

Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București

Facultatea de Medicină

**ROLUL STATINELOR ASUPRA FUNCȚIEI RENALE
LA PACIENȚII HIPERTENSIVI, CU SINDROM
METABOLIC**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Victor STOICA

Doctorand:

Radu-Valentin COLTUC

BUCUREȘTI

2017

Cuprins:

INTRODUCERE.....	1
CAPITOLUL I - HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ.....	4
I.1. Epidemiologia și etiopatogenia hipertensiunii arteriale esențiale.....	4
I.2. Hipertensiunea arterială și riscul cardiovascular.....	5
I.3. Hipertensiunea arterială și riscul renal.....	6
I.4. Terapia hipertensiunii arteriale - generalități.....	7
CAPITOLUL II - SINDROMUL METABOLIC.....	9
II.1. Epidemiologia sindromului metabolic.....	9
II.2. Etiopatogenia sindromului metabolic.....	10
II.3. Evoluția conceptului de sindrom metabolic.....	11
II.4. Aglomerare de factori de risc sau sindrom metabolic?.....	12
II.5. Stratificarea riscului cardiovascular, metabolic și renal în cadrul sindromului metabolic	13
II.6. Terapia sindromului metabolic-generalități.....	15
CAPITOLUL III - DIABETUL ZAHARAT TIP 2.....	16
III.1. Diabetul zaharat tip 2, componentă și/sau complicație a sindromului metabolic.....	16
III.2. Diagnosticul diabetului zaharat tip 2.....	16
III.3. Etiopatogenia diabetului zaharat de tip 2 asociat sindromului metabolic.....	17
III.4. Diabetul zaharat tip 2 și riscul cardiovascular.....	18
III.5. Diabetul zaharat tip 2 și riscul renal.....	18
CAPITOLUL IV - ASOCIEREA DINTRE SINDROMUL METABOLIC (SAU DIABETUL ZAHARAT TIP 2) ȘI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ.....	21
CAPITOLUL V - MICROALBUMINURIA (ALBUMINURIA).....	23
V.1. Definiția microalbuminuriei.....	23
V.2. Determinarea microalbuminuriei (albuminuriei).....	24
V.3. Fiziopatologia albuminuriei.....	25
V.4. Semnificația clinică și prognostică a microalbuminuriei (albuminuriei).....	27
V.5. Microalbuminuria - stadiu precoce al bolii cronice renale (BCR).....	28
V.6. Recomandări terapeutice în microalbuminurie.....	29
CAPITOLUL VI - DISLIPIDEMIA.....	31
VI.1. Particularități ale dislipidemiei din cadrul sindromului metabolic și al diabetului zaharat tip 2.....	31

VI.2. Dislipidemia aterogenă și riscul cardiovascular.....	32
VI.3. Dislipidemia și rinichiul.....	33
CAPITOLUL VII - INHIBITORII DE HMG-CoA REDUCTAZĂ (STATINELE).....	36
VII.1. Statinele – scurt istoric și caracteristici generale.....	36
VII.2. Mecanismele de acțiune ale statinelor și efectele lor pleiotrope.....	38
VII.3. Reacțiile adverse ale statinelor.....	40
VII.4. Statinele și funcția renală.....	41
CAPITOLUL VIII - MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI DE CERCETARE.....	48
CAPITOLUL IX - SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI.....	50
CAPITOLUL X - MATERIAL ȘI METODĂ.....	52
X.1. Descrierea tipului de studiu și a populației pe care s-a făcut cercetarea.....	52
X.2. Selecția pacienților pentru studiu.....	52
X.3. Randomizarea persoanelor recrutate.....	57
X.4. Etapele de desfășurare ale studiului.....	58
X.5. Managementul pacienților.....	63
X.6. Descrierea și raportarea unor eventuale reacții adverse.....	64
X.7. Metodele utilizate pentru măsurarea parametrilor din studiu și descrierea procedurilor..	64
X.8. Considerații etice.....	69
X.9. Definițiile termenilor utilizați în studiu.....	70
X.10. Analiza statistică a datelor.....	71
CAPITOLUL XI - REZULTATE.....	73
XI.1. Prezentarea subiecților participanți la studiu.....	73
XI.1.1. Caracteristicile demografice și antropometrice ale subiecților la intrarea în studiu....	73
XI.1.2. Caracteristicile de laborator ale pacienților la prima vizită (nivelul de bază).....	78
XI.1.3. Redistribuirea pacienților după vizita-control de la o lună (V1).....	82
XI.2. Observații privind eficiența și siguranța statinelor administrate.....	83
XI.2.1. Modelul de scădere a colesterolului în raport de tratament.....	83
XI.2.2. Siguranța statinelor administrate în studiu.....	86
XI.3. Evoluția creatininei serice pe perioada studiului.....	87
XI.4. Rezultate privind funcția renală.....	88
XI.4.1. Dinamica ratei de filtrare glomerulară estimată cu formula "Modification of the Diet in Renal Disease" (MDRD).....	88
XI.4.2. Dinamica ratei de filtrare glomerulară (RFG) estimată cu formula Cockcroft Gault (clearance la creatinină).....	102

XI.4.3. Corelații ale ratei de filtrare glomerulară (RFG).....	108
XI.5. Rezultate privind evoluția microalbuminuriei (MAU).....	113
XI.5.1. Dinamica microalbuminuriei.....	113
XI.5.2. Corelații ale microalbuminuriei.....	124
CAPITOLUL XII - DISCUȚII.....	130
XII.1. Discuții generale și analiza caracteristicilor importante ale subiecților din studiu.....	130
XII.2. Analiza principalelor obiective din studiu.....	135
XII.2.1. Descrierea în dinamică a efectului statinelor asupra funcției renale calculată ca rată de filtrare glomerulară (RFG).....	135
XII.2.1.1. Analiza datelor obținute în studiul nostru.....	135
XII.2.1.2. Analiza corelațiilor ratei de filtrare glomerulară.....	138
XII.2.1.3. Concordanța și neconcordanța cu alte studii.....	141
XII.2.2. Evoluția microalbuminuriei sub acțiunea statinelor.....	143
XII.2.2.1. Analiza datelor obținute în studiul nostru.....	143
XII.2.2.2. Corelații ale microalbuminuriei.....	143
XII.2.2.3. Concordanța și neconcordanța cu alte studii.....	146
XII.3. Factorii de interferență potențiali din studiul prezent.....	147
XII.4. Punctele care dau soliditate studiului.....	148
CAPITOLUL XIII - CONCLUZII.....	151
BIBLIOGRAFIE.....	155
Lucrări publicate in extenso.....	166

Cuvinte cheie: HTA, obezitate, sindrom metabolic, DZ tip 2, microalbuminurie, dislipidemie, statine, funcție renală, rata de filtrare glomerulară, renoprotecție

INTRODUCERE

Prezența concomitentă a hipertensiunii arteriale și a sindromului metabolic/diabetului zaharat tip 2 la un pacient sporește riscul cardio-metabolic, cel renal și, în final, amplifică riscul de deces.

Este esențială identificarea unuia sau mai multor markeri biologici comuni de risc, care să preceadă instalarea complicațiilor cardiovasculare și renale, pentru a se institui măsuri eficiente de terapie necesare prevenției și întârzierii apariției acestor complicații morbide. Cel mai interesant marker care să îndeplinească criteriile de mai sus îl reprezintă albuminuria peste limitele fiziologice admise, în cantități mici, numită microalbuminurie în terminologia tradițională.

Microalbuminuria este un marker timpuriu de afectare renală și în același timp se pare că traduce o probabilitate mare de complicații cardiovasculare.

Inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei (IECA) și sartanii (BRA) sunt două clase de medicamente antihipertensive care și-au dovedit eficiența în controlul adecvat al hipertensiunii arteriale, dar în același timp au demonstrat și un efect benefic cert pe albuminurie.

