

AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



Pioglitazona en el control glucémico, perfil lipídico y riesgo cardiovascular: revisión actualizada sobre sus beneficios y datos emergentes sobre su seguridad

Eliana Mesa^a, Ricardo Gómez-Huelgas^b y F. Javier Ampudia-Blasco^{c,*}

^aAnaile Medical Consulting, Valencia, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^cUnidad de Referencia de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Pioglitazona;
Tiazolidindionas;
Diabetes tipo 2;
Control glucémico;
Riesgo cardiovascular

Resumen

En la actualidad, la pioglitazona es el único fármaco disponible en Europa de la clase de las tiazolidindionas. Activa los «receptores activados de proliferación de los peroxisomas», por lo que aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora el metabolismo lipídico, 2 aspectos clave en el tratamiento actual de la diabetes mellitus. Este efecto antihiperglucemiante y la mejoría en el perfil lipídico han sido confirmados en ensayos clínicos aleatorizados y comparativos, en donde se ha demostrado la eficacia de pioglitazona, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes antidiabéticos. Resulta especialmente relevante su potencial impacto sobre el riesgo cardiovascular, dado que pioglitazona induce cambios favorables en los valores de triglicéridos y del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y con un efecto antiaterogénico. Los efectos adversos relacionados con el uso de pioglitazona son en general leves y manejables. Algunos efectos adversos potencialmente graves en pacientes susceptibles pueden requerir medidas especiales de precaución. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca o del cáncer de vejiga, aunque este último aspecto aún está por ser confirmado. En conclusión, pioglitazona posee un efecto antihiperglucemiante clínicamente relevante, sin riesgo incrementado de hipoglucemia, con mayor beneficio potencial en los pacientes con resistencia a la insulina predominante y que, probablemente, asocia protección cardiovascular. Teniendo en cuenta su perfil de seguridad, con efectos adversos leves y en general manejables, hace que el balance beneficio/riesgo sea positivo.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ampudia_fra@gva.es (F.J. Ampudia-Blasco).

KEYWORDS

Pioglitazone;
Thiazolidinedione;
Type 2 diabetes;
Glycemic control;
Cardiovascular risk

Pioglitazone on glycemic control, lipid profile and cardiovascular risk: an updated review on its benefits and emerging safety questions

Abstract

Currently, pioglitazone is the only thiazolidinedione still available for use in Europe. This compound enhances insulin sensitivity and improves lipid metabolism activating «peroxisome proliferator-activated receptors» (PPAR), these aspects are key factors in the current treatment of diabetes mellitus. This antihyperglycemic effect and its improvements on lipid metabolism, has been confirmed in randomized, comparative clinical trials, which have demonstrated the efficacy of pioglitazone as monotherapy or in combination with other antidiabetic agents. Their impact on cardiovascular risk is particularly important; pioglitazone induces favorable changes in triglyceride and HDL-cholesterol and anti-atherogenic effect. Adverse effects associated with the use of pioglitazone are usually mild and manageable. In susceptible patients, some potentially serious adverse effects may require special precautions. For instance, heart failure or bladder cancer, although the latter has yet to be confirmed. In conclusion, pioglitazone has a clinically significant antihyperglycemic effect without increased risk of hypoglycemia, with greater potential benefit for patients with predominantly insulin resistance, and a potential association to with cardiovascular protection. Taking into account its safety profile with adverse effects generally mild and manageable, confirms that the benefit-risk balance of pioglitazone remains positive.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica de etiología múltiple, que se caracteriza por una elevación persistente de la glucosa plasmática asociada a una alteración en el metabolismo de las grasas y de las proteínas, y producida como consecuencia de un defecto en la producción de insulina, en la acción de la insulina o una combinación de ambos¹.

La DM tipo 1 (DM1) resulta del déficit casi absoluto de insulina, consecuencia de la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas. Sin embargo, los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de la DM tipo 2 (DM2) incluyen la disfunción progresiva de las células β pancreáticas, con la consecuente disminución en la producción de insulina, y la acción deficiente de esta en los tejidos, que resulta en ciertas anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y de las proteínas². La combinación de ambos mecanismos juega un importante papel en el desarrollo y progresión de la DM2: la disminución de la función de las células β se asocia con el deterioro del control glucémico, y la resistencia a la insulina con diversos factores de riesgo cardiovascular³. En general se admite que, una vez establecida, la resistencia a la insulina se mantiene constante en el curso evolutivo de la enfermedad, mientras que la función de las células β se irá deteriorando progresivamente, siendo este el factor clave de la progresión de la enfermedad³.

Además, la DM2 se considera como un factor de riesgo mayor o «clásico» de enfermedades cardiovasculares, así como de ceguera, insuficiencia renal terminal, amputaciones y hospitalizaciones⁴. Dado que está bien establecido que la glucemia está relacionada con el aumento del riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad isquémica coronaria, ictus y enfermedad vascular periférica)^{5,6}, uno de

los objetivos prioritarios del tratamiento de la diabetes será reducir y controlar la hiperglucemias.

Objetivos de control glucémico en la diabetes tipo 2

El objetivo primario del tratamiento de la diabetes es alcanzar y mantener un control glucémico apropiado a las características individuales de cada paciente⁷. La presencia del mecanismo patogénico dual descrito sugiere que el tratamiento óptimo de la DM2 debe abordar ambos mecanismos de disregulación metabólica³.

Un buen control metabólico puede evitar, o al menos retrasar, la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares de la hiperglucemias. De ahí la importancia de hacer un tratamiento optimizado y un seguimiento cercano del paciente desde las primeras fases del tratamiento⁸.

Aunque se acepte, en general, que el objetivo del tratamiento sea mantener los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) por debajo del 6,5-7%, actualmente se recomienda adaptar este objetivo a las características del paciente. Un documento de consenso promovido por la Sociedad Española de Diabetes (SED)⁹ recomienda que en pacientes mayores de 75 años, con complicaciones avanzadas micro y macrovasculares o con alguna patología asociada que aconseje evitar las hipoglucemias, sea aceptable un objetivo de HbA1c entre el 7,5 y el 8,5% dando siempre prioridad en estos pacientes a la seguridad del tratamiento, evitando las hipoglucemias. La American Diabetes Association (ADA), igualmente, recomienda controles menos estrictos, aceptando valores de HbA1c de hasta 7,5-8% en pacientes con grave riesgo de hipoglucemias, con expectativa de vida limitada, complicaciones avanzadas, enfermedades concomitantes o en aquellos en los que hay dificultad para alcanzar el objetivo⁴.

Papel de los receptores activados de proliferación de los peroxisomas en la diabetes

Los receptores activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR) son miembros de una superfamilia de receptores nucleares que funcionan como factores de transcripción y son activados por ligandos como los ácidos grasos y sus derivados eicosanoides¹⁰. En la actualidad, los PPAR se consideran piezas clave en la regulación del metabolismo lipídico y en la sensibilización de los tejidos a la insulina, aun cuando cada una de sus isoformas alfa, beta/ delta y gamma tiene diferentes funciones^{11,12} (fig. 1).

