



Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral

www.elsevier.es/piro



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Cambios del estado clínico periodontal según consumo sistémico de estatinas



David Rosenberg^{a,*}, Catherine Andrade^b, Ricardo Larrea^c, Alejandra Chaparro^b,
Carolina Inostroza^d, Valeria Ramirez^e, Cinthya Urquidí^f, Deborah Violant^g y José Nart^g

^a Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Facultad de Odontología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^b Departamento de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^c Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Clínica Dávila, Santiago, Chile

^d Centro de Biología y Regeneración Oral (CIBRO), Facultad de Odontología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^e Epidemiología, Facultad de Odontología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^f Departamento Salud Pública y Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^g Departamento de Periodoncia, Universidad Internacional de Cataluña, Barcelona, España

Recibido el 10 de octubre de 2014; aceptado el 16 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Periodontitis;
Estatinas;
Cardiología

Resumen

Objetivos: Describir los cambios del estado clínico periodontal de pacientes según el consumo sistémico de estatinas por indicación del cardiólogo.

Material y método: Se realizó un estudio descriptivo en el cual se reclutaron pacientes con periodontitis crónica derivados desde cardiología de la Clínica Dávila. Un grupo de ellos iniciaría terapia de estatinas. Se realizaron mediciones clínicas periodontales de profundidad al sondaje (PS), nivel de inserción clínico, índice de sangrado, área de superficie periodontal inflamada, e índice gingival, al inicio (antes de comenzar la terapia de estatinas) y 6 meses después. Los datos fueron analizados utilizando estadística descriptiva.

Resultados: Diez pacientes participaron del estudio, 5 con indicación de estatinas. El grupo con estatinas en comparación con el grupo sin estatinas presentó una disminución en promedio: de PS (0,4 mm versus 0,13 mm); porcentaje de sitios con PS \geq 5 mm (4,16% versus 1,09%); de nivel de inserción clínico (0,5 mm versus 0,2 mm), índice de sangrado (27,16% versus 8,8%) y área de superficie periodontal inflamada (305,68 mm² versus 121,35).

Conclusiones: Estos resultados sugieren que pacientes con periodontitis crónica podrían obtener beneficios de la terapia sistémica con estatinas. Se requiere de estudios clínicos con asignación

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drosenberg@uandes.cl (D. Rosenberg).

KEYWORDS

Periodontitis;
Statins;
Cardiology

aleatoria y el óptimo tamaño muestral que comprueben el efecto e impacto de las estatinas sobre el estado periodontal.

© 2014 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Changes in clinic periodontal status according to systemic statins intake

Abstract

Objective: To describe changes in periodontal clinical status of patients according to systemic statin use prescribed by a cardiologist.

Material and methods: A descriptive study was performed on patients with chronic periodontitis referred from the Department of Cardiovascular Diseases of Dávila Clinic. A group of them began statin therapy. Clinical measurements of periodontal probing depth (PD), clinical attachment level, bleeding index, periodontal inflamed surface area, and gingival index, were performed at baseline (before starting statin therapy) and 6 months later. Data were analyzed using descriptive statistics.

Results: A total of 10 patients participated in the study, and five of them received statin therapy. The statin group compared to the group without statins, showed a mean decrease in: PD (0.4 mm versus 0.13 mm); percentage of PS sites ≥ 5 mm (4.16% versus 1.09%); clinical attachment level (0.5 mm versus 0.2 mm), bleeding index (27.16% versus 8.8%), and periodontal inflamed surface area (305.68 versus 121.35 mm²).

Conclusions: These results suggest that patients with chronic periodontitis may benefit from systemic therapy with statins. Randomized clinical trials with optimal sample size are required to check the effect and impact of statins on the periodontal status.

© 2014 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La periodontitis crónica es una enfermedad infecciosa caracterizada por una lenta y progresiva pérdida de inserción clínica y de las estructuras de soporte de las piezas dentarias. La progresión y severidad de la periodontitis dependen del balance entre las bacterias periodontales y la respuesta inmune que establece el hospedero frente a ellas¹.

En la respuesta inmune-inflamatoria periodontal participan diversas citoquinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , prostaglandina E2, metaloproteinasas, así como otros mediadores asociados a reabsorción ósea, como el ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B, entre otros^{2,3}. Debido a esto surge el interés de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos, basados no solamente en la eliminación del agente etiológico, como lo ha sido tradicionalmente, sino también dirigidos a la modulación de la respuesta del hospedero frente al estímulo bacteriano⁴.