O altă clasă interesantă de medicamente care s-ar părea că influențează funcționalitatea rinichiului, inclusiv excreția urinară de albumină, este reprezentată de statine.

PARTEA GENERALĂ este structurată în șapte capitole mari, fiecare dintre acestea alcătuit din mai multe subcapitole interrelaționate.

Primele trei capitole fac referire la HTA, sindromul metabolic, diabetul zaharat tip 2 și cuprind date din literatura medicală privind epidemiologia, etiopatogenia, riscul cardiovascular și renal, respectiv câteva principii de terapie ale acestor patologii.¹⁻¹²

Al patrulea capitol aduce în prim plan un model frecvent întâlnit în practica clinică, al pacientului care prezintă concomitent HTA și sindrom metabolic (sau DZ tip 2). Sunt descrise mecanismele fiziopatologice comune ale celor două boli și se subliniază riscul global foarte mare de complicații cardiace și renale generat de asocierea lor.^{7,8}

Capitolul numărul cinci realizează o analiză completă a noțiunii de microalbuminurie (albuminurie) la momentul actual. Sunt incluse: definiția, fiziopatologia, semnificația clinică

și prognostică a microalbuminuriei, dar și metode de determinare și strategia terapeutică pentru aceasta.¹³⁻¹⁸

Următorul capitol prezintă în prima parte particularitățile dislipidemiei la pacientul cu sindrom metabolic/ DZ tip 2 și reamintește pe scurt rolul ei ca factor de risc cardiovascular major. În a doua parte, pornind de la "ipoteza nefrotoxică a lipidelor" emisă de Moorhed, se descriu mecanismele probabile prin care dislipidemia ar putea influența rinichiul și care conduc în principal la glomeruloscleroză și fibroză tubulointerstițială.^{19,20} Tot aici se sugerează posibilul efect renoprotector al statinelor.^{21,22}

Ultimul capitol din *Partea generală* se focusează pe o clasă deosebită de medicamente, a inhibitorilor de HMG-CoA reductază, numiți generic și statine. În cadrul capitolului sunt prezentate caracteristicile principale ale statinelor, mecanismele principale de acțiune ale lor (în principal efectul hipolipemiant, dar și efectele pleiotrope, adiționale acestuia).²³⁻²⁶ Subcapitolul cel mai important din această parte a lucrării descrie rolul statinelor asupra rinichiului, analiza efectuându-se pe două paliere: al excreției urinare a albuminei, respectiv al funcției renale. Argumentele în favoarea efectului renoprotector al statinelor sau, dimpotrivă, al celui renotoxic sunt construite pe datele relativ reduse furnizate de studiile din literatura de specialitate. Rezultatele provin din analize posthoc sau din trialuri care urmăreau primordial obiective cardiovasculare. Sunt descrise și unele mecanisme prin care statinele acționează asupra rinichiului.²⁷⁻³²

Concluzia generală: relația statină-funcție renală-albuminurie este una complexă, cu mecanisme interdependente, parțial descoperite.

PARTEA SPECIALĂ

MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI DE CERCETARE

Pacienții hipertensivi sau cu sindrom metabolic, cu microalbuminurie asociată înglobează risc cardiovascular și renal considerabil în viitor. Potențialul de reducere a riscului este evidențiat și de diminuarea albuminuriei, prin intervenția terapeutică precoce, adecvată și dirijată către toți factorii cardiometabolici de risc modificabili.

Majoritatea pacienților la care mă refer sunt dislipidemici, deci au indicație de a primi statine. Studiind literatura medicală de specialitate am fost surprins să descopăr că printre efectele pleiotrope ale acestei clase remarcabile de medicamente s-ar putea număra și acelea de scădere a albuminuriei și de îmbunătățire a funcției renale. La momentul prezent, dovezile sunt relativ timide și provin în principal din analize retrospective ale unor trialuri cu alte obiective primare urmărite.^{21,22}

Au fost puține studiile prospective care au urmărit de la început efectul direct al statinelor asupra rinichiului. Uneori rezultatele nu au fost cele preconizate, prin faptul că fie nu s-a descoperit nici o influență a statinelor asupra funcției renale sau albuminuriei, fie au apărut efecte negative asupra acestora.

Așadar, la baza lucrării mele au stat două opinii aparent contradictorii în legătură cu rolul statinelor asupra rinichilor, fiecare susținută de propriile dovezi provenite din cercetare.

Primul grup de autori susține ideea protecției renale în urma administrării unei terapii cu aceste medicamente. Astfel, statinele prin acțiunile lor benefice pleiotrope s-ar părea că sunt implicate și în renoprotecție.²⁹ În susținerea efectului pozitiv al statinelor pe rinichi vine și ipoteza toxicității renale a lipidelor¹⁹, iar prin scăderea colesterolului ne-am aștepta la ameliorarea progresiei afectării renale și diminuarea albuminuriei.

În contrast cu susținătorii renoprotecției la statine există un al doilea grup de cercetători care afirmă că statinele sunt dăunătoare rinichilor. Analize experimentale au demonstrat că aceste medicamente accentuează albuminuria³², iar unele studii la oameni (trialul *LORD*, *SHARP*) au sugerat chiar ideea că sunt nocive pentru funcția renală.²⁴

Concluzionând, analiza personală a datelor din literatura din domeniul ne arată că rezultatele pe această temă sunt contradictorii și departe de a fi elucidate.

Obiectivele principale ale studiului au fost următoarele:

1. Evoluția albuminuriei, măsurată din urina colectată pe 24 ore, pe parcursul unui an calendaristic, la pacienți hipertensivi cu sindrom metabolic tratați cu una din cele două statine din studiu (atorvastatina sau rosuvastatina).

2. Evoluția funcției renale exprimată ca rata de filtrare glomerulară (RFG) pe parcursul unui an calendaristic la pacienți hipertensivi, cu sindrom metabolic tratați cu atorvastatină sau rosuvastatină.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost unul de tip randomizat, prospectiv, controlat, deschis, desfășurat în perioada ianuarie 2014 - iulie 2015. Selecția subiecților s-a efectuat din rândul pacienților consultați în cadrul Spitalului Clinic "C.F.Witting" și a Ambulatorului de specialitate "Gara de Nord". Participanții la cercetare au semnat formularul "Consimțământ Informat al pacientului", aprobat de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic "C.F.Witting".

A. Criterii de includere:

1. vârsta între 18 și 90 de ani.
2. prezența dislipidemiei.
3. să fie hipertensivi, dar cu TA controlată cu terapie antihipertensivă care să includă un inhibitor de enzimă de conversie al angiotensinei sau un blocant de receptor de angiotensină (sartan), anterior intrării în studiu (TA sistolică ≤ 140 mmHg).
4. să prezinte sindrom metabolic, conform definiției comune *IDF-AHA*.
5. prezența microalbuminuriei (excreția urinară a albuminei între 30 - 300 mg/24 h).
6. funcție renală normală (calculată ca RFG) sau BCR stadiul 1–3 (BCR ușoară-moderată).
7. creatinina serică $\leq 1,5$ mg/dl.

B. Criterii de excludere:

1. tratament constant în ultimele două luni cu statină sau alt medicament hipolipemiant.
2. intoleranță la statină.
3. spitalizare pentru boală cardiovasculară în ultimele trei luni.

4. condiții care împiedică participarea la studiu, cooperare limitată, boală gravă noncardiovasculară (neoplasm, abuz de medicamente sau alcool etc.) sau cardiovasculară (inclusiv insuficiența cardiacă clasa III-IV NYHA, sindromul coronarian acut, infarctul miocardic acut sau recent) care influențează speranța de viață.

5. HTA necontrolată medicamentos.

6. funcție renală instabilă, cu risc potențial de agravare.

7. creatinină serică cu valoarea $>1,5$ mg/dl sau BCR severă stadiul 4-5 (RFG <30 ml/min/1,73m²).