- La activación de los PPAR α (expresados en los vasos sanguíneos, incluyendo las células endoteliales, el músculo liso y los macrófagos) modula el metabolismo lipídico, aumentando la oxidación de los ácidos grasos y la producción de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Los ligandos naturales de estos receptores incluyen las prostaglandinas y los ácidos grasos de cadena media y larga. Entre los ligandos sintéticos se encuentran los fibratos.
- Los PPAR β/δ son ubicuos y constituyen uno de los reguladores clave de la homeostasis energética en el músculo esquelético, aunque parece que también tienen un papel en el metabolismo lipídico y en la respuesta inflamatoria. Sus principales ligandos naturales son los ácidos grasos y los eicosanoides. Hasta la fecha, no existen ligandos sintéticos para estos receptores.
- Los PPAR γ se expresan principalmente en el tejido adiposo y osteomuscular, así como en los vasos sanguíneos (incluyendo las células endoteliales, el músculo liso y los macrófagos). Están involucrados en la regulación de la

proliferación y diferenciación de los adipocitos, favoreciendo la captación de ácidos grasos y su almacenamiento en el tejido adiposo, evitando su captación por otros tejidos como el hígado o el músculo esquelético. La activación de los PPAR γ resulta en un aumento de la sensibilidad a la acción de la insulina, al revertir la resistencia inducida por la lipotoxicidad, y parece, aunque es controvertido, que también pudiera mejorar la función de las células β pancreáticas. Los PPAR γ son activados de forma natural por prostaglandinas y ácidos grasos. Los ligandos sintéticos incluyen el grupo de las tiazolidindionas (TZD).

Las acciones pleiotrópicas de los PPAR y el hecho de que diversos agonistas pueden inducir diferentes respuestas farmacológicas han conducido al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia y de las alteraciones lipídicas asociadas¹². Las TZD son una clase de fármacos antihiperglucemiantes que actúan activando estos receptores.

Las tiazolidindionas y la activación de los receptores activados de proliferación de los peroxisomas

Las TZD activan los PPAR γ , principalmente en el hígado, en el tejido adiposo y en el músculo esquelético, aumentando la captación de glucosa y disminuyendo su producción por esos tejidos³. Además, como hemos visto, estos receptores desempeñan un papel primordial en la regulación del metabolismo lipídico y poseen una acción directa sobre las paredes vasculares y ciertos mediadores inflamatorios. En consecuencia, las TZD tienen también un efecto protector sobre

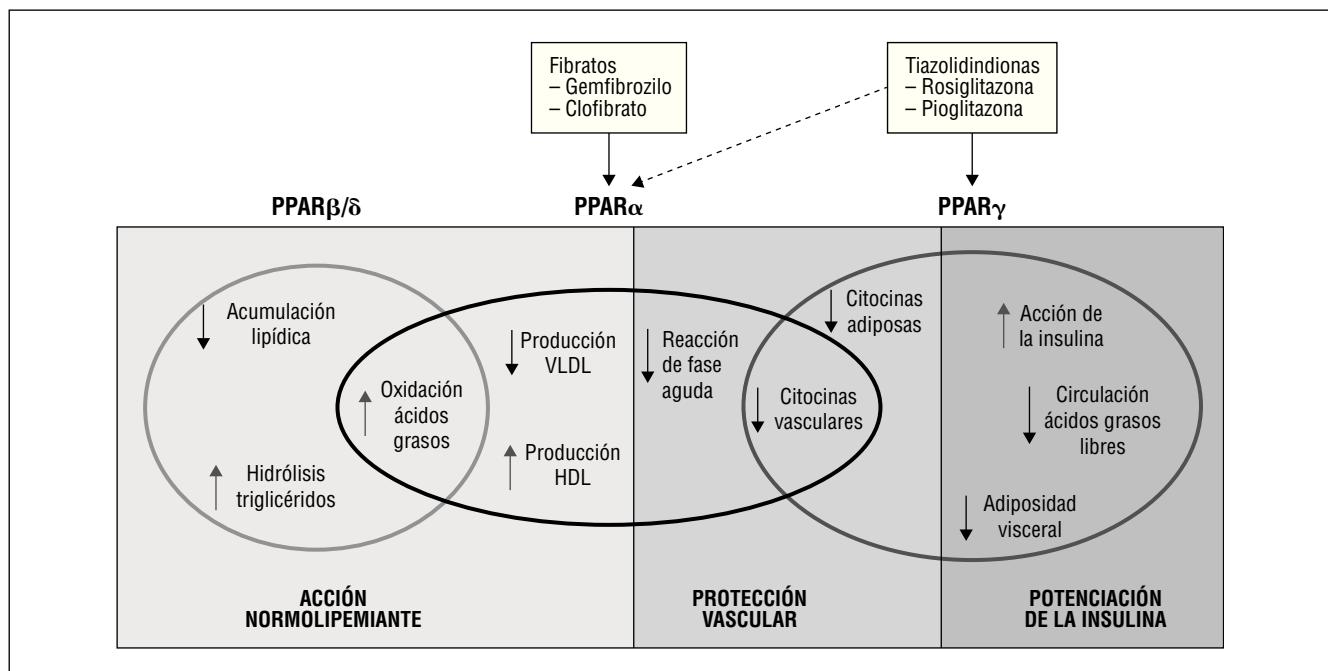


Figura 1. Representación esquemática de las acciones de los 3 isotipos de los receptores activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR) y sus ligandos sintéticos. HDL: lipoproteínas de alta densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. Adaptada de Gervois et al¹².

la aterogénesis y, por consecuencia, un papel en la reducción del riesgo cardiovascular¹³.

El grupo terapéutico de las TZD se inició con troglitazona, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en 1997 para el tratamiento de la DM2, aunque fue retirada del mercado por toxicidad hepática por el propio fabricante en el año 2000¹⁴. En 1999 se introdujeron en el mercado 2 nuevas TZD, pioglitazona y rosiglitazona, también para el tratamiento de la DM2. Once años después, en septiembre de 2010, en respuesta a algunos datos que sugerían una posible relación de rosiglitazona con el aumento del riesgo cardiovascular, la European Medicines Agency (EMA) recomendó la suspensión de la autorización de comercialización, aunque la FDA, sin retirarla, aconsejó restringir su uso¹⁵.

En consecuencia, en la actualidad pioglitazona es la única TZD disponible en Europa.

Pioglitazona

Pioglitazona es un agonista selectivo de PPAR γ que, además, tiene una afinidad significativa al receptor PPAR α ¹⁶, lo que añade a su acción hipoglucemiante beneficios sobre el perfil lipídico¹⁷ (fig. 1).

Está indicada en el tratamiento oral de segunda línea en la DM2 en pacientes adultos (≥ 18 años). No se ha establecido su eficacia y seguridad en menores de 18 años, por lo que no está indicada en esa población. Se administra 1 vez al día comenzando con 15 o 30 mg, para incrementar la dosis, si es necesario, hasta 45 mg/día¹⁸.