Las estatinas, fármacos ampliamente utilizados para la reducción del colesterol, poseen efectos pleiotrópicos adicionales como: mejora de la disfunción endotelial, disminución del estrés oxidativo e inflamación, inhibición de la respuesta trombogénica y efectos moduladores de la respuesta inmune⁵. Las estatinas podrían aumentar el nivel de óxido nítrico disponible (vasodilatador endógeno), disminuir los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias

como TNF- α e IL-6 y reducir la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, disminuyendo la respuesta de las células T, e incluso serían capaces de promover la formación de tejido óseo^{6,7}.

Una serie de estudios clínicos en humanos han mostrado que las estatinas sistémicas, además de otorgar los beneficios a nivel cardiovascular, serían capaces de mejorar ciertos parámetros clínicos periodontales en pacientes afectados por enfermedad periodontal⁸⁻¹¹.

El objetivo del presente estudio fue describir los cambios en el estado clínico periodontal de pacientes con o sin terapia sistémica de estatinas por indicación del cardiólogo.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo en pacientes que acudieron a la unidad de diagnóstico del Centro Odontológico de Especialidades Médicas de la Universidad de los Andes, en el Hospital Parroquial de San Bernardo, Región Metropolitana, Santiago, Chile, durante el año 2012, derivados desde el Departamento de Cardiología de la Clínica Dávila. Algunos de los pacientes eventualmente comenzarían la terapia de estatinas por indicación del cardiólogo, así como también habría pacientes sin consumo de estatinas. Todos los pacientes ingresaron voluntariamente en el estudio y firmaron un consentimiento informado antes de participar. La

totalidad de ellos tuvo acceso a tratamiento periodontal de acuerdo a sus necesidades, posterior a la evaluación. El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Los Andes y de la Clínica Dávila, y sigue los principios de la Declaración de Helsinki revisada (64.^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2008).

Criterios de selección: pacientes de 30 años o más que estuviesen en tratamiento en el Departamento de Cardiología de la Clínica Dávila, Región Metropolitana, Chile, durante el año 2012, con diagnóstico de periodontitis de acuerdo a la clasificación de Page y Eke¹² y al menos 14 dientes naturales (excluyendo terceros molares). Fueron excluidos sujetos que padecían alguna enfermedad autoinmune, habían recibido tratamiento periodontal en los últimos 12 meses, o hubieran estado bajo terapia, en los últimos 2 meses de: antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores de canales de calcio, fenitoína, ciclosporina o cualquier fármaco que pudiese afectar el tejido gingival.

Evaluación del estado periodontal

Se realizó un examen periodontal completo al inicio del estudio, antes de que algunos pacientes comenzaran la terapia de estatinas por indicación del cardiólogo, y después de 6 meses. Las evaluaciones fueron realizadas por un periodoncista previamente entrenado y luego de haber evaluado la reproducibilidad de sus registros, en un sillón dental del CESA, con luz artificial y utilizando un instrumental de examen básico (espejo, pinza y sonda curva), además de una sonda manual Periodontal Hu-Friedy (Carolina del Norte). Se evaluó: profundidad al sondaje (PS), nivel de inserción clínico (NIC) e índice de sangrado. Estos fueron medidos en 6 sitios por diente: mesiovestibular, mediovestibular, distovestibular, mesiopalatino, mediopalatino y distopalatino. A partir de estos valores se calculó el promedio para cada variable, además del porcentaje de sitios con PS 0-2 mm, 0-4 mm y ≥ 5 mm y el porcentaje de sitios con NIC 0-2 mm, 0-4 mm y ≥ 5 mm. Se determinó también el índice gingival de acuerdo a lo descrito por Löe¹³ y el tamaño de la herida periodontal mediante el método PISA descrito por Nesse et al., utilizando una hoja de Microsoft Office disponible de forma gratuita en la Web (www.parsprototo.info)¹⁴.

La PS se definió como la distancia desde el margen gingival a la base del saco clínico periodontal en cada sitio. El NIC se midió como la distancia entre la base del saco periodontal clínico y el límite amelocementario en cada sitio. El índice de sangrado fue determinado como el porcentaje de sitios con sangrado al sondaje.