8. boală hepatică acută sau cronică activă, cu creșterea aminotransferazelor de peste două ori valoarea maximă normală.

9. boală musculară inflamatorie activă.

10. diabet zaharat tip 2, cu valoarea HbA_{1C} $>7,5\%$.

11. hipotiroidie necontrolată, cu TSH seric de peste două ori valoarea maximă normală.

12. graviditatea (declarată de pacientă) sau planificarea unei sarcini, pe parcursul studiului.

13. administrarea de medicamente imunosupresoare sau chimioterapice în ultimele două luni.

14. boli psihice care să influențeze discernământul sau complianța pacientului.

15. alte patologii sau medicamente care ar putea influența sau ar contraindica administrarea de tratament cu statină.

În urma aplicării criteriilor de includere și a celor de excludere a rezultat un număr de 95 pacienți eligibili. Aceștia erau pacienți hipertensivi, cu sindrom metabolic (majoritatea cu diabet zaharat tip 2), cu microalbuminurie asociată, dislipidemici (fără tratament constant cu statină în ultimele două luni) și cu funcție renală normală sau cel mult moderat afectată, cu indicație clară de administrare de statină conform recomandărilor ghidurilor medicale și a experților din domeniu. După prima lună au rămas 92 de subiecți care au și terminat studiul. Analiza participanților s-a realizat pe parcursul a 12 luni, conform unui protocol bine stabilit

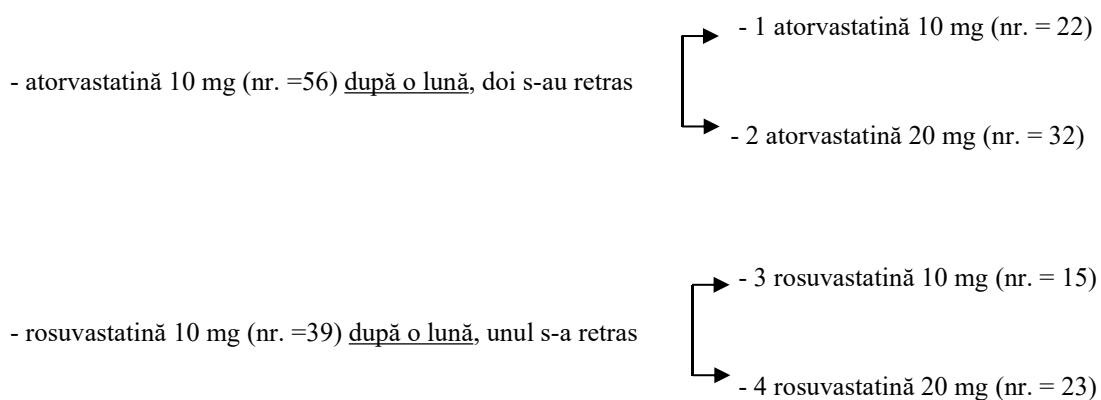
de vizite-control: V0 (vizita inițială), V1, V2, V3, respectiv V4 (vizitele de la o lună, trei luni, șase luni și 12 luni de la includerea în cercetare).

În cadrul vizitei inițiale, după selecția pacienților conform designului cercetării, aceștia au fost împărțiți randomizat în două loturi, în funcție de statina administrată, atorvastatină sau rosuvastatină. Medicamentele menționate sunt cele mai potente și mai prescrise statine la momentul actual, astfel încât consider că sunt reprezentative pentru clasa din care fac parte, prin urmare ne așteptăm ca și acțiunea asupra rinichiului, indiferent care va fi ea (de protecție sau agresiune) să fie semnificativă.

Atât medicul, cât și pacientul au cunoscut pe toată întinderea studiului tipul de statină administrat, ceea ce corespunde unei metode deschise de repartizare a medicamentului. Din motive exclusiv etice, nu a fost constituit un grup martor, de control fără tratament hipolipemiant cu statină, pentru că am considerat că nu e moral ca pacienții aflați la risc cardiovascular, cum sunt cei din studiu, să nu primească pentru 12 luni de zile un tratament corect conform recomandărilor medicale în vigoare.

După o lună de tratament hipolipemiant cu atorvastatină 10 mg sau rosuvastatină 10 mg, în funcție de repartizarea aleatorie generată de calculator, subiecților care nu au avut o scădere a LDL colesterol seric până la nivelele stabilite de protocolul studiului, concordante cu recomandările experților, li s-a crescut doza de statină la 20 mg/zi. Nu s-au mai efectuat modificări de doze până la terminarea studiului.

Astfel, în final au fost analizate patru grupuri de pacienți în terapie cu statine în doze diferite:



REZULTATE

Loturile constituite la debutul studiului, în raport de statina utilizată, au fost comparabile din punct de vedere al profilului demografic (genul, vârsta), antropometric (greutatea, circumferința abdominală) și al rezidenței subiecților participanți. Astfel, în ambele loturi atât bărbații, cât și femeile au fost bine reprezentați, iar mediul de proveniență preponderent a fost cel urban. Vârsta medie în grupul care a primit atorvastatină a fost 59 ani, în comparație cu acela care a primit rosuvastatina unde s-a înregistrat o medie de 62 ani.

Tabel nr. 1 - Profilul demografic și antropometric al subiecților în raport cu terapia (G-greutate, Cabd-circumferința abdominală)

LOT		Caracteristica		
		Vârsta (ani)	G (kg)	Cabd (cm)
ATV	N	54	54	54
	Medie	58,67	99,30	106,33
	STD	8,479	17,542	10,714
RSV	N	38	38	38
	Medie	62,08	93,82	102,68
	STD	8,244	12,645	7,487
Total Subiecți	N	92	92	92
	Medie	60,08	97,03	104,83
	STD	8,506	15,862	9,639

Și după vizita-control de la o lună, când o parte din subiecți au necesitat creșterea dozei de statină la 20 mg/zi conform protocolului studiului, loturile rezultate după reîmpărțirea pacienților au fost și de această dată asemănătoare din punct de vedere al caracteristicilor demografice și antropometrice.

De reținut și numărul mare de factori cardiovasculari înregistrați pentru fiecare subiect (HTA, DZ tip 2, obezitatea, dislipidemia, vârsta avansată, sexul masculin, istoricul familial de boală cardiovasculară precocă, fumatul pasiv sau activ, microalbuminuria etc.). Majoritatea au avut cel puțin șase asemenea factori, ceea ce semnifică risc înalt de complicații. Se confirmă observația că în general microalbuminuria apare la persoanele care se află la risc cardiovascular important. La momentul începerii cercetării noastre 55% dintre pacienți aveau boală cardiacă ischemică documentată și 89% fuseseră diagnosticați cu DZ tip 2. Toți pacienții incluși în studiu au fost hipertensivi, cu obezitate, dislipidemici, jumătate dintre ei erau fumători și nu au întrerupt fumatul în anul când au fost urmăriți.

Exceptând dislipidemia care a fost singurul parametru asupra căruia s-a intervenit cu tratament specific cu statină, considerăm că toți ceilalți factori de risc potențiali modificabili

(HTA, DZ tip 2, obezitatea, fumatul) nu au interferat cu obiectivele principale ale cercetării. Astfel, rezultatele obținute în studiul nostru au subliniat că efectul probabil de protecție renală observat la statine este independent și suplimentar celor generate de medicamente antihipertensive ca inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Dislipidemia, caracterizată în principal prin creșterea colesterolului total seric și a fracțiunii sale LDLc, a fost prezentă la toți participanții; a predominat dislipidemia aterogenă, majoritatea având fracțiunea HDLc scăzută. Deoarece la doar nouă dintre ei s-a consemnat o hipertrigliceridemie importantă care a necesitat și tratament cu fenofibrat, nu s-a constituit un grup separat. Totuși analiza statistică separată a acestor pacienți nu a relevat vreo influență a fenofibratului asupra principalilor indicatori urmăriți în studiu. Și sub aspectul valorilor medii ale colesterolului total și a LDLc cele două loturi inițiale (ATV și RSV) au fost asemănătoare. Creatinina serică la momentul inițial a înregistrat o valoare maximă de 1,45 mg/dl la pacienții pe atorvastatină, respectiv de 1,23 mg/dl la cei pe rosuvastatină. Pe tot parcursul studiului creatinina nu a depășit limita de 1,5 mg/dl, care a fost unul din criteriile pentru înrolare.

