

Rosiglitazona y Lesión Vasculare en Conejos Hipercolesterolémicos: Evaluación de la Formación Neointimal

Alexandre Alessi, Olímpio Ribeiro França Neto, Camila Prim, Ruy Fernando Kuenzer Caetano da Silva, Lucia de Noronha, Paulo Roberto Slud Brofman, Liz Andréa Villela Baroncini, Dalton Bertolim Prêcoma

Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR - Brasil

Resumen

Fundamento: El uso de rosiglitazona ha estado siendo el objeto de extensas discusiones.

Objetivo: Evaluar los efectos de la rosiglitazona en las arterias ilíacas, en el local de la injuria y en la arteria contralateral, de conejos hipercolesterolémicos sometidos a la lesión por catéter-balón.

Métodos: Conejos blancos machos recibieron una dieta hipercolesterolémica a través de gavage oral por 6 semanas y se los dividieron en 2 grupos: grupo rosiglitazona (GR - 14 conejos tratados con rosiglitazona por 6 semanas) y grupo control (GC - 18 conejos sin rosiglitazona). Los animales se sometieron a lesión por catéter-balón en la arteria ilíaca derecha en el 14º día.

Resultados: En la arteria ilíaca contralateral, no hubo diferencia significativa en la razón entre las áreas íntima y media (RIM) entre los grupos GR y GC. La rosiglitazona no redujo la probabilidad de lesiones tipo I, II ó III (72,73% vs 92,31%; $p=0,30$) y lesiones tipo IV ó V (27,27% vs 7,69%; $p=0,30$). En la arteria ilíaca homolateral, el área íntima era significativamente menor en el GR cuando comparado al GC ($p = 0,024$). El área luminal era mayor en el GR cuando comparado al GC ($p < 0,0001$). Hubo una reducción significativa del 65% en la IMR en el GR cuando comparado al GC ($p = 0,021$). Ningún de los criterios histológicos para lesiones ateroscleróticas tipos I a V (American Heart Association) se encontraron en la arteria ilíaca homolateral.

Conclusión: Estos hallazgos demuestran que la administración de rosiglitazona por 6 semanas impide la aterogénesis en el local de la lesión, pero no en un vaso distante del sitio de la lesión. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3): 283-288)

Palabras clave: Rosiglitazona, conejos, hipercolesterolemia, aterosclerosis/prevención & control.

Introducción

Los receptores activados por proliferadores de peroxisoma gama (PPAR γ), principalmente la rosiglitazona (RGZ), ha estado siendo objeto de extensas discusiones en publicaciones recientes¹⁻⁶. Hay aparentes aumentos en el riesgo de infarto del miocardio y muerte relacionada a eventos cardiovasculares asociados con el uso de RGZ cuyos mecanismos son inciertos^{1,3,5}. De esta forma, un mejor entendimiento de todos los mecanismos implicados en el metabolismo de la RGZ es esencial. Alteraciones sistémicas y locales del lecho vascular tras lesión por catéter-balón viene siendo ampliamente descriptas en la literatura^{7,8}. Hay relatos de que la lesión vascular puede producir alteraciones en tejidos sanos en locales distantes del sitio de la lesión. El presente estudio se condujo para analizar los efectos de la RGZ en la formación neointimal local y en la arteria ilíaca contralateral no lesionada en conejos hipercolesterolémicos.

Métodos

Animales

Se utilizaron en este experimento treinta y dos conejos blancos machos (Nueva Zelandia), pesando $2,474 \pm 0,348$ kg. Los animales fueron manejados en concordancia con la Guía de Principios en el Cuidado y Uso de Animales. La aprobación del protocolo se obtuvo del Comité de Investigación Animal de la Pontifícia Universidad Católica (PUC). Durante los primeros 14 días, los animales recibieron una dieta hipercolesterolémica (1% colesterol-Sigma-Aldrich®). Subsecuentemente, ellos recibieron una dieta con un 0,5% de colesterol hasta el sacrificio de los animales (42 días). Los animales se dividieron en 2 grupos: grupo control (GC), que consistía en 18 conejos sin RGZ y el grupo rosiglitazona (GR), que consistía en 14 conejos tratados con RGZ durante todo el experimento (42 días). La RGZ fue administrada por gavage oral (3 mg/kg de peso corporal/día).

