

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen
Volume 10

Número
Number 2

Abril-Junio
April-June 2002

Artículo:

Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



Artículo de revisión

Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales

Sergio Hernández-Jiménez,* Carlos A. Aguilar-Salinas,* Francisco J. Gómez-Pérez*

* Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia:

Dr. Sergio Hernández-Jiménez
Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15, Tlalpan. México, D.F. 14000. México.

Fecha de recibido: 01-Junio-2002

Fecha de aceptado: 27-Junio-2002

Resumen

Las tiazolidinedionas constituyen un grupo nuevo de hipoglucemiantes orales, cuyo mecanismo de acción principal es el aumento de la sensibilidad a la insulina. En varios estudios se han encontrado efectos en el metabolismo de lípidos, en la diferenciación celular y en algunos factores de riesgo cardiovascular, por lo que se les han atribuido algunas ventajas sobre otros fármacos hipoglucemiantes. Sin embargo, aún existe controversia sobre sus beneficios y seguridad a largo plazo. En algunos países están permitidas como agentes de primera línea o se han restringido a terapia combinada con otros hipoglucemiantes. En este artículo se revisan algunos datos referentes a los beneficios y diferencias del espectro terapéutico de estos fármacos, en la prevención de la diabetes, su eficacia como tratamiento único o en combinación, y sus efectos adversos.

Palabras clave: Tiazolidinedionas, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(2)Abril-Junio.69-76.

Abstract

Thiazolidinediones represent a new class of oral hypoglycemic agents with insulin sensitizing actions. In several trials, these agents have shown effects on lipid metabolism, cellular differentiation and some cardiovascular risk factors. In this paper, we review the literature and analyse, in clinical perspective some data about the benefits of this group of drugs in the control and prevention of diabetes in comparison to some other available agents. At present, we are still lacking information on the long-term benefits and risks of these drugs

Key words: Thiazolidinediones, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(2)Abril-Junio. 69-76.

Las tiazolidinedionas o glitazonas, son fármacos hipoglucemiantes que originalmente fueron desarrollados como hipolipemiantes. La primera de ellas fue la ciglitazona, la cual demostró una disminución de la glucemia en modelos animales, pero con poco efecto clínico. En 1997 se lanzó al mercado la troglitazona, pero fue retirada en marzo del 2000 por hepatotoxicidad. Desde 1999 se tienen disponibles a la rosiglitazona y la pioglitazona. Estos fármacos han sido aprobados en Europa como drogas de segunda línea, restringidas a terapia combinada; en Estados Unidos se ha permitido su uso como agentes de primera línea en monoterapia o en combinación con otros fármacos.¹

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS GLITAZONAS

Desde hace una década, se han descrito un grupo de receptores nucleares denominados PPAR (Peroxisome Proliferator

Activated Receptor), los cuales se encuentran involucrados en la diferenciación, distribución del ciclo celular y expresión génica en diferentes tejidos. Los PPAR gamma (PPAR γ) se expresan principalmente en adipocitos, músculo e hígado; además de otros tejidos como mama, colon, próstata y en macrófagos. Se tienen evidencias de la influencia de los PPAR γ en el metabolismo de la glucosa y lípidos; y es a través de estos receptores que las tiazolidinedionas ejercen su efecto pleiotrópico. A nivel pancreático, las glitazonas producen un aumento en la síntesis y en el contenido de insulina en los islotes pancreáticos, estimulan la respuesta secretora (hasta 30 veces en la secreción de insulina estimulada por glucosa y 2 veces la secreción de insulina estimulada por arginina), inducen una recuperación del patrón pulsátil de secreción de insulina y reducen el contenido graso en islotes (alrededor de 52% en la concentración de triglicéridos).² Se ha postulado que estas acciones pueden contribuir a la pre-