Evaluación de la reproducibilidad intraexaminador

Se evaluó a través de un doble registro de variables clínicas periodontales (PS, NIC y recesión) en 5 pacientes (6 sitios por diente, excluyendo terceros molares), realizado con un intervalo de 24 h antes de comenzar el estudio. Al realizar el cálculo del coeficiente de correlación intraclass (ICC) se observó una variación de 0,99 a 1, indicando una alta concordancia entre ambas mediciones.

Ciegos del estudio

Solo el cardiólogo registró el consumo de estatina durante el desarrollo del estudio. Por lo tanto, el examinador fue ciego a la exposición.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables cuantitativas se describieron con promedios y desviaciones estándar (DE) debido a que se encontró simetría en la distribución a través de la evaluación gráfica con histogramas de frecuencias de cada variable según el grupo. Para evaluar el cambio de la condición periodontal se calcularon los deltas para cada variable (correspondientes a la diferencia entre los valores obtenidos en la medición inicial y los obtenidos luego de 6 meses). Las variables categóricas se describieron con frecuencias absolutas y porcentajes. El análisis se realizó en el software STATA SE/v12 (STATAcorp®).

Resultados

Se reclutaron 10 pacientes (5 hombres y 5 mujeres) con un promedio de edad de 56,2 años (DE: 5,5 años). Cinco pacientes estuvieron bajo terapia de estatinas, de los cuales 4 recibieron como tratamiento atorvastatina (20 mg/día) y uno recibió rosuvastatina (20 mg/día). Las características basales se describen en la [tabla 1](#).

La [tabla 2](#) muestra las diferencias (delta) entre el nivel basal y 6 meses después para cada variable según el consumo de estatinas.

En la [figura 1](#) se ilustra la diferencia observada entre las mediciones basales y posterior a 6 meses para dos variables clínicas, porcentaje de sangramiento al sondaje y promedio de profundidad al sondaje para grupo con estatinas y sin estatinas.

Discusión

Los resultados de este estudio exploratorio muestran una mejoría en los parámetros clínicos periodontales en aquellos pacientes que consumieron estatinas, por indicación del cardiólogo, en comparación con quienes no las consumieron.

Otros estudios, como el de Magán-Fernandez et al., obtuvieron una reducción promedio de 0,8 mm ($p=0,050$) de pérdida de inserción en pacientes hiperlipidémicos tratados con simvastatina en comparación a los pacientes normolipidémicos¹⁵. En nuestro estudio disminuyó más el promedio de NIC en los pacientes con estatinas en comparación con los pacientes sin estatinas, y aumentó el porcentaje de sitios con NIC 0-2 mm. Respecto a esto, también existen reportes en relación con la aplicación tópica de estos fármacos. Pradeep et al. encontraron ganancias significativas en los niveles de inserción a los 3, 6 y 9 meses de seguimiento en aquellos pacientes con terapia periodontal mecánica más la aplicación de un gel con simvastatina al 1,2% en comparación a quienes recibieron solo la terapia periodontal mecánica¹⁶. Un estudio similar, que utilizó un gel con atorvastatina al 1,2% junto a raspado y alisado radicular, observó incluso mayores ganancias de inserción