Adiferencia de los secretagogos (sulfonilureas, meglitinidas, inhibidores de DPP-4), que estimulan la secreción de insulina por las células β , pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana. Pero en ambos casos, para que se ejerza su acción terapéutica es necesaria la presencia de insulina, de manera que tanto pioglitazona como los secretagogos no son eficaces en la DM1¹⁸. La expresión preferencial de pioglitazona en el tejido adiposo favorece su mayor eficacia en individuos con un mayor índice de masa corporal¹⁹.

Eficacia en monoterapia

Pioglitazona puede utilizarse en monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación a metformina, cuando no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio¹⁸. La eficacia de pioglitazona en monoterapia se ha demostrado en diversos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, en los que se ha comparado con placebo, metformina y sulfonilureas²⁰⁻²⁶ (tabla 1). En los estudios frente a placebo, las reducciones medias de HbA1c fueron significativamente superiores con dosis de 30-45 mg. En los estudios frente a sulfonilureas o metformina, la reducción de la HbA1c fue, al menos, similar a la de sus comparadores activos. Además, en estudios a largo plazo se ha confirmado la eficacia de pioglitazona, con reducciones mantenidas de HbA1c durante 1 a 2 años²⁷.

Eficacia en combinación

Aunque se acepta que el tratamiento inicial debe incluir, junto a los cambios en el estilo de vida, metformina en

monoterapia, en el momento actual se recomienda una introducción temprana de un nuevo fármaco cuando con el régimen inicial no se consiguen los objetivos glucémicos deseados⁸. La DM2 es una enfermedad de evolución crónica que lleva a un deterioro progresivo del control de la glucemia por la pérdida de la función de las células β . De ahí que la monoterapia no sea suficiente en muchos casos para mantener dicho control a lo largo del tiempo³. Además, en comparación con el tratamiento en monoterapia, la combinación de agentes con mecanismos de acción complementarios ofrece la posibilidad de obtener resultados superiores a los obtenidos con cada uno de los fármacos usados individualmente²⁸.

En consecuencia, pioglitazona también puede utilizarse como tratamiento de segunda elección en combinación con otros agentes orales o con insulina⁷. Las indicaciones aprobadas incluyen la combinación de pioglitazona con: a) metformina, en pacientes en los que el tratamiento con metformina en monoterapia no consiga un control glucémico adecuado; b) con una sulfonilurea, en pacientes que no puedan recibir metformina (por intolerancia o contraindicación) y en los que no se haya logrado un control glucémico adecuado con una sulfonilurea en monoterapia; c) con insulina, en pacientes en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia, y d) en triple terapia con metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos con un control glucémico inadecuado a pesar de la doble terapia oral¹⁸.

La eficacia de pioglitazona en combinación con otros fármacos se ha evaluado en numerosos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego²⁹⁻³⁵ (tabla 2).

En todos los estudios en los que pioglitazona se ha comparado con placebo o ambos en combinación con otro fármaco (tratamiento estándar, metformina, sulfonilurea o insulina), las reducciones de HbA1c con pioglitazona fueron significativamente superiores a las de placebo. En los ensayos clínicos que compararon pioglitazona con rosiglitazona (ambos en combinación con metformina o glimepirida), o pioglitazona con metformina (ambos en combinación con sulfonilurea), la eficacia hipoglucemiantre fue similar.

Pioglitazona y su impacto sobre el riesgo cardiovascular

Es ampliamente conocido el efecto beneficioso del control intensivo de la glucemia sobre el riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares. En cuanto al riesgo de complicaciones macrovasculares, las evidencias acerca de los beneficios del control estricto de la hiperglucemia son más limitadas. Ya en 1998, un análisis retrospectivo de un subgrupo de 342 pacientes con sobrepeso del estudio UKPDS demostró que el control intensivo de la hiperglucemia con metformina reducía de forma significativa la enfermedad cardiovascular y la mortalidad global³⁶. En este contexto, a pesar del posible efecto negativo de rosiglitazona sobre el riesgo cardiovascular, pioglitazona ha demostrado poseer un efecto favorable sobre el perfil lipídico y potencialmente sobre el riesgo cardiovascular.

Respecto al perfil lipídico, pioglitazona usado en monoterapia o en combinación aumenta los valores de cHDL entre

Tabla 1 Efecto de pioglitazona en monoterapia sobre la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el perfil lipídico en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego

Año de publicación	Autor	Comparativo n	Duración tratamiento (semanas)	Dosis de pioglitazona (mg 1 vez al día)	HbA1c y perfil lipídico ^a				Estudio		
					15	30	45	HbA1c	TG		
2000	Aronoff et al ²⁰	Placebo	408	26	x	x	x	↓ ^{b,c}	↓ ^b	↑ ^{b,c}	↓ NS
2003	Herz et al ²¹	Placebo	297	16		x	x	↓ ^{d,e}	↓ e (45 mg), f	↑ d (45 mg), e (30 y 45 mg), g (30 mg)	
2004	Scernthaner et al ²²	Metformina	1.199	52			Hasta 45	→	↓ ^h	↑ ^h	QUARTET
2004	Tan et al ²³	Glicazida	244	52			Hasta 45	↓ ^{e,i}	↓ ^{b,j}	↑ ^{e,k}	
2005	Tan et al ²⁴	Glicazida	567	2 años			Hasta 45	↓ ^l			
2005	Charbonnel et al ²⁵	Glicazida	1.270	52			Hasta 45	→	↑ NS	↑ ^k	QUARTET
2008	Nissen et al ²⁶	Glimepirida	543	1,5 años			Hasta 45	↓ ^c	↓ ^m	↑ ^m	→ PERISCOPE

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; NS: efecto mayor que el comparador, pero no significativo; TG: triglicéridos.

^aEfecto sobre el parámetro medido: ↓ disminución significativamente mayor que el comparador; ↑ aumento significativamente mayor que el comparador; → efecto comparable al comparador.

^bp ≤ 0,05 frente a *baseline*.

^cp = 0,03 frente a glimepirida.

^dp < 0,001 frente a placebo.

^ep ≤ 0,001 frente a *baseline*.

^fp = 0,007 frente a placebo.

^gp = 0,028 frente a placebo.

^hp < 0,001 frente a metformina.

ⁱp < 0,005 frente a glicazida.

^jp < 0,05 frente a glicazida.

^kp < 0,001 frente a glicazida.

^lp < 0,0001 frente a glicazida.

^mp < 0,001 frente a glimepirida.

un 10-20% y reduce los valores de triglicéridos también de forma significativa entre un 10-25%⁷. En las tablas 1 y 2 se muestra de forma esquemática el efecto sobre marcadores lipídicos encontrado en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciego con pioglitazona en monoterapia y en combinación con otros fármacos antidiabéticos. En general se observan cambios significativos en los valores de triglicéridos y de cHDL, mientras que los cambios en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y colesterol total no son consistentes.

