

## ABSTRACT

Denne artikel præsenterer en samlet fremstilling af to nyligt publicerede systematiske oversigter (1,2) over prækliniske og kliniske undersøgelser af anvendelse af statiner som supplement til kirurgisk og non-kirurgisk parodontalbehandling.

Statiner (fx simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin) er kolesterolsænkende lægemidler, der har vundet stor udbredelse til forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme hos patienter med hyperkolesterolemie. Statiner har imidlertid også anti-mikrobielle, anti-inflammatoriske, anti-enzymatiske og sårhelende egenskaber, som kunne være gavnlige ved behandling af parodontitis. Flere dyreeksperimentelle undersøgelser tyder på, at statiner har både forebyggende og helende virkning. I kliniske undersøgelser har lokal applikation af statiner som supplement til mekanisk behandling medført signifikant større reduktion af pochedybde, radiologisk defektybde og blødningsindeks samt signifikant større fæstegævnst end mekanisk behandling alene. Effekten ses både i intraosøse knogledefekter og i furkatur-områder. Enkelte undersøgelser tyder også på, at statiner har lignende gavnlige virkninger, når de appliceres i forbindelse med kirurgiske indgreb. Derimod er der tilsyneladende ingen effekt af systemisk anvendelse af statiner. Der er ikke rapporteret om bivirkninger efter brug af statiner. Styrken af evidensen begrænses af, at næsten alle kliniske studier stammer fra den samme forskergruppe, så der er behov for, at disse lovende resultater bekræftes fra anden side, især med hensyn til størrelsen af effekten. Indtil nu er det ikke alle tilgængelige statiner, der er blevet undersøgt, og man mangler stadig at identificere den maksimalt effektive koncentration, den optimale bærersubstans og eventuelle syner-gistiske effekter af statiner og andre stoffer i parodontal sårheling.

**EMNEORD** Statins | periodontitis | preclinical trials | clinical trials | periodontal treatment



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:  
**ANDREAS STAVROPOULOS**  
andreas.stavropoulos@mau.se

## Effekten af lokal og systemisk indgift af statiner som supplement til kirurgisk og non-kirurgisk parodontalbehandling. Systematisk oversigt og meta-analyse af prækliniske og kliniske undersøgelser

**ANDREAS STAVROPOULOS**, professor, dr.odont., ph.d., Department of Periodontology, Faculty of Odontology, University of Malmö, Sweden

**KRISTINA BERTL**, lektor, ph.d., Department of Periodontology, Faculty of Odontology, University of Malmö, Sweden, and Division of Oral Surgery, School of Dentistry, Medical University of Vienna, Austria

**NIKOLAOS PANDIS**, lektor, ph.d., Department of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Dental School/Medical Faculty, University of Bern, Switzerland

**KÅRE BUHLIN**, lektor, dr.odont., Department of Dental Medicine, Division of Periodontology, Karolinska Institute, Huddinge, Sweden

**BJÖRN KLINGE**, Department of Periodontology, Faculty of Odontology, University of Malmö, and Department of Dental Medicine, Division of Periodontology, Karolinska Institute, Huddinge, Sweden

► Denne oversigtsartikel baserer sig på oversigtsartikler tidligere publiceret i J Dent 2017;67:18-28 og J Periodont Res 2017;53:267-87

Tandlægebladet 2019;123:128-37

**S**ystemisk eller lokal indgift af forskellige stoffer (fx klorhexidin, hyaluronsyre, probiotika, antibiotika (AB) m.fl.) er ofte blevet brugt som supplement til mekanisk parodontalbehandling for derved at forbedre infektionskontrollen, reducere den immunologisk betingede vævsdestruktion og/eller fremme helingsprocesserne. På grund af de stigende problemer med antibiotikaresistente bakteriestammer anvendes antibiotika nu kun undtagelsesvis i forbindelse med

## FORKORTELSER

AB:	antibiotika	RCT:	randomiserede kontrollerede undersøgelser
SMV:	simvastatin	PD:	pochedybde
ATV:	atorvastatin	CAL:	klinisk fæsteniveau
RSV:	rosuvastatin	RDD:	residualdybde af radiologisk defekt
PRF:	platelet rich fibrin	SRP:	non-kirurgisk, mekanisk parodontalbehandling
MMP:	matrixmetalloproteinaser	mSBI:	modificeret sulcus blødningsindeks
EIP:	eksperimentelt induceret parodontitis-model	SMD:	standardiseret gennemsnitlig forskel
ACP:	acute/chronified periodontal defect model	CI:	konfidensinterval

parodontalbehandling (3), og der er derfor behov for udvikling af alternativer til antibiotika.

Statiner er et eksempel på ikke-antibiotiske stoffer, som er blevet undersøgt som supplement til parodontalbehandling. Statiner (fx simvastatin, SMV; atorvastatin, ATV; rosuvastatin, RSV) er de kolesterolsænkende præparater, der hyppigst udskrives til forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme (4-7) hos patienter med forhøjede kolesterolværdier. Deres virkningsmekanisme er en hæmning af 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A reductase (HMGCR), som er et vigtigt led i dannelsen af mevalonsyre, der igen er et forstadium til kolesterol. Derudover har statiner imidlertid en række andre egenskaber, som kan være relevante i relation til udvikling af parodontitis eller til reparative processer; de er fx anti-inflammatoriske (8-13), de fremmer knogledannelse (14-18), de hæmmer vævsnedbrydende enzymer som fx matrixmetalloproteinaser (MMP) (8,19,20), og de har anti-mikrobielle egenskaber (21,22). Der har været foretaget retrospektive undersøgelser af mulige sideeffekter af regelmæssig indtagelse af statiner (mod hyperkolesterolemie) på parodontale forhold og/eller tab af tænder; men disse undersøgelser har ikke ført til klare resultater om nogen gavnlig effekt af statiner (23-26). Der har på det seneste været foretaget flere prækliniske og kliniske undersøgelser over effekten af lokal og/eller systemisk anvendelse af statiner som supplement til kirurgisk og/eller non-kirurgisk parodontalbehandling.

Formålet med denne artikel er at præsentere en samlet fremstilling af to nyligt publicerede systematiske oversigter (2,3) vedrørende prækliniske *in vivo*-undersøgelser og kliniske studier af brugen af statiner som supplement til kirurgisk og non-kirurgisk parodontalbehandling. Oversigterne søgte at besvare følgende fokuserede spørgsmål:

- I) Hvad er virkningen af lokal og/eller systemisk anvendelse af statiner på parodontale væv i dyreeksperimentelle modeller for eksperimentelt induceret parodontitis (EIP) og/eller akutte/kroniske parodontale defekter (ACP)?
- II) Resultater lokal og/eller systemisk indgift af statiner som enkeltbehandling eller som supplement til parodontalbehandling i bedre histologiske og/eller kliniske resultater i randomiserede og/eller kontrollerede kliniske undersøgel-

ser på patienter med parodontitis end parodontalbehandling alene eller ingen behandling?