Eficiența celor două statine a fost evaluată prin prisma scăderii colesterolului total și a fracțiunii LDLc. La modul general, ambele statine au dovedit o eficiență foarte bună, cu o ușoară superioritate din partea atorvastatinei comparativ cu rosuvastatina, dar fără semnificație statistică. Scăderea colesterolului a fost importantă chiar de la o lună și s-a menținut pe toată perioada studiului.

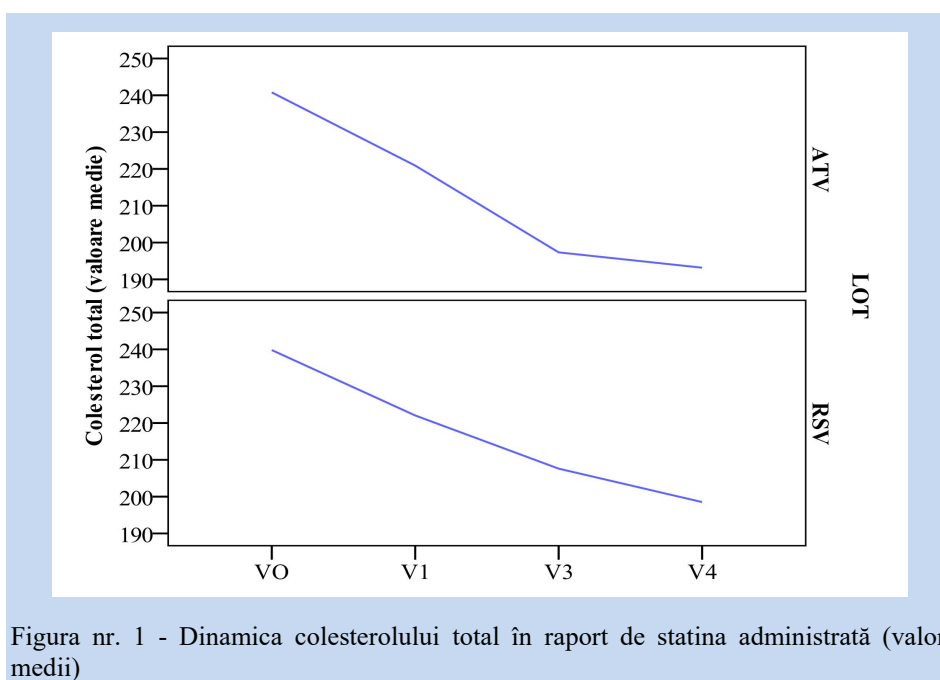


Figura nr. 1 - Dinamica colesterolului total în raport de statina administrată (valori medii)

Raportat la doza de statină, analiza parametrilor colesterol total și a LDLc a evidențiat rezultate asemănătoare în privința potenței celor două statine. Efectele mai bune au fost obținute la dozele mai mari (20 mg/zi).

Dinamica ratei de filtrare glomerulară

Funcția renală a fost estimată prin rata de filtrare glomerulară (RFG). S-a utilizat formula Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD) ca metodă principală de calcul, dar pentru confirmarea și susținerea datelor s-a aplicat și a doua metodă, a clearance-ului la creatinină (Clcr).

Determinarea RFG cu ajutorul ecuației MDRD s-a efectuat plecând de la creatinina serică. Analiza datelor a vizat determinările ratei de filtrare glomerulară efectuate în diversele momente de monitorizare ale pacienților, respectiv la începutul studiului, înainte de administrarea statinei (V0), după terminarea celor 12 luni de cercetare (V4), dar și cu ocazia vizitelor de studiu considerate ca etape intermediare de monitorizare: la o lună (V1), trei luni (V2), respectiv șase luni (V3).

Urmărirea funcției renale, evaluată prin dinamica indicatorului RFG-MDRD, a relevat că ambele statine au un efect benefic asupra ameliorării funcției renale, demonstrat de creșterea RFG la finalul celor 12 luni de tratament. Rezultatele au sugerat o mai bună acțiune a atorvastatinei. Creșterea ratei de filtrare glomerulară între momentul final și cel inițial înregistrată în lotul ATV a fost mai mare de două ori față de cea înregistrată în lotul RSV. Astfel, după un an de aplicare a medicației s-au remarcat diferențe înalt semnificative statistic ($p=0.001$) între variațiile RFG–MDRD consemnate pentru cele două loturi considerate la nivel global.

O altă informație interesantă arată că pentru ambele statine creșterea RFG-MDRD a fost mai importantă la persoanele cu funcție renală normală decât la acelea cu funcție scăzută.

Compararea momentului final al studiului cu cel inițial a arătat o creștere a ratei de filtrare glomerulară la 81,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat atorvastatină, comparativ cu 65,8% în grupul cu rosuvastatină. (Tabel nr. 2). Altfel spus, la finalul studiului 8 din 10 pacienți cărora li s-a administrat atorvastatină, comparativ cu aproape 7 pacienți din 10 pe rosuvastatină, au avut o funcție renală mai bună.

Tabel nr. 2 - Distribuția asociativă a subiecților în raport de statină și evoluția ratei de filtrare glomerulară după 12 luni de tratament (C-creșterea, E-valoarea neschimbată, S-scăderea)

RFG-MDRD			LOT	
			ATV	RSV
V4 vs V0	C	Frecvența pacienților	44	25
		% din LOT	81,5	65,8
	E	Frecvența	8	9
		% din LOT	14,8	23,7
	S	Frecvența	2	4
		% din LOT	3,7	10,5
Total		Frecvența	54	38
		% din LOT	100,0	100,0

Analiza modificării ratei de filtrare glomerulară în raport de doză de statină administrată a relevat că ambele statine folosite în doză mai mare pot conduce la creșterea mai mare a indicatorului urmărit (RFG-MDRD). În timp ce pentru atorvastatină, indiferent de doză, s-a relevat o creștere continuă a RFG încă de la vizita-control de la o lună, pentru rosuvastatină creșterea s-a consemnat la trei luni de tratament pentru doza de 10 mg/zi și abia după șase luni de terapie pentru doza de 20 mg/zi.

Comparația între momentul inițial (V_0) și cel final (V_4) al studiului a relevat că atorvastatina în doză de 20 mg/zi a condus la creșterea cea mai mare a RFG-MDRD.

Sunt sugestive figurile nr. 2 și 3 care prezintă rezultatele pe loturi în raport de statina administrată și doza acesteia, pentru fiecare moment de evaluare.

