

Tiazolidendionas:

¿Sólo simples anti-hiperglicemiantes?

Paola Valero, MSc, Nailet Arraiz, PhD, Carem Prieto, MSc, Johan Almarza, MSc
Narly Alfonzo, MSc, Lissette Bohórquez, MSc, Valmore Bermúdez, MD, PhD, MPH, Manuel Velasco³

¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina, Universidad del Zulia

²Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición, Universidad del Zulia

³Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

Correo Electrónico: paolavalero@gmail.com

Recibido: 20/05/2010

Aceptado: 18/06/2010

Resumen Abstract

Las tiazolidinedionas constituyen un grupo de antihiperglicemiantes orales, que aumentan la sensibilidad a la insulina, tras favorecer la movilización de los ácidos grasos al tejido adiposo; promover la proliferación y diferenciación de los adipocitos; y regular la transcripción de adipocinas. Todos estos efectos son inducidos al activar el receptor y activador de la proliferación de los peroxisomas (PPAR γ). Estas características los han convertido en excelentes agentes de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo 2. En varios estudios se han encontrado efectos beneficiosos del uso de estas drogas en pacientes con riesgo cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico y esteatosis hepática. Sin embargo, se conoce poco sobre el mecanismo de acción de estos fármacos en dichas patologías así como la seguridad del uso de este medicamento a largo plazo. En este artículo se revisan algunos datos referentes a los beneficios de estos fármacos, en la diabetes y otras enfermedades, así como sus efectos adversos.

Palabras claves: Tiazolidinedionas, Antihiperglicemiantes, Sensibilidad a la insulina Receptor y Activador de la Proliferación de los Peroxisomas (PPAR γ), Diabetes Mellitus Tipo 2.

Thiazolidinediones are a group of oral antihyperglycemic, that increase the sensitivity to insulin, after emphasizing the mobilization of fatty acids to adipose tissue; Promote the proliferation and differentiation of adipocytes and regulate the transcription of adipokines. All these effects are induced for Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ). These characteristics have made them excellent first-line agents for the treatment of type 2 diabetes. Several studies have found beneficial effects of using these drugs in patients with cardiovascular risk, polycystic ovary syndrome and hepatic steatosis. However, little is known about the mechanism of action of these drugs in these diseases and the safety of using this drug in long term. In this article we review some information about the benefits of these drugs, in diabetes and other diseases as well as their adverse effects.

Keywords: Thiazolidinediones, antihyperglycemic, insulin sensitivity y Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), Diabetes Mellitus Type 2

Introducción

La diabetes (DM) es una epidemia creciente a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 191 millones de casos de diabetes para el año 2000, y estipuló que esta cifra aumentara a 366 millones de casos para el año 2030¹. El número de muertes atribuidas a las complicaciones de la DM en el año 2000 fue de aproximadamente 3.2 millones convirtiendo a la diabetes en la mayor causa de enfermedad y muerte prematura en la mayoría de los países al incrementar el riesgo a accidentes cardiovasculares¹. La Federación Internacional de Diabetes (FDI) estimó una prevalencia de 35 millones de casos de diabetes en América para el año 2000; 19 millones (54%) de estos casos residían en América Latina y el Caribe². Debido a la escasa vigilancia epidemiológica de la diabetes en Venezuela los datos de la prevalencia varían grandemente en las encuestas debido a diferencias metodológicas². La tasa bruta de casos con diabetes varía entre 2% al 5%, lo cual corresponde de 460 mil a 1 millón de personas con diabetes respectivamente. De acuerdo al promedio de casos informados entre los años 1996-2000 por la Dirección de Vigilancia Epidemiológica; de acuerdo a esto se estimó una tasa media de 246 por cien mil habitantes con diabetes para todo el país².

Esta enfermedad se caracteriza por hiperglicemia consecuencia de defectos en la regulación del metabolismo de la glucosa; dichos defectos son derivados en primera instancia de una insulinoresistencia, que cursa con una hiperinsulinemia compensatoria; dichos niveles elevados de secreción de insulina generan disfunción de las células beta del páncreas, lo que provoca un descenso importante en la secreción de insulina, atenuándose por tanto la hiperglicemia³. La diabetes es además un factor de riesgo importante para enfermedades de arteria coronaria, enfermedades periféricas vasculares e infartos⁴. Se ha demostrado que una disminución en los niveles de glucosa, reduce notablemente la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares características de esta enfermedad⁵. Actualmente el tratamiento de la diabetes cuenta con más de una docena de agentes que contribuyen a disminuir los niveles de glucosa, entre los que se encuentran hipoglicemiantes y sensibilizantes de la acción de la insulina⁶. Entre los agentes sensibilizantes, las tiazolidendionas han sido usadas como agentes de primera línea o terapia combinada con otros hipoglicemiantes con resultados satisfactorios⁷. A continuación, se revisan algunos datos referentes a los efectos del espectro terapéutico de estos fármacos, tanto en la diabetes como en otras patologías.

Aspectos Históricos

Las tiazolidendionas o glitazonas originalmente fueron desarrolladas como hipolipemiantes; el primer miembro de esta familia en ser sintetizado fue la ciglitazona; esta

droga no mostró efecto en la disminución de los niveles de lípidos pero en cambio, manifestó bajo efecto clínico en la disminución de los niveles de glucosa en modelos animales. Su efecto en la glicemia abrió la posibilidad de crear otros análogos para el tratamiento de la diabetes⁸. En 1997 se lanza al mercado la troglitazona, en el mismo año se utilizó como variable de investigación en el estudio de prevención contra la diabetes, avalado por el instituto de diabetes y enfermedades digestivas y de riñón (The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases NIDDK). 135 casos de toxicidad hepática surgieron a finales de 1997. La FDA (Food and Drugs Administration) reportó para el año 1998, 94 casos de falla hepática crónica; de los cuales 66 fallecieron, 11 recibieron trasplante de hígado, 10 se recuperaron y de los demás se desconoce su condición. Durante los tres años siguientes a su lanzamiento, la troglitazona produjo 2,510 casos de toxicidad hepática, siendo la incidencia de daño hepático agudo de 1/8,000 a 1/20,000 pacientes tratados. En vista de su potente toxicidad hepática fue retirado del mercado para el año 2000⁹. En 1999 dos análogos de la troglitazona que no mostraron toxicidad hepática en modelos animales, la pioglitazona y la rosiglitazona fueron lanzados al mercado; estos análogos son potentes insulinosensibilizantes que se han utilizado con éxito como agentes de primera línea o en combinación con otros hipoglicemiantes en el tratamiento de la diabetes tipo 2¹⁰.

