약학회지 제 53 권 제 4 호 206~216 (2009)
*Yakhak Hoeji* Vol. 53, No. 4



# 스타틴계 고지혈증치료제의 골절치료효과에 대한 분석

최 병 철#
중앙대학교 약학대학
(Received March 17, 2009; Revised June 5, 2009; Accepted June 15, 2009)

# Analysis on Statins for The Treatment of Bone Fracture

Byung Chul Choi#
*College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea*

**Abstract** — 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (Statins) are potent inhibitors of cholesterol biosynthesis. Cholesterol-lowering therapy using statins significantly reduces the risk of coronary heart disease. Various discovery of statins as bone anabolic agents has spurred a great deal of interest among both basic and clinical bone researchers. In-vitro and some animal studies suggest that statins increase the bone mass by enhancing bone morphogenetic protein-2 (BMP-2)-mediated osteoblast expression. Clinical and animal test results of statins focusing on the prevention and treatment of bone fractures was collected. Three independent literature searches were performed by using from January 1, 2002 to September 2008 for clinical and animal test results. Search term included statins, HMG-CoA reductase inhibitors, pleiotropic effects, fracture, osteoporosis and clinical and animal test. No consensus has been reached whether clinical use of statins has beneficial effects on bone health, partly due to lower statin concentrations because of first-pass metabolism by the liver. Experimental use of statins as stimulators of bone formation suggests that they may have widespread applicability in the field of orthopaedics. With their combined effects on osteoblasts and osteoclasts, statins have the potential to enhance resorption of synthetic materials and improve bone ingrowth. In conclusion, The use of statins in the prevention and treatment of bone fractures requires further study. But observational studies suggest that statins for decreasing bone fractures including osteoporosis have to be considered local direct administration like transdermal or subcutaneous type over oral adminstration.

**Keywords** □ statins, HMG-CoA reductase inhibitors, pleiotropic effects, osteoporosis, bone fracture, local application

스타틴계 고지혈증치료제(statins)는 1971년 일본의 Akira Endo 등이 어떤 미생물이 다른 생물체에 대해 자신을 방어하기 위한 효소 저해제를 만들 것이라는 점에 착안하여 콜레스테롤 합성에 필요한 효소인 HMG-CoA reductase를 미생물로부터 찾고자 하였고, 연구 중에 mevalonate가 미생물 세포벽에 있는 ergosterol 혹은 cytoskeleton에 있는 isoprenoid의 유지에 필수적으로 요구되는 많은 물질의 전구체라는 것을 발견하게 된다.[1] 그 후 HMG-CoA reductase를 차단하면 인체의 콜레스테롤 수치가 저하된다는 연구로 *Penicillium citrinum*로부터 생산된 첫 번째 statin류인 mevastatin이 탄생되었으며, 이어 1987년 미 FDA로부터 처음으로 콜레스테롤 저하제로 승인받은 statin류는 *Aspergillus terreus*에서 생산된 lovastatin이었다.[2] 현재 국내에는 simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin이 시판중에 있다.

Stain류는 고콜레스테롤혈증과 심혈관질환 환자들에게 매우 효과적으로 일차 또는 이차 허혈성심장질환 예방에 사용되어 왔으며,[3,4] 콜레스테롤 수치를 저하시키는 작용 외에도 여러 다른 다면발현성 효과(pleiotropic effects)들이 밝혀지면서 많은 연구가 진행되었다.[5] Statin류는 HMG CoA reductase inhibitor로서 콜레스테롤 생합성 경로의 초기 단계를 차단하여 혈중 콜레스테롤 수치를 저하시키는 기전을 가지고 있다. Statin류는 콜레스테롤 수치를 내리는 작용외에도 항죽상경화, 항염증(염증반응 조절), 혈관내피기능 개선, 내항산화, 면역조절 및 항혈전작용, 항부정맥작용이 있는 것으로 알려져 있다.[6] 또한 simvastatin은 atorvastatin보다 치매와 파킨슨씨 질환의 발생을 현저히 감소시킨다는 보고도 있다.[7]

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-3426-5664 (팩스) 02-816-7338
(핸드폰) 011-791-2639
(E-mail) choibych@unitel.co.kr