## METODER

### Søgekriterier

De systematiske oversigter blev udfærdiget efter kriterierne i Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (27,28). Der blev foretaget litteratursøgning i tre databaser (Medline – PubMed; Embase – Ovid; CENTRAL – Ovid) med følgende inklusionskriterier: (a) Engelsk- eller tysksprogede artikler; (b) kontrollerede prækliniske *in vivo*-studier ved spørgsmål I) og kontrollerede eller randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT) ved spørgsmål II); (c) statiner som monoterapi eller som supplement til kirurgisk og/eller non-kirurgisk behandling af parodontitis; (d) mindst 10 patienter pr. gruppe ved spørgsmål II); (e) follow-up  $\geq$  3 måneder ved spørgsmål II); (f) vurdering af størrelsen af effekten af statinanvendelse, fx makroskopisk, radiologisk, histologisk ved spørgsmål I), eller klinisk, radiologisk ved spørgsmål II); og (g) fuld tekst tilgængelig.

### Syntese af resultater

Ved spørgsmål I) var den primære udfaldsparameter "niveau eller mængde af alveolær knogle"; de sekundære udfaldsparametre var "fæsteniveau", "dannelse af cement" og "dannelse af parodontalligament". Hvor det var muligt, blev en placebo-gruppe valgt som sammenligningsgrundlag.

Ved spørgsmål II) var der to primære udfaldsparametre (pochedybde (PD) og klinisk fæstegevinst (CAL)) og flere sekundære udfaldsparametre (pochereduktion, reduktion i modificeret sulcus blødningsindeks (mSBI), dybde af radiologisk restdefekt (RDD), reduktion i RDD), og så vidt de var tilgængelige, blev resultater tre, seks og ni måneder efter behandling inddraget i meta-analyser; der blev foretaget analyser for både kirurgiske og non-kirurgiske data.

## RESULTATER

### Udvælgelse af undersøgelser

Ved spørgsmål I) blev 23 ud af 322 fundne studier inkluderet, hvoraf 16 anvendte en EIP-model (29-44) (Tabel 1), og ▶

## FAKTABOKS

**Vurdering af risiko for bias (RoB)**

Risiko for bias i de inkluderede undersøgelser blev evalueret ved hjælp af særligt udviklede værktøjer; i I) the SYRCLE Tool (89) og i II) the Cochrane Collaboration's Tool.

I I) lå undersøgelsernes samlede kvalitetsscore mellem 40 og 60 %; dvs. at ca. halvdelen af de kriterier, der anses for relevante i forbindelse med rapportering af prækliniske forsøg (89), enten ikke er rapporteret (dvs. uklar risiko for bias) eller ikke er håndteret tilfredsstillende (dvs. høj risiko for bias).

I II) var der ingen af undersøgelserne om non-kirurgisk parodontalbehandling, der blev bedømt til at have høj risiko for bias, mens fire studier havde uklar risiko for bias, og 10 studier havde lav risiko for bias. Blandt undersøgelserne om kirurgisk parodontalbehandling var der kun et studie, der havde lav risiko for bias, mens et studie havde høj risiko for bias, og to studier havde uklar risiko for bias.

syv anvendte en ACP-model (45-51). Ved spørgsmål II) blev der fundet 383 studier, og vi inkluderede 15 studier om non-kirurgisk (52-66) og fire studier om kirurgisk (67-70) parodontalbehandling.

**Beskrivelse af undersøgelserne**

Ved spørgsmål I) var alle 16 studier med EIP-model udført på rotter; seks af undersøgelserne omfattede systemisk belastede dyr (fx osteoporose, metabolisk syndrom, cyclosporin A-relateret knogletab eller hypertension). I 14 studier blev der anvendt ligatur til at fremkalde sygdom, mens der i to studier blev injiceret lipopolysakkarid (LPS) fra *Aggregatibacter actinomycetem-comitans* i gingiva palatinalt for de undersøgte tænder (første og anden molar i over- og underkæbe). Af de syv studier med ACP-model var fire udført på rotter, to på hunde og et på svin; alle dyr var systemisk sunde, og der blev undersøgt forskellige defekter (intraossøse, furkaturinvolvinger) på præmolarer og molarer i over- og underkæbe.

Ved spørgsmål II) omfattede undersøgelserne om non-kirurgisk parodontalbehandling fra 38 til 99 patienter, og undersøgelserne om kirurgisk behandling omfattede fra 15 til 110 patienter, der alle havde diagnosen kronisk parodontitis. 17 undersøgelser omfattede udelukkende ikke-rygere, og to undersøgelser omfattede udelukkende rygere. De fleste undersøgelser omfattede systemisk raske personer; men to undersøgelser inkluderede velregulerede diabetikere, og én undersøgelse inddrog patienter med hyperlipidæmi. Alle studier om non-kirur-

gisk parodontalbehandling anvendte statiner som supplement til normal behandling (SRP), og de fleste af dem inddrog en placebogruppe; 13 studier applicerede et statinpræparat lokalt (subgingivalt), mens to undersøgelser omhandlede systemisk indgift af statiner. Alle studier om kirurgisk parodontalbehandling afprøvede kombinationsbehandlinger (fx med autologe blodplader) med eller uden applikation af statin under operationen. De fleste studier omhandlede intraossøse defekter, mens kun få omhandlede furkaturinvolvinger. Opfølgingsperioden varierede fra seks til ni måneder.

**Statintyper og administrationsveje**

Ved spørgsmål I) var der 10 ud af de 16 studier med EIP-model, der undersøgte SMV, mens fem undersøgte ATV og ét RSV. De fleste studier anvendte systemisk (peroral) indgift, nogle få anvendte lokal applikation (subperiostal eller i sulcus), og en enkelt undersøgelse anvendte både lokal og systemisk indgift. Statin blev indgivet på tre forskellige tidspunkter: a) samtidig med fremkaldelse af sygdom, b) efter fremkaldelse af sygdom, mens ligaturen stadig var til stede, og c) efter fremkaldelse af sygdom og fjernelse af ligatur. I de fleste af undersøgelserne blev statin indgivet dagligt, og det totale antal doser varierede fra tre til 56 i løbet af fem til 70 dage. Alle syv studier med ACP-model undersøgte lokal applikation af SMV, enten som engangsdosis under operation eller med ugentlige injektioner i tre eller otte uger. Der blev generelt ikke rapporteret væsentlige bivirkninger ud over let lokal postoperativ inflammation; men de fleste undersøgelser berørte slet ikke emnet.

Ved spørgsmål II) var der blandt undersøgelserne om non-kirurgisk behandling fem, der omhandlede SMV, seks, der omhandlede ATV og én undersøgelse, der omhandlede RSV. Blandt studierne om lokal applikation anvendte de fleste en enkelt applikation af en 1,2 % methylcellulose gel umiddelbart efter SRP; men i to studier blev der givet en ekstra dosis seks måneder senere. Begge de studier, der omhandlede systemisk indgift af statin, brugte doser på 10-20 mg ATV pr. dag og evaluerede effekten efter 90 dage. Indgift under operation var typisk applikation af ATV eller RSV i en methylcellulose gel (1,2%). Der blev ikke beskrevet bivirkninger i nogen af de kliniske studier, men de fleste berørte slet ikke emnet.