Mecanismo de Acción

El grupo de receptores nucleares denominados PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), se encuentran involucrados en la diferenciación, ciclo celular y regulación metabólica en diferentes tejidos. Los PPAR gamma (PPAR γ) se expresan principalmente en adipositos, músculo e hígado; además de otros tejidos como mama, colon, próstata y macrófagos¹⁰. Se ha reportado que estos receptores intervienen en el metabolismo de la glucosa y lípidos⁹. Experimentos con mutantes de PPAR γ en adipositos de rata, demostraron que una hiperactividad del receptor aumenta la diferenciación de los adipositos y la obesidad; por el contrario una hipoactividad conlleva a una disminución del índice de masa corporal, mejora la sensibilidad a la insulina y aumenta los niveles plasmáticos de HDLc¹¹. Las tiazolidendionas se unen a estos receptores provocando un cambio conformacional; dicho cambio estabiliza la interacción de este receptor con el receptor del ácido retinoico (RXR), reclutando consecuentemente cofactores que resultan en la estimulación de la transcripción de los genes objetivos¹⁰.

Las glitazonas inducen la entrada de ácidos grasos al tejido adiposo, lo que resulta en una disminución sistémica de los ácidos grasos disponibles y por tanto una disminución de la entrada de ácidos grasos a los tejidos dianas de la insulina (hígado y músculo esquelético) mejorando la resistencia a la insulina¹². Tras la administración de glitazonas se evidencia, un aumento en la síntesis

y contenido de insulina en los islotes pancreáticos, se estimulan la respuesta secretora y se recupera el patrón pulsátil de secreción de insulina⁷. Las tiazolidendionas además disminuyen la expresión de ciertas adipoquinas a nivel del tejido adiposo; entre estas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es uno de los mas estudiados, ya que es bien documentada la fosforilación de los residuos de serina en el sustrato receptor de la insulina 1 (IRS1) inducida por esta adipoquina; dicha fosforilación inhibe la señalización de la insulina aumentando la resistencia a la insulina¹³. En tejidos periféricos, las tiazolidendionas favorecen la captación de glucosa al aumentar en la expresión de los genes GLUT-1 y GLUT-4, e incrementan la oxidación de la glucosa y la traslocación del transportador Glut-4 a la membrana plasmática, después de favorecer la sensibilidad a la insulina¹². Una producción elevada de cortisol es característico de individuos obesos con diabetes tipo 2, esta hormona esteroidea favorece a insulinoresistencia y la gluconeogénesis¹⁴. En adipositos la enzima 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa cataliza la formación del glucocorticoides cortisol a partir de la cortisona¹⁵. Las tiazolidendionas reducen la expresión de esta enzima en tejido adiposo favoreciendo la sensibilidad a la insulina¹⁴. La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) considerada el censor metabólico de la célula, fosforila la e inactiva hidroximetilglutaril Co-A reductasa y la acetil Co-A carboxilasa inhibiendo la síntesis de colesterol y de ácidos grasos respectivamente; al mismo tiempo favorece la traslocación de los transportadores Glut-4 en músculo esquelético¹⁶. Se ha reportado un incremento de la actividad de la AMPK en tejido adiposo e hígado de ratas tras la administración de pioglitazona, efecto que contribuye con la sensibilidad a la insulina¹⁷. La pioglitazona induce la expresión de la adipoquina adiponectina, un reconocido activador de la señalización de la AMPK a nivel de músculo esquelético¹⁸. Estas características han convertido a las tiazolidendionas en excelentes candidato para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Análogos

Tres tiazolidendionas han sido aprobadas por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La troglitazona, la rosiglitazona y la Pioglitazona. La troglitazona (Rezulin) cuyo nombre químico formal (IUPAC) es 5 - [[4 - [(6 - hydroxy - 2, 5, 7, 8 -tetramethylchroman - 2 - yl) methoxy] phenyl]metil] - 1,3-thiazolidine- 2,4-dione (**Figura 1**); presenta una absorción incrementada con las comidas de un 30% a un 85%, es transportada en la sangre asociado a la albúmina en un 99%, tiene un tiempo de vida media de 16-34 horas; esta droga es metabolizada a nivel hepático e induce la P450 CYP3A4¹⁹.

Figura 1

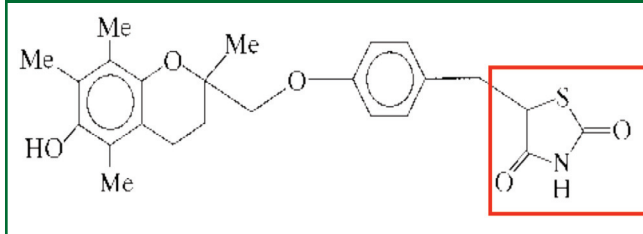


Figura 1: Estructura química de la Troglitazona: el cuadro rojo señala la estructura común para los miembros de esta familia de fármacos²⁰.

Rosiglitazona (Avandia), cuyo nombre químico formal (IUPAC) es 5-(4-(2-(methyl(pyridin-2-yl)amino)ethoxy)benzyl)thiazolidine-2,4-dione (**Figura 2**); presenta una biodisponibilidad del 99%, es absorbida a nivel intestinal y los alimentos no alteran significativamente si absorción, es transportada en la sangre asociada a la albúmina en un 99%, presenta un tiempo de vida media de 3-4 horas, es altamente metabolizada en el hígado a metabolitos inactivos. Datos in vitro muestran que la citocromo (CYP) P450, la isoenzima 2C8 (CYP2C8) y en menor grado CYP209 están involucradas en el metabolismo de esta droga²¹.

Figura 2

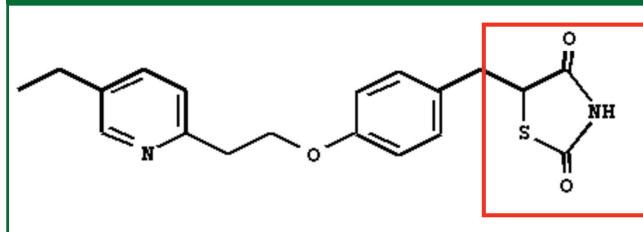


Figura 2: Estructura química de la Rosiglitazona: el cuadro rojo señala la estructura común de las glitazonas²¹.

Pioglitazona (Actos), el nombre IUPAC de esta droga es 5-[[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]phenyl]methyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione (**Figura 3**); a diferencia de las otras glitazonas, la absorción de esta droga es retrasada de 3-4 horas tras la alimentación; al igual que la troglitazona y la rosiglitazona, esta es transportada en un 99% unida a proteínas plasmáticas; tiene un tiempo de vida media de 3-7 horas y es metabolizada a nivel hepático²².

Figura 3

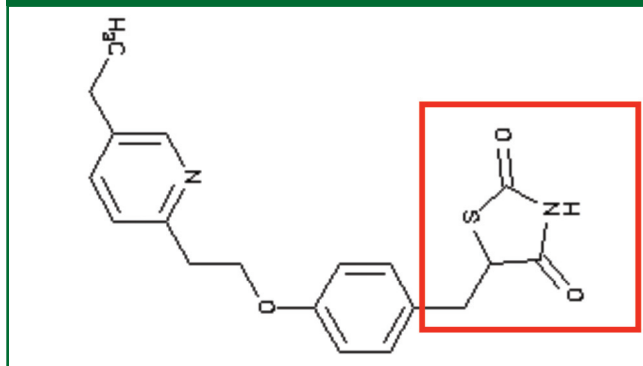


Figura 3: Estructura química de la pioglitazona: el cuadro rojo señala la estructura común para los miembros de la familia de fármacos²².