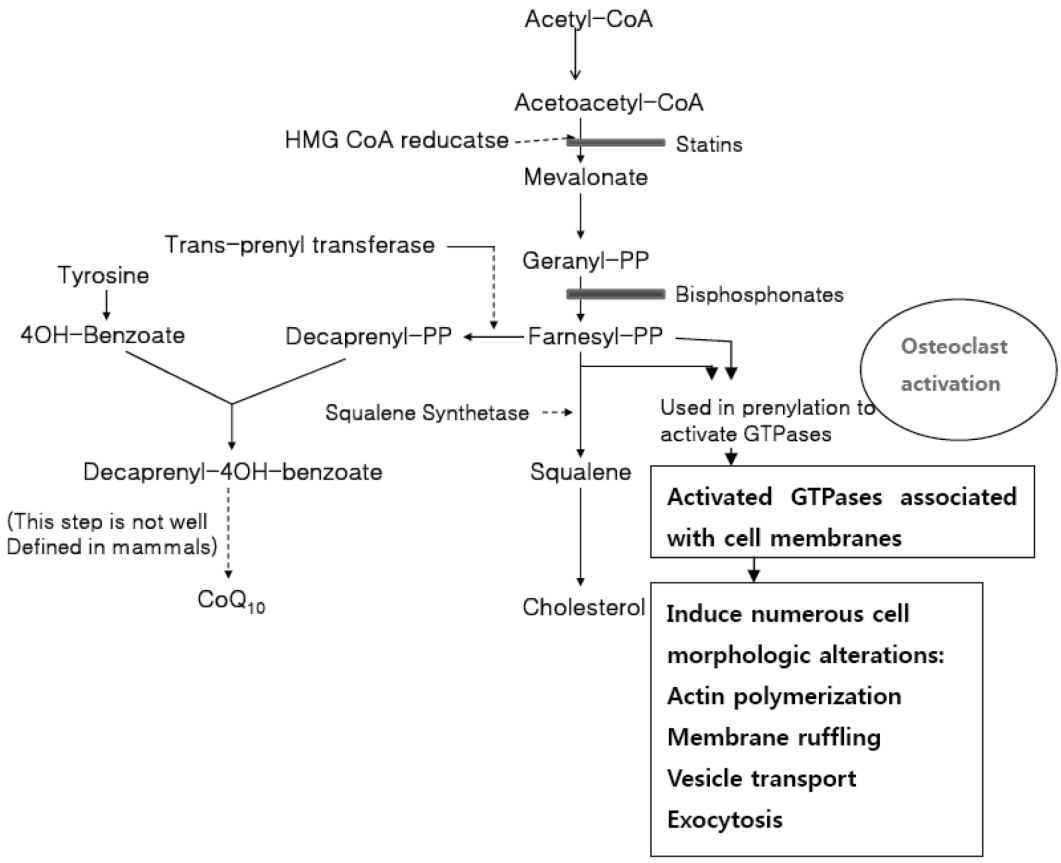


**Fig. 1** – Cholesterol synthesis and osteoclast activation.

한편 statin류는 만성 신질환의 진행을 개선시키며, 이러한 기전은 Ras와 Rho-GTPases의 isoprenylation을 저해하여 사구체에서 단핵구와 대식세포의 침투를 감소시키고, 혈관사이세포(mesangial cell)의 증식을 감소시켜 세포외 기질(extracellular matrix)과 섬유증(fibrosis)의 축적을 감소시키기는 것으로 알려져 있다.[8] 또한 statin류는 파골세포의 활성화를 억제하여, 뼈 형성 촉진 및 뼈 흡수 저해를 통하여 골절의 위험도를 감소시키는 작용도 나타낸다(Fig. 1).[9] 최근 연구에 의하면 심혈관질환은 골밀도 저하 및 골절과 밀접한 관련이 있으며 특히 병태생리학적으로 서로 유사한 점이 많은 것으로 보고되었다. 뼈와 혈관의 형성부에는 type 1 collagen, proteoglycan, osteopontin, 그리고 osteonectin이 발견되며 이들은 뼈 형성과 죽상형성에 중요한 역할을 한다.[12] 본 연구는 statin류의 골절치료효과에 관한 기초연구자료 및 임상연구자료를 검토하여 보고함으로서, 이와 관련한 연구가 수행될 수 있도록 하는 계기를 제시하고자 한다.

## 연구방법

본 연구는 먼저 statin류의 pleiotropic effect에 관한 연구결과를 수집하였고 다음 주로 statin류의 골절의 예방과 치료에 관한 임상 또는 동물시험 결과에 대한 자료를 수집하였다. 자료 수집은 PubMed(MeSH)와 MEDLINE를 이용하였다. Statin류의 pleiotropic effect와 골절 기전 등에 대한 자료는 1990년대부터 2008년 8월 까지 수집하였으나 statin류의 골절치료에 대한 국소응용 등 임상 자료들은 2002년 1월부터 2008년 8월까지 자료를 수집하였다. 검색어는 statins, HMG-CoA reductase inhibitors, pleiotropic effects, osteoporosis, bone fracture, local application, 그리고 clinical test를 사용하였다.

이러한 검색어를 이용하여 총 105편을 선정하였으며, 수집된 자료는 (1) statin류의 pleiotropic effect, (2) statin류의 골절 기전 (3) statin류의 임상자료로 나누어 분류하였다. 이 연구를 위해 사용한 자료는 67편이었으며, 데이터를 추출하는 과정은 Fig. 2에 나타내었다.

## 연구 결과 및 고찰

### Statin류와 골절치료

**Statin류의 치료기전** – 뼈의 형성과 재형성은 조골세포에 의한 골기질의 합성과 파골세포에 의한 재흡수에 의해 조절된다. 조골세포와 파골세포 활성의 불균형은, 다양한 호르몬의 변화와 염

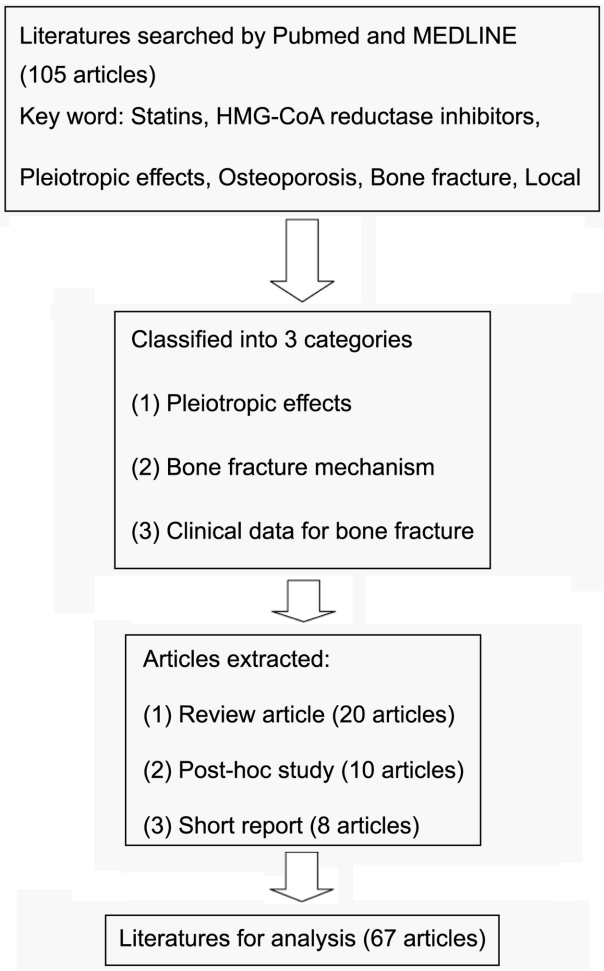


**Fig. 2** – Flow chart of extraction and analysis of the data.

증반응을 일으키는 인자와 성장인자의 변화에 의해 일어날 수 있다. Statin류의 골절치료는 조골세포의 촉진 또는 파골세포의 억제 기전으로 크게 나누어 볼 수 있다.

먼저 statin류가 조골세포를 촉진하여 뼈 형성한다는 점에서 여러 기전들이 보고되고 있다. 고콜레스테롤혈증은 인체와 동물실험에서 골다공증성 뼈 손실을 일으키는데 중요한 역할을 하지만 고지혈증치료제인 statin류는 뼈의 동화작용으로 뼈 형성을 촉진시킨다.[13] 뼈 형태유전성단백질(bone morphogenetic protein)은 성체 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell, MSC)의 분화를 자극시켜 조골세포 분화를 촉진하고 뼈 형성을 일으키는 cytokine으로 알려져 있다.[14] Fluvastatin과 lovastatin 투여시, MSC가 신경교(neuroglial) 세포로 분화되어 조골세포의 활성에 도움을 주며,[15] statin류의 동화작용은 또한 조골세포 분화에 대한 강력한 촉진인자인 뼈 형태유전성단백질-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)의 발현을 증가시키고, 조골세포에 의한 뼈의 mineralization을 촉진시킨다.[16] Ruiz-Gaspa 등[17]은 simvastatin과 atorvastatin을 투여한 후 조골세포 활동을 연구하였다. 실험결과 statins는 hOB(primary human osteoblast)의 증식을 억제하면서 성숙한 조골세포의 분화를 촉진하는 작용과 뼈 형성에 관여하는 collagen, osteocalcin 그리고 BMP-2의 발현이 증가되는 것을 관찰하였다. 최근 simvastatin을 마우스에 투여하였을 때, 골수간질세포(bone marrow stromal cell, BMSC)는 뼈 형태유전성 BMP-2의 발현을 증가시켜 조골세포의 분화를 유도한다는 보고도 있다.[18] 또한 statin류가 파골세포를 억제하여 뼈 손실을 막는 다는 기전에 대한 보고들이 있다. Statin류와 동일한 기전으로 폐경기성 골다공증치료제인 nitrogen 함유 비스포스포네이트 약물도 mevalonate pathway를 차단하여 isoprenoid의 생성을 차단하므로써 파골세포의 형성과 기능을 저해한다는 보고도 있다.[19]

NFkB를 활성화 시키는 자극제는 파골세포 분화(osteoclastogenesis)에 필수적인 cytokine으로 기원세포로부터 파골세포 생성을 시작할 수 있고 성숙한 파골세포의 활성을 유도할 수 있다.[20] 최근 Ahn 등[21] 등은 동물실험에서 simvastatin이 NFkB를 억제하였으며, 특히 종양세포에 의해 유도된 파골세포 분화(osteoclastogenesis)를 억제하였으므로 종양과 관련된 골다공증의 치료에 있어서 유용하다는 것을 제안하였다.