**Resumé af resultaterne**

Ved spørgsmål I) var der 13 (81 %) ud af de 16 studier med EIP-model, der rapporterede signifikant bedre alveolært knogleniveau ved statinbehandling sammenlignet med kontrolgruppen. Alle de tre studier (100 %), der inddrog fæsteniveau, rapporterede signifikant bedre resultater efter lokal statinbehandling end i kontrolgruppen. I de fire studier, der omhandlede systemisk indgift af statin samtidig med fremkaldelse af sygdom, var der mindre tab af knogle og parodontalligament og mindre inflammatorisk celleinfiltrat. I én undersøgelse, hvor statin blev indgivet efter fremkaldelse af sygdom og efter fjernelse af ligatur, sås højere niveauer af alveoleknogle, parodontalligament og bindevævsfæste hos behandlede dyr end i kontrolgruppen. I studier med ACP-model var der to studier (29 %), hvor lokal applikation af statin i parodontale defekter medførte signifi-

kant højere alveolært knogleniveau end i kontrolgruppen, mens fire andre studier ikke fandt nogen signifikant forskel mellem grupperne, og ét studie fandt signifikant mindre knogleniveau end i kontrolgruppen. Ingen af de fem studier, der vurderede parodontal regeneration, kunne påvise dannelse af ny cement efter indgift af statin.

Ved spørgsmål II) kunne der i 11 ud af 12 undersøgelser af lokal applikation af statin som supplement til SRP påvises signifikant bedre kliniske resultater (PD, CAL, og/eller mSBI) i testgruppen end i kontrolgruppen, og alle studier, der omhandlede behandling af intraossøse defekter, rapporterede signifikant bedre radiologiske resultater efter applikation af statin. De to studier, der omhandlede non-kirurgisk behandling af furkaturlinvolvement, fandt signifikant bedre kliniske og radiologiske resultater i stavinggruppen. Det er bemærkelsesværdigt, at de to undersøgelser, der omhandlede systemisk indgift af statin, ikke fandt nogen signifikante forskelle mellem testgruppe og kontrolgruppe. Applikation af statin under kirurgisk parodontalbehandling gav signifikant forbedrede kliniske resultater i tre ud af fire undersøgelser, og i alle fire studier var de radiologiske resultater signifikant forbedrede.

### Statistisk vurdering af resultaterne

Ved spørgsmål I) var der med hensyn til ”alveolær knoglemængde/niveau” en signifikant fordel ved brug af statin, enten via

## klinisk relevans

Statiner har vundet stor udbredelse som kolesterolsænkende lægemidler; men stofferne har også anti-mikrobielle, anti-inflammatoriske, anti-enzymatiske og sårhelende egenskaber. Patienter, der får lokalbehandling med statiner som supplement til parodontalbehandling, opnår signifikant større pøchereduktion og klinisk fæstegevinst end kontrolpatienter, og virkningen ser ud til at vare op til et år efter behandlingen. Derimod synes der ikke at være nogen gavnlig effekt af systemisk indgift af statiner. Disse resultater virker lovende; men effekten er hidtil primært undersøgt i en enkelt forskergruppe, og der er indtil videre ikke noget statinprodukt til odontologisk brug på markedet.

lokal injektion subperiostalt eller i sulcus (SMD (standardiseret gennemsnitlig forskel) 4,03; 95 % CI: 2,30, 5,76;  $P < 0,001$ ), eller via systemisk administration (SMD 2,17; 95 % CI: 1,41, 2,9;  $P < 0,001$ ) sammenlignet med kontrolgruppen. Den statistiske heterogenitet mellem undersøgelserne var imidlertid signifikant for begge grupper (lokal:  $I^2 = 87,5\%$ ,  $P < 0,001$ ; systemisk:  $I^2 = 78,9\%$ ,  $P < 0,001$ ), og resultaterne bør derfor ►

## Kliniske resultater

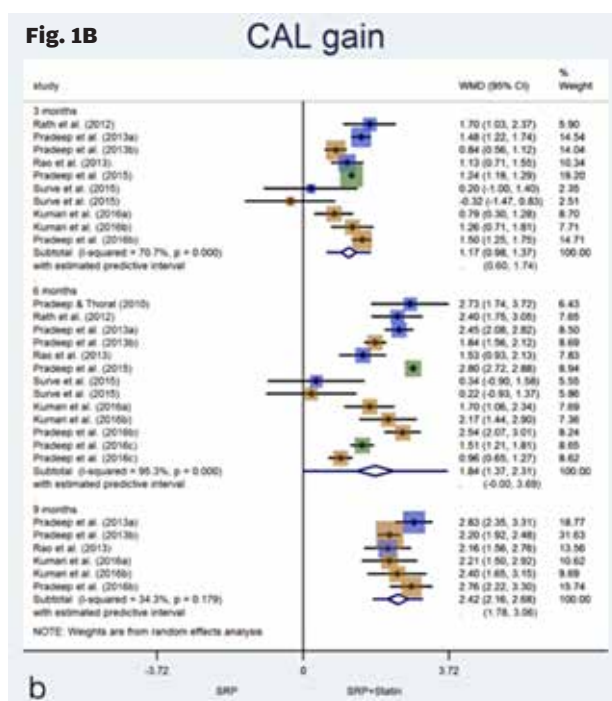
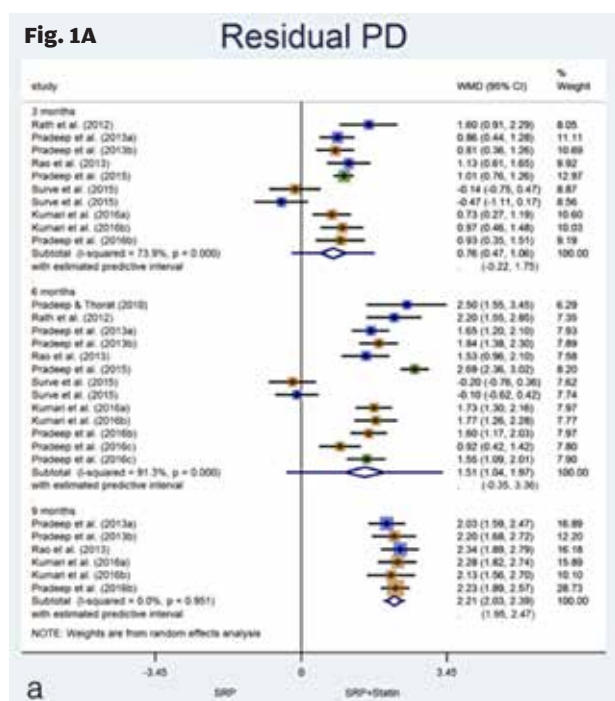


Fig. 1A og B. Forest plot til belysning af behandlingseffekten efter SRP sammenlignet med SRP + statin på (a) residualpøchedybde (PD) og (b) klinisk fæstegevinst (CAL); simvastatin (blå), atorvastatin (orange), rosuvastatin (grøn).

Fig. 1A and B. Forest plot on the effect size of treatment after SRP compared to SRP + statin on (a) residual probing pocket depth (PD) and (b) clinical attachment level (CAL) gain; simvastatin (blue), atorvastatin (orange), and rosuvastatin (green).

