

Rosiglitazona e Lesão Vascular em Coelhos Hipercolesterolêmicos: Avaliação da Formação Neointimal

Rosiglitazone and Vascular Injury in Hypercholesterolemic Rabbits: Neointimal Formation Assessment

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

Resumo

Fundamento: O uso da rosiglitazona tem sido o objeto de extensas discussões.

Objetivo: Avaliar os efeitos da rosiglitazona nas artérias ilíacas, no local da injúria e na artéria contralateral, de coelhos hipercolesterolêmicos submetidos à lesão por cateter-balão.

Métodos: Coelhos brancos machos receberam uma dieta hipercolesterolêmica através de gavagem oral por 6 semanas e foram divididos em 2 grupos: grupo rosiglitazona (GR - 14 coelhos tratados com rosiglitazona por 6 semanas) e grupo controle (GC - 18 coelhos sem rosiglitazona). Os animais foram submetidos a lesão por cateter-balão na artéria ilíaca direita no 14^o dia.

Resultados: Na artéria ilíaca contralateral, não houve diferença significativa na razão entre as áreas intimal e medial (RIM) entre os grupos GR e GC. A rosiglitazona não reduziu a probabilidade de lesões tipo I, II ou III (72,73% vs 92,31%; $p=0,30$) e lesões tipo IV ou V (27,27% vs 7,69%; $p=0,30$). Na artéria ilíaca homolateral, a área intimal era significativamente menor no GR quando comparado ao GC ($p = 0,024$). A área luminal era maior no GR quando comparado ao GC ($p < 0,0001$). Houve uma redução significativa de 65% na IMR no GR quando comparado ao GC ($p = 0,021$). Nenhum dos critérios histológicos para lesões ateroscleróticas tipos I a V (*American Heart Association*) foram encontrados na artéria ilíaca homolateral.

Conclusão: Esses achados demonstram que a administração de rosiglitazona por 6 semanas impede a aterogênese no local da lesão, mas não em um vaso distante do sítio da lesão. (*Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3) : 283-288)

Palavras-chave: Rosiglitazona, coelhos, hipercolesterolemia, aterosclerose/prevenção & controle.

Abstract

Background: Rosiglitazone has been the focus of extensive discussion.

Objective: To evaluate the effects of rosiglitazone on iliac arteries, both at the injury site and the contralateral artery, of hypercholesterolemic rabbits undergoing balloon catheter injury.

Methods: White male rabbits were fed a hypercholesterolemic diet by oral gavage for 6 weeks and divided into two groups as follows: rosiglitazone group (14 rabbits treated with rosiglitazone during 6 weeks) and the control group (18 rabbits without rosiglitazone). Animals underwent balloon catheter injury of the right iliac artery on the 14th day.

Results: In the contralateral iliac artery, there was no significant difference in the intima/media layer area ratio (IMR) between the control and rosiglitazone groups. Rosiglitazone did not reduce the probability of type I, II, or III lesions (72.73% vs 92.31%; $p=0.30$) and type IV or V lesions (27.27% vs 7.69%; $p=0.30$). As for the homolateral iliac artery, the intimal area was significantly lower in the rosiglitazone group, as compared to the control group ($p = 0.024$). The luminal layer area was higher in the rosiglitazone group vs. the control group ($p < 0.0001$). There was a significant reduction of 65% in the IMR in the rosiglitazone group vs the control group ($p = 0.021$). None of the histological criteria for type I-V atherosclerotic lesions (*American Heart Association*) were found in the homolateral iliac artery.

Conclusion: These findings demonstrate that rosiglitazone given for 6 weeks prevents atherogenesis at the injury site, but not in a vessel distant from the injury site. (*Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3) : 283-288)

Key words: Rosiglitazone; rabbits; hypercholesterolemia; atherosclerosis/prevention & control.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Liz Andréa Villela Baroncini •

Av. Iguazu, 1325 / 101B - Rebouças - 80250-190 - Curitiba, PR - Brasil

E-mail: lizavb@cardiol.br, lizandreabaroncini@hotmail.com

Artigo recebido em 17/05/09; revisado recebido em 22/10/09; aceito em 11/12/09.