Tabla 1 Descripción basal y luego de 6 meses según consumo de estatina

Variables	Basal		6 meses	
	Sin estatinas n = 5	Con estatinas n = 5	Sin estatinas n = 5	Con estatinas n = 5
Hombres	3 (30%)	2 (20%)	-	-
Diabéticos	0 (0%)	2 (20%)	-	-
Fumadores	0 (0%)	2 (20%)	-	-
Periodontitis moderada	0 (0%)	1 (10%)	-	-
Periodontitis severa	5 (50%)	4 (40%)	-	-
Promedio de profundidad al sondaje (mm)	2,36 (0,77)	2,60 (0,38)	2,23 (0,66)	2,2 (0,39)
Profundidad al sondaje 0-2 mm (% de sitios)	69,28 (22,5)	52,75 (18,32)	74,41 (17,72)	66,19 (16,07)
Profundidad al sondaje 3-4 mm (% de sitios)	22,59 (11,46)	40,05 (14,46)	19,77 (11,0)	30,38 (13,8)
Profundidad al sondaje \geq 5 mm (% de sitios)	8,11 (13,02)	7,19 (5,07)	7,02 (12,01)	3,03 (2,63)
Promedio de nivel de inserción clínico (mm)	3,3 (1,1)	3,41 (1,18)	3,1 (1,03)	2,91 (1,27)
Nivel de inserción 0-2 mm (% de sitios)	46,9 (17,08)	38,93 (28,84)	52,77 (16,92)	54,56 (34,74)
Nivel de inserción 3-4 mm (% de sitios)	35,92 (9,64)	37,54 (8,48)	32,03 (11,49)	24,74 (13,73)
Nivel de inserción \geq 5 mm (% de sitios)	14,72 (14,62)	23,52 (23,64)	15,21 (15,5)	20,64 (23,57)
Índice de sangrado (% de sitios)	37,33 (21,21)	54,79 (13,53)	28,53 (26,84)	27,63 (14,10)
PISA (mm ²)	445,44 (411,12)	552,10 (257,19)	324,09 (406,84)	246,42 (143,41)
Índice gingival	1,47 (0,22)	1,65 (0,17)	1,34 (0,31)	1,37 (0,15)

Los datos se muestran como frecuencia absoluta (%) y promedio (DE).

a los 9 meses¹⁷. Estos resultados podrían asociarse a ciertas propiedades de las estatinas que favorecen la formación ósea, así como el metabolismo y proliferación de las células del ligamento periodontal¹⁸. Reportes señalan que estos fármacos serían capaces de estimular la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2), la cual promueve la diferenciación a osteoblastos¹⁹. Así también, estos fármacos han mostrado la capacidad de aumentar los niveles de sialoproteína ósea, osteocalcina y colágeno tipo I asociado a la supresión de la expresión genética de metaloproteinasas²⁰.

Por otra parte, nuestro estudio observó una disminución del PISA en los pacientes que consumieron estatinas durante 6 meses en comparación con aquellos que no les fue indicada la terapia. Al respecto, Lindy et al. encontraron un 40% menos de daño en aquellos pacientes con periodontitis crónica avanzada bajo terapia de estatinas en comparación con

aquellos sin terapia, utilizando el índice *Periodontal Inflammatory Burden Index*. También observaron un 37% menos de sacos periodontales mayores de 4 mm en aquellos pacientes que habían consumido estatinas versus los que no la consumieron⁹. Nuestros resultados indicaron una reducción de 4,16% en los sacos \geq 5 mm en aquellos pacientes que consumieron estatinas durante 6 meses en comparación al 1,09% en el grupo sin estatinas.

Es interesante notar que el grupo sin estatinas presentó una leve mejoría de algunos parámetros periodontales; esto podría atribuirse a que los pacientes al ingresar en el estudio y encontrarse en un ambiente clínico, donde serían evaluados, podrían haber mejorado los cuidados de higiene oral, lo cual evidentemente podría haber provocado un cambio positivo en su condición periodontal. No es posible atribuirlo a otra causa, ya que las condiciones

Tabla 2 Descripción de los deltas de las variables resultado (diferencia entre medición inicial y medición a los 6 meses) de acuerdo con el consumo de estatinas

Variable	Sin estatinas n = 5	Con estatinas n = 5
Promedio de profundidad al sondaje (mm)	0,13 (0,24)	0,4 (0,12)
Profundidad al sondaje 0-2 mm (% de sitios)	-5,11 (11,85)	-13,43 (5,92)
Profundidad al sondaje 3-4 mm (% de sitios)	2,8 (10,57)	9,6 (5,6)
Profundidad al sondaje \geq 5 mm (% de sitios)	1,09 (1,22)	4,16 (2,86)
Promedio de nivel de inserción clínico (mm)	0,20 (0,19)	0,50 (0,09)
Nivel de inserción 0-2 mm (% de sitios)	-5,86 (7,82)	-15,62 (6,78)
Nivel de inserción 3-4 mm (% de sitios)	3,89 (9,13)	12,80 (7,23)
Nivel de inserción \geq 5 mm (% de sitios)	-0,48 (3,70)	2,82 (2,24)
Índice de sangrado (% de sitios)	8,80 (8,16)	27,16 (5,14)
PISA (mm ²)	121,35 (6,56)	305,68 (135,62)
Índice gingival	0,13 (0,15)	0,28 (0,12)

Los datos se muestran como promedios (DE).