자료 조사에 의하면, statin류가 조골세포를 촉진하여 뼈 형성에 관여한다는 기전이 statin류가 파골세포를 억제하여 뼈 손실을 방어한다는 기전에 대한 보고보다 월등히 많았다. 그러므로 파골세포의 증가에 의한 폐경기성 골다공증에는 효과가 미흡할 것으로 예상된다.

**Statin류의 약동학** – 일반적으로 statin류는 대부분 초회통과효과(first-pass effect)를 거치는 약물이므로 뼈 형성에 필요한 혈중농도에 도달하는데 문제가 있다. 간내 cytochrome P-450(CYP-450) 효소에 의해 불활성화되므로 생물학적으로 활성 성분들이 말초 부위에서 적정 농도를 유지하지 못하므로 뼈형성 효과가 감소된다.[22] Lovastatin, simvastatin과 atorvastatins은 cytochrome P-450 3A4 효소에 의해 매우 큰 분자로 대사되며 fluvastatin과 rosuvastatin은 cytochrome P-450 2C9 효소에 의해 매우 작은 분자로 대사되고 pravastatin은 간에서 sulfation에 의해 대사된다.[23]

Statin류 중 pitavastatin은 초회통과를 하지 않으므로 뼈 형성 작용에 있어서는 다른 statin류 보다 더 효과적이다.[24] Lovastatin을 정맥주사로 투여한 경우 경구투여보다 뼈에서의 약물 농도가 현저하게 높았으므로 뼈 흡수(bone resorption)를 저해하기 위해서는 정맥주사의 경로가 바람직하다. 이는 경구투여시 간대사를 거치므로 생체이용율이 저하되기 때문으로 사료된다.[25] 지금 까지의 자료 조사에 의하면, pitavastatin에 대한 연구는 거의 드물게 이루어졌기에 이에 대한 효과를 언급하기에는 아직 부족한 점이 있다. 많은 연구에서 statin류의 경구 투여에 대한 연구보다 비경구 투여에 의한 자료가 많았으므로, statin류는 비경구 투여

의 연구가 진행되어야 할 것이라 예상할 수 있다.

**Statin류의 controversial effects** –

**Statin류의 골절 치료에 대한 긍정적인 연구** – 난소를 제거한 흰쥐에 statin류를 장기간 투여한 결과 골밀도(BMD, bone mineral density)가 현저하게 증가하였다.[26] 최근 Kolanczyk 등[27]은 lovastatin이 신체 만곡, 돌발적인 골절, 정강이뼈의 가관절(pseudarthrosis: 골절부의 뼈가 잘 유합되지 않아 마치 관절처럼 움직이는 상태) 등의 증상을 가진 제1형 신경섬유종증과 관련된 뼈 재생 불량증상의 치료에 효과가 있음을 보고했다. 이러한 효과는 lovastatin이 골수강(bone marrow cavity)에서 새로운 뼈

**Table I** – Evaluating surrogate markers of fractures

| Author | Study design | No. of patients | Statin duration (wks) | End points | Outcomes |
|---|---|---|---|---|---|
| Bone *et al.* (2007) | O, P, PC | Total: 626<br>Placebo: 119<br>Atorvastatin 10 mg: 118<br>Atorvastatin 20 mg: 121<br>Atorvastatin 40 mg: 124<br>Atorvastatin 80 mg: 122 | 52 | Lumbar spine (L1-L4) BMD by DXA, LS mean (95% CI) | Placebo: 0.16<br>10 mg: -0.26<br>20 mg: -0.38<br>40 mg: -0.44<br>80 mg: -0.03 |
| | | | | Lumbar spine (L1-L2) BMD by QCT,b, LS mean (95% CI) | Placebo: 2.36<br>10 mg: -3.95<br>20 mg: -1.93<br>40 mg: 0.11<br>80 mg: -3.43 |
| | | | | Total femoral BMD by DXA, LS mean (95% CI) | Placebo: -0.74<br>10 mg: -0.58<br>20 mg: -0.5<br>40 mg: -0.51<br>80 mg: -0.06 |
| | | | | sNTX, 10% trimmed mean (95% CI) | Placebo: -3.68<br>10 mg: -3.50<br>20 mg: 0.02<br>40 mg: -6.54<br>80 mg: -5.04 |
| | | | | sCTX, 10% trimmed mean (95% CI) | Placebo: -4.18<br>10 mg: -1.92<br>20 mg: 3.96<br>40 mg: -4.47<br>80 mg: -1.14 |
| | | | | Osteocalcin, 10% trimmed mean (95% CI) | Placebo: -4.38<br>10 mg: -4.44<br>20 mg: -2.88<br>40 mg: -5.32<br>80 mg: -10.56 |
| | | | | BSAP, 10% trimmed mean (95% CI) | Placebo: -2.74<br>10 mg: 0.55<br>20 mg: -1.34<br>40 mg: -0.80<br>80 mg: -1.18 |
| | | | | P1NP, 10% trimmed mean (95% CI) | Placebo: -7.04<br>10 mg: -0.25<br>20 mg: -1.20<br>40 mg: -1.63<br>80 mg: -10.29 |
| | | | | DPD, 10% trimmed mean (95% CI) | Placebo: 0.83<br>10 mg: -3.44<br>20 mg: 1.88<br>40 mg: -1.19<br>80 mg: -5.81 |