Nuevas tiazolidendionas están siendo sintetizadas y estudiadas actualmente. En la bibliografía nos encontramos con glitazonas como KRP-297 y JTT-501 que tienen la capacidad de activar tanto en PPAR γ como en PPAR α , presentan una actividad tejido específico y propiedades farmacológicas diferentes a los miembros más clásicos de este grupo¹². KRP-297 estimula la captación de glucosa en músculo esquelético de rata; disminuye además los niveles de glucosa, insulina y triacilgliceridos en modelos de animales diabéticos²³. MK-0767 (KRP-297; 2-methoxy-5-(2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl] methyl]benzamide)) es una nueva tiazolidendiona capaz de activar PPAR γ y PPAR α , aumentando de este modo la transcripción de los genes que codifican las proteínas involucradas en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos²⁴.

Tiazolidendionas como MCC-555 y L764486 tienen propiedades antidiabéticas significativas pero son pobres ligandos de PPAR γ , se comportan principalmente como moduladores, agonistas parciales, totales e incluso como antagonistas dependiendo del tipo celular¹². MK0533 ((2R)-2-(3-{3-[(4-Methoxyphenyl) carbonyl]-2-methyl-6-(trifluoromethoxy)-1H-indol-1-yl}phenoxy) butanoic acid) es un agonista parcial de PPAR γ en el tejido adiposo, parece exhibir eficacia comparable con la pioglitazona y la rosiglitazona in vivo, sin embargo induce reacciones adversas como hipertrofia cardíaca, incrementa el volumen de plasma y de fluido extracelular en modelos animales²⁵. Por otro lado, PAR-1622 ((S)-2-ethoxy-3-(4-(5-(4-(5-(methoxymethyl) isoxazol-3-yl) phenyl)-3-methylthiophen-2-yl) methoxy)phenyl) propanoic acid) otro agonista parcial de PPAR γ , induce la diferenciación de adipositos, mejora la sensibilidad en adipositos de ratones ob/ob y presentan un perfil seguro de retención de líquidos en modelos animales²⁶. BLX-1002 por otro lado es una pequeña tiazolidendiona que no presenta afinidad por PPAR reduce la glicemia en modelos de animales diabéticos sin afectar la adipogénesis; aumenta los niveles de calcio citoplasmático, afecta los canales de potasio sensibles a ATP, induce la activación de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) y aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa de manera dependiente de PI-3K (proteína cinasa 3 del fosfatidil inositol) en líneas celulares²⁷. Todos Estos análogos se encuentran en fase II de investigación.

Tiazolidendionas y la Diabetes

Diversos estudios doble ciego realizados con troglitazona en pacientes diabéticos con obesidad o delgados, y pacientes obesos no diabéticos durante 12 a 24 semanas, reportaron una reducción entre 0-1% de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y una disminución de la glucemia que varió entre 0 a 36 mg/dL²⁸⁻³⁰. Otros estudios han sugerido que hasta de 20 a 30% de los pacientes diabéticos tipo 2 no responden a troglitazona³¹. La rosiglitazona y la pioglitazona, reducen entre un 0 a 1.5% la HbA1c y alrededor de 50-60 mg/dL de glucosa^{32,33}. Al evaluar su efecto com-

parado con sulfonilureas o metformin (otros hipoglicemiantes), la reducción en la HbA1c y la glucemia de ayunas es menor en los pacientes tratados con las glitazonas⁷.

En estudios de terapia combinada de rosiglitazona con metformin, se ha observado un mayor efecto en el control glucémico, consiguiéndose mayores reducciones de HbA1c que van desde 1.2 a 3.4% en comparación con placebo³⁴. Cuando se comparan los efectos de la terapia combinada de pioglitazona/sulfonilurea contra glitacida/metformina, las reducciones de HbA1c fueron comparables entre los grupos. Por otro lado al comparar la terapia combinada entre pioglitazona/metformina contra sulfonilurea/metformina no hubo una diferencia significativa al comparar la reducción en los niveles de HbA1c. Sin embargo, pioglitazona/metformina disminuyó los niveles de insulina en ayuno, mientras que el par sulfonilurea/metformina aumentaron los niveles de insulina en ayuno³⁵. Un estudio comparativo de 24 semanas entre el par metformina/glibenclamida versus metformina-rosiglitazona, en pacientes diabéticos tipo 2; el par metformina-glibenclamida presentó reducciones significativamente mayores en HbA1c y niveles de glucosa en plasma, que el par metformina-rosiglitazona. Sin embargo, los pacientes tratados con el par metformina-glibenclamida presentaron mayores eventos hipoglucémicos³⁶. Con la administración de un triple esquema (troglitazona, sulfonilureas y biguanidas), la reducción en los niveles de HbA1c es mayor que en las terapias con combinaciones dobles³⁷, incluso proveen un efectivo control glicérico a largo plazo³⁸. En terapia combinada de glitazonas con insulina, las tiazolidendionas aumentan la producción endógena de insulina³⁷. Todos estos datos resalta la utilidad de esta clase de fármacos para el control de la glicemia en pacientes con diabetes tipo 2, debido a sus pocos efectos secundarios y a la capacidad que tienen de favorecer la sensibilidad a la insulina, estos fármacos se han convertido en drogas de primera línea para el tratamiento de la DM tipo 2.

Tiazolidendionas y los Lípidos

Las glitazonas afectan el metabolismo de lípidos generando diferentes modificaciones dependiendo del análogo, y sus efectos en los niveles de las lipoproteínas han sido controversiales. En un estudio comparativo realizado por Boyle y colaboradores, se reportó una reducción en los niveles de triglicéridos de 55.17 mg/dL, del colesterol total en 8.45 mg/dL y del LDLc en 5.05 mg/dL, así como un incremento de 2.65mg/dL de HDLc en los pacientes tratados con pioglitazonas en comparación con grupo control³⁹. Por otro lado el tratamiento con rosiglitazona se ha asociado con una reducción de 13.34mg/dL de triacilglicéridos, un incremento del colesterol total en 4.81 mg/dL, una reducción de HDLc de 0.12 mg/dL y un incremento del LDLc a 3.56 mg/dL. Al comparar los resultados de ambos tratamientos, a excepción del parámetro HDL estas diferencias fueron significativas³⁹. En otro estudio comparativo los pacientes tratados con

pioglitazona presentan mayores niveles plasmáticos de HDLc que los pacientes tratados con rosiglitazona; por otro lado la disminución de los niveles de LDL fueron comparables entre ambos fármacos⁴⁰. En un metanálisis realizado por van Wijk y colaboradores para evaluar los efectos del tratamiento de rosiglitazona en comparación con la pioglitazona en pacientes diabéticos tipo 2, esta última presentó mayores efectos en la reducción de triacilglicéridos, colesterol total y LDL colesterol que la rosiglitazona⁴¹. Otros estudios han reportado que la troglitazona favorece un aumento en los niveles de colesterol total, colesterol LDL y lipoproteína a (Lp(a)) en pacientes diabéticos tipo 2 incrementando el riesgo a enfermedades cardiovasculares⁴². En pacientes tratados con troglitazona se ha reportado que los cambios en los niveles de HDL, ocurren a expensas de un aumento en HDL₃, con una disminución de HDL₂⁴³.