En los últimos años, datos experimentales han resaltado el papel de la inflamación en la aterogénesis, y los ensayos clínicos han confirmado el concepto de inflamación en arteriosclerosis en humanos. Algunos ejemplos de biomarcadores de arteriosclerosis son: proteína C reactiva (PCR), citocinas (TNF α , interleucina-6), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), metaloproteínas de matriz (MMP-9), inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1), el grosor de la íntima-media carotídea, etc. Se ha demostrado que estos marcadores de arteriosclerosis predicen el riesgo cardiovascular, y se encuentran elevados en pacientes con DM2 y resistencia a insulina, lo que indica un papel relevante de la inflamación en esta patología^{38,39}.

En diversos ensayos clínicos se ha demostrado que la pioglitazona disminuye algunos marcadores de riesgo cardio-

vascular relacionados con la inflamación, como las proteínas PCR^{6,40,41}, MMP-9^{40,41} y MCP-1^{40,42}. Uno de estos ensayos es el estudio Pioneer⁴⁰, cuyo objetivo era comprobar los efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos de la pioglitazona frente a glimepirida en pacientes con DM2. En ambos grupos se observó una reducción comparable de la HbA1c (pioglitazona, $-0,8 \pm 0,9\%$ glimepirida, $-0,6 \pm 0,8\%$). Con respecto a los marcadores de riesgo cardiovascular, pioglitazona, tras los 6 meses de tratamiento, redujo de forma significativa las proteínas PCR de alta sensibilidad, MMP-9 y MCP-1, respecto a la basal. Sin embargo, glimepirida no produjo cambios significativos en estos parámetros. Los resultados mostraron que tras el tratamiento con pioglitazona se redujo la PCR de alta sensibilidad, de $3,49 \pm 3,26$ mg/l valor basal a $2,50 \pm 2,78$ mg/l a los 6 meses ($p < 0,05$). Con respecto a MMP-9, también disminuyeron los valores tras el tratamiento (basal 373 ± 147 frente a 320 ± 122 ; $p < 0,01$). Finalmente, MCP-1 también se redujo (basal 397 ± 111 frente a 368 ± 99 ; $p < 0,05$) tras el tratamiento de 6 meses.

Específicamente, acerca de los efectos de pioglitazona sobre la enfermedad aterosclerótica, en pacientes con DM2, pioglitazona reduce la progresión de la placa de ateroma coronaria²⁶ (fig. 2) y el grosor de la íntima-media carotídea en comparación con sulfonilureas⁴³⁻⁴⁵. Adicionalmente, un metaanálisis de ensayos controlados y aleato-

Tabla 2 Efecto de pioglitazona (Pio) en combinación sobre la HbA1c y el perfil lipídico en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego

Año de publicación	Autor	Comparativo	n	Duración tratamiento (semanas)	Dosis de pioglitazona (mg 1 vez al día)	HbA1c y perfil lipídico ^a				Estudio
						15	30	45	HbA1c	
2000	Enhorn et al ²⁹	Met + Pio Met + PCB	328	16	x				↓ ^b	↑ ^b
2001	Kipnes et al ³⁰	Sul + Pio 15 Sul + Pio 30 Sul + PCB	560	16	x x				↓ ^b	↑ ^b
2004	Hanefeld et al ³¹	Sul + Pio Sul + Met	639	52			Hasta 45	→	↓ ^c	↑ ^d
2004	Derosa et al ³²	Glimep + Pio Glimep + Rbsi	91	52	x			→	↓ ^b	↑ ^b
2005	Dormandi et al ³³	Std + Pio Std + PCB	5.238	52			Hasta 45	↓ ^e	↓ ^e	↑ ^e
2005	Mattoo et al ³⁴	Insul + Pio Insul + PCB	289	26	x			↓ ^g		↑ ^g
2007	Derosa et al ³⁵	Met + Pio Met + Rbsi	103	52	x			→	↓ ^b	↑ ^b
										↓ ^b

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; Glimep: glimepirida; Insul: insulina; Met: metformina; PCB: placebo; Rbsi: rosiglitazona; Std: tratamiento estándar al inicio del estudio; Sul: sulfonilurea; TG: triglicéridos.

^aEfecto sobre el parámetro medido: ↓ disminución significativamente mayor que el comparador; ↑ aumento significativamente mayor que el comparador; → efecto comparable al comparador.

^bp ≤ 0,05 frente a comparador.

^cp ≤ 0,008 frente a comparador.

^dp ≤ 0,001 frente a comparador.

^ep ≤ 0,0001 frente a comparador.

^fp ≤ 0,003 frente a comparador.

^gp ≤ 0,002 frente a comparador.

rizados de pacientes con DM2 sometidos a implantación de un *stent* metálico no revestido, ha demostrado la eficacia de pioglitazona en la reducción de la reestenosis y la necesidad de revascularización coronaria⁴⁶. En cuanto a potenciales mecanismos específicamente antiaterogénicos, una de las piezas de evidencia más reciente indica que el tratamiento con pioglitazona induce en los macrófagos la expresión de los transportadores de membrana ABCA1 y ABCG1, encargados de presentar el colesterol excesivo a las HDL⁴⁷.

Si embargo, a pesar de los datos favorables previamente comentados, es el PROactive³³ el estudio clínico que de forma más específica ha abordado la asociación entre pioglitazona y la prevención del riesgo cardiovascular. Fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado con pacientes con DM2 y evidencia de enfermedad macrovascular. Los pacientes recibieron pioglitazona (a dosis escalonadas desde 15 a 45 mg) o placebo, añadidos al tratamiento estándar en el momento de la inclusión (hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antihipertensivos o antiplaquetarios). Con un total de 5.238 pacientes evaluados y un seguimiento mínimo de 30 meses, se encontró que pioglitazona reducía, aunque de forma no significativa, el criterio primario de valoración combinado (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, ictus,

síndrome coronario agudo, intervención quirúrgica en arterias coronarias o de las piernas y amputación por encima del tobillo). Para el objetivo primario de este estudio no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo (*hazard ratio [HR]*: 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,80-1,02; p = 0,095).

Considerando los criterios de valoración secundarios (tiempo hasta el primer episodio de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio e ictus, muerte cardiovascular y tiempo hasta la primera aparición de un componente individual del criterio compuesto de valoración primario), la reducción del riesgo con pioglitazona frente a placebo sí que fue significativa (HR: 0,84; IC del 95% 0,72-0,98; p = 0,027). Y en el análisis multivariante, la asignación al grupo de pioglitazona (incluso después de ajustar el modelo a los factores de riesgo en el momento de la inclusión en el estudio) resultó en una reducción global significativa del riesgo cardiovascular (HR: 0,84; IC del 95% 0,72-0,98; p = 0,0309). Finalmente, aunque el riesgo de insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor en el grupo tratado con pioglitazona (562 en el grupo de pioglitazona, 341 en el grupo placebo), el número de muertes por esta causa fue similar en ambos grupos (127 muertes de origen cardiovascular en el grupo de pioglitazona comparado con 136 muertes en el grupo placebo).