**Table I** – Continued

| Author | Study design | No. of patients | Statin duration (wks) | End points | Outcomes |
|---|---|---|---|---|---|
| Tanriverdi *et al.* (2005) | P, CC | Hypercholesterolaemic postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia: 120 | 24 | % BMD change at lumbar and total hip | risedronate vs risedronate plus atorvastatin |
| | | | | | lumbar spine: 1.58% vs 0.75%, $p<0.05$ |
| | | | | | total hip: 1.2% vs 1.1%, $p<0.05$ |
| Sirola *et al.* (2002) | P, CC | Statin: 118 | 54 | Annual % BMD change at femoral neck and lumbar spine | Statin vs control BMD (adjusted): |
| | | Control: 502 | | | Femoral neck: -0.47% vs -0.33% ($p=0.628$) |
| | | | | | Lumbar spine: -0.20% vs +0.47% ($p=0.134$) |
| Funkhouser *et al.* (2002) | R, O | Statin: 197 | 48 | Osteoporosis, BMD at hip and spine | Prevalence of osteoporosis: |
| | | Placebo: 786 | | | Men: OR 0.79, 95% CI 0.51-1.22 |
| | | | | | Women: OR 0.36, 95% CI 0.12-1.07 |
| | | | | | Hip BMD (statin vs no statin): |
| | | | | | Men: 0.90 vs 0.87 g/cm$^2$ ($p=0.194$) |
| | | | | | Women: 0.86 vs 0.87 g/cm$^2$ ($p=0.183$) |
| | | | | | Spine BMD (statin vs no statin): |
| | | | | | Men: 1.05 vs 0.97 g/cm$^2$ ($p=0.004$) |
| | | | | | Women: 1.00 vs 0.99 g/cm$^2$ ($p=0.160$) |
| Rejnmark *et al.* (2002) | P, CS, CC | Statin: 140 | 36~48 | BMD at hip, spine, forearm | All BMD: $p$=NS |
| | | Control: 140 | | | Statin vs control: |
| | | | | Serum osteocalcin (mg/L): | 36 vs 39.5 ($p=0.03$) |
| | | | | Serum CrossLaps[a] (mg/L): | 0.44 vs 0.51 ($p<0.01$) |
| | | | | Serum bone ALP (U/L): | 98 vs 109 ($p<0.01$) |

O=observational; P=prospective; R=retrospective; CC=case-control; CI=confidence interval: Cr=creatinine; CS=cross-sectional; OL=open label; NS=not significant; OR=odds ratio; PC=placebo controlled; ALP=alkaline phosphatase: BMD=bone mineral density; DPD=deoxypyridinoline; BSAP=Bone-specific alkaline phosphatase; uDPD=urinary deoxypyridinoline; P1NP=procollagen type I N propeptide; sCTX=serum C-telopeptide; sNTX=serum N-telopeptide

형성을 촉진하고, 손상부위의 미네랄화 및 뼈기질을 섬유연골성 조직으로 교체하여 피질골(cortical bone) 재생을 가속화시키는 것으로 관찰되었다.

**Statin류의 골절 치료에 대한 부정적인 연구** – Statin류는 폐경기성 골다공증 환자에서 골형성과 골흡수 사이에 유의할만한 차이가 없었다는 여러 보고가 있다.[28-33] 난소를 적출한 동물 실험에서 simvastatin은 용량에 관계없이 골다공증을 개선시키지 못했다.[34] 여러 자료조사에서도 statin류는 여성호르몬 부족과 관련된 폐경기성 골다공증에는 부정적인 시각이 지배적이었다.

**Statin류와 골절에 관한 임상자료 검토**

1999년 Mundy 등[35]이 statin류가 뼈 형성에 영향을 미친다는 연구결과를 발표한 이후로, 이 연구결과를 지지하는 다른 논문들이 발표되는가 하면 이를 부정하는 논문들도 다수 발표되어 statin류의 뼈 형성 효과는 논란에 휩싸이게 되었다. Statin류의 뼈 형성 촉진작용은 BMP-2 및 vascular endothelial growth factor(VEGF)의 유전자발현 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 statin류의 골절예방 또는 치료효과에 관한 임상자료는 아직도 부족한 형편이다.

**골절의 검사 표식에 대한 평가** – 요추(L1-L4)의 골밀도가 T-score로서 0.0와 -2.5 사이이면서 혈중 저밀도지질단백(LDL)이 130~190 mg/dl인 626명의 폐경기 여성에서 atorvastatin 10, 20, 40, 80 mg 또는 위약을 52주간 경구로 투여한 결과, 약 투여군과 위약군 사이에 골밀도 또는 골 대사와 관련된 생화학적 지표의 차이가 없었다고 보고하였다.[36] 이는 경구용 atorvastatin이 골다공증의 예방과 치료에 효과가 없음을 의미한다.

골다공증 혹은 골량감소가 있는 고콜레스테롤성 폐경기 여성 120명을 대상으로 6개월간 risedronate와 atorvastatin의 병용 투여군을 같은 기간 동안 risedronate를 단독투여한 대조군과 비교하여 요추 및 고관절의 골밀도와 지질 및 당대사의 변화를 측정

**Table II** – Outcome trials for fracture

| Author | Study design | No. of patients | Statin duration (Months) | End points | Outcomes |
|---|---|---|---|---|---|
| Nichols *et al.* (2008) | RCS, LRS | 174 | | | |
| Rejnmark *et al.* (2006) | R, CC | 124,655 fracture cases with 373,962 age- and gender-matched controls | 72 | Risk of fractures | Any fracture (adjusted): OR 0.87; 95% CI, 0.83~0.92 |
| | | | | | Hip fractures adjusted): OR 0.57; 95% CI, 0.48~0.69 |
| | | | | | Patients treated with pravastatin (adjjusted): OR 1.02; 95% CI, 0.89~1.17 |
| | | | | | Non-statin lipid lowering drugs (adjusted): OR 0.99; 95% CI, 0.86~1.15 |
| Richard *et al.* (2005) | R, PHA | Total: 91 052 | 42 mos | Total fractures (Incidence rate per 10,00person-years) | No medications: 12.2<br>Statin only: 7.0<br>Non-statin lipid-lowering medications: 11.3 |
| | | No medications: 60,794 | | Vertebral fractures (Incidence rate per 10,00person-years) | No medications: 0.9<br>Statin only: 0.7<br>Non-statin lipid-lowering medications: 1.1 |
| | | Statin only: 28,063 | | Hip fractures (Incidence rate per 10,00person-years) | No medications: 1.5<br>Statin only: 0.6<br>Non-statin lipid-lowering medications: 1.3 |
| | | Non-statin ipid-lowering medications: 2,195 | | Other fractures (Incidence rate per 10,00person-years) | No medications: 9.8<br>Statin only: 5.8<br>Non-statin lipid-lowering medications: 8.9 |
| Schoofs *et al.* (2004) | Prospective population-based cohort study, Student's t-test, Pearson's 2 test, ANOVA | Total: 3,469 | 78 mos | No./Mean BMD (CI 95%) | No statin use: 3014/1,129 (1.122~1.136) |
| | | | | | 2 years of statin use: 238/1,114 (1.090~1.139) |
| | | Men: 1498 | | | 2~4 years of statin use: 123/1,112 (1.078~1.146) |
| | | | | | 4 years of statin use: 150/1,135 (1.104~1.166) |
| | | Women: 1971 | | | 2 years of lipophilic statin use: 190/1.114 (1.087~1.142) |
| | | | | | 2~4 years of lipophilic statin use: 84/1.127 (1.085~1.168) |
| | | | | | 4 years of lipophilic statin use: 122/1.141 (1.106~1.175) |
| LaCroix *et al.* (2003) | P, CC | Statin: 1846 | 36 | BMD and rate of hip, lower arm/wrist, or other fractures | Statin vs no statin:<br>BMD: 0.86 vs 0.84 g/cm2 ($p$=0.0193)<br>Hip: HR 1.22, 95% CI 0.83~1.81<br>Lower arm/wrist: HR 1.04, 95% CI 0.85~1.27,<br>Other: HR 1.11, 95% CI 1.00~1.22 |
| | | No statin: 85,870 | | | |
| Pasco *et al.* (2002) | R, CC | Statins: 12,506 | 120 | Documented hip fracture | Frequency of hip fracture (RR, 95% CI):<br>Statin vs control 0.62, 0.45-0.85<br>Other lipid drugs vs control: 0.44, 0.26~0.72<br>Reduction in hip fracture (RR, 95% CI):<br>Statin vs other lipid drugs: 1.42, 0.83~2.43 |
| | | Other lipid-lowering drugs: 47,98 | | | |
| | | Controls: 17,280 | | | |
| Ray *et al.* (2002) | R, CC, PHA | Statin: 69 | 24 | Any documented fracture | Statin vs no statin<br>Whole body: OR 0.43, 95% CI 0.24~0.78<br>Spine: OR 0.42, 95% CI 0.24~0.75<br>Femoral neck: OR 0.45, 95% CI 0.25~0.8 |
| | | No statin: 1,306 | | | |