servación funcional de los islotes pancreáticos.³ En tejidos periféricos, favorecen la utilización de glucosa por medio del aumento en la expresión de GLUT-1 y GLUT-4, e incremento de la oxidación de la glucosa. Por otro lado, tienen la capacidad de inducir apoptosis en células resistentes a la insulina y estimulan la proliferación de adipocitos sensibles a insulina, lo cual conlleva a una migración de depósitos de grasa corporal.⁴ Inhiben la expresión de la enzima 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, encargada de la conversión de cortisona en cortisol. A nivel hepático, disminuyen la producción de glucosa (alrededor del 20%) por medio del aumento de la síntesis de glucógeno y reducción de la glucocinasa hepática. En el metabolismo de lípidos, disminuyen la producción de ácidos grasos, de triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y aumentan el colesterol de alta densidad (HDL). Aunque también producen un aumento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), se argumenta que este cambio sólo se produce en las partículas de LDL grandes ligeras, las cuales son menos oxidables y aterogénicas.⁵⁻⁸ En relación a algunos efectos vasculares detectados con las glitazonas, se tienen evidencias sobre la disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica *in vitro/in vivo* en modelos animales, encontrándose una acción similar a bloqueadores de canales de calcio; además, inhiben el crecimiento de células de músculo liso vascular y de la hiperplasia de la íntima. Globalmente, se propone que estos fármacos pueden inhibir la aterosclerosis temprana.⁹⁻¹¹ Otros efectos benéficos observados con este grupo de fármacos en estudios preclínicos *in vivo/in vitro*, son la disminución de la agregación plaquetaria, de las concentraciones del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), de la proliferación y migración de células de músculo liso, y producen un aumento de la función endotelial.¹²⁻²⁰ A nivel renal, se ha encontrado que la troglitazona tiene un efecto vasodilatador independiente de endotelio y mediado por influjo de calcio, en las arteriolas aferente y eferente de modelos animales, disminuyendo así la presión capilar y la proteinuria.^{21,22}

ESTUDIOS CLÍNICOS

El problema fundamental en el análisis de los estudios clínicos es la dificultad para realizar comparaciones directas entre las diferentes glitazonas debido a que se han utilizado diferentes criterios de selección de los sujetos incluidos, diferente metodología en cada protocolo, a variaciones de las características de los sujetos y que algunos de los datos reportados no siempre están disponibles para cada fármaco o para una comparación entre glitazonas.^{23,24} En algunos de estos estudios, los resultados de eficacia de una tiazolidinediona se basan en la

comparación del grupo que recibe el hipoglucemiante con el grupo al que se asigna un placebo, el cual obviamente presenta descontrol glucémico.²⁵

USO EN LA PREVENCIÓN DE DIABETES

Se ha encontrado que la troglitazona disminuye la resistencia a la insulina y aumenta la respuesta a la glucosa de la célula beta en sujetos con intolerancia a carbohidratos.²⁶ En un estudio,²⁷ se administraron 400 mg al día de troglitazona durante 12 semanas a un grupo de mujeres hispanoamericanas de 30 años de edad promedio con historia de diabetes gestacional y curva de tolerancia a la glucosa anormal. Se encontró que con el tratamiento aumentaba la sensibilidad a la insulina y disminuían las concentraciones séricas de insulina, aunque no se observó un efecto significativo en la tolerancia a la glucosa. Dados estos resultados preliminares, se realizó un estudio a largo plazo de prevención de diabetes (Troglitazone In the Prevention of Diabetes –TRIPOD-).²⁸ En éste, se incluyeron a 235 mujeres hispanoamericanas con diabetes gestacional reciente quienes fueron asignadas aleatoriamente a recibir troglitazona o placebo. Durante los primeros 30 meses, la incidencia anual de diabetes en el grupo placebo fue del 12% y en el grupo de tratamiento fue del 5%. Después de 4 años, en 56 mujeres que recibieron troglitazona, la sensibilidad a la insulina y las pruebas de tolerancia a la glucosa permanecieron estables. Pero entre 65 mujeres que tomaron placebo, la sensibilidad y la respuesta aguda de insulina disminuyeron en un 25 y 39%, respectivamente. Se obtuvo una reducción relativa de la progresión a diabetes en un 56%. Originalmente, en el estudio DPP (Diabetes Prevention Program²⁹), uno de los brazos de tratamiento correspondía a troglitazona que tuvo que suspenderse por hepatotoxicidad. En reportes preliminares, se observó que en el seguimiento de estos pacientes, después de la suspensión del fármaco, mostraban una menor proporción de evolución a diabetes. Se requieren de estudios a largo plazo para evaluar el papel preventivo de las glitazonas en otras poblaciones en riesgo de desarrollar diabetes.