El tratamiento con tiazolidendionas afecta la distribución de la grasa en el cuerpo humano, se ha comprobado que en pacientes tratados con troglitazona disminuye el tejido adiposo intra-abdominal sin afectar la grasa corporal total, sugiriendo una movilización de la grasa al compartimiento subcutáneo⁴⁴. Al Evaluar por resonancia magnética la distribución de la grasa abdominal en pacientes tratados con pioglitazona se demostró una movilización de la grasa visceral al tejido adiposo subcutáneo; los ensayos de clamp insulínico en estos pacientes reportaron una mayor sensibilidad a la insulina en tejido hepático y periférico asociado con la redistribución del tejido adiposo⁴⁵. En un estudio comparativo sobre el efecto, en pacientes tratados con pioglitazona ó glipicida (un secretagogo sulfunilútico) sobre la distribución de la grasa; se reportó una disminución de 16.1 ± 8 cm² de grasa visceral en pacientes tratados con pioglitazona, mientras que los pacientes tratado con glipicida se manifestaron un aumento de 19.1 ± 9 cm²⁴⁶. Por otro lado el tratamiento con rosiglitazona tienen un efecto moderado, parece incrementar el tejido adiposo subcutáneo pero tiene un efecto neutral en el tejido adiposo intra-abdominal⁴⁷.

El tratamiento con rosiglitazona en modelos de ratas con esteatosis hepáticas, mostró que una inhibición de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa acompañado de un PPARγ activado, reducen la esteatosis hepática y la triacilgliceridemia de forma sinérgica⁴⁸. En un estudio al azar controlado por placebo, 63 pacientes con esteatosis hepática no alcohólica comprobada por histología, tratados con rosiglitazona. Se reportó una mejora de la lesión histológica, se mostró una reducción en los niveles de transaminasa, un aumento de la sensibilidad a la insulina, y un aumento en los niveles de adiponectina con aumento de peso⁴⁹. El tratamiento con pioglitazona e insulina en pacientes diabéticos tipo 2 con esteatosis hepática no alcohólica redujo el grado de esteatosis en hígado y corazón⁵⁰. A pesar de los reportes controversiales sobre el efecto que tienen las tiazolidendionas sobre los lípidos, son mas los efectos positivos que los negativos, siendo

estas drogas potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades como la esteatosis hepática.

Tiazolidendionas y Efectos Vasculares

Pacientes diabéticos tratados con troglitazona muestran descensos en la presión sanguínea⁵¹. El tratamiento con pioglitazona previene la hipertensión y el estrés oxidativo renal tras reducir la producción de radicales libres como resultado del incremento de la producción de Óxido nítrico en modelos de ratas obesas⁵². El tratamiento con pioglitazona además, inhibe la producción de dimetilarginina asimétrica un inhibidor de la óxido nítrico sintasa y reconocido marcador de riesgo cardiovascular, tras inducir la expresión de la enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolasa en ratas⁵³. Terapia combinada de pioglitazona con candastran en modelos de ratas con lesiones cardiovasculares hipertensivas, mostraron una disminución en la activación de la NADPH oxidasa suprimiendo de este modo la producción de especies reactivas de oxígeno, ejerciendo efectos benéficos en las lesiones cardiovasculares⁵⁴. Se ha reportado además que el tratamiento con pioglitazona mejora la función endotelial en pacientes hipertensos no diabéticos con insulinoresistencia⁵⁵. El tratamiento con esta droga mejora además la función diastólica, sin regresión de la masa ventricular izquierda en pacientes con hipertensión esencial, esta mejora es proporcional al aumento de la sensibilidad a la insulina⁵⁶. Por otro lado, la administración de rosiglitazona reduce la presión sanguínea y mejora la función vascular tras inducir la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial en modelos de ratones hipertensos⁵⁷. Pacientes diabéticos hipertensos tratados con rosiglitazona muestran una reducción significativa de la presión arterial⁵⁸.

Las tiazolidendionas parecen tener un efecto en muchos marcadores de enfermedades cardiovasculares; como por ejemplo componentes de la coagulación que están implicados en la formación de la placa aterogénica. La rosiglitazona y la pioglitazona reducen la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) en líneas celulares humanas del endotelio vascular incubadas en presencia de insulina y TNFα⁵⁹. El tratamiento con rosiglitazona de pacientes no diabéticos con enfermedades de arteria coronaria presentaron una disminución significativa de la molécula de adhesión celular E-selectina, el factor de coagulación von Willebrand, la proteína C reactiva y fibrinógeno⁶⁰. Por otro lado pacientes diabéticos tratados con pioglitazona muestran una disminución de los niveles de proteína C reactiva y proteína 1 quimio-atrayente de macrófagos; además de una reducción en el grosor de la capa media íntima de la carótida, condición que se asocia con una inhibición de la progresión de la lesión aterosclerótica⁶¹. En pacientes diabéticos con fibrosis de colágeno tipo III, tratados con pioglitazona; muestran una mejora en la función diabólica ventricular izquierda, tras la supresión de la síntesis de colágeno tipo III inducida por dicho fármaco⁶².

Un meta-análisis de pacientes diabéticos tipo 2 tratados con rosiglitazona, mostró una menor incidencia de infartos al miocardio así como de falla cardíaca crónica en pacientes con un pobre control glicémico y un terrible perfil lipídico; por otro lado aumentó el riesgo de infartos en pacientes obesos tratados con insulina⁶³. En un ensayo prospectivo, multicéntrico al azar, se demostró que los pacientes diabéticos tipo 2 tratados con pioglitazona, exhibieron una supresión de la proliferación neo-intima disminuyendo la progresión de la placa aterogénica; estos pacientes presentaron además una menor incidencia a la restenosis y revascularización en la lesión después de una intervención coronaria percutánea⁶⁴. En un estudio proactivo al azar en el cual aproximadamente 3000 pacientes con diabetes tipo 2, fueron tratados con pioglitazona hubo una disminución de los eventos cardiovasculares en comparación con placebo⁶⁵. En pacientes diabéticos de alto riesgo con previos infartos al miocardio el tratamiento con pioglitazona redujo significativamente la incidencia de infartos al miocardio y síndrome coronario agudo fatales y no fatales⁶⁶. Todos estos reportes señalan los beneficios del tratamiento con tiazolidendionas para reducir eventos cardiovasculares, tras disminuir sus factores de riesgo.