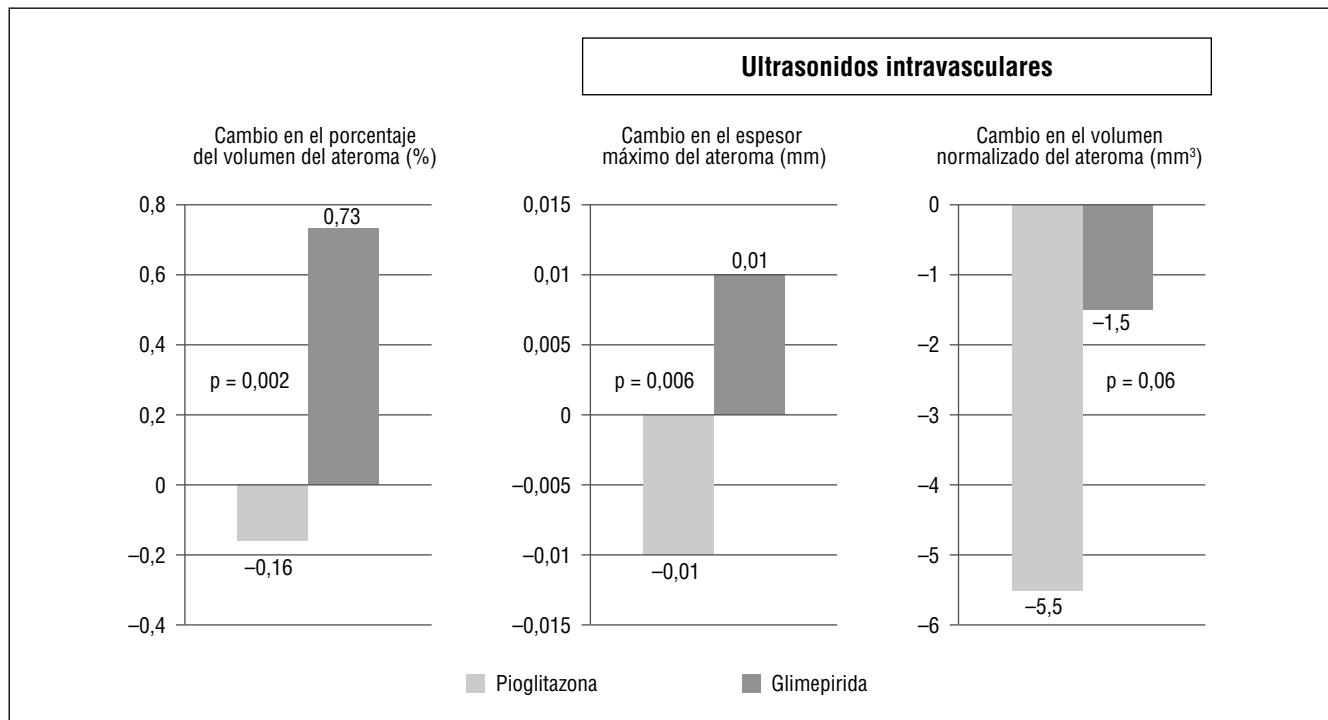


Figura 2. Resultados del estudio PERISCOPE²⁶ en el punto de evaluación primario (cambio del volumen del ateroma) y en puntos de evaluación secundarios medidos por ultrasonidos intravasculares. Se observan diferencias significativas entre pioglitazona y glimepirida en la reducción del tamaño del ateroma.

Posteriormente, 3 análisis *post-hoc* del estudio PROactive han evaluado el efecto a largo plazo de la inclusión de pioglitazona a regímenes con metformina o sulfonilureas en esquemas dobles⁴⁸ o triples⁴⁹ o con insulina⁵⁰. En ellos se ha visto que la adición de pioglitazona ofrece reducciones adicionales en la HbA1c, permite disminuir la dosis de los fármacos orales y retrasar la necesidad del uso de insulina. Además, en pacientes en tratamiento con insulina, pioglitazona permite reducir y simplificar los regímenes de tratamiento insulínico.

Finalmente, en un metaanálisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados de pioglitazona frente a placebo u otro comparador activo, se analizaron los datos de 16.390 pacientes con una duración del tratamiento entre 4 meses y 3,5 años⁵¹. Se encontró que pioglitazona se asociaba significativamente a un menor riesgo de muerte, infarto de miocardio o ictus que los comparadores (HR: 0,82; IC del 95% 0,72-0,94; p = 0,005). También pioglitazona se asoció a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca que los comparadores (HR: 1,41; IC del 95% 1,14-1,76; p = 0,002), aunque sin incremento asociado de la mortalidad por esta causa.

Datos sobre seguridad

En general, pioglitazona es un fármaco bien tolerado y, en la mayoría de los casos, con un perfil de seguridad favorable. Los principales efectos adversos asociados a su uso son los comunes al resto de TZD: aumento variable de peso, edema periférico ocasional, pérdida limitada de masa ósea y desarrollo de insuficiencia cardíaca en sujetos de riesgo, o el edema macular (descrito en algunos pacientes)^{18,52}.

Algunos de los efectos de pioglitazona están en relación con la dosis empleada¹⁸. En este sentido hay estudios que han demostrado que el control glucémico en pacientes diabéticos es comparable al utilizar dosis de pioglitazona de 15 o 30 mg (media de HbA1c frente a placebo, -1,0)²⁰. Posteriormente, Majima et al⁵³, en un estudio prospectivo, evalúan el efecto de la pioglitazona en dosis bajas (7,5 mg/ día) sobre el control metabólico y la incidencia de edema en comparación con una dosis estándar de pioglitazona (15 mg/ día) en mujeres japonesas con DM2. La incidencia de edema fue significativamente menor en el grupo de dosis bajas que en el grupo de dosis estándar (p = 0,0014), mientras que el cambio de HbA1c y de control de los lípidos no fue significativamente distinto entre los 2 grupos.

Basado en el perfil de efectos adversos y en la eficacia de las distintas dosis de pioglitazona, la American Heart Association (AHA) y la ADA recomiendan que en los pacientes sin insuficiencia cardíaca en los que el tratamiento con pioglitazona produce edema, la dosis de TZD podría reducirse e incluso sugieren la posibilidad de añadir diuréticos⁵⁴.

En el estudio PROactive³³, la notificación de efectos adversos (relacionados y no relacionados con el fármaco) fue globalmente similar a placebo y ligeramente inferior cuando se trataba de efectos adversos graves (el 46,1 frente al 48,4%, que tan solo obligaron a la suspensión del tratamiento en un 4% de pacientes en ambos grupos⁵⁵). No se encontró un exceso de muertes ni se identificaron pacientes con toxicidad hepática. En cuanto a las neoplasias, se encontraron numéricamente más casos de cáncer de vejiga (14 frente a 6; p = 0,069), aunque significativamente menos casos de cáncer de mama (3 frente a 11; p = 0,034).

Hipoglucemias. Pioglitazona no produce hipoglucemias. Tan solo se han descrito hipoglucemias cuando las TZD se asocian a otros fármacos secretagogos (sulfonilureas, glinidas) o a insulina^{56,57}. Este hecho podría resultar especialmente relevante si se confirman las últimas evidencias que sugieren que las hipoglucemias graves son un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con DM2 de alto riesgo vascular⁵⁸⁻⁶⁰.