USO DE TIAZOLIDINEDIONAS COMO MONOTERAPIA

En estudios comparativos de monoterapia de troglitazona y metformin,³⁰ aunque se ha encontrado una mayor reducción de la resistencia a la insulina (determinada por pinza hiperinsulinémica-euglucémica) con la tiazolidinediona, los cambios en la glucosa plasmática de ayunas y en la HbA1c son similares. En los diversos estudios realizados con troglitazona comparada con placebo, en los que se han incluido a pacientes obesos sin diabetes, diabéticos con obesi-

dad o delgados, con períodos de tratamiento de 12 a 24 semanas, la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) varía del 0 a 1.0%; la disminución de la glucemia varía del 0 a 36 mg/dL, y los cambios en otros parámetros medidos han sido diversos (lípidos, tensión arterial, leptina)³¹⁻³⁴ (Cuadro I). Otros estudios han sugerido que hasta un 20 a 30% de los pacientes diabéticos no responden a troglitazona.³⁵ En un estudio comparativo con troglitazona y metformin, se observó una supresión de la producción hepática de glucosa en un 3 y 19%, respectivamente.³⁶

Con la rosiglitazona y pioglitazona, se han obtenido resultados similares. Como monoterapia, reducen de 0 a 1.5% la HbA1c y alrededor de 50-60 mg/dL de glucosa³⁷⁻⁴³ (Cuadro II).

Cuando se han realizado comparaciones de monoterapia con otros hipoglucemiantes (sulfonilureas o metformin),⁴⁴ la reducción en la HbA1c y la glucemia de ayunas es menor con las glitazonas. Es posible que en casos de reciente diagnóstico, esta diferencia sea menor. Entre las tiazolidinedionas (troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), los efectos sobre el control glucémico son similares.⁴⁵

TRATAMIENTO COMBINADO CON OTROS HIPOGLUCEMIANTES

En estudios comparativos de terapia combinada, se ha observado un mayor efecto en el control glucémico, obteniéndose mayores reducciones de HbA1c que van de 1.2 a 3.4%^{37,46-49} (Cuadros III y IV).

Cuando se comparan los efectos de la terapia combinada de glitazonas/biguanidas contra sulfonilureas/biguanidas, las reducciones de HbA1c son mayores con ésta última combinación.^{50,51} Con la administración de un triple esquema (troglitazona, sulfonilureas y biguanidas), se ha obtenido un mejor control glucémico.⁵² En combinación con el tratamiento con insulina, la troglitazona disminuye 11 a 29% los requerimientos diarios de insulina,⁵³ en forma similar a la metformin.

EFFECTOS EN LÍPIDOS

El efecto de las glitazonas en el metabolismo de lípidos en humanos ha sido controversial, ya que producen modificaciones diversas entre cada fármaco. La disminución en la concentración sérica de triglicéridos varían de 0 a 42%,^{37,54-57} y de 15 al 42% en ácidos grasos.^{34,37,42} En general, se menciona que producen aumento del 4 al 20% en las cifras de LDL y de 9 a 15% en HDL. Sin embargo, aunque la pioglitazona disminuye las concentraciones séricas de LDL y triglicéridos, la rosiglitazona no disminuye triglicéridos ni aumenta los niveles de LDL.⁵⁸ En un estudio realizado por Gómez-Pérez y cols.⁵⁹ se analizaron los cambios en la distribución de subtipos de HDL en pacientes que recibieron tratamiento con troglitazona. Se observó que el cambio en HDL ocurrió a expensas de un aumento en HDL3, con una disminución pequeña pero estadísticamente significativa de HDL2. Se deberán evaluar las consecuencias a largo plazo de esta modificación ya que en varios estudios epidemiológicos se sugiere que las HDL2 son las únicas partículas

Cuadro I. Control glucémico con troglitazona.

	Pacientes	N	Troglitazona (mg/día)	Semanas de tratamiento	HbA1c (%)	Δ Glucemia de ayunas (mg/dL)
Kumar, ³¹ 1996	DM2 obesos moderados (IMC 28-29)	330	800	12	-1.0	-36
Iwamoto, ³² 1996	DM2 delgados	262	400	12	-0.5	-23
Antonucci, ³³ 1997	Intolerantes a la glucosa	46	400	12	Sin cambios	75% mejoraron tolerancia a la glucosa
Maggs, ³⁴ 1998	DM2	92	100-600	24	Sin cambios	-40

Cuadro II. Control glucémico con pioglitazona.