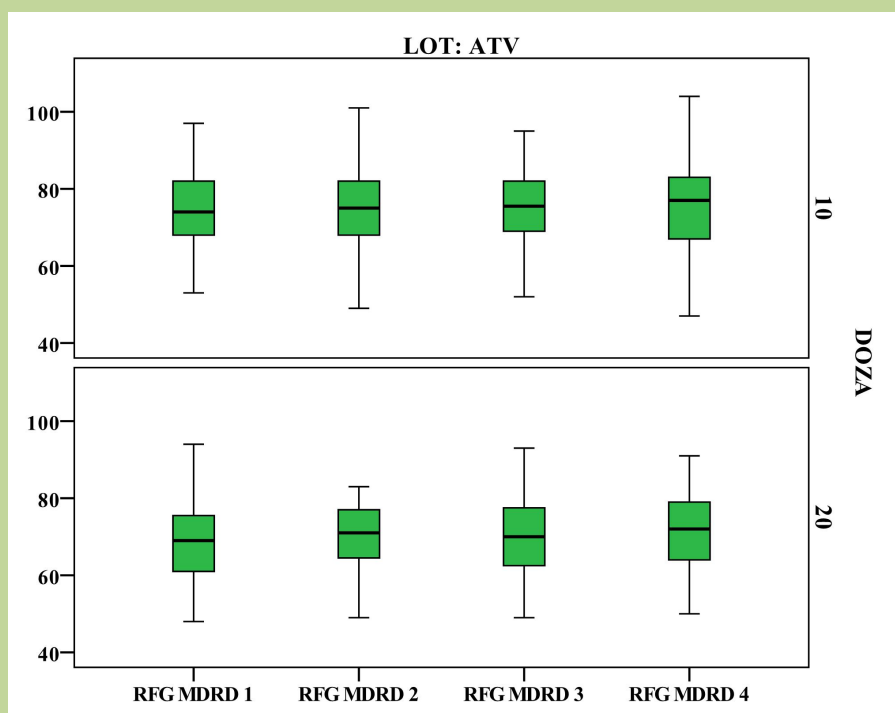


Figura nr. 2 - Variația RFG-MDRD în momentele de evaluare ale studiului, în raport cu doza de atorvastatină

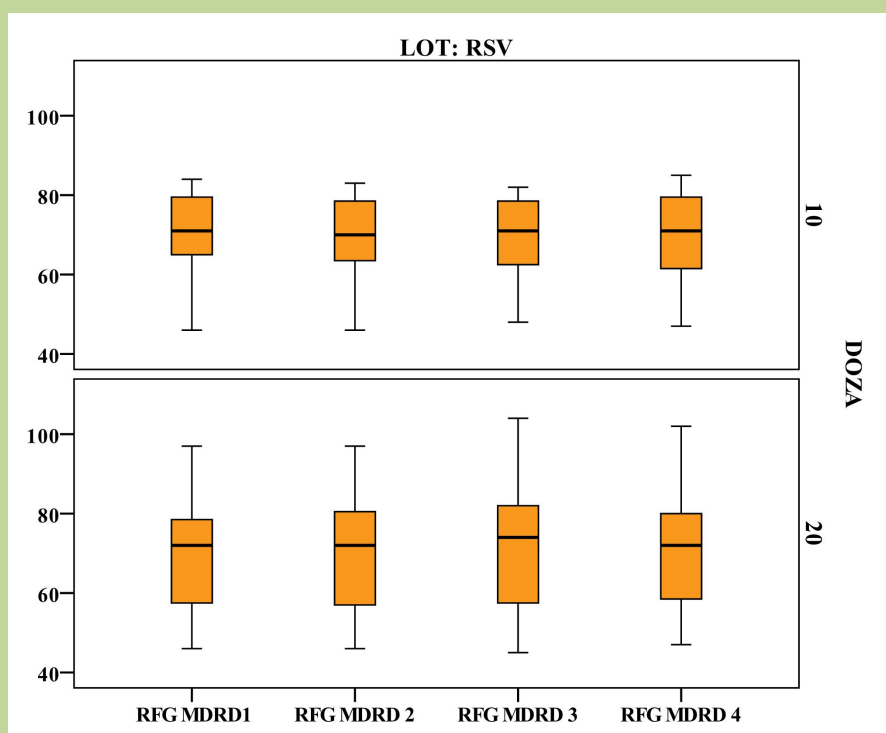


Figura nr. 3 - Variația RFG-MDRD în momentele de evaluare ale studiului, în raport cu doza de rosuvastatină

Rezultate asemănătoare au fost înregistrate și dacă pentru evaluarea funcției renale s-a recurs la formula Cockcroft-Gault (Clcr).

Corelații ale ratei de filtrare glomerulară

Este important pentru medic ca în aplicarea unui tratament sau altul să cunoască modul în care efectul terapiei poate fi influențat atât de caracteristicile pacientului, cât și de factorii de risc sau comorbiditățile asociate bolii sale de bază. Prin analize minuțioase au fost descoperite unele corelații dintre valoarea sau variația funcției renale (cuantificată ca RFG) și diverși parametri.

Cercetarea în detaliu în raport cu prezența DZ tip 2 a pus în evidență influența acestuia asupra modificării RFG-MDRD, în sensul atenuării creșterii funcției renale în prezența DZ. Modificarea RFG înregistrată la diabetici după 12 luni de tratament a fost mai redusă decât la pacienții nediabetici, indiferent de statina și doza utilizată.

Nu s-a putut proba o legătură sigură între RFG-MDRD și APP cardiovasculare (altele decât HTA), ca de altfel nici între fumat și indicatorul RFG.

Analiza a sugerat pentru ambele statine o legătură strânsă ($r > 0.7$), negativă între creșterea ratei de filtrare glomerulară și vârstă. Pe măsură ce vârsta pacienților a fost mai mare, efectul

asupra modificării RFG a fost mai mic. La pacienții vârstnici diferența dintre mărimea RFG la intrarea în studiu și cea înregistrată la finalul studiului a fost mai mică decât diferența înregistrată la pacienții mai tineri, oricare ar fi indicatorul de exprimare al funcției renale. Pentru lotul cu rosuvastatină legătura pusă în evidență de analiza de corelație a fost mai mică ca intensitate față de lotul cu atorvastatină. La vârstnici s-au înregistrat în ambele loturi chiar câteva cazuri de scădere a RFG.

Analiza de corelație nu a evidențiat o legătură semnificativă între valorile colesterolului total seric sau a LDLc și funcția renală estimată ca RFG-MDRD/RFG-C_{cr}. De asemenea nici între variațiile colesterolului și dinamica RFG pe parcursul desfășurării studiului nu au fost observate relații lineare strânse.

Nivelul RFG s-a corelat pozitiv cu greutatea pacienților.

Dinamica microalbuminuriei

Efectul diferențiat al celor două statine administrate asupra rinichiului a fost apreciat și prin evoluția pe parcursul unui an calendaristic a microalbuminuriei (MAU) măsurată din urina colectată pe 24 ore. Pe toată durata studiului scăderea valorilor microalbuminuriei înregistrată în lotul ATV între două vizite consecutive a fost aproape dublă față de cea înregistrată în lotul RSV.

Importantă pentru cercetarea noastră este analiza variației MAU pe parcursul studiului, raportată la tipul și doza de statină. Astfel, în lotul ATV 10 MAU medie a înregistrat valori între 58,32 mg/24h la vizita inițială (V0), respectiv 51 mg/24h la vizita finală (V4), comparativ cu lotul ATV 20 unde valorile MAU medii au oscilat între 100,78 și 81,97 în cadrul aceluiași vizite. În lotul RSV MAU a variat între 59,47 mg/24h (V0) și 55,60 mg/24h (V4) la doza de 10 mg/zi, respectiv între 80,48 mg/24h (V0) și 71,83 mg/24h (V4) la doza de 20 mg/zi. Așadar s-a constatat o corelație pozitivă între doza de statină utilizată și variația MAU, cu un plus pentru atorvastatină.

Figurile următoare prezintă valorile MAU în diferitele vizite de studiu (1, 3, 6, 12 luni), raportate la lotul și doza de statină administrată.