Tiazolidendionas y Síndrome de Ovario Poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), también llamado Síndrome de Stein-Leventhal, es un desorden endocrino causado por un desbalance hormonal en mujeres de edad reproductiva. Las mujeres con este síndrome presentan ovarios poliquísticos, visualizados por ultrasonido ginecológico; oligoovulación o anovulación; y un exceso de actividad androgénica, fenómeno altamente relacionado con infertilidad⁶⁷. Se ha postulado que estos síntomas son secundarios a una resistencia a la insulina; empero, el aumento en los niveles de andrógenos esta estrechamente asociada con una resistencia periférica a la insulina; sea cual sea el caso, este bien documentado que la insulinoresistencia contribuye a perpetuar el síndrome⁶⁷. La administración de tiazolidendionas aumenta la tasa de ovulación y la incidencia de embarazos en mujeres con SOPQ⁶⁸. El tratamiento con rosiglitazona en pacientes insulinoresistentes con SOPQ, normalizó el ciclo menstrual, con una disminución en los niveles de hormona luteinizante⁶⁹. Tratamiento con troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona reduce la actividad androgénica tras aumentar la producción de globulinas de unión a hormonas sexuales⁶⁸. En pacientes con resistencia a antiestrógenos, la administración de rosiglitazona en combinación clomiphene citrate (un agente inductor de la ovulación) permitió incrementar la tasa de ovulación, los niveles de globulinas de unión a hormonas sexuales, mejora la insulinoresistencia y disminuye la hiperandrogenemia⁷⁰. En un estudio al azar controlado por placebo, se demostró una disminución de la actividad de la enzima 5- α -reductasa, sin embargo no hubo efecto alguno en la producción de andrógenos, ni de cortisol⁷¹. En un estudio comparativo de pacientes con SOPQ tratados con

rosiglitazona o metformina, se reportó una mejora en la insulinoresistencia relativamente mas temprana bajo el tratamiento con rosiglitazona, sin embargo el tratamiento con metformina tiene efectos mas tempranos y mantenidos en el la reducción de los niveles de andrógenos⁷².

Los efectos beneficiosos de las tiazolidendionas están relacionados con la disminución de la insulinoresistencia y parecen ser directamente proporcionales al aumento de la sensibilidad a la insulina, la redistribución del tejido adiposo y e un aumento de los niveles de adiponectina⁶⁸.

Tiazolidendionas y Virus de Inmuno Deficiencia Adquirida

La lipodistrofia comúnmente genera complicaciones en la terapia antirretroviral de pacientes con virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH+)⁷²; las tiazolidendionas promueven la acumulación de grasa subcutánea en pacientes diabéticos tipo 2⁴⁴. Tomando en cuenta los efectos en la redistribución y la proliferación del tejido adiposo observados tras la administración de las glitazonas; se ha postulado que pacientes tratados con este grupo de fármacos puede mejorar la lipodistrofia generada por el tratamiento antirretroviral⁷³. Sin embargo, trabajos en los que se evalúa la administración de estos fármacos en pacientes con lipodistrofia secundaria al tratamiento antirretroviral, han presentado resultados contradictorios. Un estudio abierto de seis meses tomando pacientes al azar, reportó que la administración de rosiglitazona aumenta los niveles postprandiales de ácido hidroxibutírico en pacientes con lipodistrofia VIH+; dicho aumento indica que hay una menor entrega de ácidos grasos al hígado, debido a un incremento del almacenamiento de ácidos grasos libres en tejido adiposo⁷⁴. En otro estudio, se reportó que la administración durante 48 semanas de rosiglitazona no mostró efectos, en 108 adultos lipodistófico VIH+ que recibían conjuntamente terapia antirretroviral⁷³.

En un estudio comparativo del tratamiento con rosiglitazona versus el tratamiento con metformina en pacientes con lipodistrofia VIH+, se reportó que el uso de rosiglitazona contribuyó a aumentar el porcentaje de grasa visceral y subcutánea, e incrementó los niveles de adiponectina en plasma, permitiendo corregir parcialmente la lipodistrofia; por otro lado, los pacientes tratados con metformina presentaron un mejor perfil lipídico y una mayor vasodilatación mediada por el flujo⁷⁵.

Tiazolidendionas y Cáncer

Se ha reportado en células de cáncer gástrico humano, una sobreexpresión de PPAR γ ; la activación de PPAR γ mediante la administración de troglitazona o pioglitazona; inhiben la proliferación celular e inducen la apoptosis en dichas células⁷⁶. El tratamiento con pioglitazona inhibe la transformación carcinogénica temprana en modelo de dos pasos de carcinoma hepatocelular en ratas⁷⁷. El tratamiento con rosiglitazona por otro lado aumenta la apoptosis inducida por el grupo de moléculas denominadas ligandos relacionados al TNF (TRAIL),

en varias líneas celulares cancerosas; dicho efecto se favorecido al mediar la regulación en alta del receptor de muerte 5 (DR5), dicha acción sobre DR5 se debe al favorecer la producción de especies reactivas de oxígeno; al mismo tiempo regula en baja la proteína anti-apoptóticas c-FLIPs⁷⁸. En células de glioma humano, el tratamiento con rosiglitazona reduce la invasividad al inducir la expresión de la proteína fosfatasa 1 (PP-1) de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK)⁷⁹. Los efectos proapoptóticos de estas drogas en modelos animales y líneas celulares señalan su uso potencial en el tratamiento de esta enfermedad.

Tiazolidendionas: Efectos Secundarios

Los efectos adversos ocasionados por las tiazolidendionas a nivel hepático, han ocasionado impacto desde el momento de su lanzamiento. Como se ha mencionado anteriormente, la troglitazona fue retirada del mercado debido a la gran incidencia de daño hepático agudo en los pacientes tratados⁹. Cuando nos referimos a otros análogos de la familia, sus efectos tóxicos no son comparables. En una evaluación de seguridad hepática de rosiglitazona realizada en pacientes con DM tipo 2, que incluyó aproximadamente 5,000 pacientes, los cuales fueron tratados en monoterapia o terapia combinada con metformina o sulfonilureas; se reportó que entre el 0.32% (monoterapia) y el 0.42% (terapia combinada) de los pacientes mostraron elevaciones de la alanina aminotransferasa > 3, suceso que se repitió al menos tres veces en comparación con placebo; dicho valor entra dentro de los límites de referencia, por lo que el estudio concluyó que no hubo evidencia de efectos hepatotóxicos⁸⁰. En cuanto a la pioglitazona no se han reportado casos de hepatotoxicidad severa como los que provocaron el retiro de la troglitazona⁸¹.

Los principales efectos adversos de este grupo de fármacos están relacionados con la retención de fluidos y comprenden anemia (1-15%), edema y falla cardíaca en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, en estos pacientes el edema no parece estar relacionado con la falla cardíaca⁸⁰. Otros efectos adversos incluyen el aumento de peso, disminución de leptina y estimulación de adipogénesis^{7,80}.