P=prospective; R=retrospective; CC=case-control: CI=confidence interval; CS=cross-sectional; HR=multivariate-adjusted hazard ratio; OR=odds ratio; PC=placebo controlled; RR=adjusted incidence rate ratio; BMD=bone mineral density: LRS=Logistic regression analysis: RCS=retrospective cohort study; PHA=post hoc analysis; HPSCG=Heart Protection Study Collaborative Group;

하였다. 그 결과 병용 투여군의 요추 골밀도가 현저하게 증가하였지만 고관절 골밀도에는 유의성 있는 차이가 없었으며, LDL 및 총 콜레스테롤치는 저하되었지만 공복시 혈당치 및 HbA1c치에도 유의성 있는 차이는 발견되지 않았다.[37] 또한 폐경기 여성을 대상으로 statin 투여군 118명과 위약군 502명을 대상으로 4.5년간 고관절과 요추의 골밀도 변화를 추적한 결과, 약 투여군과 위약군 사이에 유의성 있는 차이가 없음을 보고하였다.[38] 이러한 보고는 statin이 초기 폐경기 여성의 뼈 손실에 영향을 주지 못한는 것으로 사료된다. 또 다른 보고에 의하면 폐경기 여성을 대상으로 statin 투여군 197명과 위약군 796명으로 나누고 다시 남과 여로 나누어 4년간 실험한 결과 약 투여군은 전반적인 골밀도를 줄였으나 부분적으로 고관절과 척추의 골밀도에는 통계적으로 유의하지 못했다.[39] Statin은 폐경기 여성에서 가장 골절이 많이 일어나는 부위에 대한 효과는 미흡한 것으로 보인다.

Rejnmark 등[40]은 statin 투여군 140명과 대조군 140명을 대상으로 36~48개월간 고관절, 척추 및 전완의 골밀도와 골대사의 생화학지표인 혈청중 psteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase 및 C-terminal telopeptide of type I collagen를 측정하였다. 그 결과 statin 투여군은 대조군에 비해 혈청중 osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase 및 C-terminal telopeptide of type I collagen을 모두 저하시켰고 혈청중 parathyroid hormone(PTH) 수치는 statin 투여군이 대조군에 비해 높았다. 그러나 요추, 고관절 및 전완의 골밀도에는 별 차이가 없었다.

이상의 statin류의 골절의 검사 표식에 대한 평가를 토대로 볼 때, statin류의 골절치료 효과는 긍정적인 결과와 부정적인 결과가 공존한다. 그러나 전반적으로 부정적인 시각이 많았으므로 폐경기성 골다공증의 경우 골절 발생을 줄이는 데는 비효과적인 것으로 보인다.

**성과(outcome) 시험** – Nichols 등은 혈액투석환자 174명을 대상으로 statin 복용군과 대조군에서 골절 빈도를 측정한 결과 statin의 복용군은 골절의 빈도가 감소하는 것을 관찰하였다.[41] 이는 뼈에 대한 statin의 잠재적인 동화작용에 의한 것으로 정확한 평가를 위해서는 더 많은 연구가 요구된다. Rejnmark 등이 나이와 성별을 조화시킨 373,962명과 골절환자 124,655명을 대상으로 pravastatin을 72개월간 투여하여 골절 발생의 빈도를 실험한 결과, 대조군과 비교시 골절 위험의 감소는 별 차이가 없었다.[42] 그러나 Richard 등의 보고에 의하면 남성 퇴역군인 총 88,857 중 statin 미투여군 60,794명, statin 투여군 28,063명을 대상으로 42개월간 매년 10,000명당 척추, 고관절 등에 관한 골절 발생율을 조사한 결과, statin 복용자가 미복용자에 비해 현저하게 골절 발생율이 감소하는 것을 관찰하였다.[43] 또한 남성 1498명과 여성 1971명을 대상으로 78개월간 statin 미복용군, 2년간 statin 투여군, 2~4년간 statin 투여군, 4년간 statin 투여군, 2년간 지용성 statin 투여군, 2~4년간 지용성 statin 투여군, 4년간 지용성 statin 투여군을 대상으로 78개월간 척추의 골밀도를 측정한 결과, 장기간 statin의 사용은 척추 골절의 위험성을 감소시킨다는 보고도 있다.[44] 이는 statin의 복용 기간에 따라 골절의 발생에 차이가 있음을 제시 할 수 있다.

LaCroix 등은 50~79세 사이의 폐경기 여성 93,716명을 대상으로 statin 투여군 7,846명, 미 투여군 85,870명을 대상으로 3.9년간 고관절, 팔목 골절 발생과 골밀도 측정한 경우, statin의 사용은 골절의 위험과 골밀도를 개선시키지 못했다.[45] 이는 골다공증의 예방 및 치료를 위해 statin의 사용은 의미가 없는 것으로 사료된다. 그러나 Pasco 등은 statin 투여군 12,506명, 비 statin계 고지혈증치료제 투여군 47,98명 및 대조군 17,280명을 대상으로 120개월간 고관절 골절 발생율을 조사한 결과 statin 투여군은 대조군에 비해 실제적으로 60% 감소함을 보였다.[46] 한편 statin 투여군 69명, 미투여군 1,200명을 대상으로 24개월간 몸 전체, 척추와 고관절의 골절 발생에 대해 측정한 결과 두 군 사이에 별 다른 차이가 나타나지 않았다.[47] 이상의 성과시험을 토대로 볼 때, statin류의 골절치료는 폐경기성 골다공증보다 노년기성 골다공증에 비교적 효과적이며 10년 이상 장기적으로 투여하는 경우 효과를 기대할 수 있을 것으로 예상된다.