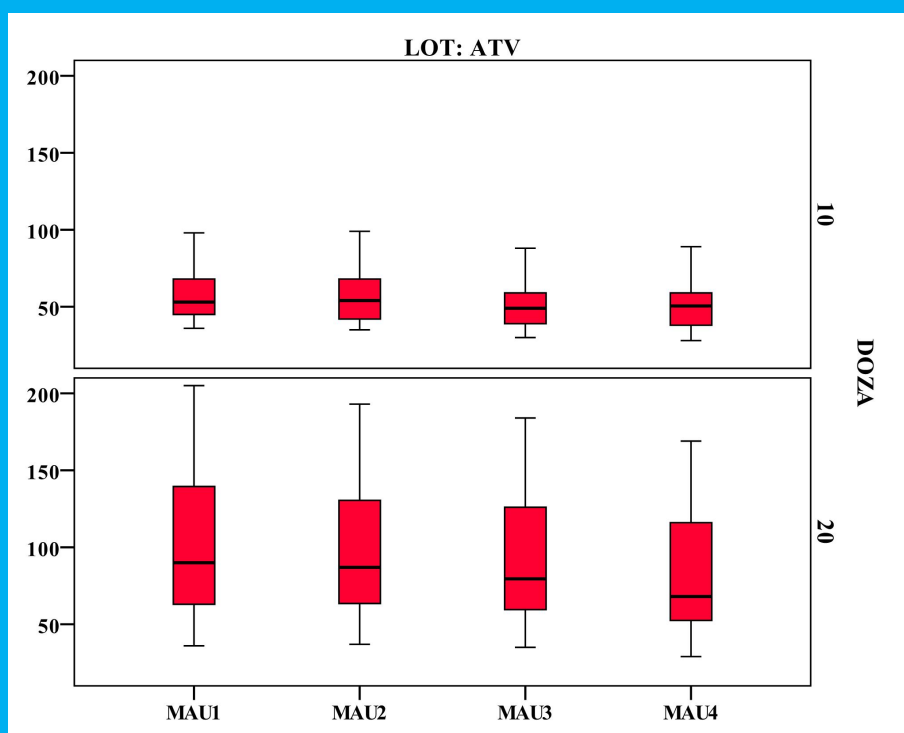


Figura nr. 4 - Dinamica MAU în diferitele vizite de studiu (1,3,6,12 luni), pe doze de atorvastatină

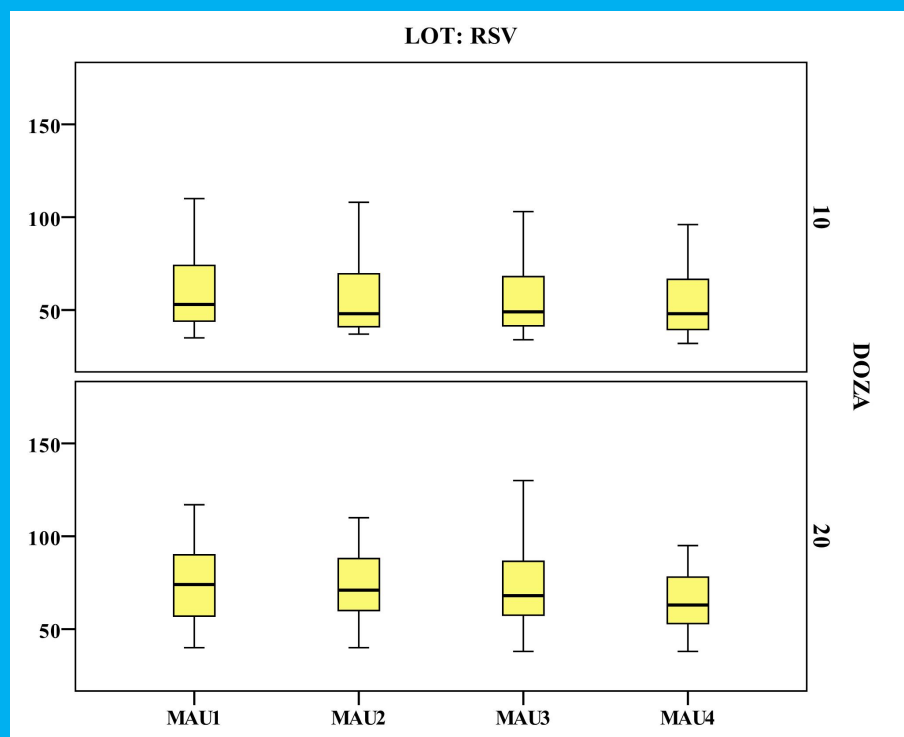


Figura nr. 5 - Dinamica MAU în diferitele vizite de studiu (1,3,6,12 luni), pe doze de rosuvastatină

S-a observat că în cazul aceluiași moment de monitorizare scăderea MAU înregistrată în lotul ATV a fost semnificativ statistic ($p < 0.05$) mai mare decât cea înregistrată în lotul RSV.

S-a evidențiat că după prima lună de tratament, la aproape 8 din 10 pacienți tratați cu rosuvastatină MAU crește, comparativ cu pacienții tratați cu atorvastatină, unde creșterea MAU s-a manifestat doar la 5 din 10 pacienți.

Ulterior, începând cu vizita de la trei luni MAU a urmat un trend descendent până la finalul studiului. Astfel, după 12 luni de terapie cu statină comparativ cu momentul inițial s-a evidențiat că peste 90% din pacienții din fiecare lot (ATV sau RSV) au înregistrat o scădere a MAU. (Tabel nr. 3)

Tabel nr. 3 - Frecvența pacienților pe loturi de statină, în raport de evoluția MAU la mometul V4 față de V0 (C-crescut, S-scăzut)

Nivelul MAU 4 comparativ cu MAU0			LOT		Total
			ATV	RSV	
ΔMAU 0-4	C	Frecvența	2	3	5
		% din LOT	3,7	7,9	5,4
	S	Frecvența	52	35	87
		% din LOT	96,3	92,1	94,6
Total		Frecvența	54	38	92
		% din LOT	100,0	100,0	100,0

Corelații ale MAU

O asociere pozitivă interesantă, cea mai puternică pentru atorvastatină la doza de 20 mg/zi, a fost descoperită între MAU crescut la înrolarea în studiu și variația mai mare a MAU, respectiv a colesterolului total la terminarea cercetării.

Vârsta mai tânără a condus la scăderea MAU după 12 luni de terapie cu statină, pe când la vârstnici scăderea nu a mai fost așa de importantă și rareori unii dintre aceștia din urmă au prezentat o MAU mai crescută în cadrul ultimei vizite.

Nu s-au pus în evidență corelații lineare semnificative între prezența DZ tip 2 și modificarea nivelului albuminuriei. Analiza la nivelul stratificat al asocierii cu DZ tip 2 a pus în evidență o scădere a microalbuminuriei după un an de tratament pentru ambele loturi, cu observația influențării acesteia de prezența diabetului tip 2 doar în cazul rosuvastatinei. În cazul atorvastatinei, diferența înregistrată între MAU inițială și cea finală la diabetici a fost aproape egală cu cea obținută la cei fără diabet. În cazul rosuvastatinei, prezența DZ tip 2 se pare că a determinat o modificare mai redusă a MAU, diferența între nivelul inițial al microalbuminuriei și cel final (MAU 0 – MAU 4) a fost mai mică în cazul diabeticilor comparativ cu cea înregistrată la cei cu sindrom metabolic, dar fără diabet.

Analiza de corelație a pus în evidență pentru ambele loturi asocieri pozitive între modificarea microalbuminuriei consemnată după 12 luni de tratament (MAU 0-4) și unii parametri de interes:

- scăderea fracțiunii LDLc. Cu cât LDLc a scăzut mai mult la finalul studiului (LDLc 0-4) s-a obținut și o scădere mai mare a MAU în aceeași perioadă de timp (MAU 0-4). Rezultatele noastre sugerează o relație pozitivă medie spre intensă între dinamica MAU (final versus la bază) și variația LDLc, la nivelul întregului lot, dar și la anumite doze ale celor două statine administrate.

- greutatea pacientului. Variația mai mare a MAU în decurs de un an (MAU 0-4) a fost înregistrată la pacienții cu greutate mai mare. ($r_{ATV}=0.473$; $r_{RSV}=0.474$).