	Pacientes	N	Pioglitazona (mg/día)	Semanas de tratamiento	HbA1c (%)	Δ Glucemia de ayunas (mg/dL)
Yamasaki, ⁴² 1998	DM2 no obesos	20	30	12	-0.9	- 38.6
Aronoff, ⁴³ 2000	DM2	408	15, 45, 60	24	-1.0 -1.6	-39 a -65

Cuadro III. Efectos en el control glucémico de terapia combinada con glitazonas.

	Tipo pacientes	Grupo de tratamiento (dosis/día)	Comparada con	Tiempo de tratamiento (semanas)	Δ HbA1c (%)	Δ Glucemia de ayunas (mg/dL)
Horton, ⁴⁹ 1998	DM2 N = 550	TGZ 200, 400, 600 mg + GB 12 mg	MTx TGZ 600 mg o GB 12 mg	48	MTx +0.85 a +1.92 TxC -0.7 a -1.75	MTx +11 a 42 TxC 200 -54 400 -61 600 -79
Inzucchi, ³⁶ 1998	DM2 N = 29	TGZ 400 mg + M 2 g	MTx vs TxC	24	MTx 0.0 TxC -1.2	MTx TGZ -58 M -54 TxC -41 adicional
Fonseca, ³⁷ 2000	DM2 obesos N = 348	RGZ 4-8 mg + M 2.5 g	M + placebo	26	TxC -1.0 a 1.2	-40 a 53 mg/dL

Cuadro IV. Efectos en el control glucémico de terapia combinada.^{37,50,51}

	RGZ 8 mg + M	RGZ 4 mg + GB	GB + M	GB + dieta intensiva	GB + M
Tiempo de tx	6 meses	6 meses	6 meses	3 meses	3 meses
HbA1c (%)	-0.88	-1.08	-2.3	-1.3	-2.5
Glucosa ayuno (mg/dL)	-49.54	-46.48	-99.08	-	-
HDL (mmol/L)	+0.13	+0.05	-	-	-
LDL (mmol/L)	+0.31	+0.27	-	-	-
Peso (kg)	+0.67	+3.26	NS	-	-

TGZ = troglitazona
MTx = monoterapia

RGZ = rosiglitazona
TxC = tratamiento combinado

GB = glibendámda

M = metformin

relacionadas con la disminución del riesgo cardiovascular. Otro estudio ha reportado resultados similares.⁶⁰

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Al investigarse los efectos cardiovasculares clínicos se han encontrado también resultados diversos. Con troglitazona se han obtenido descensos de la tensión arterial sistólica y diastólica, con mayor efecto en pacientes con hipertensión leve^{44,61,62} (Cuadro V). También se ha encontrado que las glitazonas pueden inhibir la progresión de lesiones ateroscleróticas tempranas, observándose una reducción en las medidas ultrasonográficas del grosor de las capas media e íntima de arteria carótida con el tratamiento con troglitazona y pioglitazona durante 6 meses.^{63,64} Aún faltan estudios de intervención con glitazonas que evalúen el impacto sobre eventos cardiovasculares.

OTROS EFECTOS

Se han descrito otros efectos potenciales de la troglitazona sobre otras condiciones asociadas a resistencia a la

insulina y receptores PPAR como el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y lipodistrofia relacionada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Existen estudios con troglitazona en los que se ha administrado a dosis de 400 mg al día durante 3 meses a pacientes con SOP, disminuyendo 20-30% la concentración sérica de testosterona libre,^{65, 66} restauración de la ovulación,⁶⁷ y disminución del hirsutismo.^{68,69} Sin embargo, faltan estudios sobre la eficacia de la rosiglitazona y la pioglitazona en el tratamiento del SOP.

También se ha observado que el tratamiento con glitazonas puede disminuir o revertir la resistencia a la insulina, lipodistrofia y dislipidemia, inducidas por la terapia antirretroviral de pacientes con VIH o en síndromes de lipodistrofia congénita generalizada.⁷⁰⁻⁷²

EFFECTOS ADVERSOS

Un tema fundamental de análisis debe ser los eventos adversos de las glitazonas, principalmente en relación a la inducción de daño hepático. Se ha reportado que la troglitazona fue retirada del mercado debido a que pro-

Cuadro V. Efectos del tratamiento con troglitazona en la tensión arterial.