### 골절치료를 위한 statin류의 새로운 접근

**Statin류의 병용요법** – Statin류는 폐경기성 골다공증 환자의 골절을 예방 및 치료에 대해 많은 의구심을 가지게 된다. 그러므로 statin류를 다른 약물과 병용하여 골절 치료의 상승효과를 기대한 연구도 있다. Simvastatin과 황산 칼슘을 2주, 4주 및 8주 병용투여시 8주 경과 후 현저하게 뼈 재생이 증가되었으며[48] 폐경기 여성들에게 statin류와 호르몬 대체요법을 병용시켜 항 파골세포의 작용을 감소시켰다.[49] Statin류와 bisphosphonates를 6개월간 투여한 경우 고관절과 요추의 골밀도가 증가되었다.[37] Statin류를 vancomycin과 함께 tricalcium phosphate lysine (TCPL) 전달시스템을 이용하여 대퇴부을 손상시킨 동물에 투여 후 상처 회복을 측정한 결과 생식기, 장기 및 근육에 부작용 없이 뼈 재생작용이 현저하게 증가하였다.[50] 여러 연구에서 statin류 단독으로 골절을 예방하거나 치료하기보다는 다른 골다공증 약물과 병용하면 골다공증 치료효과의 시너지효과를 기대할 수 있을 것으로 예상된다.

**Statin류의 투여방법** – 2002년 Skoglund 등은 마우스에게 simavastatin을 함유한 먹이를 먹인 결과 골절의 치료를 극적으로 개선시켰다는 연구결과를 발표한 바 있다.[51] 그러나 이 연구에서 사용된 simvastatin의 용량은 상용량보다 100배 높은 용량을 사용하였기 때문에, statin류를 임상에 적용하기에는 문제가 있다. 특히 경구로 투여된 simvastatin의 대부분은 간에 축적되며, 극히 일부만이 비결합 형태(unbound form)로 전신순환에 도달하여 간 외부의 세포에 전달된 것으로 나타났다.[52-54] 결과적

으로 임상적으로 유효한 용량을 확보하려면 피하주사나 국소투여를 통하여 간의 초회통과효과를 피하는 수밖에 없다. 또한 simvastatin 고용량을 다형 골수종(MM, multiple myeloma) 환자에게 투여한 결과 일시적으로 파골세포의 활성의 증가가 억제되었지만 위장장애 때문에 중단했으므로 이익보다는 손해가 더 많았다.[22]

이러한 문제점을 해결하기 위해 Skoglund 등은 동물실험에서 simvastatin의 지속적으로 국소투여하면 골절치유를 향상시킬 수 있다고 보고하였다.[55] Simvastatin의 골대사 효과가 골세포에 대한 국소적인 효과를 가지기 위해, simavastatin을 골절부위에 직접 피하주사를 지속적 투여 방법이 좋을 것이다. 그러나 하루 1회 투여하는 경우 최고 혈중농도에 신속하게 도달할 수 있다는 장점이 있지만, 곧 체외로 배설되어 버린다는 문제점이 있다. Simvastatin의 반감기는 인간의 경우 2시간이며, 마우스의 경우는 이보다 더 짧기 때문이다.[56,57]

Garrett IR 등은 statins를 고용량 혹은 지연성 인퓨전(infusion)으로 실험 쥐의 장골(long bone)에 투여시, 뼈 형성을 촉진하고 골절회복과 함께 생체기능학적 강도가 증가하는 것을 관찰하였다.[58] 그러나 사람에서 골절 회복을 빠르게 하기 위해 고용량 혹은 지연성 인퓨젼을 사용하는 것은 어려운 문제이다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 lovastarin을 생체분해가 가능한 polymer nanobeads에 넣어 사용한 결과 뼈 형성이 증가되었으며, 대퇴부 골절부위에 한번 주사시 회복 속도율이 증가하였다. Statin류는 정형외과 영역에서 뼈 형성을 촉진하는 작용으로 사용이 많아지므로 statin류를 투여시 적당한 약물수송시스템을 고려하여야 한다.[59] 특히 simvastatin을 대퇴부 골절부위에 직접 피하 주사시 고용량의 경구투여보다 적은 용량에서 효과적이었다.[55] Simvastatin을 골절된 흰쥐에 직접 골절부위에 주사하였을 경우 대조군에 비해 simvastain용량에 관계없이 골에 새로운 모세혈관의 형성과 칼슘화가 증가되면서 현저하게 골절 회복에 효과적이었다.[60]

Simvastatin을 경구와 국소에 직접 투여한 결과 경구투여는 뼈 형성과 세라믹 흡수에 효과가 없어지만, 국소로 직접 이식 투여한 경우 생체이용률의 증가로 뼈 재생에 효과적이었으며, 이는 statin류가 조골세포와 파골세포에 작용하여 합성물질의 흡수를 증진시키고 뼈 내부성장(ingrowth)을 개선시키는 것으로 보인다.[59] Simvastatin gelatin sponge를 쥐의 하악골에 이식한 결과 골결손 회복을 증가시켰으며,[61] simvastatin을 ultra-high molecular weight polyethylene(UHMWPE) 입자를 이용하여 뇌의 두개관 뼈를 용해시킨 실험 쥐에 투여했을 때, simvastatin은 동화작용으로 현저하게 뼈 형성을 증가되었다.[62] 저농도의 simvastatin를 사람 치주에 주사하여 치주 재생에 중요한 역할을 하는 치주인대 세포의 증식과 조골세포 분화 증식에 긍정적인 효과를 나타냈으며,[63] 치과교정학 분야에서 두개안면부의 골 이식후 골형성에 중요한 역할을 한다.[64]

Fluvastatin을 골절부위에 타타늄 보형물을 장치하고 그 주위에 도포한 결과 골 생성이 증가되었다.[65] 정형외과에서 fluvastatin-releasing hydrogels의 응용은 뼈 재생의 분화를 유도하기 위해서 뿐만 아니라, 뼈 기능을 조정하여 뼈 조직의 재건에 유용하게 사용할 수 있다.[66] Transdermal lovastatin으로 투여시 경구투여보다 간독성 및 근육독성 없이 뼈 형성에 더욱 효과적이었다.[67] 이상의 연구 자료를 종합하여 볼 때 statin류는 국소적으로 직접 골절 부위에 투여하는 것이 골절치료에 효과적인 것을 보여준다.

## 결 론

Statin류는 폐경기성 골다공증에는 비효과적이라고 밝혀졌으며, 이는 statin류의 골형성에 대한 긍정적 효과는 콜레스테롤 강하라는 기전과는 무관한 국소적 현상이었다. Statin류의 약물동태학적인 면에서 보면, 경구로 투여된 statin류는 초회통과를 거치고 대부분은 간에 축적되며, 극히 일부만이 비결합 형태로 전신순환에 도달하기 때문에 간외 다른 조직에는 약물이 잘 전달되지 않는다는 점이다. 그러므로 경구를 통해 전신으로 투여하는 statin류로 원하는 효과를 거두기 위해서는 높은 수준의 국소농도를 장기간 유지해야 한다. 일정한 농도를 유지하기 위해서는 대량의 statin류를 투여해야 하는데 부작용으로 인해 투여에 한계가 있다.