Lesión vascular

Los conejos fueron sometidos a la lesión por catéter balón (20 x 3 mm/5 atm/5 min.) en la arteria ilíaca derecha en el 14º día del experimento. La anestesia se indujo con la cetamina

Correspondencia: Liz Andréa Villela Baroncini •

Av. Iguaçú, 1325 / 101B - Rebouças - 80250-190 - Curitiba, PR - Brasil
E-mail: lizavb@cardiol.br, lizandreabaroncini@hotmail.com

Artículo recibido el 17/05/09; revisado recibido el 22/10/09; aceptado el 11/12/09.

(Vetanarcol®-König - 3.5 mg/kg) y xilazina intramuscular (Coopazine®-Coopers - 5 mg/kg). Tras el procedimiento, los animales recibieron analgésicos intramusculares por 3 días (25 mg/día de flunixin - Banamine®-Schering-Plough) y antibióticos intramusculares por 4 días (100 mg/día de oxitetraciclina - TormicinaP® - Toruga). Los conejos fueron sacrificados a través de una dosis letal de barbitúricos en el día 42 y la aorta y la arteria ilíaca de cada animal fueron removidas para análisis inmunohistoquímica e histológica.

Histopatología cuantitativa

El análisis histológico se llevó a cabo por un patólogo experimentado (LN), "ciego" para el tratamiento con RGZ. Los análisis se llevaron a cabo microscópicamente en conjunto con el software Image Pro-plus® 4.5 (Media Cybernetics Inc., Silver Spring, MD, EUA). Los parámetros histomorfométricos se obtuvieron por el cálculo de la razón entre las áreas íntima y media (el área de la capa íntima dividida por el área de la capa media) - IMR - de acuerdo con el método descrito por Phillips et al⁹. La cuantificación del colágeno total se hizo a través del método de polarización por Sirius red¹⁰. Las lesiones ateroscleróticas se analizaron y clasificaron de acuerdo con Stary et al¹¹⁻¹³.

Inmunohistoquímica

El preparo de tejidos y técnicas inmunohistológicas se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante incluidas en los kits (Dako Corporation, Carpintería, CA, EUA). Se tiñeron los cortes para macrófagos con la utilización de anticuerpo monoclonal primario RAM-11 (Dako®, Carpintería, CA, EUA), y para actina alfa de músculo liso con el anticuerpo policlonal primario HHF-35 (Dako®, Carpintería, CA, EUA). Para las comparaciones inmunohistoquímicas cualitativas de macrófagos y la presencia de células musculares lisas en el área íntima, los cortes fueron computados y registrados como porcentajes de animales con células en ambas arterias ilíacas. Para las comparaciones inmunohistoquímicas cualitativas de macrófagos y la presencia de células musculares lisas en el área íntima, los cortes fueron computados y registrados como porcentajes de animales con células en ambas arterias ilíacas.

Análisis químico de la sangre

Las muestras de sangre se obtuvieron en el primer día del experimento, inmediatamente antes de la lesión por catéter balón y también inmediatamente antes del sacrificio a través de punción cardíaca. La evaluación clínica-laboratorial incluyó glucemia de ayuno, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad colesterol (HDL-C) y triglicéridos (TGC). Las mediciones se obtuvieron a través de un sistema automatizado (Abbott Architect ci8200; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA).

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en el estudio de Zhao-hui et al¹⁴. La principal variable de interés se consideró como siendo la razón entre las áreas íntima y media. Para detectar una diferencia mínima de 0,15 entre los promedios de los grupos, con un nivel de significancia

del 5% y poder de prueba del 80%, el número mínimo de animales fue definido como 12. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las variables continuas como promedios \pm DE y medianas. La prueba de Shapiro-Wilks se utilizó para probar la normalidad de la muestra. Para parámetros cuantitativos, la prueba *t* de Student y la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney fueron usados para la comparación entre el GC y el GR. La prueba exacta de Fisher se utilizó para variables cualitativas o categóricas. La significancia estadística se indicó por un valor de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el software Statistica/Windows versión 5.1 (StatSoft, Tulsa, OK, EUA).

Resultados

A - Perfil metabólico y lipídico

El peso de los animales no difirió entre los grupos (datos no mostrados). Niveles basales de glucemia, colesterol total (CT), HDL-C y triglicéridos (TGC) eran relativamente similares en los dos grupos antes del inicio de la dieta. El 14º día, dos semanas tras la dieta rica en colesterol haber sido iniciada, los niveles de glucemia de ayuno eran mayores en el GC. El día del sacrificio, los niveles de glucosa no se distinguieron entre los dos grupos. Aumentos graduales en los niveles de CT y TGC se observaron a partir de la fase inicial, durante la lesión vascular hasta el sacrificio, sin diferencia significativa entre los grupos. Un aumento gradual en los niveles de HDL-C se observó en ambos grupos. Niveles más elevados de HDL-C se observaron en el GR que en el GC a la época de la lesión vascular, así como a la época del sacrificio (Tabla 1).