## Udvalgte studier

Study (year)	Group	Baseline			Fol- low-up period (m)	mSBI	PD (mm)	CAL gain (mm)	RDD (mm)	Comparison based on
		mSBI	PD (mm)	RDD (mm)						
NON-SURGICAL TREATMENT - LOCAL APPLICATION										
Pradeep & Thorat (2010) <sup>12</sup>	Test	3.1±0.7	7.4±1.6	4.4±1.1	6	0.8±0.7	3.2±1.6	4.4±1.9	2.9±1.1	B
	Control	2.9±0.8	6.9±1.6	4.4±1.2		2.4±1.2	5.7±2.1	1.6±2.0	4.3±1.3	
Pradeep et al. (2012) <sup>14</sup>	Test	2.8±0.3	7.3±1.5	4.6±1.1	6	0.8±0.2	3.3±0.8	v: 4.6±1.0 h: 4.3±1.2	3.4±1.0	B (PD, CAL, RDD)
	Control	2.5±0.4	6.8±1.3	4.3±1.0		1.6±0.4	5.5±1.3	v: 2.5±1.5 h: 2.4±1.3	4.3±0.9	
Rath et al. (2012) <sup>15</sup>	Test	2.7±0.4	6.3±1.7	7.2±1.2	6	0.2±0.4	2.3±0.6	4.7±1.4	6.6±1.3	B
	Control	2.6±0.5	6.6±1.5	7.3±1.1		0.7±0.7	4.5±1.7	2.3±1.1	7.2±1.0	
Pradeep et al. (2013a) <sup>16</sup>	Test	3.0±0.3	8.3±1.0	4.9±0.5	9	1.3±0.2	4.3±1.0	4.0±1.2	3.3±0.6	A B (PD, CAL, RDD)
	Control	2.8±0.4	7.9±1.1	4.9±0.6		2.1±0.3	6.3±0.9	1.1±0.8	4.7±0.6	
Pradeep et al. (2013b) <sup>16</sup>	Test	2.8±0.2	7.8±1.3	4.8±0.5	9	1.1±0.2	4.1±1.0	4.5±0.6	3.1±0.4	A B (PD, CAL, RDD)
	Control	2.7±0.2	7.7±1.1	4.8±0.5		1.6±0.2	6.3±1.1	2.3±0.5	4.7±0.5	
Rao et al. (2013) <sup>17</sup>	Test	2.1±0.4	7.9±0.9	4.8±0.9	9	1.2±0.2	4.0±0.9	3.6±1.1	3.2±0.9	A B (PD, CAL, RDD)
	Control	2.0±0.4	7.9±1.1	4.9±0.5		1.9±0.3	6.4±1.0	1.5±1.4	4.7±0.5	
Pradeep et al. (2015) <sup>18</sup>	Test	4.1±0.5	7.1±0.7	4.6±0.6	6	0.4±0.2	3.0±0.4	4.2±0.2	2.4±0.3	B
	Control	3.9±0.6	7.1±0.7	4.6±0.7		2.4±0.3	5.7±0.9	1.4±0.2	4.1±0.7	
Surve et al. (2015) <sup>19</sup>	Test (SMV)	3.3±0.6	5.8±0.8	2.5±0.9	6	1.1±0.6	3.3±0.6	1.1±1.6	1.8±0.8	A
	Test (ATV)	3.5±0.6	5.7±0.7	3.0±0.8		1.2±0.6	3.4±0.8	0.9±1.3	2.4±0.7	
	Control	3.3±0.7	5.5±0.7	2.8±0.9		1.1±0.8	3.2±0.6	0.7±1.3	2.7±0.8	
Kumari et al. (2016a) <sup>20</sup>	Test	2.7±0.3	7.0±1.4	4.7±0.5	9	1.2±0.3	3.8±0.8	4.1±1.6	3.2±0.4	A B (PD, CAL, RDD)
	Control	2.7±0.3	7.0±1.4	4.7±0.5		1.6±0.2	6.1±1.1	1.9±1.3	4.6±0.5	
Kumari et al. (2016b) <sup>20</sup>	Test	2.8±0.2	8.2±1.1	4.8±0.5	9	1.3±0.4	4.4±1.0	3.8±1.4	3.3±0.5	A, B
	Control	2.7±0.2	8.0±1.2	4.8±0.5		1.7±0.4	6.5±1.3	1.4±1.5	4.7±0.5	
Pradeep et al. (2016b) <sup>18</sup>	Test	2.0±0.6	6.6±1.4	5.5±0.8	9	0.4±0.5	3.0±0.7	4.3±1.1	3.5±0.7	A B (PD, CAL, RDD)
	Control	1.9±0.6	6.8±1.2	5.2±0.4		0.8±0.7	5.3±0.6	1.5±1.1	5.0±0.4	
Pradeep et al. (2016c) <sup>18</sup>	Test (ATV)	2.9±0.4	7.3±0.7	6.0±0.2	6	1.0±0.4	5.0±1.0	2.3±0.5	3.7±0.1	A, B (for ATV + RSV)
	Test (RSV)	2.9±0.3	7.4±0.6	6.0±0.4		0.8±0.3	4.3±0.8	2.9±0.4	3.1±0.7	
	Control	2.8±0.4	7.3±0.6	5.9±0.3		1.4±0.6	5.9±0.6	1.4±0.5	5.9±0.5	
Garg & Pradeep (2017) <sup>1</sup>	Test (ATV)	2.3±0.6	7.2±1.3	4.1±0.3	6	0.8±0.3	4.8±0.9	v: 3.0±1.2 h: 2.7±1.2	3.0±0.1	A B (PD, CAL, RDD)
	Test (RSV)	2.3±0.6	7.4±1.1	4.2±0.2		0.7±0.2	4.1±0.9	v: 3.6±1.2 h: 3.2±1.2	2.9±0.2	
	Control	2.3±0.6	7.6±1.1	4.1±0.4		1.2±0.3	6.0±1.1	v: 1.8±1.0 h: 1.9±1.2	3.9±0.3	