주로 동물시험에서 statin류를 국소적으로 사용하였다. Statin류는 직접 골절부위에 적용함으로써 골절치유 효과가 극적으로 개선된다는 것을 밝혀 졌다. Statins류를 국소적용하면 필요한 용량을 낮출 수 있기 때문에, 저용량의 statins류가 골절 부위로 꾸준히 혈중농도를 유지하기 위해서는 약물전달시스템을 이용하여야 할 것이다. 또한 국소에 직접 투여하는 방법도 고려할 수 있는데 1일 1회 투여하는 방법보다는 지속적으로 투여하는 방법이 효과적일 것으로 사료된다.

## 참고문헌


1) Endo, A. : The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J. Lipid Res.* **33**, 1569 (1992).
2) Richard, N. M., Glen, B., Jean, K. C., Alan, M. H., Thomas, T. N. and John, C. V. : Biosynthesis of the hypocholesterolemic agent mevinolin by *Aspergillus terreus*. Determination of the origin of carbon, hydrogen and oxygen by 13C NMR and mass spectrometry. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3694 (1985).
3) Jones, P. H., Davidson, M. H., Stein, E. A., Bays, H. E., McKenney, J. M., Miller, E., Cain, V. A. and Blasetto, J. W. : Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am. J. Cardiol.* **92**, 152 (2003).
4) Jones, P. H., Hunninghake, D. B., Ferdinand, K. C., Stein, E. A.,

Gold, A., Caplan, R. J. and Blasetto, J. W. : : Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin. Ther.* **26**, 1388 (2004).

5) Bocan, T. M. : Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **3**, 1312 (2002).

6) Shaw, S. M., Fildes, J. E., Yonan, N. and Williams, S. G. : Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* **112**, 4 (2008).

7) Wolozin, B., Wang, S. W., Li, N. C., Lee, A., Lee, T. A. and Kazis, L. E. : Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med.* **5**, 20 (2007).

8) Fried, L. F. : Effects of HMG-CoA reductase inhibitors(statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int.* **74**, 571 (2008).

9) Cruz, A. C. and Gruber, B. L. : Statins and osteoporosis: can these lipid-lowering drugs also bolster bones? *Cleve. Clin. J. Med.* **69**, 277 (2002).

10) Meier, C. R., Schlienger, R. G., Kraenzlin, M. E., Schlegel, B. and Jick, H. : HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* **283**, 3205 (2000).

11) Wang, P. S., Solomon, D. H., Mogun, H. and Avorn, J. : HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* **283**, 3211 (2000).

12) Baldini, V., Mastropasqua, M., Francucci, C. M. and D'Erasmo, E. : Cardiovascular disease and osteoporosis. *J. Endocrinol. Invest.* **28**, 69 (2005).

13) Viccica, G., Vignali, E. and Marcocci, C. : Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation. *J. Endocrinol. Invest.* **30**, 8 (2007).

14) Ohnaka, K. and Takayanagi, R. : Statin and BMP. *Clin. Calcium.* **14**, 286 (2004).

15) Lee, O. K., Ko, Y. C., Kuo, T. K., Chou, S. H., Li, H. J., Chen, W. M., Chen, T. H. and Su, Y. : Fluvastatin and lovastatin but not pravastatin induce neuroglial differentiation in human mesenchymal stem cells. *Cell Biochem.* **93**, 917 (2004).

16) Horiuchi, N. and Maeda, T. : Statins and bone metabolism. *Oral Dis.* **12**, 85 (2006).

17) Ruiz-Gaspa, S., Nogues, X., Enjuanes, A., Monllau, J. C., Blanch, J., Carreras, R., Mellibovsky, L., Grinberg, D., Balcells, S., Dez-Perez, A. and Pedro-Botet, J. : Simvastatin and atorvastatin enhance gene expression of collagen type 1 and osteocalcin in primary human osteoblasts and MG-63 cultures. *J. Cell. Biochem.* **101**, 1430 (2007).

18) Song, C., Wang, J., Song, Q., Li, X., Chen, Z., Ma, Q., Liu, Z., Jia, H. and Dang, G. : Simvastatin induces estrogen receptor-alpha (ER-alpha) in murine bone marrow stromal cells. *J. Bone Miner. Metab.* **26**, 213 (2008).

19) Staal, A., Frith, J. C., French, M. H., Swartz, J., Gngr, T., Harrity, T. W., Tamasi, J., Rogers, M. J. and Feyen, J. H. : The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J. Bone Miner. Res.* **18**, 88 (2003).

20) Bharti, A. C., Takada, Y. and Aggarwal, B. B. : Curcumin (diferuloylmethane) inhibits receptor activator of NF-kappa B ligand-induced NF-kappa B activation in osteoclast precursors and suppresses osteoclastogenesis. *J. Immunol.* **172**, 5940 (2004).

21) Ahn, K. S., Sethi, G., Chaturvedi, M. M. and Aggarwal, B. B. : Simvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, suppresses osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand through modulation of NF-kappaB pathway. *Int. J. Cancer* **123**, 1733 (2008).

22) Gutierrez, G. E., Lalka, D., Garrett, I. R., Rossini, G. and Mundy, G. R. : Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations. *Osteoporos. Int.* **17**, 1033 (2006).

23) Robert, H. and Knopp. : Drug Treatment of Lipid Disorders. *N. Engl. J. Med.* **341**, 2020 (1999).

24) Majima, T., Shimatsu, A., Komatsu, Y., Satoh, N., Fukao, A., Ninomiya, K., Matsumura, T. and Nakao, K. : Short-term effects of pitavastatin on biochemical markers of bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Intern. Med.* **46**, 1967 (2007).

25) Jadhav, S. B., Narayana Murthy, P. S., Singh, M. M. and Jain, G. K. : Distribution of lovastatin to bone and its effect on bone turnover in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **58**, 1415 (2006).

26) Bielinska, A. and Gluszko, P. : Statins - are they potentially useful in rheumatology? *Pol. Arch. Med. Wewn.* **117**, 420 (2007).

27) Kolanczyk, M., Khnisch, J., Kossler, N., Osswald, M., Stumpp, S., Thurisch, B., Kornak, U. and Mundlos, S. : Modelling neurofibromatosis type 1 tibial dysplasia and its treatment with lovastatin. *BMC Medicine* **6**, 21 (2008).

28) Yaturu, S. : Skeletal effects of statins. *Endocr. Pract.* **9**, 315 (2003).

29) Svejda, P., Soska, V. and Soucek, M. : The impact of statin therapy on bone density changes in postmenopausal women. *Vnitr. Lek.* **53**, 1064 (2007).

30) Coons, J. C. : Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in osteoporosis management. *Ann. Pharmacother.* **36**, 3260 (2002).

31) Cushenberry, L. M. and de Bittner, M. R. : Potential use of HMG-CoA reductase inhibitors for osteoporosis. *Ann. Pharmacother.* **36**, 671 (2002).

32) Gonyeau, M. J. : Statins and osteoporosis: a clinical review.