	Pacientes	Dosis troglitazona (mg/día)	Semanas de tratamiento	Reducción TA sistólica (mmHg)	Reducción TA diastólica (mmHg)
Nolan ⁶¹ , 1994	Obesos, no-diabéticos, no-hipertensos	400	12	6	4
Ogihara ⁶² 1995	Hipertensión leve	400	8	18	12
Ghazzi ⁴⁴ , 1997	DM2+obesidad	800	96	2	7

dujo 2,510 casos de hepatotoxicidad en 3 años; de los cuales hubo 135 casos de hepatotoxicidad grave, 60 muertes y 10 trasplantes hepáticos. La incidencia de daño hepático agudo fue de 1/8,000 a 1/20,000 pacientes tratados.⁷³ Estos efectos fueron mediados por colestasis intrahepática o explicados como reacción idiosincrática.⁷⁴ Se ha reportado un aumento de ALT > 3 veces en 0.25% y 0.33% de los pacientes tratados con rosiglitazona y pioglitazona, respectivamente.⁷⁵ Con la rosiglitazona no se reportaron casos de hepatotoxicidad en estudios iniciales,⁷⁶ sin embargo, hasta el momento se han descrito 3 casos de hepatotoxicidad asociada a rosiglitazona.⁷⁷⁻⁷⁹ Recientemente se ha publicado una evaluación de seguridad hepática de rosiglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 que incluye alrededor de 5,000 sujetos sin evidencia de efectos hepatotóxicos.⁸⁰ Con respecto a la pioglitazona recientemente se ha publicado un primer caso de disfunción hepática.⁸¹ Cabe señalar, que en modelos animales de obesidad y diabetes que han sido sometidos a tratamiento prolongado con glitazonas, se ha desarrollado esteatosis hepática centrolobular grave, fenómeno que no se ha observado en ratones delgados.⁸² Como la obesidad es un factor de riesgo mayor en diabetes en humanos, se deben investigar las posibles consecuencias del tratamiento a largo plazo con glitazonas para definir si también se produce este efecto esteatósico. Por lo tanto, aunque se menciona que la incidencia es mínima, se recomienda que antes del inicio del tratamiento con glitazonas se midan niveles de transaminasas hepáticas. Si la ALT > 2.5 U/L, las tiazolidinedionas están contraindicadas. Después, se recomienda evaluar la función hepática cada 2 meses en el primer año, y en forma periódica en el tiempo subsecuente. Aunque las recomendaciones indican que el tratamiento debe ser suspendido si la ALT > 3 veces o hay desarrollo de ictericia, creemos que el tratamiento debe ser suspendido con cualquier elevación de transaminasas. Otros efectos adversos comprenden anemia (1-15%); aumento de peso (de 1 a 8 kg en estudios controlados con placebo de 16 a 26 semanas), situación que se origina por un incremento en el apetito y disminu-

ción de leptina, o a retención hídrica y estimulación de adipogénesis.⁸³⁻⁸⁵ Se ha documentado que también influyen en la apoptosis, necrosis y diferenciación de células neoplásicas humanas como cáncer de colon, de próstata y de mama.⁸⁶⁻⁸⁸

Otro de los inconvenientes del uso de glitazonas es su elevado precio. En el *cuadro VI* se presenta el resultado de un sondeo realizado en julio del 2001 en relación al costo de la dosis mínima de cada hipoglucemiante, el cual se eleva al incrementarse la dosis hasta la máxima recomendada para lograr el control glucémico, circunstancia que hace difícil el apego a tratamiento en muchos casos. El costo del tratamiento se incrementa cuando se agregan el monitoreo de la función hepática.

CONCLUSIONES

Las tiazolidinedionas utilizadas como monoterapia producen una reducción menor de HbA1c que las sulfonilureas y las biguanidas. La adición de éstas con biguanidas, producen mayores reducciones que como monofármacos, pero aún inferiores que la combinación de sulfonilureas y biguanidas. Aunque la adición en un triple esquema de

Cuadro VI. Costo de la dosis mínima mensual de diferentes hipoglucemiantes (julio 2001).