Conclusiones

Las tiazolidinedionas han mostrado ser de gran utilidad para el control de la glicemia al favorecer la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2. Debido a sus efectos en el metabolismo de lípidos y redistribución de la grasa; la medicación de estos fármacos mejora la esteatosis hepática disminuye la expresión de marcadores de riesgo cardiovascular, contribuye a la disminución del grosor de la placa ateromatosa, disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares, favorece la

ovulación y aumenta la incidencia de embarazos en mujeres con SOPQ así como también tienen efectos inhibitorios del crecimiento y apoptóticos en células cancerosas. La mayoría de los efectos adversos de estas drogas están relacionadas con la retención de líquidos entre estos la anemia y la formación de edema, son los más importantes; esta contraindicado el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática, renal, y cardíaca. A pesar de los grandes avances que se han realizado sobre los efectos de esta droga aún quedan muchas cuestiones por resolver en relación al impacto clínico que puedan producir sus efectos sobre los eventos cardiovasculares, y el tratamiento en pacientes con cáncer y lipodistrofia VIH+.

Referencias

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004). Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*. 27:1047-1053.
2. Avilán J. (2004). Diabetes Mellitus. *Gac Méd Caracas*. 112 (3): 232-233. ISSN 0367-4762.
3. Leroith D, Taylor S y Olefsky J. (2003). "Diabetes Mellitus: Texto Básico Y Clínico. Capítulo 3: Procesamiento de la molécula insulina". Segunda Edición. Editorial Mcgraw-Hill / Interamericana De Mexico. México. Pp: 24-47.
4. Turner R, Millns H, Neil H, Stratton I, Manley S, Matthews D, Holman R. (1998). "Risk Factors for Coronary Artery Disease in non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23)". *BMJ*. 316:823-828.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). (1998). Group: Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853.
6. American Diabetes Association (ADA); National Institute Of Diabetes (NID) y Digestive And Kidney Diseases (DKD). (2003). The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 26 (1): S62-S69.
7. Hernández S, Aguilar C y Gómez F. (2002). Tiazolidinedionas. Beneficios y Riesgos Reales. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 10 (2): 69-76.
8. Cárdenas E, Muñoz J y Honorato J. (2002). Rosiglitazona Nuevos Medicamentos. *Rev Med Univ Navarra*. 46:45-52.
9. Gale E. (2006). Troglitazone: The Lesson That Nobody Learned?. *Diabetologia*. 49:1-6.
10. Yki-Jarvinen H. (2004). Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 351 (11): 1106-1118.
11. Deeb S, Fajas L, Nemoto M, Laakso M, Fujimoto W y Auwerx J. (1998). A Pro 12 Ala Substitution in the Human Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma2 is Associated with Decreased Receptor Activity, Improved Insulin Sensitivity, and Lowered Body Mass Index. *Nat Genet*. 20: 284-87.
12. Schoonjans K y Auwerx J. (2000). Thiazolidinediones: an update. *Lancet*. 355: 1008-10.
13. Gaborit B y Andreelli F. (2007). Mécanismes de l'action Antidiabétique des Thiazolidinediones Anti-hyperglycemic Effects of Thiazolidinediones. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 22: 84-87.
14. Berger J, Tanen M, Elbrecht A, Hermanowski-Vosatka A, Moller D, Wright S y Thieringer R. (2001). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Ligands Inhibit Adipocyte 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Expression and Activity. *J. Biol. Chem*. 276 (16): 12629-12635.
15. Devlin, T. (2004). "Bioquímica. Libro de Texto con Aplicaciones Médicas. Capítulo 21: Bioquímica de las Hormonas I: Hormonas Polipeptídicas.". Cuarta Edición. Editorial Reverté, S. A. España. Pp: 905-957.