Edema periférico. El edema periférico es una reacción adversa relacionada con las TZD, aunque se ha sugerido que este riesgo pudiera ser mayor con rosiglitazona que con pioglitazona⁶¹. En el estudio PROactive, la incidencia de edema leve relacionado con pioglitazona fue del 26,4 frente al 15,1% en el grupo placebo. El riesgo de edema con pioglitazona aumenta cuando se usa en combinación con insulina^{3,55}. En el mismo ensayo se observó una mayor incidencia de edema entre los pacientes tratados con insulina (24,4%) que entre los no tratados con insulina (20,2%)⁵⁵.

Edema de mácula. La aparición o empeoramiento de edema macular en pacientes diabéticos se ha asociado al uso de algunos fármacos antidiabéticos, entre ellos las TZD⁶². Aunque algunos estudios observacionales sugieren que podría existir alguna asociación (OR: 1,6; IC del 95% 1,4-1,8), en la actualidad no está claro que exista una relación directa entre el uso de pioglitazona y el desarrollo de edema macular^{18,62}.

Insuficiencia cardíaca. La retención hidrosalina y el edema periférico asociados a las TZD predisponen al paciente susceptible a padecer insuficiencia cardíaca. De hecho, la insuficiencia cardíaca es el efecto adverso más frecuentemente reconocido de pioglitazona⁶³. Como hemos visto, en el estudio PROactive³³ y en el metaanálisis publicado por Lincoff et al⁵¹ se encontró un aumento significativo del riesgo de insuficiencia cardíaca con pioglitazona frente a los fármacos comparadores o a placebo, aunque sin un aumento asociado de la mortalidad. De hecho, cuando se compararon los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca grave tratados con pioglitazona y placebo, el riesgo de alcanzar alguno de los criterios principales secundarios de valoración era significativamente menor con pioglitazona ($p = 0,025$) y había una tendencia (no significativa) hacia una reducción del criterio combinado de valoración primario y de la mortalidad por todas las causas⁶⁴. Además, un análisis de tiempo hasta el episodio realizado a posteriori en pacientes con insuficiencia cardíaca grave reveló que el riesgo de muerte, infarto de miocardio o ictus era inferior en el grupo de pioglitazona (34,9%) que en el grupo placebo (47,2%)⁶¹.

Al igual que se ha visto con el edema, el riesgo de insuficiencia cardíaca puede estar incrementado en pacientes en tratamiento con insulina. Sin embargo, no parece que el aumento absoluto del riesgo esté en relación con la asociación de pioglitazona e insulina, ya que en el mismo estudio PROactive se advirtió un aumento absoluto del riesgo mayor entre placebo y placebo más insulina (1,7%) que entre pioglitazona y pioglitazona más insulina (0,8%)⁵⁵.

Según estos datos es recomendable no usar pioglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca conocida. Asimismo, en pacientes con algún factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca se recomienda iniciar el tratamiento

con pioglitazona a dosis bajas para aumentarla gradualmente, controlando los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, el aumento de peso o la aparición de edema, utilizando/ajustando las dosis de diuréticos en caso necesario. Y, en caso de empeoramiento de la función cardíaca, se debe suspender el tratamiento¹⁸.

Ganancia de peso. El tratamiento con TZD induce un incremento de peso, especialmente en asociación con insulina y sulfonilureas⁶⁵. Este aumento ponderal se debe tanto a la retención hidrosalina como a un incremento de la grasa corporal¹⁸. Sin embargo, pioglitazona induce, en realidad, una redistribución favorable del tejido adiposo al incrementar los depósitos subcutáneos, lo que se asocia a una mejoría en la sensibilidad a la insulina en hígado y tejidos periféricos, y reduce la grasa visceral⁶⁶, que es la que se asocia a efectos cardiometabólicos desfavorables.

Por otro lado, la administración de pioglitazona produce una mejoría, objetivable histológicamente, de las alteraciones metabólicas de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica⁶⁷, manifestación frecuente del síndrome metabólico, que se caracteriza por obesidad central, resistencia a la insulina y dislipemia.

Fracturas. La primera asociación de las TZD con las fracturas como reacción adversa de rosiglitazona se comunicó en 2006 en el ensayo ADOPT, donde se encontró un aumento inesperado de fracturas en mujeres, especialmente en huesos distales de los miembros superiores e inferiores⁶⁸. Posteriormente, un análisis de la base de datos de ensayos clínicos del fabricante de pioglitazona también reveló un incremento de fracturas que seguía un patrón similar⁶⁹. Aunque la baja incidencia de estos episodios registrada en los ensayos clínicos no permite llegar a una conclusión firme, parece razonable evitar el uso de pioglitazona en pacientes con riesgo significativo de fractura y valorar el riesgo de otras terapias alternativas⁷⁰.

Cáncer de vejiga. Aunque la información disponible todavía es limitada, hay algunos datos que sugieren una potencial asociación entre pioglitazona y un aumento del riesgo de cáncer de vejiga, en particular tras tratamientos prolongados con mayores dosis acumuladas¹⁸. A la vista de estos datos, la FDA solicitó al fabricante del fármaco la realización de un estudio de seguridad de pioglitazona a largo plazo, con el fin de valorar esta posible asociación. Como respuesta a dicha solicitud se inició un estudio de cohortes en el que 193.099 pacientes del registro de diabetes del Kaiser Permanente Northern California (KPNC) serían seguidos durante 10 años. Según los datos del análisis provisional planificado a la mitad del seguimiento⁷¹, no se observó ningún aumento significativo del riesgo de cáncer de vejiga considerando globalmente a todos los pacientes tratados con pioglitazona; aunque en un análisis que abordaba una mayor exposición al fármaco se constató un ligero aumento del riesgo entre los pacientes tratados durante más de 2 años (HR: 1,4; IC del 95% 1,03-2,02).

El posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga dependiente de la dosis acumulada y del tiempo de exposición fue sugerido por 2 estudios retrospectivos de casos y controles realizados en Francia (1.491.060 pacientes, 155.535 expuestos a pioglitazona) y en Reino Unido (115.727 pacientes)^{72,73}.

Tabla 3 Comparación de la magnitud del riesgo de cáncer de vejiga observado en 2 análisis provisionales del estudio del Kaiser Permanente Northern California (KPNC) a los 5 y 8 años

Comparación de resultados entre 5 y 8 años	Análisis provisional	
	5 años	8 años
<i>Por duración de la terapia, HR (IC del 95%)</i>		
5 años: < 1 año; 8 años: < 1,5 años	0,83 (0,55-1,26)	0,78 (0,57-1,05)
5 años: 1-2 años; 8 años: 1,5-4 años	1,4 (0,92-2,13)	1,15 (0,87-1,53)
5 años: > 2 años; 8 años: NA	1,44 (1,03-2,02)	NA*
5 años: > 4 años; 8 años: > 4 años	1,62 (0,96-2,74)	1,30 (0,91-1,86)
<i>Por dosis acumulada, HR (IC del 95%)</i>		
5 años: ≤ 10.500 mg; 8 años: ≤ 13.000 mg	1,02 (0,71-1,47)	0,89 (0,67-1,20)
5 años: 10.501-28.000 mg; 8 años: 13.001-35.000 mg	1,18 (0,80-1,75)	0,98 (0,71-1,35)
5 años: > 28.000 mg; 8 años: > 35.000 mg	1,43 (0,96-2,12)	1,25 (0,91-1,74)

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza. NA: no aplica.