Tabel fortsættes ►

Study (year)	Group	Baseline			Fol- low-up period (m)	mSBI	PD (mm)	CAL gain (mm)	RDD (mm)	Comparison based on
		mSBI	PD (mm)	RDD (mm)						
NON-SURGICAL TREATMENT - SYSTEMIC ADMINISTRATION										
Fajardo et al. (2010) <sup>1*</sup>	Test	46±19#	3.5±0.6	-	3	5±6#	1.7±0.2	-	-	A, B
	Control	58±29#	3.4±0.4	-		8±11*	1.9±0.5	-	-	
Fentoglu et al. (2012) <sup>3</sup>	Test (III)	91.5 (0.6-100)#	2.9 (1.8-3.9)	-	3	15.6 (5.8-32.7)*	2.3 (1.8-2.7)	0.4	-	C
	Control (II)	52.2 (3.4-100)#	3.1 (1.2-7.1)	-		16.2 (6.3-54.0)*	2.3 (1.8-3.8)	0.1	-	
	Control (I)	50.0 (8.4-100)#	2.7 (1.1-4.1)	-		45.0 (0.2-100)*	2.4 (2.0-3.5)	0.1	-	
SURGICAL TREATMENT - LOCAL APPLICATION										
Kinra et al. (2010) <sup>4</sup>	Test (II)	-	6.7±0.3	7.1±0.2	6	-	1.6±0.2	4.6±0.4	1.5±0.2	B
	Control (I)	-	6.3±0.3	7.1±0.2		-	2.8±0.2	3.2±0.3	3.1±0.2	
Martande et al. (2016) <sup>1*</sup>	Test (III)	-	8.1±1.1	5.0±0.3	9	-	4.0±1.0	3.7±1.4	2.5±0.2	B§
	Control (II)	-	8.2±1.2	5.1±0.3		-	4.5±0.8	3.4±1.1	2.7±0.1	
	Control (I)	-	7.9±1.1	5.0±0.3		-	5.1±0.8	2.5±1.3	4.7±0.3	
Pradeep et al. (2016a) <sup>1*</sup>	Test (III)	-	7.7±1.1	5.9±0.2	9	-	3.0±0.2	v: 4.2±0.7 h: 4.1±0.5	2.3±0.2	B§
	Control (II)	-	7.7±1.1	5.9±0.1		-	4.0±0.2	v: 3.3±0.5 h: 3.0±0.5	2.7±0.1	
	Control (I)	-	7.3±0.8	6.0±0.2		-	5.2±0.9	v: 1.8±0.8 h: 1.6±0.5	5.4±0.3	
Pradeep et al. (2016d) <sup>1*</sup>	Test (III)	2.9±0.3	7.9±0.3	5.9±0.9	9	0.4±0.1	3.0±0.2	3.9±0.8	2.2±0.4	B§
	Control (II)	2.9±0.3	7.8±0.4	6.0±0.9		0.4±0.1	3.8±0.4	3.3±0.7	2.8±0.4	
	Control (I)	2.8±0.4	7.9±0.3	5.9±0.5		0.5±0.1	4.8±0.4	2.5±0.8	4.4±0.6	

**Table 1.** Kliniske resultater fra undersøgelser af effekten af statiner som supplement til non-kirurgisk og kirurgisk parodontalbehandling hos parodontitispatienter.  
**Table 1.** Clinical outcomes of human trials evaluating statins as adjunct to non-surgical and surgical periodontal treatment in periodontitis patients.

fortolkes med forsigtighed. Ved parameteren “fæsteniveau” var der ligeledes en signifikant fordel ved både lokal (SMD 3,67; 95 % CI: 2,33, 5,00;  $P < 0,001$ ) og systemisk (SMD 2,94; 95 % CI: 1,98, 3,90;  $P < 0,001$ ) indgift af statin sammenlignet med kontrolgruppen; men også i dette tilfælde var der signifikant statistisk heterogenitet mellem studierne med hensyn til lokal applikation ( $I^2 = 65,5 \%$ ,  $P = 0,013$ ), men ikke med hensyn til systemisk administration ( $I^2 = 51,4 \%$ ,  $P = 0,103$ ). Meta-regression viste endvidere, at statintypen havde en signifikant virkning på alveolær knoglemængde/niveau ( $P = 0,014$ ) med ATV som den mest virksomme; men denne effekt forsvandt, hvis man ekskluderede en enkelt undersøgelse, som havde markant højere SMD-værdier end de øvrige undersøgelser ( $P = 0,824$ ). Administrationsmåden og tidspunktet for indtagelsen havde ingen signifikant effekt, og meta-regression på studier, der kun omhandlede systemisk indgift af statin, afslørede heller

ingen signifikant effekt af faktorer som statintype, indtagelsestidspunkt og koncentration af statin ( $P \geq 0,123$ ).

Ved spørgsmål II) medførte brug af statin som supplement til SRP signifikant bedre kliniske og radiologiske resultater end SRP alene ( $P \leq 0,019$ ) efter tre, seks og ni måneder (Tabel 1, Fig. 1A og B). I de statinbehandlede grupper varierede restpochedybde og fæstegevinst ved længste followup mellem henholdsvis 2,3-5,0 mm og 1,1-4,7 mm mod henholdsvis 3,2-6,5 mm og 0,7-2,3 mm i kontrolgrupperne. De tilsvarende RDD-værdier var 1,8-6,6 mm og 2,7-7,2 mm i henholdsvis statin- og kontrolgruppen. Det bør dog bemærkes, at 13 ud af 16 sammenligninger var signifikant heterogene. Brug af statin som supplement til blodpladerigt fibrin (PRF) i forbindelse med kirurgisk behandling af intraossøse defekter medførte signifikant bedre kliniske resultater efter ni måneder end PRF alene. Restpochedybde og fæstegevinst varierede i statinbehandlede grupper ▶

fra henholdsvis 3,0-4,0 mm og 3,7-3,9 mm, mod henholdsvis 3,8-4,5 mm og 3,3-3,4 mm i kontrolgrupperne. Endvidere var statergrupperne signifikant bedre med hensyn til residual RDD, men ikke med hensyn til RDD-reduktion; RDD varierede fra 1,5 til 2,5 mm og 2,7 til 2,8 mm i henholdsvis statin- og kontrolgrupperne. Der var signifikant heterogenitet ved parametrene PD-reduktion ( $I^2 = 70,5\%$ ;  $P = 0,065$ ), residual RDD ( $I^2 = 89,8\%$ ;  $P = 0,002$ ) og RDD-reduktion ( $I^2 = 68,0\%$ ;  $P = 0,077$ ). Endvidere viste resultaterne af meta-regressionsanalyse af studier om statin som supplement til SRP, at rygning ikke havde nogen effekt på nogen af de undersøgte parametre ( $P \geq 0,163$ ); derimod var lang opfølgingsperiode (ni måneder) og statintype (RSV) relateret til forbedrede resultater for alle parametre ( $P \leq 0,049$ ).

## DISKUSSION

Brugen af statiner i parodontalbehandling er begrundet i stofernes antimikrobielle (21,22), anti-inflammatoriske (8-13) og knoglefremmende egenskaber (14-18). Statiner har især vist sig at være effektive over for *A. actinomycetemcomitans* og *Porphyromonas gingivalis* (21,22), som er to af de vigtigste bakterier i patogenesen til parodontitis. Statiner kan desuden hæmme vævsnedbrydende enzymer (fx MMP) (8,19,20) og udøve en proliferationsfremmende virkning på mesenkymale stromaceller og endoteliale progenitorceller (17,22, 71-73). Statiner fremmer desuden osteoblasters differentiering og vitalitet (17,74,75) og deres evne til at udtrykke *bone morphogenetic protein* (BMP) og *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (16,17) og hæmme knogleresorption og osteoclast-dannelse (76,77). Resultaterne af denne oversigt viser, at brug af statiner i parodontologisk sammenhæng faktisk generelt har gavnlige virkninger på de parodontale væv.

I dyreforsøg fremgik det, at brug af statiner medførte både en profylaktisk og en helende virkning, idet de a) reducerede antal og aktivitet af neutrofile granulocytter, b) reducerede forekomsten af forskellige proinflammatoriske cytokiner (fx interleukin [IL]-1, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- $\alpha$ ), c) reducerede forekomsten af forskellige enzymer, som påvirker inflammation og vævs- og knogleremodellering (fx cyclooxygenase-2, inducerbar isoform af nitrogenoxid synthase, MMP-1, -2, -8, -9), d) reducerede det oxidative stress, e) øgede forekomsten af de anti-inflammatoriske cytokiner IL-10 og osteoprotegerin samt f) øgede forekomsten af BMP-2 og immunreaktiviteten af VEGF (29-32,35,36,38,40,42). Den samlede virkning af et reduceret anti-inflammatorisk respons – og dermed reduceret nedbrydning af hårde og bløde vævskomponenter (78) – og et forbedret sårhelingspotentiale ved parodontal sygdom kan forklare de signifikant bedre knogle- og fæsteniveauer, der sås i statergrupperne i 81-100 % af de dyreeksperimentelle studier.