B - Histomorfometría

Arteria ilíaca homolateral

El área íntima era significativamente menor en el GR cuando comparado al GC ($p = 0,024$), mientras que el área luminal era mayor en el GR cuando comparado al GC ($p < 0,0001$). Hubo una reducción significativa del 65% en la razón

Tabla 1 - Perfiles metabólico y lipídico (promedio \pm DE)

		GC	GR	Valor de P
Basal	CT (mg/dl)	58,62 \pm 25,08	43,54 \pm 14,82	NS
	HDL-C (mg/dl)	24,23 \pm 5,31	22,69 \pm 6,26	NS
	TGC (mg/dl)	79,62 \pm 26,64	79,85 \pm 34,31	NS
	Glucosa (mg/dl)	121,38 \pm 17,43	117,92 \pm 11,44	NS
Lesión vascular		524,38 \pm 258,94	318,46 \pm 212,86	NS
		32,46 \pm 19,66	50,69 \pm 21,91	NS
		72,77 \pm 34,95	86,92 \pm 56,34	NS
		250,23 \pm 93,02	166,62 \pm 38,2	0,001
Sacrificio	CT (mg/dl)	852,46 \pm 308,48	593,54 \pm 219,86	NS
	HDL-C (mg/dl)	42,62 \pm 38,23	69,08 \pm 19,7	0,001
	TGC (mg/dl)	126,77 \pm 85,66	277,31 \pm 248,14	NS

GC - grupo control; GR - grupo rosiglitazona; NS - no-significante.

intima-media (IMR) en el GR cuando comparado con el GC ($p = 0,021$). (Tabla 2; Figura 1). De acuerdo con el análisis histológico propuesta por Stary et al, ninguno de los criterios para lesiones tipo I-V fueron encontrados en el GR. No hubo depósito de colágeno en las capas íntima y media en el GR.

Arteria ilíaca contralateral

No hubo diferencia significativa en la razón íntima-media entre el GC y el GR. De acuerdo con la clasificación histológica propuesta por Stary et al, la rosiglitazona no redujo la probabilidad de lesiones tipo I, II ó III (72,73% vs 92,31%; $p=0,30$) y lesiones tipo IV ó V (27,27% vs 7,69%; $p=0,30$) en el GR cuando comparado al GC. Además de ello, no hubo diferencias en la extensión de la deposición de colágeno (tipos I e III) entre el GC y el GR (datos no mostrados).

C - Inmunohistoquímica

Arteria ilíaca homolateral

El GR no presentó marcadores de células íntimas cuando comparado al GC (vea abajo).

Arteria ilíaca contralateral

No hubo diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de animales con macrófagos en la capa íntima entre el GC y el GR (33,4% vs 71,5%; $p = 0,07$). El porcentaje de animales con las células musculares lisas en la capa íntima fue mayor en el GR cuando comparado al GC (22,3% vs 71,5%; $p = 0,011$; Tabla 3).

Discusión

Para investigar los efectos de la rosiglitazona, un ligando de PPAR γ , en la aterogénesis en un modelo animal, estudiamos conejos con un aumento de 6 veces en los niveles de colesterol a la época de lesión vascular y 14 veces a la época de la eutanasia. El modelo animal utilizado aquí se basó en estudios anteriores en el que conejos rápidamente desarrollaron hipercolesterolemia tras alimentarse con una dieta rica en colesterol^{15,16,22,23}.

Hay algunas ventajas en utilizar conejos en un modelo animal, principalmente el bajo costo del experimento. Los efectos metabólicos de una dieta con alto tenor de colesterol