*Esta categoría no fue calculada en el análisis a los 8 años.

Tabla 4 Número de pacientes con diagnóstico de cualquier cáncer o de cáncer de vejiga en el período doble ciego y de seguimiento observacional del estudio PROactive

Período de estudio y parámetro de valoración (<i>endpoint</i>)	Distribución aleatoria inicial durante el período doble ciego		RR (IC del 95%)
	Pioglitazona	Placebo	
Observacional	<i>n</i> = 1.820	<i>n</i> = 1.779	
Qualquier cáncer	164 (9,0%)	156 (8,8%)	1,03 (0,83-1,27)
Cáncer de vejiga	10 (0,5%)	17 (1,0%)	0,57 (0,26-1,25)
Observacional + doble ciego	<i>n</i> = 2.605	<i>n</i> = 2.633	
Qualquier cáncer	257 (9,9%)	247 (9,4%)	1,05 (0,89-1,24)
Cáncer de vejiga	23 (0,9%)	22 (0,8%)	1,06 (0,59-1,89)

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Sin embargo, un nuevo análisis provisional del estudio del KPNC solicitado por la FDA a los 8 años de seguimiento, además de confirmar la ausencia de un aumento significativo del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes tratados con pioglitazona, ha mostrado que la magnitud del riesgo observado con una mayor exposición al fármaco disminuye con el tiempo (tabla 3). En el análisis estadístico 4 (análisis de COX ajustado por covariables), sobre la incidencia de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos expuestos a pioglitazona identificados del registro KPNC entre enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2010, se observa un HR de 1,07 (IC del 95% 0,87-1,30) y un HR de 1,25 (IC del 95% 0,91-1,74) para los pacientes con una mayor exposición al fármaco (dosis acumuladas > 35.000 mg de pioglitazona)⁷⁴.

Aunque el estudio del KPNC aún está en marcha y no se pueden establecer conclusiones definitivas hasta su finalización, estos datos son coherentes con los resultados de un análisis provisional realizado a los 6 años de seguimiento observacional de pacientes del estudio PROactive⁷⁵. Según estos datos, tanto al analizar solo la fase de seguimiento observacional (seguimiento medio, 5,8 años) como al combinar esta con la fase de estudio doble ciego (seguimiento medio, 8,7 años), se ha visto que el número de

diagnósticos de cualquier tipo de cáncer en general y de cáncer de vejiga en particular es similar en ambos grupos (tabla 4).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), después de revisar todos los datos sobre la aparición de casos de cáncer de vejiga, incluyendo los resultados de los estudios preclínicos, clínicos, epidemiológicos y las notificaciones espontáneas, así como la opinión de un grupo asesor europeo constituido por expertos en el campo de la diabetes y la endocrinología, y a la espera de resultados más definitivos, ha realizado las siguientes recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- No prescribir medicamentos que contienen pioglitazona a pacientes que hayan presentado o presenten en la actualidad cáncer de vejiga ni a pacientes con hematuria macroscópica no fisiológica.
- Evaluar los factores de riesgo de desarrollar cáncer de vejiga antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona, especialmente en pacientes de avanzada edad (ya que el riesgo de cáncer de vejiga aumenta con la edad), valorando el balance beneficio/riesgo en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona.

- Revisar el tratamiento con pioglitazona después de 3-6 meses de comenzarlo, para asegurar que solo continúen con el tratamiento los pacientes que estén teniendo un beneficio clínico suficiente, continuando posteriormente esta evaluación de forma periódica⁷⁶.

Conclusiones

Pioglitazona es el único fármaco de la clase de las TZD disponible actualmente en Europa. Es un potente activador de los PPAR γ (y mucho menor sobre los PPAR α), que actúa a distintos niveles de la fisiopatología de la diabetes. Pioglitazona posee un efecto antihiperglucemiante al aumentar la sensibilidad a la insulina, al tiempo que tiene acciones favorables sobre el metabolismo lipídico. Estas propiedades, en conjunto, conducen a una reducción del riesgo microvascular y, posiblemente, también del macrovascular. Esta acción dual se ha confirmado en diversos ensayos clínicos aleatorizados y comparativos que han demostrado la eficacia de pioglitazona, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes antidiabéticos.

En cuanto al perfil de seguridad, pioglitazona puede considerarse un fármaco seguro en la gran mayoría de pacientes. Los efectos adversos observados son, en general, leves y manejables. La relación de pioglitazona con ciertos efectos adversos potencialmente graves, como la insuficiencia cardíaca o, potencialmente, el cáncer de vejiga, hace que el profesional sanitario deba tomar especiales medidas de precaución en pacientes susceptibles.

Por todas estas consideraciones, en las últimas recomendaciones publicadas durante 2012 por la ADA/EASD (European Association for the Study of Diabetes)⁷, pioglitazona figura como tratamiento de segunda línea en combinación con metformina, al mismo nivel que otros agentes orales como las sulfonilureas, los inhibidores de la DPP-IV o análogos de GLP-1, por lo que es una opción que se tiene que valorar al individualizar el tratamiento de los pacientes con DM2.

En conclusión, pioglitazona ofrece una alternativa interesante para el tratamiento en segunda línea de la DM2 por su efecto antihiperglucemiante sin riesgo de hipoglucemia y por su mayor beneficio potencial en los pacientes con mayor resistencia a la insulina, lo que le confiere una relación beneficio/riesgo claramente positiva.

Conflictos de intereses

El Dr. Gómez-Huelgas ha ejercido como consultor o asesor de Novo Nordisk y Sanofi. Ha recibido honorarios por conferencias y/o proyectos de Boehringer-Lilly, Bristol-Myers Squibb, Esteve, Ferrer, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi y Takeda.

El Dr. Ampudia-Blasco ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Abbott, Bristol-Myers Squibb, GSK, LifeScan, Lilly, Madaus, MannKind Corp., Medtronic, Menarini, Merck Farma y Química, S.A., MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Schering-Plough y Solvay. Ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por AstraZeneca, Bayer, GSK, Life-Scan, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis y Servier.