Hipoglucemiante	Dosis/día (mg)	Costo/mes (pesos)*
Tolbutamida	500	21.84
Glibenclamida	5	32.90
Glipizida	5	100.80
Glimepirida	2	190.40
Acarbosa	50	126.00
Metformin	500/850	35.00/60.90
Glibenclamida/metformin	2.5/500	55.50
Cloropropamida/metformin	125/ 400	34.12
Rosiglitazona	4	585.00
Pioglitazona	15	621.00

biguanida, sulfonilurea y glitazona puede mostrar reducciones adicionales. Sin embargo, aún quedan muchas cuestiones por resolver en relación al impacto clínico que puedan producir sus efectos sobre el metabolismo de lípidos, eventos cardiovasculares, preservación de la función de la célula beta y sus acciones en la prevención de diabetes. Además, se requieren de estudios para evaluar su seguridad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Peters AL. Using thiazolidinediones: rosiglitazone and pioglitazone in clinical practice. *Am J Manag Care* 2001; 7(3 Suppl): S87-95; quiz S96-7.
- Shimabukuro M, Zhou YT, Lee Y, Unger RH. Troglitazone lowers islet fat and restores beta cell function of Zucker diabetic fatty rats. *J Biol Chem* 1998; 273(6): 3547-50.
- Buckingham RE, Al-Barazanji KA, Toseland CD, Slaughter M, Connor SC, West A, Bond B, Turner NC, Clapham JC. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, protects against nephropathy and pancreatic islet abnormalities in Zucker fatty rats. *Diabetes* 1998; 47: 1326-34.
- Willson TM, Cobb JE, Cowan DJ, Wiethe RW, Correa ID, Prakash SR et al. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem* 1996; 39: 665-8.
- Yamasaki Y, Kawamori R, Wasada T et al. Pioglitazone (AD-4833) ameliorates insulin resistance in patients with NIDDM. AD-4833 Glucose Clamp Study Group, Japan. *Tohoku J Exp Med* 1997; 183: 173-183.
- Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M, Davoli A, Foot E et al. Troglitazone reduces LDL oxidation and lowers plasma E-selectin concentration in NIDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 130-133.
- Tack CJ, Smits P, Demacker PN, Stalenhoef AF. Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 796-9.
- Hirano T, Yoshino G, Kazumi T. Troglitazone and small low-density lipoprotein in type 2 diabetes. *Ann Int Med* 1998; 129: 162-3.
- Law RE, Meehan WP, Xi XP, Graf K, Wuthrich DA, Coats W. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1996; 98: 1897-1905.
- Yoshimoto T, Naruse M, Shizume H, Naruse K, Tanabe A, Tanaka M et al. Vasculo-protective effects of insulin sensitizing agent pioglitazone in neointimal thickening and hypertensive vascular hypertrophy. *Atherosclerosis* 1999; 145: 333-40.
- Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, Jackson S, Wakino S, Noh G et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 365-71.
- Avena R, Mitchell ME, Nylen ES, Curry KM, Sidawy AN. Insulin action enhancement normalizes brachial artery vasoactivity in patients with peripheral vascular disease and occult diabetes. *J Vasc Surg* 1998; 28: 1024-1031.
- Hattori Y, Hattori S, Kasai K. Troglitazone upregulates nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1999; 33(4): 943-8.
- Igarashi M, Takeda Y, Ishibashi N, Takahashi K, Mori S, Tomimaga M, Saito Y. Pioglitazone reduces smooth muscle cell density of rat carotid arterial intima induced by balloon catheterization. *Horm Metab Res* 1997; 29: 444-449.
- Ishizuka T, Itaya S, Wada H, Ishizawa M, Kimura M, Kajita K et al. Differential effect of the antidiabetic thiazolidinediones troglitazone and pioglitazone on human platelet aggregation mechanism. *Diabetes* 1998; 47: 1494-1500.
- Kotchen TA, Zhang HY, Reddy S, Hoffmann RG. Effect of pioglitazone on vascular reactivity in vivo and in vitro. *Am J Physiol* 1996; 270: R660-R666.
- Law RE, Goetze S, Xi XP, Jackson S, Kawano Y, Demer L. Expression and function of PPARgamma in rat and human vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 101: 1311-8.
- Marx N, Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; 83: 1097-1103.
- Walker AB, Chattington PD, Buckingham RE, Williams G. The thiazolidinedione rosiglitazone (BRL-49653) lowers blood pressure and protects against impairment of endothelial function in Zucker fatty rats. *Diabetes* 1999; 48: 1448-1453.
- Yamakawa K, Hosoi K, Fukumoto S, Koyama H, Okuno Y, Nishizawa Y. Pioglitazone inhibits plasminogen activator inhibitor-1 expression in human vascular smooth muscle cell. *Diabetes* 1998; 47: A366. Abstract.
- Arima S, Kohagura K, Takeuchi K et al. Biphasic vasodilator action of troglitazone on the renal microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(2): 342-9.
- Yamashita H, Nagai Y, Takamura T, Nohara E, Kobayashi K. Thiazolidinedione derivatives ameliorate albuminuria in streptozotocin-induced diabetic spontaneous hypertensive rat. *Metabolism* 2002; 51(4): 403-8.
- Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther* 2000; 22(10): 1151-68; discussion 1149-50.
- Goldstein BJ. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on efficacy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 Suppl 2: S16-22.
- Temple R, Ellenberg SS. Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments. Part 1: Ethical and Scientific Issues. *Ann Intern Med* 2000; 133: 455-63.
- Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, Polonsky S. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest* 1997; 100: 530-7.
- Berkowitz K, Peters R, Kjos SL, Goico J, Marroquin A, Dunn ME, Xiang A, Azen S, Buchanan TA. Effect of troglitazone on insulin sensitivity and pancreatic B-cell function in women at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1996; 45: 1572-1579.
- Azen SP, Berkowitz K, Kjos S, Peters R, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD: A randomized placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clinical Trials* 1998; 19:217-231.

29. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002; 346: 393-403.
30. Chu NV, Kong AP, Kim D, Armstrong D, Baxi S, Deutsch R et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 542-48.
31. Kumar S, Boulton AJM, Beck-Nielsen H et al. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39: 701-9.
32. Iwamoto I, Kosaka K, Kuzuwa Y, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care* 1996; 19: 151-6.
33. Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D. Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care* 1997; 20: 188-93.
34. Maggs DG, Buchanan TA, Burant Ch, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA. Metabolic Effects of Troglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128: 176-185.
35. Subramaniam S. The emerging role of thiazolidinediones in the treatment of diabetes- mellitus and related disorders. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21(1-2): 121-36.
36. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, RifeFS, Walton V, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes. *NEJM* 1998; 338: 867-72.
37. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
38. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 278-84.
39. Gale EA. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357: 1870-75.
40. Kobayashi M, Iwata M, Haruta T. [Clinical evaluation of pioglitazone]. *Nippon Rinsho* 2000; 58(2): 395-400.
41. Lawrence JM, Reckless JP. Pioglitazone. *Int J Clin Pract* 2000; 54(9): 614-8.
42. Yamasaki Y, Kawamori R, Wasada T et al. Pioglitazone (AD-4833) ameliorates insulin resistance in patients with NIDDM. AD-4833 Glucose Clamp Study Group, Japan. *Tohoku J Exp Med* 1997; 183: 173-83.
43. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwhite S et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1605.
44. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46(3): 433-9.
45. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. 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* 2002; 25: 708-711.
46. Gomis R, Jones NP, Vallance SE, Patwardhan R. Low-dose rosiglitazone provides additional glycemic control when combined with sulfonylureas in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: A63.
47. Raskin P, Dole JF, Rappaport E. Rosiglitazone improves glycemic control in poorly controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: A94. Abstract.
48. Triplitt C, Miyazaki Y, Mahankali A et al. Combination therapy with metformin and troglitazone in type 2 diabetic patients. *ADA 61st Scientific Sessions*, 2001: 1862-PO.
49. Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN et al. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1462.
50. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1100-09.
51. Willms B, RugeW. Comparison of acarbose and metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetic Med* 1999; 16: 755-61.
52. Bell D, Ovalle F. Long-Term Efficacy of Triple Oral Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *ADA 61st Scientific Sessions*, 2001: 421-PO.
53. Shwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 1998; 338: 861.
54. Mathisen A, Geerlof J, Houser V. The effect of pioglitazone on glucose control and lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: A102.
55. Mathisen A, Egan J, Schneider R. The effect of combination therapy with pioglitazone and sulfonylurea on the lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: A106.
56. Egan J, Rubin C, Mathisen A. Adding pioglitazone to metformin therapy improves the lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: A106.
57. Zhu E, Egan J. The effect of lipid reducing drugs on the serum lipid profile in pioglitazone-treated patients. *Diabetes* 2000; 48: A366.
58. Barbier O, Pineda-Torra I, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart J, Glineur C, Staels B. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-26.
59. Gómez-Pérez J, Aguilar-Salinas CA, Vázquez-Chávez C, Fanguanel-Salmón G et al. Further insight on the hypoglycemic and nonhypoglycemic effects of troglitazone 400 or 600 mg/d: effects on the very-low density and high density lipoprotein particle distribution. *Metabolism* 2002; 51: 44-51.
60. Ovalle F, Bell DS. Effect of thiazolidinediones on high-density lipoprotein subfractions. *Endocr Pract* 2002; 8(2): 102-104.
61. Nolan JJ, Ludvik B, Beersden P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331: 1188-1193.
62. Ogiwara T, Rakugi H, Ikegami H, Mikami H, Masuo K. Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *Am J Hypertens* 1995; 8: 316-20.

63. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3452.
64. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D et al. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1818-20.
65. Dunaif A, Scott D, Finegood D et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299.
66. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108.
67. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez-Hierro F, Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in non-obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol. Metab* 2001 86: 3595-98.
68. Azziz R, Ehrman D, Legro R, Whitcomb R, Hanley R et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626-32.
69. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kobayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71(2): 323-7.
70. Walli R, Michl GM, Muhlbaier D, Brinkmann L, Goebel FD. Effects of troglitazone on insulin sensitivity in HIV-infected patients with protease inhibitor-associated diabetes mellitus. *Res Exp Med* 2000; 199: 253-62.
71. Fischer P, Moller P, Bindl L, Melzner I, Tornqvist H, Debatin KM, Wabitsch M. Induction of adipocyte differentiation by a thiazolidinedione in cultured, subepidermal, fibroblast-like cells of an infant with congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2384-90.
72. Cheng JS. Treatment of lipodystrophy with troglitazone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1153-4.
73. Loi CM, Young M, Randinitis E, Vassos A, Koup JR. Clinical pharmacokinetics of troglitazone. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(2): 91-104.
74. Funk C, Ponelle C, Scheuermann G, Pantze M. Cholestatic potential of troglitazone as a possible factor contributing to troglitazone-induced hepatotoxicity: *in vivo* and *in vitro* interaction at the canalicular bile salt export pump (Bsep) in the rat. *Mol Pharmacol* 2001; 59(3): 627-35.
75. Lumpkin MM. *Troglitazone*. Presentation to FDA Advisory Committee, May 19 2000.
76. Salzman A, Patel J. Rosiglitazone is not associated with hepatotoxicity. *Diabetes* 1999; 48: A63.
77. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000; 132(2): 118-21.
78. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Int Med* 2000; 132: 121.
79. Carrillo P, Ruiz-Maza F, Raña R, Cañizales A, Kiamco CR, Abascal C. *Hepatitis fulminante asociada a rosiglitazona: reporte de un caso*. Trabajo libre XL Reunión Annual SMNE, AC 2000.
80. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials. *Diabetes Care* 2002; 25: 815-21.
81. May LD, Lefkowitz JH, Kram MT, Rubin DE. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 449-452.
82. Boelsterli UA, Bedoucha M. Toxicological consequences of altered peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression in the liver: insights from models of obesity and type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1-10.
83. Kallen CB, Lazar MA. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5793-6.
84. Shimizu H, Tsuchiya T, Sato N, Shimomura Y, Kobayashi I, Mori M. Troglitazone reduces plasma leptin concentration but increases hunger in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1470-4.
85. Nolan JJ, Olefsky JM, Nyce MR, Considine RV, Caro JF. Effect of troglitazone on leptin production. Studies *in vitro* and in human subjects. *Diabetes* 1996; 45: 1276-8.
86. Quesada-Gomez JM, Serrano-Alferez I. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1007-1008.
87. Moretti RM, Montagnani Marelli M, Motta M, Limonta P. Oncostatic activity of a thiazolidinedione derivative on human androgen-dependent prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2001; 95: 733-7.
88. Seed B. PPARgamma and colorectal carcinoma: conflicts in a nuclear family. *Nat Med* 1998; 4: 1004-05.