*Pharmacotherapy* **25**, 228 (2005).
33) Schlienger, R. G. and Meier, C. R. : HMG-CoA reductase inhibitors in osteoporosis: do they reduce the risk of fracture? *Drugs Aging* **20**, 321 (2003).
34) Yao, W., Farmer, R., Cooper, R., Chmielewski, P. A., Tian, X. Y., Setterberg, R. B., Jee, W. S. and Lundy, M. W. : Simvastatin did not prevent nor restore ovariectomy-induced bone loss in adult rats. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* **6**, 277 (2006).
35) Mundy, G., Garrett, R., Harris, S., Chan, J., Chen, D., Rossini, G., Boyce, B., Zhao, M. and Gutierrez, G. : Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* **286**, 1946 (1999).
36) Bone, H. G., Kiel, D. P., Lindsay, R. S., Lewiecki, E. M., Bolognese, M. A., Leary, E. T., Lowe, W. and McClung, M. R. : Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: A double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 4671 (2007).
37) Tanriverdi, H. A., Barut, A. and Sarikaya, S. : Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **120**, 63 (2005).
38) Sirola, J., Sirola, J., Honkanen, R., Krger, H., Jurvelin, J. S., MenpP. and Saarikoski, S. : Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* **13**, 537 (2002).
39) Funkhouser, H. L., Adera, T. and Adler, R. A. : Effect of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on bone mineral density. *J. Clin. Densitom.* **5**, 151 (2002).
40) Rejnmark, L., Buus, N. H., Vestergaard, P., Andreasen, F., Larsen, M. L. and Mosekilde, L. : Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur. J Clin. Invest.* **32**, 581 (2002).
41) Nichols, R., Hopman, W. M., Morton, A. R., Harman, G. J. and Holden, R. M. : Statins are associated with a reduced risk of bone fracture in hemodialysis (HD) patients. *Hemodial. Int.* **12**, 175 (2008).
42) Rejnmark, L., Vestergaard, P. and Mosekilde, L. : Statin but not non-statin lipid-lowering drugs decrease fracture risk: a nation-wide case-control study. *Calcif. Tissue Int.* **79**, 27 (2006).
43) Richard, E., Scranton, M. D., Melissa, Y., Elizabeth, L., Daniel, S., David, G. and Michael, G. : Statin Use and Fracture Risk. *Arch. Intern. Med.* **165**, 2007 (2005).
44) Schoofs, M. W., Sturkenboom, M. C., van der Klift, M., Hofman, A., Pols, H. A. and Stricker, B. H. : HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. *J. Bone Miner. Res.* **19**, 152 (2004).
45) LaCroix, A. Z., Cauley, J. A., Pettinger, M., Hsia, J., Bauer, D. C., McGowan, J., Chen, Z., Lewis, C. E., McNeeley, S. G., Passaro, M. D. and Jackson, R. D. : Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the women's health initiative observational study. *Ann. Intern. Med.* **139**, 97 (2003).
46) Julie, A. P., Mark, A. K., Margaret, J. H., Kerrie, M. S. and Geoffrey, C. N. : Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong osteoporosis study. *Arch. Intern. Med.* **162**, 537 (2002).
47) Ray, W. A., Daugherty, J. R. and Griffin, M. R. : Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj. Prev.* **8**, 276 (2002).
48) Nyan, M., Sato, D., Oda, M., Machida, T., Kobayashi, H., Nakamura, T. and Kasugai, S. : Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. *J. Pharmacol. Sci.* **104**, 384 (2007).
49) De Leo, V., Morgante, G., la Marca, A., Lanzetta, D., Cobellis, L. and Petraglia, F. : Combination of statins and hormone replacement therapy in postmenopausal women is associated with increased bone mineral density. *Gynecol. Endocrinol.* **17**, 329 (2003).
50) Adah, F., Benghuzzi, H., Tucci, M., Russell, G. and England, B. : Cholesterol production inhibitor (statin) increased bone healing in surgically created femoral defect in an animal model. *Biomed. Sci. Instrum.* **43**, 95 (2007).
51) Skoglund, B., Forslund, C. and Aspenberg, P. : Simvastatin improves fracture healing in mice. *J. Bone Miner. Res.* **17**, 2004 (2002).
52) Vickers, S., Duncan, C. A., Chen, I. W., Rosegay, A. and Duggan, D. E. : Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. *Drug Metab. Dispos.* **18**, 138 (1990).
53) Mauro, V. F. : Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. *Clin. Pharmacokinet.* **24**, 195 (1993).
54) Mauro, V. F. and MacDonald, J. L. : Simvastatin: a review of its pharmacology and clinical use. *Dalian Inst. Chem. Phys.* **25**, 257 (1991).
55) Skoglund, B. and Aspenberg, P. : Locally applied Simvastatin improves fracture healing in mice. *BMC Musculoskelet. Disord.* **8**, 98 (2007).
56) Gaw, A., Packard, C. J. and Shepherd, J. : Statins; The HMG-CoA Reductase Inhibitors in Perspective. 2nd edition. London, Martin Dunitz, p340 (2004).
57) Lennernas, H. and Fager, G. : Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin. Pharmacokinet.* **32**, 403 (1997).
58) Garrett, I. R., Gutierrez, G. E., Rossini, G., Nyman, J., McCluskey, B., Flores, A. and Mundy, G. R. : Locally delivered

lovastatin nanoparticles enhance fracture healing in rats. J. Orthop. Res. **25**, 1351 (2007).
59) Ma, B., Clarke, S. A., Brooks, R. A. and Rushton, N. : The effect of simvastatin on bone formation and ceramic resorption in a peri-implant defect model. *Acta. Biomater.* **4**, 149 (2008).
60) Serin-Kilicoglu, S. and Erdemli, E. : New addition to the statin's effect. *J. Trauma* **63**, 187 (2007).
61) OzeI., KiliE., GmC. and Gze, F. : Effect of local simvastatin application on mandibular defects. *J. Craniofac. Surg.* **18**, 546 (2007).
62) von Knoch, F., Wedemeyer, C., Heckelei, A., Saxler, G., Hilken, G., Brankamp, J., Sterner, T., Landgraeber, S., Henschke, F., Ler, F. and von Knoch, M. : Promotion of bone formation by simvastatin in polyethylene particle-induced osteolysis. *Biomaterials* **26**, 5783 (2005).
63) Yazawa, H., Zimmermann, B., Asami, Y. and Bernimoulin, J. P. : Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation, and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J. Periodontol.* **76**, 295 (2005).
64) Wong, R. W. and Rabie, A. B. : Statin-induced osteogenesis uses in orthodontics: a scientific review. *World J. Orthod.* **7**, 35 (2006).
65) Moriyama, Y., Ayukawa, Y., Ogino, Y., Atsuta, I. and Koyano, K. : Topical application of statin affects bone healing around implants. *Clin. Oral Implants Res.* **19**, 600 (2008).
66) Benoit, D. S., Nuttelman, C. R., Collins, S. D. and Anseth, K. S. : Synthesis and characterization of a fluvastatin-releasing hydrogel delivery system to modulate hMSC differentiation and function for bone regeneration. *Biomaterials* **27**, 6102 (2006).
67) Gutierrez, G. E., Edwards, J. R., Garrett, I. R., Nyman, J. S., McCluskey, B., Rossini, G., Flores, A., Neidre, D. B. and Mundy, G. R. : Transdermal lovastatin enhances fracture repair in rats. *J. Bone Miner. Res.* **23**, 1722 (2008).