I de kliniske undersøgelser medførte lokal anvendelse af statiner som supplement til SRP signifikant mindre blødning efter behandling, og i dybe pøcher ( $> 6,5$  mm) var den samlede gevinst ved statinbehandlingen 1,0 til 3,0 mm (pøchereduktion, fæstegevinst, RDD-reduktion). Kliniske gevinster i denne størrelsesorden er bemærkelsesværdigt større end det, man normalt ser ved lokal anvendelse af andre ikke-antibiotiske stoffer i forbindelse med SRP. Fx er der ved lokal anvendelse af

hyaluronsyre påvist pøchereduktion på 0,2-0,9 mm og endnu mindre fæstegevinster (79). Samlet set giver ikke-antibiotiske supplerende behandlinger (fx klorhexidin/*full-mouth disinfection*; povidon-jod; lavdosis doxycyklin; probiotika; m.fl.), 0,2 til 0,9 mm pøchereduktion og 0,1 til 0,9 mm fæstegevinst. Det bør bemærkes, at de kliniske resultater, der blev opnået i kontrolgrupperne, lå på samme niveau, som man normalt ser i tilsvarende undersøgelser (dvs. pøchereduktion på 1-2 mm og fæstegevinst på 0,5-1 mm (80)), så de gode resultater i testgrupperne kan ikke bortforklares med, at der var dårlige resultater i kontrolgrupperne. De kliniske forbedringer, der blev opnået, var i samme størrelsesorden, som ses efter regenerativ kirurgisk behandling i intraosøse defekter (81). Der mangler dog stadig humanhistologisk dokumentation af helingen efter statinbehandling, og i dyreforsøgene forekom der aldrig fuldstændig regeneration af parodontalt støttevæv, og slet ingen cementdannelse, efter applikation af statin under kirurgisk indgreb. Applikation af statin sammen med knogleprodukter og/eller PRF under kirurgisk indgreb gav generelt signifikant bedre kliniske og radiologiske resultater end knogleprodukter og/eller PRF alene. Også i disse tilfælde var gevinsterne i kontrolgrupperne på samme niveau som i andre tilsvarende undersøgelser (82-84), og de opnåede ekstragevinster kunne derfor tilskrives statinerne. Det er dog vanskeligt at drage helt klare konklusioner om effekten af statiner i forbindelse med parodontalkirurgi, da ingen af undersøgelserne havde inddraget en gruppe med statinbehandling alene. Der er påvist signifikant horisontal fæstegevinst efter statinbehandling i furkaturinvolveringer; men resultaterne bør tolkes med forsigtighed, da der ikke foreligger oplysninger om, hvorvidt behandlingen medførte lukning af furkaturerne.

Der ser således ud til at være gavnlig effekt af lokal anvendelse af statiner; derimod synes der ikke at være nogen signifikant tillægsgevinst ved systemisk indgift af statiner som supplement til SRP. Ingen af de to studier (52,53), der undersøger effekten af systemisk statinbehandling, finder signifikant bedre resultater i ATV-grupperne, hverken med hensyn til kliniske fund, inflammation eller knoglemetabolisme. Disse fund står i modsætning til dyreforsøg, hvor systematisk statinbehandling havde en signifikant positiv virkning på de parodontale væv i form af reduceret sygdomsprogression og forbedret sårheling, uanset hvilket statin der blev anvendt. En mulig forklaring på den manglende effekt i de kliniske studier kan være den anvendte dosering (ATV, 10 til 20 mg/dag). I en enkelt undersøgelse, som blev udeladt fra denne oversigt på grund af manglende kontrolgruppe uden statinbehandling (85), fandt man, at indgift af 10 mg ATV ikke havde nogen signifikant virkning, mens der sås signifikant mindre parodontal inflammation efter indgift af 80 mg ATV. Den normale maksimaldosis til regulering af kolesterolværdierne er imidlertid ca. 1,14 mg/kg/dag for en person på 70 kg, så 80 mg må betragtes som en meget høj daglig dosis ATV. Da patienter, som tager systemisk statin, hyppigt klager over muskelsymptomer (10-25 %) og desuden har forøget risiko for myopati og let forøget risiko for at udvikle diabetes mellitus (86), mens der til dato ikke er rapporteret bivirkninger ved lokal anvendelse af statiner, synes det fornuftigt

ikke at overveje systemisk statinbehandling i forbindelse med parodontalbehandling.

Meta-regressionsanalyse viste, at statintypen havde signifikant indflydelse på behandlingsresultatet, idet RSV gav signifikant bedre resultater end SMV og ATV; det må dog bemærkes, at der kun indgik to studier i analysen. Selv om de forskellige statintyper har samme virkningsmekanisme, har de forskellige kemisk struktur og potens (87,88). Det fuldt syntetiske RSV, som anses for det mest potente kolesterolsænkende præparat, er hydrofilt og har lang halveringstid (19 timer), mens SMV og ATV er lipofile og elimineres hurtigere. Den lange halveringstid anses for at være årsagen til de bedre kliniske resultater med RSV. I de fleste af de undersøgelser, der indgår i oversigten, er statin før behandlingen blevet tilsat en bærersubstans i gelform, og man ved fra andre undersøgelser, at forskellige lokale bærersubstanser kan variere meget med hensyn til farmakokinetik og potens og dermed i væsentlig grad kan påvirke behandlingsresultatet. Udvikling af optimale bærersubstanser er således et oplagt emne for videre forskning. Det kan desuden undre, at der indtil nu ikke er foretaget undersøgelser af det parodontale mikrobioms sammensætning før og efter statinbehandling, når man betænker statinernes anti-mikrobielle virkning *in vitro* (21,22). Overordnet set er de studier, der indgår i oversigten, af god kvalitet med ringe risiko for bias, herunder publikationsbias; men det bør påpeges, at det store flertal af studier stammer fra en enkelt forskergruppe, hvis eventuelle interessekonflikter ikke er angivet. Det er i den sammenhæng bemærkelsesværdigt, at ekstragevinsten ved brug af statiner som supplement til SRP ikke blev entydigt bekræftet i de kun to studier, der stammer fra andre forskergrupper (65,66).