DISCUȚII

În cadrul acestui capitol au fost analizate rezultatele obținute în urma cercetării, în primul rând dinamica RFG și a MAU sub tratament cu statină pe parcursul celor 12 luni de studiu, respectiv corelațiile lor cu diverși parametri de interes. De asemenea a fost stabilită concordanța și neconcordanța cu studiile importante din literatura de specialitate.

În literatura medicală se constată că unele studii au relevat o creștere a RFG în urma tratamentului cu statină, ca și în cercetarea noastră.²⁷⁻²⁹ Alte studii au arătat, asemănător cu lucrarea prezentă, ameliorarea albuminuriei sub aceeași terapie.^{24,27,28}

Totodată, contrar cercetării noastre, sunt și câteva studii care nu au evidențiat rezultate benefice ale statinelor asupra rinichiului.^{24,32}

Sumarizând, studiul nostru subliniază importanța screening-ului sistematic pentru depistarea MAU la pacienții cu risc înalt, cum sunt și cei hipertensivi cu sindrom metabolic asociat. Adăugarea de statină la tratamentul cu inhibitori ai SRAA (IECA sau sartani) ar putea reprezenta o asociere terapeutică, renoprotectivă, interesantă, optimă la pacienții cu MAU. Ambele clase de medicamente acționează la nivelul mecanismelor injuriei renale. Rămâne de văzut dacă și alte clase de medicamente au efecte antialbuminurice. De asemenea, dorința mea este ca noi studii pe un număr mai mare de pacienți să confirme rezultatele din cercetarea noastră.

CONCLUZII

1. Studiul s-a adresat unei categorii importante de pacienți (prin prevalența și prin riscul cardio-metabolico-renal crescute), aceea a hipertensivului, cu sindrom metabolic, care

asociază ca afectare subclinică de organ microalbuminuria. Plecând de la ideea că dislipidemia (prezentă la toți subiecții din cercetare) poate produce injurie renală, s-au utilizat două dintre cele mai potente și mai reprezentative statine (atorvastatina și rosuvastatina) tocmai pentru ca și efectele asupra rinichiului să fie definitorii pentru această clasă de medicamente.

2. Distribuția randomizată a subiecților în unul din cele două loturi, diferențiate în funcție de statina folosită, a permis un bun control al unor eventuali factori confuzionali și a asigurat omogenitatea loturilor în ceea ce privește parametrii demografici (vârstă, sex), antropometrice (greutate corporeală, circumferința abdominală) și mediul de proveniență al participanților (rural/urban).

3. Vârsta medie la începerea studiului a fost relativ tânără, 59 de ani la pacienții în tratament cu atorvastatină și 62 de ani la cei pe rosuvastatină. Majoritatea subiecților analizați au prezentat șase sau mai mulți factori de risc (HTA, DZ tip 2, obezitatea abdominală, dislipidemia, fumatul, microalbuminuria etc), reiterând rolul microalbuminuriei ca marker precoce de risc. La aceștia se adaugă antecedentele patologice personale importante, astfel că, exceptând HTA prezentă la toți pacienții, mai mult de jumătate dintre ei aveau BCI documentată și aproape 90% erau cunoscuți cu DZ tip 2.

4. Ambele statine au demonstrat la nivel global o eficiență foarte bună, ceea ce a însemnat reduceri importante ale colesterolului total și ale fracțiunii LDLc. Reducerea colesterolului a fost semnificativă chiar după o lună de terapie cu statină și s-a menținut până la terminarea studiului. La doze echivalente, pentru atorvastatină s-a evidențiat o ușoară superioritate comparativ cu rosuvastatina, fără ca diferențele să fie semnificative statistic.

5. Administrarea uneia din cele două statine potente, chiar și în doze relativ reduse (10 mg/zi, respectiv 20 mg/zi), îmbunătățește funcția renală estimată cu ajutorul formulei RFG-MDRD. Rezultatele sunt cu atât mai interesante, cu cât durata cercetării a fost relativ scurtă (12 luni).

6. Comparăția directă dintre cele două medicamente analizate a evidențiat că la modul general atorvastatina a prezentat un efect benefic net superior rosuvastatinei, asupra funcției renale. Creșterea RFG în lotul aflat pe tratament cu atorvastatină a fost dublă după un an față de lotul cu rosuvastatină. Aceeași superioritate a atorvastatinei s-a înregistrat și dacă s-au comparat doze echivalente de statină.

7. Dinamica RFG-MDRD a urmat o curbă ascendentă de la prima vizită și până la ultima vizită la pacienții pe atorvastatină, în timp ce la cei pe rosuvastatină evoluția a fost oscilantă, dar cu valori ale RFG în majoritatea cazurilor peste valorile de la debut, începând cu vizita de la trei luni. La atorvastatină, indiferent de doza utilizată, efectul renoprotector exprimat prin creșterea RFG, s-a observat chiar după o lună de tratament. La rosuvastatină, efectul s-a manifestat mai târziu, la trei luni de la începerea tratamentului pentru doza de 10 mg/zi, respectiv la șase luni pentru doza de 20 mg/zi.
8. La finalul studiului mai mult de 2/3 din pacienții pe atorvastatină, respectiv mai mult de jumătate din aceia pe rosuvastatină, au relevat o creștere a RFG-MDRD.
9. Ambele statine administrate în doza mai mare (20 mg/zi) protejează mai bine funcționalitatea rinichiului comparativ cu doza mai mică (10 mg/zi). Atorvastatina 20 mg/zi a fost cea mai renoprotectoare statină.
10. Rezultatele privind funcția renală au fost similare dacă estimarea s-a efectuat cu RFG-MDRD sau clearance la creatinină.
11. Indiferent de statina utilizată, creșterea mai importantă a indicatorului RFG-MDRD s-a consemnat la subiecții cu funcție renală normală comparativ cu aceia cu funcție renală scăzută.
12. Vârsta a fost un parametru care a influențat creșterea RFG la ambele statine și doze. Corelația cea mai puternică a fost la atorvastatină 20 mg/zi. Astfel, la pacienții mai tineri beneficiul a fost mai mare decât la pacienții mai în vârstă, la aceștia din urmă înregistrându-se rareori chiar o scădere a indicatorului urmărit.
13. Nu s-au evidențiat diferențe semnificative ale evoluției RFG-MDRD în funcție de prezența sau absența BCI documentate în antecedentele pacientului.
14. După 12 luni de monitorizare la pacienții cu DZ tip 2 creșterea RFG-MDRD a fost mai puțin importantă decât la aceia doar cu sindrom metabolic, indiferent de tipul și doza de statină utilizate. Dacă estimarea funcției renale s-a efectuat cu ajutorul clearance-ului la creatinină, 26% dintre pacienții diabetici pe atorvastatină și 28% dintre cei pe rosuvastatină au prezentat chiar o scădere a funcției renale.
15. S-a observat o creștere a valorilor RFG-MDRD concordantă cu gradul obezității.

16. Nu s-a constatat o corelație strânsă între variația colesterolului total seric, respectiv a fracțiunii LDLc și funcția renală evaluată în diverse momente. Acest aspect sugerează că posibila acțiune a statinelor de stopare sau temporizare a pierderii funcției renale nu se datorează în totalitate efectului hipolipemiant al acestei clase de medicamente, ci într-o oarecare măsură (greu de cuantificat la momentul actual) sunt implicate și efectele pleiotrope generale, respectiv locale renale. Nu trebuie ignorat nici modul predominant de eliminare al fiecărei statine, ca de altfel și dacă aceasta este hidro- sau lipofilă.

17. Studiul a relevat că ambele statine administrate timp de un an ameliorează excreția urinară a albuminei. Per ansamblu, scăderea albuminuriei a fost dublă pentru atorvastatină comparativ cu rosuvastatină.

18. Se constată o corelație doză-efect între doza de statină utilizată și diminuarea albuminuriei. Efectul renoprotectiv cel mai bun s-a înregistrat la atorvastatină în doză de 20 mg/zi.