Introdução

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), principalmente a rosiglitazona (RGZ), tem sido objeto de extensas discussões em publicações recentes¹⁻⁶. Há aparentes aumentos no risco de infarto do miocárdio e morte relacionada a eventos cardiovasculares associados com o uso de RGZ cujos mecanismos são incertos^{1,3,5}. Dessa forma, um melhor entendimento de todos os mecanismos implicados no metabolismo da RGZ é essencial. Alterações sistêmicas e locais do leito vascular após lesão por cateter-balão tem sido amplamente descritas na literatura^{7,8}. Há relatos de que a lesão vascular pode causar alterações em tecidos saudáveis em locais distantes do sítio da lesão. O presente estudo foi conduzido para analisar os efeitos da RGZ na formação neointimal local e na artéria ilíaca contralateral não lesionada em coelhos hipercolesterolêmicos.

Métodos

Animais

Trinta e dois coelhos brancos machos (Nova Zelândia), pesando $2,474 \pm 0,348$ kg, foram utilizados neste experimento. Os animais foram manuseados em concordância com o Guia de Princípios no Cuidado e Uso de Animais. A aprovação do protocolo foi obtida do Comitê de Pesquisa Animal da Pontifícia Universidade Católica (PUC). Durante os primeiros 14 dias, os animais receberam uma dieta hipercolesterolêmica (1% colesterol-Sigma-Aldrich®). Subsequentemente, eles receberam uma dieta com 0.5% de colesterol até o sacrifício dos animais (42 dias). Os animais foram divididos em 2 grupos: grupo controle (GC), que consistia em 18 coelhos sem RGZ e o grupo rosiglitazona (GR), que consistia em 14 coelhos tratados com RGZ durante todo o experimento (42 dias). A RGZ foi administrada por gavagem oral (3 mg/kg de peso corporal/dia).

Lesão vascular

Os coelhos foram submetidos à lesão por cateter balão (20 x 3 mm/5 atm/5 min.) na artéria ilíaca direita no 14º dia do experimento. A anestesia foi induzida com cetamina (Vetanarcol®-König - 3,5 mg/kg) e xilazina intramuscular (Coopazine®-Coopers - 5 mg/kg). Após o procedimento, os animais receberam analgésicos intramusculares por 3 dias (25 mg/dia de flunixin - Banamine®-Schering-Plough) e antibióticos intramusculares por 4 dias (100 mg/dia de oxitetraciclina - TormicinaP® - Toruga). Os coelhos foram sacrificados através de uma dose letal de barbitúricos no dia 42 e a aorta e a artéria ilíaca de cada animal foram removidas para análise imunohistoquímica e histológica.

Histopatologia quantitativa

A análise histológica foi realizada por um patologista experiente (LN), "cegado" para o tratamento com RGZ. As análises foram realizadas microscopicamente em conjunto com o software Image Pro-plus® 4.5 (Media Cybernetics Inc., Silver Spring, MD, EUA). Os parâmetros histomorfométricos foram obtidos pelo cálculo da razão entre as áreas intimal

e medial (a área da camada intimal dividida pela área da camada medial) - IMR - de acordo com o método descrito por Phillips e cols.⁹. A quantificação do colágeno total foi feita através do método de polarização por Sirius red¹⁰. As lesões ateroscleróticas foram analisadas e classificadas de acordo com Stary e cols.¹¹⁻¹³.