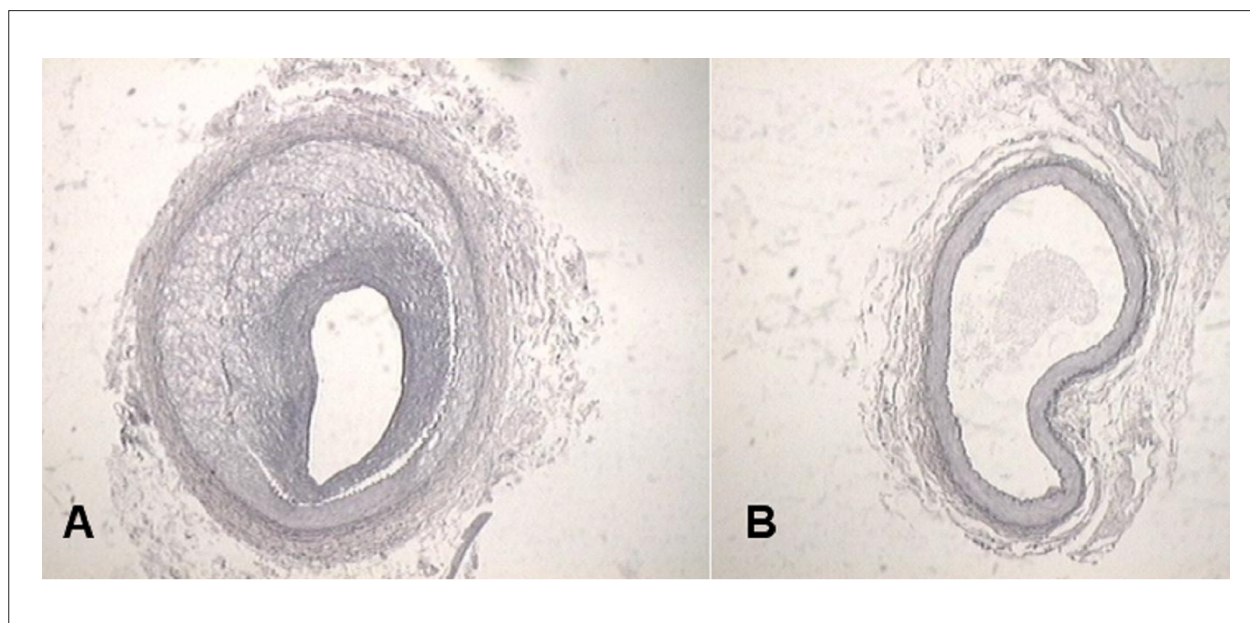


Fig. 1 - Cortes histológicos representativos mostrando la formación de neo íntima en la arteria ilíaca homolateral (tinción con orceína). Panel A: Grupo Control Panel B: Grupo rosiglitazona. NI representa la neo íntima.

Tabla 2 - Análisis cuantitativa histopatológica en la arteria ilíaca homolateral

Área	Grupo	Media	DE	Mínimo	Máximo	p
Área íntima	GC	320.340,22	392.880,74	14.720,20	1.512.612,11	0,024
	GR	83.115,01	65.440,66	16.187,50	269.226,60	
Área luminal	GC	458.711,01	363.013,82	1.853,54	1.773.080,00	<0,0001
	GR	861.255,24	303.153,71	222.741,70	1.586.336,00	
IMR	GC	0,50	0,41	0,04	1,13	0,021
	GR	0,18	0,14	0,03	0,49	

GC - grupo control; GR - grupo rosiglitazona; IMR - representa la razón del área íntima/media. La área se estimó en micrómetros al cuadrado.

Tabla 3 - Porcentaje de macrófagos y células musculares lisas (CML) en la capa íntima de la arteria iliaca contralateral

	GC (N / %)	GR (N / %)
Animales con macrófagos (p=0,07)	6 (33,4%)	10 (71,5%)
≤ 10% células	3 (16,6%)	5 (35,7%)
10-25% células	1 (5,5%)	0
25-50% células	2 (11,1%)	5 (35,7%)
50-75% células	0	0
> 75% células	0	0
Animales con CML (p=0,01)	4 (22,3%)	10 (71,5%)
≤ 10% células	1 (5,5%)	3 (21,4%)
10-25% células	0	0
25-50% células	2 (11,1%)	5 (35,7%)
50-75% células	1 (5,5%)	2 (14,2%)
> 75% células	0	0

GC - grupo control; GR - grupo rosiglitazona.

en los conejos se explicaron extensivamente en nuestro estudio anterior²⁴. En resumen, en este experimento, una elevación gradual y significativa de los niveles de glucosa también se produce, y nos parece que esto puede ser secundario al desarrollo de algún grado de resistencia a la insulina, aunque este hecho no haya sido evaluado en el presente estudio.