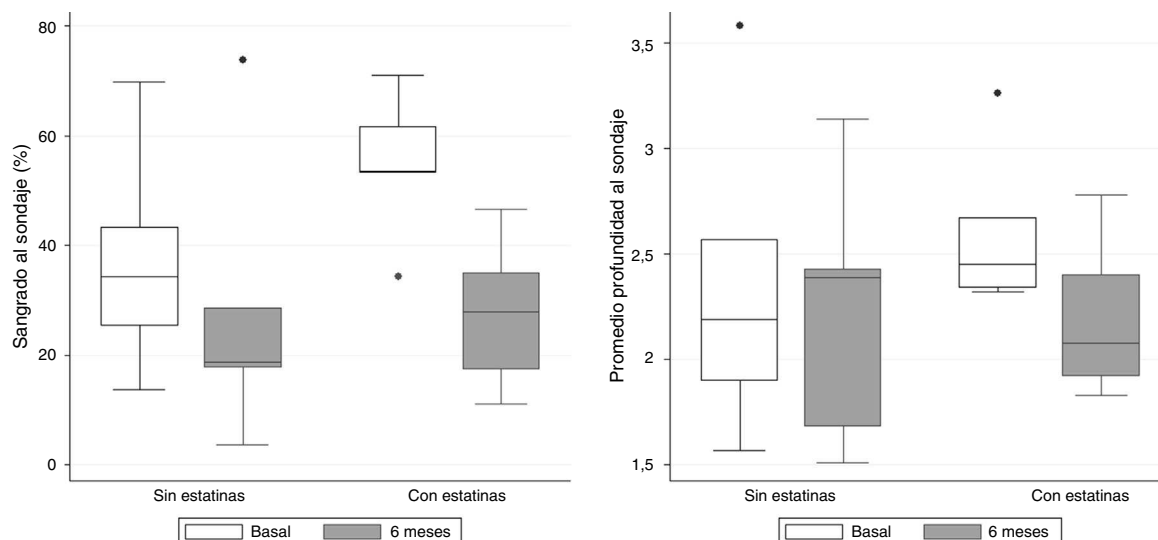


Figura 1 Diagrama de caja de las mediciones basales y posterior a 6 meses de las variables porcentaje de sangramiento al sondaje y promedio de profundidad al sondaje para grupo con estatinas y sin estatinas.

fueron exactamente iguales para ambos grupos en estudio. Sin embargo, la mejora en el grupo con estatinas, como hemos mencionado anteriormente, es significativamente superior.

Los mecanismos por los cuales las estatinas disminuirían la inflamación periodontal involucran efectos del fármaco a nivel inmunológico y en el estado inflamatorio. Dentro de ellos la literatura señala que las estatinas son capaces de generar una inmunomodulación del hospedero al disminuir microdominios celulares, lo cual implica una reducción en la comunicación inter e intracelular, alterando funciones como la capacidad de estimular la proliferación de linfocitos T desde las células dendríticas, al no permitir la adhesión entre estas 2 células por medio del antígeno 1 asociado a función linfocitaria, modificando el tráfico de leucocitos en condiciones hemostáticas e inflamatorias²¹. Además, las estatinas podrían poseer un efecto represor en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, necesario para la presentación de antígenos y activación de células T, disminuyendo mediante este mecanismo la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios^{22,23}. Las estatinas, a su vez, podrían alterar la endocitosis de antígenos en las células presentadoras de antígeno al modificar su citoesqueleto y afectar el fenotipo de los linfocitos T favoreciendo una respuesta Th2 sobre Th1, asociada a una mayor liberación de citoquinas antiinflamatorias²⁴. A nivel periodontal las estatinas han mostrado disminución de mediadores inflamatorios como IL-1 e IL-6 en el fluido gingival crevicular²⁵.

La principal limitación del presente estudio fue el escaso número de participantes, principalmente debido a la dificultad que tenía el realizar las mediciones basales exactamente antes de que algunos pacientes comenzaran la terapia de estatinas, lo cual requería de una estricta coordinación, al derivar los pacientes desde cardiología. Por ello, pese a ser resultados preliminares, los datos obtenidos son valiosos, ya que permiten observar prospectivamente la influencia otorgada por la terapia sistémica de estatina sobre el estado periodontal. Por otra parte, el grupo que recibió estatinas presentó un mayor porcentaje de sujetos con consumo de

tabaco y diabetes, lo que podría haberse evaluado con un mayor tamaño de muestra ajustando por ejemplo por esas variables de confusión.