Imunohistoquímica

A preparação de tecidos e técnicas imunohistológicas foram realizadas de acordo com as instruções do fabricante incluídas nos kits (Dako Corporation, Carpinteria, CA, EUA). Os cortes foram corados para macrófagos usando anticorpo monoclonal primário RAM-11(Dako®, Carpinteria, CA, EUA), e para actina alfa de músculo liso com o anticorpo policlonal primário HHH-35 (Dako®, Carpinteria, CA, EUA). Para as comparações imunohistoquímicas qualitativas de macrófagos e presença de células musculares lisas na área intimal, os cortes foram computados e registrados como porcentagens de animais com células em ambas as artérias ilíacas. Para as comparações imunohistoquímicas quantitativas de conteúdo de macrófagos ou células musculares lisas na área intimal, os cortes foram computados e registrados como porcentagens de células na íntima.

Análise química do sangue

As amostras de sangue foram obtidas no primeiro dia do experimento, imediatamente antes da lesão por cateter balão e também imediatamente antes do sacrifício através de punção cardíaca. A avaliação clínica-laboratorial incluiu glicemia de jejum, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-C) e triglicérides (TGC). As medidas foram obtidas através de um sistema automatizado (Abbott Architect ci8200; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA).

Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado no estudo de Zhao-hui e cols.¹⁴. A principal variável de interesse foi considerada como sendo a razão entre as áreas intimal e medial. Para detectar uma diferença mínima de 0,15 entre as médias dos grupos, com um nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, o número mínimo de animais foi definido como 12. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagens e as variáveis contínuas como médias \pm DP e medianas. O teste de Shapiro-Wilks foi usado para testar a normalidade da amostra. Para parâmetros quantitativos, o teste *t* de Student e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foram usados para a comparação entre o GC e o GR. O teste exato de Fisher foi usado para variáveis qualitativas ou categóricas. A significância estatística foi indicada por um valor de $p < 0,05$. As análises foram realizadas com o software Statistica/Windows versão 5.1 (StatSoft, Tulsa, OK, EUA).

Resultados

A - Perfis metabólico e lipídico

O peso dos animais não diferiu entre os grupo (dados não

mostrados). Níveis basais de glicemia, colesterol total (CT), HDL-C e triglicérides (TGC) eram relativamente similares nos dois grupos antes do início da dieta. No 14^o dia, duas semanas após a dieta rica em colesterol ter sido iniciada, os níveis de glicemia de jejum eram maiores no GC. No dia do sacrifício, os níveis de glicose não diferiam entre os dois grupos. Aumentos graduais nos níveis de CT e TGC foram observados a partir da fase inicial, durante a lesão vascular até o sacrifício, sem diferença significativa entre os grupos. Um aumento gradual nos níveis de HDL-C foi observado em ambos os grupos. Níveis mais elevados de HDL-C foram observados no GR do que no GC na época da lesão vascular, bem como na época do sacrifício (Tabela 1).

Tabela 1 - Perfis metabólico e lipídico (média ± DP)

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

GC - grupo controle; GR - grupo rosiglitazona. NS - não-significante.

B - Histomorfometria

Artéria ilíaca homolateral

A área intimal era significativamente menor no GR quando comparado ao GC ($p = 0,024$), enquanto a área luminal era maior no GR quando comparado ao GC ($p < 0,0001$). Houve uma redução significativa de 65% na razão intimal-medial (IMR) no GR quando comparado com o GC ($p = 0,021$). (Tabela 2; Figura 1). De acordo com a análise histológica proposta por Stary et al, nenhum dos critérios para lesões tipo I-V foram encontrados no GR. Não houve depósito de colágeno nas camadas intimal e medial no GR.

Artéria ilíaca contralateral

Não houve diferença significativa na razão intimal-medial entre o GC e o GR. De acordo com a classificação histológica proposta por Stary et al, a rosiglitazona não reduziu a probabilidade de lesões tipo I, II ou III (72,73% vs 92,31%; $p=0,30$) e tipo lesões IV ou V (27,27% vs 7,69%; $p=0,30$) no GR quando comparado ao GC. Além disso, não houve diferenças na extensão da deposição de colágeno (tipos I e III) entre o GC e o GR (dados não mostrados).