Observamos también una elevación significativa en los niveles de triglicéridos y HDL-C, sin embargo estos efectos en los TGC se vienen variando de cierta forma en la literatura^{14,25,26}. Los conejos fueron sometidos a la lesión por catéter balón y los efectos subsiguientes de la RGZ fueron investigados localmente y en un vaso distante del sitio de la lesión. En la arteria iliaca homolateral, el GR no exhibió ninguna lesión aterosclerótica y también no mostró ninguna deposición de colágeno o macrófago y marcadores de células musculares lisas en la capa íntima. Los hallazgos más importantes se identificaron en la mayor área luminal y menor área íntima en los vasos de los conejos tratados con RGZ. Además de esto, el análisis inmunohistoquímica demostró una reducción en el reclutamiento de macrófagos y células musculares lisas para la pared arterial vascular cuando la RGZ se utilizó. Sorprendentemente, la RGZ no ejerció cualquier efecto en la arteria iliaca contralateral. Con relación a la arteria iliaca contralateral, nuestros datos mostraron que la RGZ no tuvo efecto significativo en el porcentaje de animales con macrófagos íntimos, lesiones ateroscleróticas iniciales y avanzadas, y razón entre las áreas íntima y media. Además de esto, encontramos un aumento significativo en los animales que presentaban células musculares lisas en la capa íntima de las arterias iliacas no sometidas a la lesión por catéter balón. Mientras que en otros

estudios no hay evidencia de los efectos antiaterogénicos del ligando de PPAR γ en diferentes modelos animales y en pacientes diabéticos¹⁶⁻²¹, el presente estudio relata la falta de efecto antiaterogénico de un agonista de PPAR γ en un vaso distante del sitio de la lesión. No podemos excluir la posibilidad de que nuestro análisis histológico haya reflejado un pequeño período de exposición a la RGZ. Además de esto, no evaluamos la vasodilatación arterial, formación de peroxinitrito (ONOO⁻), óxido nítrico (NO) endotelial, o la expresión de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP), que se deberían analizar en estudios futuros y podrían ciertamente explicar algunos de nuestros hallazgos.

Recientemente, el estudio RECORD demostró que la adición de rosiglitazona a la terapia hipoglucemiante en individuos con diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, pero no el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular general, cuando comparada con medicamentos hipoglucemiantes estándar²⁷.

Para comparar el riesgo de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte en pacientes con diabetes tipo 2, 39.736 pacientes recibieron pioglitazona o rosiglitazona. La pioglitazona se asoció con un riesgo significativamente menor de insuficiencia cardíaca y muerte que la rosiglitazona entre los pacientes más viejos, sin ventaja clínica para la rosiglitazona. En contraste, cuando la rosiglitazona se utilizaba en individuos con tolerancia a la glucosa disminuida y/o glucemia de ayuno alterada sin enfermedad cardiovascular o diabetes, ella disminuyó ligeramente el espesor íntimo-medio carotídeo²⁸. Estos efectos opuestos y controvertidos de la RGZ en vasos lesionados levantan algunas cuestiones sobre las acciones protectoras y no-protectoras de estos fármacos cuando utilizados en pacientes diabéticos o en la tentativa de que se evite los efectos sistémicos de una angioplastia coronaria por balón²⁷⁻³⁵.

Conclusiones

El presente estudio demuestra que en un modelo animal con conejos hipercolesterolémicos, la administración de rosiglitazona por seis semanas previno la aterogénesis en el sitio de la lesión, sin embargo no en un vaso distante de la lesión por catéter-balón.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de Doctorado de Alexandre Alessi por la Pontificia Universidade Católica do Paraná.