## KONKLUSIONER

Denne systematiske oversigt viste:

- Lokal applikation af statiner som supplement til SRP ved non-kirurgisk parodontalbehandling af dybe pocher i tilknytning til intraossøse defekter medfører signifikante kliniske og radiologiske tillægsgevinster sammenlignet med SRP alene.
- Denne gavnlige effekt af statiner ses også hos rygere og velregulerede diabetikere og synes også at gøre sig gældende i furkaturinvolveringer.
- I de fleste undersøgelser har der kun været anvendt én koncentration (1,2 %), som er blevet appliceret én gang efter afsluttet SRP.
- Der er forskel på de enkelte statintyper med hensyn til effektivitet, og RSV ser ud til at være det mest velegnede præparat til lokalanvendelse.
- Systemisk indgift af statin forbedrer ikke udfaldet af SRP.
- Lokal applikation af statiner som supplement til kirurgisk parodontalbehandling i kombination med indlæg af knogleprodukter og/eller PRF medfører signifikante forbedringer af kliniske og radiologiske resultater sammenlignet med knogleprodukt eller PRF alene.
- Indtil nu er det ikke alle tilgængelige statiner, der er blevet undersøgt, og man mangler stadig at identificere den maksimalt effektive koncentration, den optimale bærersubstans og eventuelle synergistiske effekter af statiner og andre stoffer i parodontal sårheling.

## TAK

Al økonomisk støtte til denne artikel blev leveret af forfatterens akademiske institutioner. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

### THE EFFECT OF LOCAL AND SYSTEMIC STATIN USE AS AN ADJUNCT TO NON-SURGICAL AND SURGICAL PERIODONTAL THERAPY. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF PRECLINICAL IN VIVO- AND CLINICAL STUDIES

The present paper presents a synopsis of 2 recently published systematic reviews (1, 2) on preclinical *in vivo*- and clinical studies on the use of statins as adjuncts to non-surgical and surgical periodontal treatment.

Statins (e.g., simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin) are cholesterol-lowering drugs commonly used for prevention of cardiovascular diseases in hypercholesterolemia patients. However, statins have also anti-microbial, anti-inflammatory, anti-enzymatic, and wound-healing promoting activity and thus may be beneficial in the treatment of periodontitis. In most preclinical *in vivo* studies, statin use appeared to exert both a prophylactic effect and a reparative effect. In the clinical

studies, local but not systemic statin application – as an adjunct to mechanical treatment – yielded significantly larger reduction of probing pocket depth, radiographic defect depth, and bleeding index, and larger clinical attachment level gain, and less residual pocket depth and radiographic defect depth in intrabony, and seemingly furcation defects, comparing to mechanical treatment alone. Limited evidence suggests, that intrasurgical statin application is similarly beneficial. No adverse events were reported after statin use. A limitation of the current evidence is that the vast majority of the clinical studies is from the same research group, so that confirmation of these promising results, and especially of the effect size is warranted. Not all available statins have been tested so far, and further research is needed to identify the maximum effective concentration/dose and optimal carrier, and to explore the potential synergistic effect of statins in combination with other substances in periodontal treatment.



## LITTERATUR

- Bertl K, Steiner I, Pandis N et al. Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy. A systematic review and meta-analysis of pre-clinical *in vivo* trials. *J Periodontol Res* 2018;53:267-87.
- Bertl K, Parllaku A, Pandis N et al. The effect of local and systemic statin use as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy-A systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2017;67:18-28.
- Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol* 2000 2016;71:82-112.
- Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K et al. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther* 2009;31:236-44.
- Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract* 2003;4:18.
- Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010;86:484-93.
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.
- Koh KK, Son JW, Ahn JY et al. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:e19-23.
- Lin SK, Kok SH, Lee YL et al. Simvastatin as a novel strategy to alleviate periapical lesions. *J Endod* 2009;35:657-62.
- Paumelle R, Blanquart C, Briand O et al. Acute antiinflammatory properties of statins involve peroxisome proliferator-activated receptor-alpha via inhibition of the protein kinase C signaling pathway. *Circ Res* 2006;98:361-9.
- Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353:983-4.
- Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y et al. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. *J Dent Res* 2006;85:520-3.
- Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: an update. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:399-405.
- Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Curr Pharm Des* 2001;7:715-36.
- Liu S, Bertl K, Sun H et al. Effect of simvastatin on the osteogenic behavior of alveolar osteoblasts and periodontal ligament cells. *Hum Cell* 2012;25:29-35.
- Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 2003;144:681-92.
- Mundy G, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
- Viereck V, Gründker C, Blaschke S et al. Atorvastatin stimulates the production of osteoprotegerin by human osteoblasts. *J Cell Biochem* 2005;96:1244-53.
- Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:769-75.
- Poston CJ, Pierce TC, Li Y et al. Statin intake is associated with MMP-1 level in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Oral Dis* 2016;22:438-44.
- Emani S, Gunjiganur GV, Mehta DS. Determination of the antibacterial activity of simvastatin against periodontal pathogens, *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An *in vitro* study. *Contemp Clin Dent* 2014;5:377-82.
- Ting M, Whitaker EJ, Albandar JM. Systematic review of the *in vitro* effects of statins on oral and perioral microorganisms. *Eur J Oral Sci* 2016;124:4-10.
- Cunha-Cruz J, Saver B, Maupome G et al. Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 2006;77:1061-6.
- Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M et al. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health* 2008;8:16.
- Saver BG, Hujoel PP, Cunha-Cruz J et al. Are statins associated with decreased tooth loss in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34:214-9.
- Saxlin T, Suominen-Taipale L, Knuutila M et al. Dual effect of statin medication on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2009;36:997-1003.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62:e1-34.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
- Balli U, Keles GC, Cetinkaya BO et al. Assessment of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in the periodontium of rats treated with atorvastatin. *J Periodontol* 2014;85:178-87.
- Bradley AD, Zhang Y, Jia Z et al. Effect of Simvastatin Prodrug on Experimental Periodontitis. *J Periodontol* 2016;87:577-82.
- Dalcico R, de Menezes AM, Deocleciano OB et al. Protective mechanisms of simvastatin in experimental periodontal disease. *J Periodontol* 2013;84:1145-57.
- de Araújo Júnior RF, Souza TO, de Moura LM et al. Atorvastatin decreases bone loss, inflammation and oxidative stress in experimental periodontitis. *PLoS One* 2013;8:e75322.
- Goes P, Lima AP, Melo IM et al. Effect of Atorvastatin in radiographic density on alveolar bone loss in wistar rats. *Braz Dent J* 2010;21:193-8.
- Goes P, Melo IM, Silva LM et al. Low-dose combination of alendronate and atorvastatin reduces ligature-induced alveolar bone loss in rats. *J Periodontol Res* 2014;49:45-54.
- Jin J, Zhang X, Lu Z et al. Simvastatin inhibits lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis and reduces alveolar bone loss in experimental periodontal disease. *J Periodontol Res* 2014;49:518-26.
- Jin J, Machado ER, Yu H et al. Simvastatin inhibits LPS-induced alveolar bone loss during metabolic syndrome. *J Dent Res* 2014;93:294-9.
- Machado WM, Prestes AP, Costa TP et al. The effect of simvastatin on systemic inflammation and endothelial dysfunction induced by periodontitis. *J Periodontol Res* 2014;49:634-41.
- Messori MR, Apolinário Vieira GH, Vanderlei JM et al. Rosuvastatin promotes benefits on induced periodontitis in hypertensive rats. *J Periodontol Res* 2017;52:734-44.
- Nassar CA, Battistetti GD, Nahsan FP et al. Evaluation of the effect of simvastatin on the progression of alveolar bone loss in experimental periodontitis – an animal study. *J Int Acad Periodontol* 2014;16:2-7.
- Nassar PO, Nassar CA, Guimarães MR et al. Simvastatin therapy in cyclosporine A-induced alveolar bone loss in rats. *J Periodontol Res* 2009;44:479-88.
- Seto H, Ohba H, Tokunaga K et al. Topical administration of simvastatin recovers alveolar bone loss in rats. *J Periodontol Res* 2008;43:261-7.
- Sousa LH, Linhares EV, Alexandre JT et al. Effects of Atorvastatin on Periodontitis of Rats Subjected to Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *J Periodontol* 2016;87:1206-16.
- Vaziri H, Naserhojjati-Roodsari R, Tahsili-Fahadan N et al. Effect of simvastatin administration on periodontitis-associated bone loss in ovariectomized rats. *J Periodontol* 2007;78:1561-7.
- Xu XC, Chen H, Zhang X et al. Simvastatin prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis after ovariectomy. *J Transl Med* 2014;12:284.
- Chang PC, Dovban AS, Lim LP et al. Dual delivery of PDGF and simvastatin to accelerate periodontal regeneration *in vivo*. *Biomaterials* 2013;34:9990-7.
- Chen S, Yang JY, Zhang SY et al. Feasibility to establish a mini-pig model of class II furcation defect. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2011;15:6127-30.
- Chong LY, Chien LY, Chung MC et al. Controlling the proliferation and differentiation stages to initiate periodontal regeneration. *Connect Tissue Res* 2013;54:101-7.
- Killeen AC, Rakes PA, Schmid MJ et al. Impact of local and systemic alendronate on simvastatin-induced new bone around periodontal defects. *J Periodontol* 2012;83:1463-71.
- Maciel-Oliveira N, Bradaschia-Correa V, Arana-Chavez VE. Early alveolar bone regeneration in rats after topical administration of simvastatin. *Oral Surg Oral Med*

- Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;112:170-9.
50. Morris MS, Lee Y, Lavin MT et al. Injectable simvastatin in periodontal defects and alveolar ridges: pilot studies. *J Periodontol* 2008;79:1465-73.
  51. Rutledge J, Schieber MD, Chamberlain JM et al. Simvastatin application to augment facial jaw bone in a dog model: pilot study. *J Periodontol* 2011;82:597-605.
  52. Fajardo ME, Rocha ML, Sánchez-Marin FJ et al. Effect of atorvastatin on chronic periodontitis: a randomized pilot study. *J Clin Periodontol* 2010;37:1016-22.
  53. Fento lu O, Kirzio lu FY, Ozdem M et al. Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral Dis* 2012;18:299-306.
  54. Garg S, Pradeep AR. 1.2% Rosuvastatin and 1.2% Atorvastatin Gel Local Drug Delivery and Redelivery in the Treatment of Class II Furcation Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol* 2017;88:259-65.
  55. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR. Subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in the treatment of chronic periodontitis among smokers: a randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent* 2016;8:e12213.
  56. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR et al. Efficacy of Subgingivally Delivered 1.2% Atorvastatin in the Treatment of Chronic Periodontitis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol* 2016;87:1278-85.
  57. Pradeep AR, Thorat MS. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2010;81:214-22.
  58. Pradeep AR, Priyanka N, Kalra N et al. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2-mg simvastatin in the treatment of individuals with Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012;83:1472-9.
  59. Pradeep AR, Kumari M, Rao NS et al. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013;84:871-9.
  60. Pradeep AR, Rao NS, Bajaj P et al. Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized double-masked controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013;84:24-31.
  61. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K et al. Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol* 2015;86:738-45.
  62. Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D et al. 1.2% Rosuvastatin Versus 1.2% Atorvastatin Gel Local Drug Delivery and Redelivery in Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Periodontol* 2016;87:756-62.
  63. Pradeep AR, Kanoriya D, Singhal S et al. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent* 2016;8:e12215.
  64. Rao NS, Pradeep AR, Bajaj P et al. Simvastatin local drug delivery in smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J* 2013;58:156-62.
  65. Rath A, Mahendra J, Thomas L et al. A clinical, radiological and IL-6 evaluation of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of chronic periodontitis. *Int J Drug Deliv* 2012;4:70-81.
  66. Surve SM, Acharya AB, Thakur SL. Efficacy of subgingivally delivered atorvastatin and simvastatin as an adjunct to scaling and root planing. *Drug Metab Pers Ther* 2015;30:263-9.
  67. Kinra P, Gupta H, Khan S et al. Evaluation of the Relative Efficacy of an Allograft used alone and that in Combination with Simvastatin in the Treatment of Human Periodontal Infrabony Defects – A Clinical and Radiological Study. *J T U Med Sc* 2010;5:75-88.
  68. Martande SS, Kumari M, Pradeep AR et al. Platelet-Rich Fibrin Combined With 1.2% Atorvastatin for Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol* 2016;87:1039-46.
  69. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K et al. Rosuvastatin 1.2 mg In Situ Gel Combined With 1:1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porous Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Class II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial. *J Periodontol* 2016;87:5-13.
  70. Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D et al. Platelet-Rich Fibrin With 1.2% Rosuvastatin for Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol* 2016;87:1468-73.
  71. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:543-59.
  72. Park A, Barrera-Ramirez J, Ranasinghe I et al. Use of Statins to Augment Progenitor Cell Function in Preclinical and Clinical Studies of Regenerative Therapy: a Systematic Review. *Stem Cell Rev* 2016;12:327-39.
  73. Shah SR, Werlang CA, Kasper FK et al. Novel applications of statins for bone regeneration. *Natl Sci Rev* 2015;2:85-99.
  74. Chen PY, Sun JS, Tsuang YH et al. Simvastatin promotes osteoblast viability and differentiation via Ras/Smad/Erk/BMP-2 signaling pathway. *Nutr Res* 2010;30:191-9.
  75. Song C, Guo Z, Ma Q et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:458-62.
  76. Pokhrel NK, Kim YG, Kim JY et al. Fluvastatin Inhibits Osteoclast Differentiation and Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide-Induced Alveolar Bone Erosion in Mice. *J Periodontol* 2017;88:390-8.
  77. Staal A, Frith JC, French MH et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res* 2003;18:88-96.
  78. Bertl K, Pietschmann P, Stavropoulos A. Chapter 12: Osteoimmunological Aspects of Periodontal Diseases. In: P P, ed. Principles of Osteoimmunology: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. Springer; 2016:289-321.
  79. Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE et al. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2015;42:236-46.
  80. Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J Clin Periodontol* 2002;29:975-86.
  81. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol* 2015;86:S77-104.
  82. Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E et al. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol Res* 2013;48:573-81.
  83. Panda S, Doraiswamy J, Malaiappan S et al. Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Clin Dent* 2016;7:13-26.
  84. Santana RB, de Mattos CM, Van Dyke T. Efficacy of combined regenerative treatments in human mandibular class II furcation defects. *J Periodontol* 2009;80:1756-64.
  85. Subramanian S, Emami H, Vucic E et al. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2382-91.
  86. Thompson PD, Panza G, Zaleski A et al. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2395-410.
  87. Jones P, Kafonek S, Laurora I et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
  88. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-25.
  89. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB et al. SYRCL's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:43.