficacy of fluvastatin in hyperlipidemic patients with chronic renal disease. *Renal failure*. 2004;26(4):411-8.
68. Zhang A, Vertommen J, Van Gaal L, De Leeuw I. Effects of pravastatin on lipid levels, in vitro oxidizability of non-HDL lipoproteins and microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes research and clinical practice*. 1995;29(3):189-94.
69. van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, Souverijn JH, Blauw GJ. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(11):2152-7.