Referencias

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356 (24): 2457-71.
2. Singh S, Loke YH, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298 (10): 1216-8.
3. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA.* 2007; 298 (22): 1189-95.
4. Patel CB, De Lemos JA, Wyne KL, Mcguire DK. Thiazolidinediones and risk for atherosclerosis: pleiotropic effects of PPAR γ agonism. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2006; 3 (2): 65-71.
5. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. for the Record Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an interim analysis. *N Engl J Med.* 2007; 357 (1): 28-38.
6. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez 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 (13): 1561-73.
7. Wilson AJ. Vascular hyper-reactivity following arterial balloon injury: distant and delayed effects. *Br J Pharmacol.* 2004; 142 (1): 3-4.
8. Accorsi-Mendonça D, Corrêa FM, Paiva TB, De Souza HP, Laurindo FRM, De Oliveira AM. The balloon catheter induces an increase in contralateral carotid artery reactivity to angiotensin II and phenylephrine. *Br J Pharmacol.* 2004; 142 (1): 79-88.
9. Phillips JW, Barringhaus KG, Sanders JM, Yang Z, Chen M, Hesselbacher S, et al. Rosiglitazone reduces the accelerated neointima formation after arterial injury in a mouse injury model of type 2 diabetes. *Circulation.* 2003; 108 (16): 1994-9.
10. Taskiran D, Taskiran E, Yercan H, Kutay FZ. Quantification of total collagen in rabbit tendon by the Sirius red method. *Turk J Med Sci.* 1999; 29: 7-9.
11. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1992; 85 (1): 391-405.
12. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 89 (5): 2462-78.
13. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92 (9): 355-74.
14. Zhao-hui W, Feng L, Xiao-mei L. Effect of PPAR gamma agonist rosiglitazone on regression of the atherosclerotic plaques in rabbits. *Yao Xue Xue Bao.* 2005; 40 (11): 1051-3.
15. SunYP, Lu NC, Parmillitrosey WW, Hollenbeck CB. Effects of cholesterol diets on vascular function and atherogenesis in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000; 224 (3): 166-71.
16. Seki N, Bujo H, Jiang M, Shibasaki M, Takahashi K, Hashimoto N, et al. A potent activator of PPAR α and γ reduces the vascular cell recruitment and inhibits the intimal thickening in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* 2005; 178 (1): 1-7.
17. 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 (11): 1097-103.
18. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, et al. Antidiabetic PPAR- γ activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (2): 283-8.
19. Sugawa A, Kazuhisa T, Uruno A, Ikeda Y, Arima S, Masataka K, et al. Transcriptional suppression of type I angiotensin II receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology.* 2001; 142 (7): 3125-34.
20. Wakino S, Kintscher U, Kim S, Yin F, Hsueh WA, Law RE. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit retinoblastoma phosphorylation and G1-S transition in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2000; 275 (29): 22435-41.
21. Murthy SN, Obregon DF, Chattergoon NN, Fonseca NA, Mondal D, Dunne JB, et al. Rosiglitazone reduces serum homocysteine levels, smooth muscle proliferation, and intimal hyperplasia in Spague-Dawley rats fed a high methionine diet. *Metabolism.* 2005; 54 (5): 645-52.
22. Calkin AC, Forbes JM, Smith CM, Lassila M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, et al. Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25 (9): 1903-9.
23. Liu HR, Tao L, Gao E, Lopez BL, Christopher TA, Willette RN, et al. Anti-apoptotic effects of rosiglitazone in hypercholesterolemic rabbits subjected to myocardial ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2004; 62 (1): 135-44.
24. França Neto OR, Prêcoma DB, Alessi A, Prim C, Silva RFKC, Noronha L, et al. Effects of rosiglitazone on contralateral iliac artery after vascular injury in hypercholesterolemic rabbits. *Thromb J.* 2008; 6: 4.
25. Levi Z, Shaish A, Yacov N, Levkovitz H, Trestman S, Gerber Y, et al. Rosiglitazone (PPAR γ -agonist) attenuates atherogenesis with no effect on hyperglycaemia in a combined diabetes-atherosclerosis mouse model. *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5 (1): 45-50.
26. Tao L, Liu HR, Gao E, Teng ZP, Lopez BL, Christopher TA, et al. Antioxidative, antinitrative, and vasculoprotective effects of a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist in hypercholesterolemia. *Circulation.* 2003; 108 (22): 2805-11.
27. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes: a multicentre randomized open-label trial. *Lancet.* 2009; 373 (9681): 2125-35.
28. Lonn EM, Gerstein HC, Sheridan P, Smith S, Diaz R, Mohan V, et al. DREAM (Diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) and STARR Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (22): 2028-35.
29. Blaschke F, Spanheimer R, Khan M, Law RE. Vascular effects of TZDs: new implications. *Vasc Pharmacol.* 2006; 45 (1): 3-18.
30. Heckencamp J, Gawenda M, Brunkwall J. Vascular restenosis: basic science and clinical implications. *J Cardiovasc Surg.* 2002; 43 (3): 349-57.
31. Schomig A, Kastrati A, Wessely R. Prevention of restenosis by systemic drug therapy: back to the future. *Circulation.* 2005; 112 (18): 2759-61.
32. Schwartz RS, Henry TD. Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev Cardiovasc Med.* 2002; 3 (Suppl. 5): 54-9.
33. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, Honda Y, Hozumi T, Marioka S, et al. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (5): 1529-35.
34. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart JC, Glineur C, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22 (5): 717-26.
35. Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe LL, Austin PC, Hux JE, Mandani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and Rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ.* 2009; 339: b2942.