C - Imunohistoquímica

Artéria ilíaca homolateral

O GR não apresentou marcadores de células intimais quando comparado ao GC (ver abaixo).

Artéria ilíaca contralateral

Não houve diferença estatisticamente significativa na porcentagem de animais com macrófagos na camada intimal entre o GC e o GR (33,4% vs 71,5%; $p = 0,07$). A porcentagem de animais com células musculares lisas na camada intimal foi

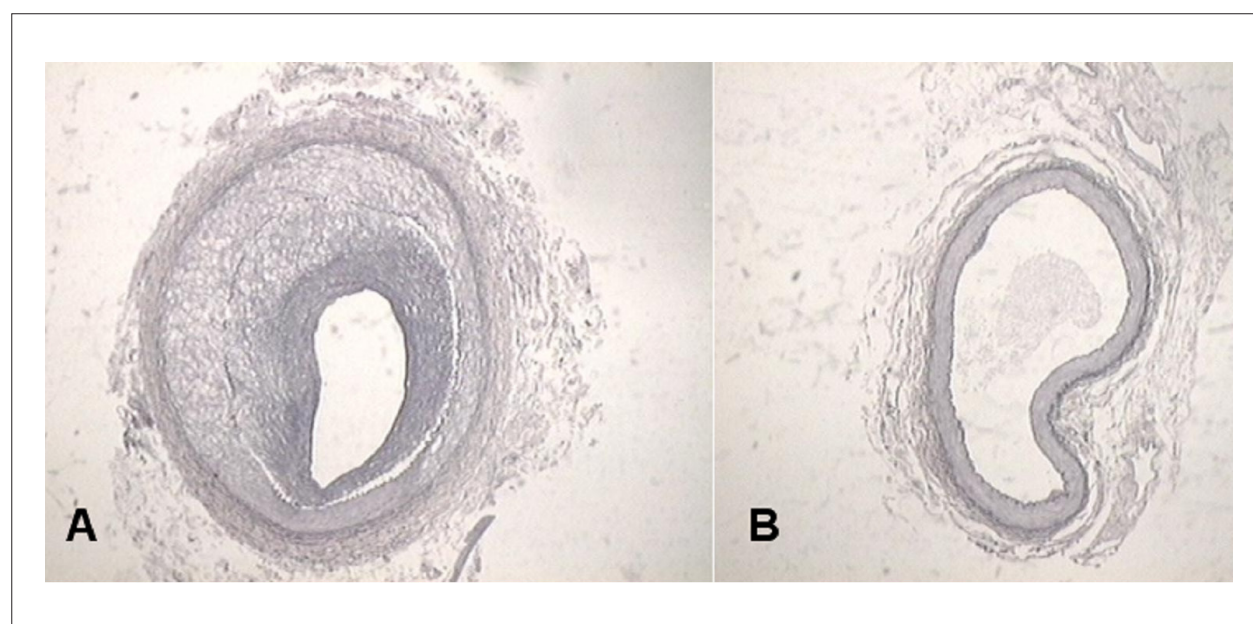


Fig. 1 - Cortes histológicos representativos mostrando a formação de neo-intima na artéria ilíaca homolateral (coloração com orceina). Painel A - grupo controle. Painel B - grupo rosiglitazona. NI representa a neo-intima.

Tabela 2 - Análise quantitativa histopatológica na artéria ilíaca homolateral

Área	Grupo	Média	DP	Mínimo	Máximo	P
Área intimal	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 controle; GR - grupo rosiglitazona. IMR - representa a razão da área intimal/medial. A área foi estimada em micrômetros ao quadrado.

maior no GR quando comparado ao GC (22,3% vs 71,5%; $p = 0,011$; Tabela 3).