16. Shaw R. (2006). "Glucose Metabolism and Cancer". *Current Opinion in Cell Biology*. 18:598-608.
17. Saha A, Avilucea P, Ye Y, Assifi M, Kraegen E y Ruderman N. (2004). Pioglitazone Treatment Activates AMP-Activated Protein Kinase in Rat Liver and Adipose Tissue in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 314 (2): 580-585.
18. Coletta D, Sriwijitkamol A, Wajsborg E, Tantiwong P, Li M, Prentki M, Madiraju M, Jenkinson C, Cersosimo E, Musi N y DeFronzo R. (2009). Pioglitazone Stimulates AMP-Activated Protein Kinase Signalling and Increases the Expression of Genes Involved in Adiponectin Signalling, Mitochondrial Function and Fat Oxidation in Human Skeletal Muscle in vivo: a randomised trial. *Diabetologia*. 52 (4): 723-732.
19. PharmGKB. (2001). Drug: troglitazone. NIH/NIGMS Pharmacogenetics Research Network and Database (U01GM61374). Stanford University. Estados Unidos. Disponible en: <http://www.pharmgkb.org/do/serve?objCls=Drug&objId=PA451799&tabType=tabGenetics#tabview=tab1>.
20. Vyas K, Sivalakshmi Devi A, Prabhakar C y Reddy O. (1999). Troglitazone, an Euglycemic Antidiabetic Drug. *Acta Crystallographica Section C. Crystal Structure Communications*. C55, 411-413.
21. PharmGKB. (2001). Drug: Rosiglitazone. NIH/NIGMS Pharmacogenetics Research Network and Database (U01GM61374). Stanford University. Estados Unidos. Disponible en: <http://www.pharmgkb.org/views/index.jsp?objId=PA451283#tabview=tab1>
22. PharmGKB. (2001). Drug: Pioglitazone. NIH/NIGMS Pharmacogenetics Research Network and Database (U01GM61374). Stanford University. Estados Unidos. Disponible en: <http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA450970&objCls=Drug#tabview=tab1>
23. Yamanouchi T. (2001). [KRP-297, MCC-555]. *Nippon Rinsho*. 59(11): 2200-6.
24. Kochansky C, Rippley R, Yan K, Song H, Wallace M, Dean D, Jones A, Lasseter K, Schwartz J, Vincent S, Franklin R y Wagner J. (2006). Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]MK-0767 (2-Methoxy-5-(2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl] methyl benzamide) in Humans. *Drug Metabolism and Disposition Fast Forward*. 34:1457-1461.
25. Acton J, Akiyama T, Chang C, Colwell L, Debenham S, Doebber T, Einstein M, Liu K, McCann M, Moller D, Muise E, Tan Y, Thompson J, Wong K, Wu M, Xu L, Meinke P, Berger J y Wood H. (2009). Discovery of (2R)-2-(3-{3-[(4-Methoxyphenyl) carbonyl] -2-methyl-6-(trifluoromethoxy)-1H-indol-1-yl} phenoxy) butanoic acid (MK-0533): a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Modulator for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with a Reduced Potential to Increase Plasma and Extracellular Fluid Volume. *J Med Chem*. 52(13):3846-54.
26. Kim M, Chae Y, Kim H, Choi S, Son M, Kim S, Kim J, Moon H, Park S, Shin Y, Kim J, Lee C, Lim J y Shin C. (2009). PAR-1622 is a Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Partial Activator with Preserved Antidiabetic Efficacy and Broader Safety Profile for Fluid Retention. *Arch Pharm Res*. 32(5):721-7.
27. Zhang F, Dey D, Bränström R, Forsberg L, Lu M, Zhang Q y Sjöholm A. (2009). BLX-1002, a Novel Thiazolidinedione with No PPAR Affinity, Stimulates AMP-Activated Protein Kinase Activity, Raises Cytosolic Ca²⁺, and Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion in a PI3K-Dependent Manner. *Am J Physiol Cell Physiol*. 296(2):C346-54.
28. Iwamoto I, Kosaka K, Kuzuya Y, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. (1996) Effects of Troglitazone: a New Hypoglycemic Agent in Patients with NIDDM Poorly Controlled by Diet Therapy. *Diabetes Care*. 19: 151-6.
29. Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D (1997). Impaired Glucose Tolerance is Normalized by Treatment with the Thiazolidinedione Troglitazone. *Diabetes Care*. 20: 188-93.
30. Maggs DG, Buchanan TA, Burant Ch, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA. (1998). Metabolic Effects of Troglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 128: 176-185.
31. Subramaniam S. (1999). The Emerging Role of Thiazolidinediones in the Treatment of Diabetes- Mellitus and Related Disorders. *Clin Exp Hypertens*. 21(1-2): 121-36.
32. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. (2000). A Prospective, Randomized Comparison of the Metabolic Effect of Pioglitazone or Rosiglitazone in Patients with Type 2 Diabetes who Were Previously Treated with Troglitazone. *Diabetes Care*. 25: 708-711.
33. Kobayashi M, Iwata M, Haruta T. (2000). Clinical evaluation of pioglitazone. *Nippon Rinsho*. 58(2): 395-400.
34. Fonseca V; Rosenstock, J; Patwardhan, R y Salzman, A. (2000). Effect of Metformin and Rosiglitazone Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 283:1695-1702.
35. Ceriello A, Johns D, Widel M, Eckland D, Gilmore K y Tan M. (2005). Comparison of Effect of Pioglitazone with Metformin or Sulfonylurea (Monotherapy and Combination Therapy) on Postload Glycemia and Composite Insulin Sensitivity Index During an Oral Glucose Tolerance Test in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 28 (2): 266-272.
36. Garber A; Klein E; Bruce S; Sankoh S; y Mohideen P. (2006). Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 8 (2): 156-163.
37. Bell D. (2007). Triple Oral Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 78 (3): 313-315.
38. Scheen A, Tan M, Betteridge J, Birkeland K, Schmitz O y Charbonnel B. (2009). Long-term Glycaemic Control with Metformin-Sulfonylurea-Pioglitazone triple therapy in the PROactive Study (PROactive 14). *Diabetic Medicine*. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/122538568/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>.
39. Boyle P, Bennett A, Ohmsky L, Marchetti A, Lau H, Magar R y Martin J. (2002). Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone on Blood Lipid Levels and Glycemic Control in Patients with Qpe 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Review of Randomly Selected Medical Records. *Clinical Therapeutic*. 24 (3): 378-396.
40. Griffin D, McLaughlin T, Dirani R y Thwaites R. (2004). An Observational Study of the Effect of Two Thiazolidinediones on Blood Lipid Levels: Rosiglitazone and Pioglitazone in Routine Clinical Practice. *Current Therapeutic Research*. 65 (2): 149-160.
41. van Wijk J, Koning E, Martens E y Rabelink T. (2003): Thiazolidinediones and Blood Lipids in Type 2 Diabetes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 23:1744-1749.
42. Ko S, Song K, Ahn Y, Yoo S, Son H, Yoon K, Cha B, Lee K, Son H y Kang S. (2003). The Effect of Rosiglitazone on Serum Lipoprotein(a) Levels in Korean Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism*. 52 (6): 731-734.
43. Gómez F, Aguila C, Vázquez C, Fanghanel G, Gallegos J, Gómez R, Salinas S, Chavira I, Sánchez L, Torres E, Tamez R, López A, Guillén L y Cesarman G. (2002). Further Insight on the Hypoglycemic and Non-hypoglycemic Effects of Troglitazone 400 or 600 mg/ d: Effects on the Very-Low Density and High Density Lipoprotein Particle Distribution. *Metabolism*. 51: 44-51.
44. Kelly I, Han T, Walsh K y Lean M. (1999). Effects of a Thiazolidinedione Compound on Body Fat and Fat Distribution of Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 22:288-293, 1999.
45. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, Mandarino L y DeFronzo R. (2002). Effect of Pioglitazone on Abdominal Fat Distribution and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 87(6):2784-2791.
46. Basu A, Jensen M, McCann F, Mukhopadhyay D, Joyner M y Rizza R. (2006). Effects of Pioglitazone Versus Glipizide on Body Fat Distribution, Body Water Content, and Hemodynamics in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 29 (3): 510-514.
47. Hwang Y, Lee E, Lee W, Cha B, Yoon K, Park K: y Lee M. (2008). Effects of Rosiglitazone on body fat Distribution and Insulin Sensitivity in Korean type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Metabolism: clinical and experimental* 57(4):479-87.
48. Berthiaume M, Laplante M, Festuccia WT, Berger JP, Thieringer R, Deshaies Y. (2009). Additive Action of 11beta-HSD1 Inhibition and PPAR-Gamma Agonism on Hepatic Steatosis and Triglyceridemia in Diet-Induced Obese Rats. *Int J Obes (Lond)*. 33 (5): 601-4.
49. Ratziu V, Giral P, Jacquemine S, Charlotte S, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podgevin P, Lacortel, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A y Poynard, T. (2008). Rosiglitazone for Nonalcoholic Steatohepatitis: One-Year Results of the Randomized Placebo-Controlled Fatty Liver