Las estatinas podrían revolucionar el manejo de la periodontitis, modulando la respuesta inmune del hospedero frente a la presencia de la placa bacteriana. Sin embargo, para poder establecer conclusiones definitivas es necesario un estudio clínico aleatorizado con un diseño y tamaño muestral apropiados. Futuros estudios deberían evaluar el efecto de distintos tipos de estatinas y diferentes dosis a nivel del tejido periodontal. Así también, considerando que solo los pacientes con alguna condición de riesgo cardiovascular recibirían los beneficios de la terapia sistémica de estatinas, sería relevante continuar investigando los beneficios otorgados por este fármaco a través de medios tópicos de aplicación, permitiendo llevar directamente las propiedades de las estatinas a los sitios periodontalmente comprometidos.

Los resultados preliminares de nuestro estudio revelan que pacientes con periodontitis crónica bajo terapia de estatinas podrían presentar mejoras clínicas a nivel del tejido periodontal, en comparación con aquellos pacientes que no consumieron este fármaco, sin terapia periodontal asociada.

Financiación

Esta investigación fue financiada por la Universidad de Los Andes a través de un Proyecto FIC-ODO 2013.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses de ningún tipo.

Agradecimientos

Agradecemos a la facultad de odontología de la Universidad de Los Andes.

Bibliografía

1. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2001;25:8–20.
2. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2014;64:57–80.
3. Ebersole JL, Dawson DR, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, González OA. Periodontal disease immunology: Double indemnity in protecting the host. *Periodontol* 2000. 2013;62:163–202.
4. Oringer RJ. Research science and therapy Committee of the American Academy of Periodontology Modulation of the host response in periodontal therapy. *J Periodontol*. 2002;73:460–70.
5. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89–118.
6. Blanco-Colio LM, Tunon J, Martín-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int*. 2003;63:12–23.
7. Edwards CJ, Spector TD. Statins as modulators of bone formation. *Arthritis Res*. 2002;4:151–3.
8. Cunha-Cruz J, Saver B, Maupome G, Hujoel PP. Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol*. 2006;77:1061–6.
9. Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health*. 2008;8:16.
10. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Knuutila M, Alha P, Ylöstalo P. Dual effect of statin medication on the periodontium. *J Clin Periodontol*. 2009;36:997–1003.
11. Fajardo ME, Rocha ML, Sánchez-Marin FJ, Espinosa-Chávez EJ. Effect of atorvastatin on chronic periodontitis: A randomized pilot study. *J Clin Periodontol*. 2010;37:1016–22.
12. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78 7 Suppl:1387–99.
13. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol*. 1967;38:610–6.
14. Nesse W, Abbas F, Van der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: Quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008;35:668–73.
15. Magán-Fernández A, Papay-Ramírez L, Tomás J, Marfil-Alvarez R, Rizzo M, Bravo M, et al. Association of simvastatin and hyperlipidemia with periodontal status and bone metabolism markers. *J Periodontol*. 2014;85:1408–15.
16. 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(2):214–22.
17. Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Martande SS, Naik SB. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012:1–10.
18. Yazawa H, Zimmermann B, Asami Y, Bernimoulin J-P. Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation, and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J Periodontol*. 2005;76:295–302.
19. Garrett IR, Mundy GR. The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res*. 2002;4(4):237–40.
20. Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, Yanagawa T, Yoshida H, Horiuchi N. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem*. 2004;92:458–71.
21. Higuera EA, Rugeles MT, Montoya CJ. Actividad inmunomoduladora y anti-VIH de las estatinas. *Infection*. 2011;15:108–17.
22. Lee SJ, Qin H, Benveniste EN. The IFN- γ -induced transcriptional program of the CIITA gene is inhibited by statins. *Eur J Immunol*. 2008;38:2325–36.
23. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000;6:1399–402.
24. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: From protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:358–70.
25. Suresh S, Narayana S, Jayakumar P, Sudhakar U, Pramod V. Evaluation of anti-inflammatory effect of statins in chronic periodontitis. *Indian J Pharmacol*. 2013;45:391–4.