La Dra. Mesa no ha declarado ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
2. WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: World Health Organization; 2006; Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf
3. Barnett AH. Redefining the role of thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:141-51.
4. Inzucchi SE, Bergenfelz RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
7. Inzucchi SE, Bergenfelz RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
8. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor FJ, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes [Article in Spanish]. *Aten Primaria*. 2011;43:202 e1-9.
9. Gómez-Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga Pérez F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:134 e1-12.
10. Ma Y, Wang SQ, Xu WR, Wang RL, Chou KC. Design novel dual agonists for treating type-2 diabetes by targeting peroxisome proliferator-activated receptors with core hopping approach. *PLoS One*. 2012;7:e38546.
11. Calkin AC, Thomas MC. PPAR agonists and cardiovascular disease in diabetes. *PPAR Res*. 2008;2008:245410.
12. Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:145-56.
13. Fonseca VA. Rationale for the use of insulin sensitizers to prevent cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007;120 9 Suppl 2:S18-25.
14. Smó R, Rodríguez A, Caveda E. Different effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus: pioglitazone versus rosiglitazone. *Curr Drug Saf*. 2010;5:234-44.
15. Pouwels KB, Van Grootenhuis K. The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn? *Int J Risk Saf Med*. 2012;24:73-80.
16. Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, Odaka H, Momose Y, Sugiyama Y, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;278:704-11.

17. Mendivil CO. Pioglitazona en diabetes tipo 2: estado actual. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. 2011;106-14.
18. Ficha técnica de Actos® (pioglitazona). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf
19. Igarashi M, Jimbu Y, Kimura M, Hirata A, Yamaguchi H, Tomiaga M. Effect of pioglitazone on atherogenic outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison of responders and non-responders. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:389-98.
20. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care.* 2000;23:1605-11.
21. Herz M, Johns D, Reviriego J, Grossman LD, Godin C, Duran S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyperglycemic medication-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2003;25:1074-95.
22. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, Quartet Study G. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6068-76.
23. Tan MH, Johns D, Strand J, Halse J, Madsbad S, Eriksson JW, et al. Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:859-66.
24. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R, et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:544-50.
25. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P; QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med.* 2005;22:399-405.
26. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Pérez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1561-73.
27. Campbell IW. Long-term glycaemic control with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2004;58:192-200.
28. Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 Suppl 3:S70-6.
29. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther.* 2000;22:1395-409.
30. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2001;111:10-7.
31. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:141-7.
32. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther.* 2004;26:744-54.
33. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
34. Mattoo V, Eckland D, Wdel M, Duran S, Fajardo C, Strand J, et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther.* 2005;27:554-67.
35. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Occarelli L, Piccinni MN, Piccolo F, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Intern Med J.* 2007;37:79-86.
36. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854-65.
37. Hanefeld M. The role of pioglitazone in modifying the atherogenic lipoprotein profile. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:742-56.
38. Pfutzner A, Schneider CA, Forst T. Pioglitazone: an antidiabetic drug with cardiovascular therapeutic effects. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4:445-59.
39. Pfutzner A, Weber MM, Forst T. Pioglitazone: update on an oral antidiabetic drug with antiatherosclerotic effects. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:1985-98.
40. Pfutzner A, Marx N, Lubben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1925-31.
41. Hanefeld M, Marx N, Pfutzner A, Baurecht W, Lubben G, Karagiannis E, et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:290-7.
42. Pfutzner A, Weise A, Pfutzner-Riehn E, Lubben G, Morcos M, Karagiannis E, et al. Downregulation of the proinflammatory state of circulating mononuclear cells by short-term treatment with pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *PPAR research.* 2011;2011:647017.
43. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2572-81.
44. Davidson M, Meyer PM, Haffner S, Feinstein S, D'Agostino RS, Kondos GT, et al. Increased high-density lipoprotein cholesterol predicts the pioglitazone-mediated reduction of carotid intima-media thickness progression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2008;117:2123-30.
45. You SH, Kim BS, Hong SJ, Ahn CM, Lim DS. The effects of pioglitazone in reducing atherosclerosis progression and neointima volume in type 2 diabetic patients: prospective randomized study with volumetric intravascular ultrasonography analysis. *Korean Circ J.* 2010;40:625-31.
46. Patel D, Walitt B, Lindsay J, Wilensky RL. Role of pioglitazone in the prevention of restenosis and need for revascularization after bare-metal stent implantation: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:353-60.
47. Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, Terao Y, Uto-Kondo H, Yakushiji E, et al. Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ ABCG1 expressions via PPARGamma/LXRalpha pathway: findings from in vitro and ex vivo studies. *Atherosclerosis.* 2011;219:141-50.
48. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B, et al. Long-term glycaemic effects of pioglitazo-

- ne compared with placebo as add-on treatment to metformin or sulphonylurea monotherapy in PROactive (PROactive 18). *Diabet Med.* 2009;26:1242-9.
49. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B, et al. Long-term glycaemic control with metformin-sulphonylurea-pioglitazone triple therapy in PROactive (PROactive 17). *Diabet Med.* 2009;26:1033-9.
50. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V, et al. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95: 2163-71.
51. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298:1180-8.
52. Shah P, Mudaliar S. Pioglitazone: side effect and safety profile. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:347-54.
53. Majima T, Komatsu Y, Doi K, Shigemoto M, Takagi C, Fukao A, et al. Safety and efficacy of low-dose pioglitazone (7.5 mg/day) vs. standard-dose pioglitazone (15 mg/day) in Japanese women with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2006;53:325-30.
54. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation.* 2003;108:2941-8.
55. Dormandy J, Bhattacharya M, Van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 2009;32:187-202.
56. Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir S. Hypoglycaemia with pioglitazone: analysis of data from the Prescription-Event Monitoring study. *J Eval Clin Pract.* 2010;16:1124-8.
57. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147:386-99.
58. Duckworth WC. Cardiovascular outcomes by glycemic control treatment arm. the 68th Annual American Diabetes Association Scientific Sessions. San Francisco, California; 2008.
59. Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2:S132-7.
60. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
61. Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:279-89.
62. Fong DS, Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:583-6 e1.
63. Govindan J, Evans M. Pioglitazone in clinical practice: where are we now? *Diabetes Ther.* 2012;3:1-8.
64. Betteridge DJ, DeFronzo RA, Chilton RJ. PROactive: time for a critical appraisal. *Eur Heart J.* 2008;29:969-83.
65. Ghosh S, Dey S. Pioglitazone induced weight changes in type 2 diabetic patients. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health.* 2011;534-40.
66. Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 8A: 42S-8S.
67. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2297-307.
68. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.
69. Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. *BMJ.* 2007; 334:551.
70. Horne P. Safety of PPAR agonists. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2:S215-9.
71. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* 2011;34:916-22.
72. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. Champs - DSES - DESP -pioglitazone et cancer de la vessie – document du 07/06/2011: Disponible en: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf
73. Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ.* 2012;344:e3645.
74. Trials.gov C. Cohort Study of Pioglitazone and Bladder Cancer in Patients With Type II Diabetes. Disponible en: <http://www-clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT01637935?term=pioglitazone+K+PNC&rank=1>
75. Spanheimer R, Erdmann E, Song E, Van Troostenburg de Bruyn AR, Pérez A. Pioglitazone and bladder malignancy during observational follow-up of PROactive: 6-year update. 48th EASD Annual Meeting. Berlin, Germany; 2012 October 1-5.
76. Pioglitazona: evaluación europea de su posible asociación con el cáncer de vejiga. Notas Informativas de Farmacovigilancia. Informaciones sobre seguridad de medicamentos. Boletín de información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2011; 131-2.