- Improvement With Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*. 135 (1): 100-110.
50. Zib I, Jacob A, Lingvay I, Salinas K, McGavock J, Raskin P, Szczepaniak L. (2007). Effect of Pioglitazone Therapy on Myocardial and Hepatic Steatosis in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Journal of Investigative Medicine*. 55 (5): 230-236.
 51. Sung B, Izzo J, Dandona P y Wilson M (1999). Vasodilatory Effects of Troglitazone Improve Blood Pressure at Rest and During Mental Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 34:83-88.
 52. Dobrian A, Schriver S, Khraibi A y Prewitt R. (2004). Pioglitazone Prevents Hypertension and Reduces Oxidative Stress in Diet-Induced Obesity. *Hypertension*. 43:48.
 53. Wakino S, Hayashi K, Tatematsu S, Hasegawa Takamatsu K, Kanda T, Homma K, Yoshioka K, Sugano N y Saruta T. (2005). Pioglitazone Lowers Systemic Asymmetric Dimethylarginine by Inducing Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase in Rats. *Hypertension Research*. 28: 255-262.
 54. Nakamura T, Yamamoto E, Kataoka K, Yamashita T, Tokutomi Y, Dong Y, Matsuba S, Ogawa H y Kim-Mitsuyama S. (2008). Beneficial Effects of Pioglitazone on Hypertensive Cardiovascular Injury Are Enhanced by Combination With Candesartan. *Hypertension*. 51:1-6.
 55. Horio T, Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, Yoshimasa Y y Kawano Y. (2005). Pioglitazone-Induced Insulin Sensitization Improves Vascular Endothelial Function in Nondiabetic Patients With Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 18 (12): 1626-1630.
 56. Horio T, Suzuki M, Suzuki K, Takamisawa I, Hiuge A, Kamide K, Takiuchi S, Iwashima Y, Kihara S, Funahashi T, Yoshimasa Y y Kawano Y. (2005). Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 18 (7): 949-957.
 57. Ryan M, Didion S, Mathur S, Faraci F y Sigmund C. (2004). PPAR γ Agonist Rosiglitazone Improves Vascular Function and Lowers Blood Pressure in Hypertensive Transgenic Mice. *Hypertension*. 43:661.
 58. Sarafidis P, Lasaridis A, Nilsson P, Hitoglou-Makedou A, Pagkalos E, Yovos J, Pliakos C y Tourkantonis A. (2005). The Effect of Rosiglitazone on Urine Albumin Excretion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hipertensión. *American Journal of Hypertension*. 18 (2): 227-234.
 59. Liu H, Dear A, Medcalf R y Simpson R. (2004). Rosiglitazone And Pioglitazone-Mediated Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) Expression in C11-Sth Human Vascular Endothelial Cells. A Possible Mechanism for Thiazolidinedione-Mediated Attenuation of Atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology*. 13 (3): 99-100.
 60. Sidhu J, Cowan D y Kaski J. (2003). The Effects of Rosiglitazone, A Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Agonist, on Markers of Endothelial Cell Activation, C-Reactive Protein, and Fibrinogen Levels in Non-Diabetic Coronary Artery Disease Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 42 (10): 1757-1763.
 61. Pfützner A, Marx N, Lübken G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T y Forst T. (2005). Improvement of Cardiovascular Risk Markers by Pioglitazone is Independent From Glycemic Control: Results From the Pioneer Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 45 (12): 1925-1931.
 62. Terui G, Goto T, Katsuta M, Aoki I y Ito H. (2009). Effect of Pioglitazone on Left Ventricular Diastolic Function and Fibrosis of Type III Collagen In Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Cardiology*. 54 (1): 52-58.
 63. Monami M, Marchionni N y Mannucci E. (2008). Winners and Losers at the Rosiglitazone Gamble: A Meta-analytical Approach at the Definition of the Cardiovascular Risk Profile of Rosiglitazone. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 82 (1): 48-57.
 64. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, Kataoka T, Taguchi H, Toda I, Tamita K, Yamamuro A, Sakanoue Y, Ito A, Yanagi S, Shimeno K, Waseda K, Yamasaki M, Fitzgerald P, Ikeno F, Honda Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J y POPPS Investigators. (2009). A Prospective, Multicenter, Randomized Trial to Assess Efficacy of Pioglitazone on In-Stent Neointimal Suppression in Type 2 Diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2 (6): 524-531.
 65. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, y on behalf of the PROactive Study investigators. (2008). Effects of Pioglitazone on Major Adverse Cardiovascular Events in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes: Results from PROspective Pioglitazone Clinical Trial in Macro Vascular Events (PROactive 10). *American Heart Journal*. 155 (4): 712-717.
 66. Erdmann E, Dormandy J, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules I, Skene A y PROactive Investigators. The Effect of Pioglitazone on Recurrent Myocardial Infarction in 2,445 Patients with Type 2 Diabetes and Previous Myocardial Infarction: Results From the PROactive (PROactive 05) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 49 (17): 1772-1780.
 67. Galindo C, Vegas M, Hernández I y Ayala A. (2007). Mecanismos de Acción de los Agentes Sensibilizantes de Insulina en el Tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico. *Ginecol Obstet Mex*. 75: 148-54.
 68. Froment P y Touraine, P. (2006). Thiazolidinediones and Fertility in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *PPAR Research*. Volume 2006, ID 73986: 1-8.
 69. Belli S, Graffigna M, Oneto A, Otero P, Schurman L y Levalle O. (2004). Effect of Rosiglitazone on Insulin Resistance, Growth Factors, and Reproductive Disturbances in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. 81 (3): 624-629.
 70. Ghazeeri G, Kuttah W, Bryer-Ash M, Haas D y Ke R. (2003). Effect of Rosiglitazone on Spontaneous and Clomiphene Citrate-Induced Ovulation in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. 79 (3): 562-566.
 71. Glinborg D, Pernille A, Hagen C, Thorbjørn L, Frystyk J, Bennett P, Flyvbjerg A y Andersen M. (2009). A Randomized Placebo-Controlled Study on the Effects of Pioglitazone on Cortisol Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. 91 (3): 842-850.
 72. Ahmad J, Shukla N, Khan A, Ahmed F y Siddiqui A. (2008). Comparison of Metabolic Effects of Metformin and Rosiglitazone in the Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Prospective, Parallel, Randomized, Open-Label Study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2 (1): 37-46.
 73. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, Wand H, Law M, Samaras K, Emery S, Cooper D y for the Rosey investigators. (2004). No Effect of Rosiglitazone for Treatment of HIV-1 Lipodystrophy: Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *The Lancet*. 363 (7): 429-438.
 74. van Wijk J, de Koning E, Castro M, op't Roodt J, Joven J, Rabelink T y Hoepelman A. (2005). Comparison of Rosiglitazone and Metformin for Treating HIV Lipodystrophy. *Annals of Internal Medicine*. 143 (5) 337-346.
 75. van Wijk J, Hoepelman I, Rabelink T, de Koning E y Castro Cabezas M. (2008). Differential Effects of Rosiglitazone and Metformin on Postprandial Lipemia and Fatty Acid Metabolism in HIV-Lipodystrophy. *Atherosclerosis Supplements*. 9 (1): 39-40.
 76. Takahashi N, Okumura T, Motomura W, Fujimoto Y, Kawabata I y Kohgo Y. (1999). Activation of PPAR γ Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis in Human Gastric Cancer Cells. *FEBS Letters* 456 (1-2): 135-139.
 77. Borbath I, Leclercq I, Moulin P, Sempoux C y Horsmans Y. (2007). The PPAR γ Agonist Pioglitazone Inhibits Early Neoplastic Occurrence in the Rat Liver. *European Journal of Cancer*. 43 (11): 1755-1763.
 78. Kim Y, Jung E, Lee T, Kim S, Choi Y, Park J, Park J, Choi K, Kwon T. (2008). Rosiglitazone Promotes Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand-Induced Apoptosis by Reactive Oxygen Species-Mediated up-Regulation Of Death Receptor 5 and Down-Regulation of c-FLIP. *Free Radical Biology and Medicine*. 44 (6): 1055-1068.
 79. Hsun-Jin Jan, Chin-Cheng Lee, Yu-Min Lin, Jing-Huei Lai, Hen-Wei Wei, Horng-Mo Lee. (2009). Rosiglitazone Reduces Cell Invasiveness by Inducing MKP-1 in Human U87MG Glioma Cells. *Cancer Letters*. 277 (2): 141-148.
 80. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. (2002) Evaluation of Liver Function in Type 2 Diabetic Patients During Clinical trials. *Diabetes Care*. 25: 815-21.
 81. Elte, J y Blicklé J. (2007). Thiazolidinediones for the Treatment of Type 2 Diabetes. *European Journal of Internal Medicine*. 18: 18-25.