19. Analiza pe momente de monitorizare a arătat că, în special pentru rosuvastatină la o lună de la inițierea terapiei cu statină, MAU a crescut nesemnificativ, pentru ca ulterior la toate vizitele rămase dinamica MAU să descrie o curbă descendentă. Scăderea cea mai importantă a fost consemnată între șase luni și 12 luni.

20. Numărul pacienților care au prezentat scăderea MAU a fost mai mare dacă au primit atorvastatină comparativ cu aceia care au primit rosuvastatină.

21. Cu mici excepții, nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistice ale variației albuminuriei pentru cele două sexe (masculin sau feminin) la doze echivalente de statină.

22. Pentru atorvastatină dinamica MAU a fost similară la pacienții diabetici și nediabetici. Pentru rosuvastatină reducerea MAU a fost mai însemnată la pacienții doar cu sindrom metabolic comparativ cu aceia cu DZ tip 2. Rezultatele arată influența negativă a diabetului zaharat asupra excreției urinare de albumină.

23. La finalul studiului reducerea MAU a fost mai importantă la pacienții unde LDLc seric a scăzut mai mult, legătura fiind mai evidentă la atorvastatină 20 mg/zi, respectiv rosuvastatină 10 mg/zi.

În special la atorvastatină 20 mg/zi, scăderea MAU a fost proporțională cu valoarea inițială a acesteia. MAU la prima vizită mai mare a condus la o variație mai mare pe parcursul cercetării a parametrului analizat .

24. Pacienții cu obezitate mai mare au prezentat diminuarea mai importantă a MAU la finalul celor 12 luni de cercetare.

Fără a exista o legătură directă între dinamica MAU și vârstă, la subiecții vârstnici scăderea albuminuriei nu a fost semnificativă sau rar s-a înregistrat o creștere a acesteia după un an, indiferent dacă LDLc a scăzut.

CONCLUZIA DE ANSAMBLU

Studiul scoate în evidență rolul diferențiat al celor două statine (atorvastatina sau rosuvastatina) asupra rinichiului. Acțiunea nu este uniformă pentru întreaga clasă de medicamente. Sunt importante tipul și doza de statină. Renoprotecția, observată atât la atorvastatină, cât și la rosuvastatină, s-a manifestat la două nivele: al funcției renale și al excreției urinare a albuminei. Rezultatele obținute în cercetarea prezentă sunt optimiste. Rămâne ca studii ulterioare mai ample să confirme acest beneficiu renal al administrării de inhibitori de HMG-CoA reductază și pentru dozele mai mari. De asemenea, efectul pozitiv trebuie verificat dacă se menține și pentru o perioadă mai îndelungată de timp, având în vedere că în mod fiziologic funcția rinichiului se degradează lent odată cu înaintarea în vârstă.

Bibliografie selectivă

1. Giurgiu DI, Bardac DI, Răulea CI. Studiu asupra prevalenței hipertensiunii arteriale la personalul medical dintr-un spital clinic județean de urgență din România. *Acta Medica Transilvanica*. 2013; XVIII(3):87-93.
2. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in Chronic Kidney Disease: Navigating the Evidence. *International Journal of Hypertension*. 2011;2011:132405.
3. Mandal AK. Pathogenesis and Prevention of Progression of Chronic Kidney Disease. *Open Journal of Internal Medicine*. 2015; 5:58-73.
4. Scholze J, Alegria E, Ferri C, et al. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. *BMC Public Health*. 2010; 10: 529.
5. Nematy M , Ahmadpour F, Rassouli ZB, Ardabili HM, Azimi-Nezhad M. A Review on Underlying Differences in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the Middle East, Europe and North America. *J Mol Genet Med*. 2014;S1:019.

6. Șuța RS, Șuța C. Metabolic syndrome – a risky combination. *ARS Medica Tomitana*. 2012; 18(4):188 - 192.
7. Thaman RG, Arora GP. Metabolic Syndrome: Definition and Pathophysiology – the discussion goes on!. *J. Phys. Pharm. Adv.* 2013; 3(3): 48-56.
8. Kaur JA. Comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014: 943162.
9. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16(1):1–12.
10. Obokata M, Negishi K, Ohyama Y, Okada H, Imai K, Kurabayashi M. A Risk Score with Additional Four Independent Factors to Predict the Incidence and Recovery from Metabolic Syndrome: Development and Validation in Large Japanese Cohorts. Yang X-F, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133884.
11. Sheen Y-J, Sheu WH-H. Metabolic Syndrome and Renal Injury. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:567389.
12. Saboor Aftab SA, Reddy N, Smith E, Barber TM. Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2014;S6:002.
13. Iqbal S, Alam A. Renal Disease in Diabetes Mellitus: Recent Studies and Potential Therapies. *J Diabetes Metab.* 2013;S9:006.
14. Stoian A, Moțățiaianu A, Bajko Z, Maier S, Bărcuțean L, Stoian M, et al. Cardiovascular and renal prognosis in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *HVM Bioflux*. 2016;8(1):45-9.
15. Glasscock, Richard J. Is the Presence of Microalbuminuria a Relevant Marker of Kidney Disease? *Current Hypertension Reports*. 2010; 12(5):364-368.
16. Cassia MA, Pozzi FE, Bascapè S, Saggiante L. Proteinuria and albuminuria at point of care. *Nephrol @ point care*. 2016; 2(1): e8 - e16
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S11-S66.
18. Covic A, Onofriescu M, Apetrii M, Ardeleanu Ș. Boala cronică de rinichi. În: Covic A (ed.). *Nefrologie - Principii teoretice și practice*. Iași: Demiurg, 2011; 579-622.
19. Ni J, Ma K-L, Wang C-X, et al. Activation of renin-angiotensin system is involved in dyslipidemia-mediated renal injuries in apolipoprotein E knockout mice and HK-2 cells. *Lipids in Health and Disease*. 2013;12:49.

20. Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ. Metabolism, Energetics, and Lipid Biology in the Podocyte – Cellular Cholesterol-Mediated Glomerular Injury. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5:169.
21. Chen S-C, Hung C-C, Kuo M-C, et al. Association of Dyslipidemia with Renal Outcomes in Chronic Kidney Disease. Burdmann EA, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55643.
22. Guedes AM, Neves PL. Statins for renal patients: a fiddler on the roof? *Int J Nephrol*. 2012;806872:1–8.
23. ENDO A. A historical perspective on the discovery of statins. BEPPU T, ed. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and Biological Sciences*. 2010;86(5):484-493.
24. Gomez SI, Mihos CG, Pineda AM, Santana O. The pleiotropic effects of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in renal disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014;7:123-130.
25. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015;19(5):554-562.
26. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18(11):1519-1530.
27. Mehra S, Desai T. Statins in Chronic Kidney Disease- Are Statins Really Renoprotective. *J Nephrol Therapeutic*. 2011;1:103.
28. Schiller A. Statin Therapy in Chronic Kidney Disease. *Timișoara Medical Journal*. 2007;57(2-3): 97-103
29. Takenaka T, Takane H, Kikuta T, Watanabe Y, Suzuki H. Statin Improves Flow-Mediated Vasodilation in Chronic Kidney Diseases. *International Journal of Hypertension*. 2013;2013:876865.
30. Takazakura A, Sakurai M, Bando Y, et al. Renoprotective effects of atorvastatin compared with pravastatin on progression of early diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015;6(3):346-353.
31. Diaconu CC. Statins in Patients with Chronic Kidney Disease: To Give or Not To Give. *Pharm Anal Acta*. 2015; 6:448.
32. Van der Tol A, Van Biesen W, Van Laecke S, et al. Statin Use and the Presence of Microalbuminuria. Results from the ERICABEL Trial: A Non-Interventional Epidemiological Cohort Study. Wright JM, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31639.