Discussão

Para investigar os efeitos da rosiglitazona, um ligante de PPAR γ , na aterogênese em um modelo animal, estudamos coelhos com um aumento de 6 vezes nos níveis de colesterol na época da lesão vascular e 14 vezes na época da eutanásia. O modelo animal utilizado aqui foi baseado em estudos anteriores no qual coelhos rapidamente desenvolveram hipercolesterolemia após serem alimentados com uma dieta rica em colesterol^{15,16,22,23}.

Há algumas vantagens em utilizar coelhos em um modelo animal, principalmente o baixo custo do experimento. Os efeitos metabólicos de uma dieta com alto teor de colesterol nos coelhos foram extensivamente explicados em nosso estudo anterior²⁴. Em resumo, nesse experimento, uma elevação gradual e significativa dos níveis de glicose também ocorre, e acreditamos que isso pode ser secundário ao desenvolvimento de algum grau de resistência à insulina, embora esse fato não tenha sido avaliado no presente estudo.

Tabela 3 - Porcentagem de macrófagos e células musculares lisas (CML) na camada intimal da artéria ilíaca contralateral

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

GC - grupo controle; GR - grupo rosiglitazona.

Também observamos uma elevação significativa nos níveis de triglicérides e HDL-C, mas esses efeitos nos TGC tem sido de certa forma variáveis na literatura^{14,25,26}. Os coelhos foram submetidos a lesão por cateter balão e os efeitos subsequentes da RGZ foram investigados localmente e em um vaso distante do sítio da lesão. Na artéria ilíaca homolateral, o GR não exibiu nenhuma lesão aterosclerótica e também não mostrou nenhuma deposição de colágeno ou macrófago e marcadores de células musculares lisas na camada intimal. Os achados mais importantes foram identificados na maior área luminal e menor área intimal nos vasos dos coelhos tratados com RGZ. Além disso, a análise imunohistoquímica demonstrou uma redução no recrutamento de macrófagos e células musculares lisas para a parede arterial vascular quando a RGZ foi usada. Surpreendentemente, a RGZ não exerceu qualquer efeito na artéria ilíaca contralateral. Em relação à artéria ilíaca contralateral, nossos dados mostraram que a RGZ não teve efeito significativo na porcentagem de animais com macrófagos intimais, lesões ateroscleróticas iniciais e avançadas, e razão entre as áreas intimal e medial. Além disso, encontramos um aumento significativo nos animais que apresentavam células musculares lisas na camada intimal das artérias ilíacas não submetidas à lesão por cateter balão. Enquanto em outros estudos não há evidência dos efeitos antiaterogênicos do ligante de PPAR γ em diferentes modelos animais e em pacientes diabéticos¹⁶⁻²¹, o presente estudo relata a falta de efeito antiaterogênico de um agonista de PPAR γ em um vaso distante do sítio da lesão. Não podemos excluir a possibilidade de que nossa análise histológica tenha refletido um pequeno período de exposição à RGZ. Além disso, não avaliamos a vasodilatação arterial, formação de peroxinitrito (ONOO \cdot), óxido nítrico (NO) endotelial, ou a expressão da fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP), que deveriam ser analisados em estudos futuros e poderiam certamente explicar alguns de nossos achados.

Recentemente, o estudo RECORD demonstrou que a adição de rosiglitazona à terapia hipoglicêmica em indivíduos com diabetes melito tipo 2 aumenta o risco de insuficiência cardíaca, mas não o risco de morbidade ou mortalidade cardiovascular geral, quando comparada com medicamentos hipoglicêmicos padrão²⁷.

Para comparar o risco de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte em pacientes com diabetes tipo 2, 39.736 pacientes receberam pioglitazona ou rosiglitazona. A pioglitazona foi associada com um risco significativamente

menor de insuficiência cardíaca e morte do que a rosiglitazona entre os pacientes mais velhos, sem vantagem clínica para a rosiglitazona. Em contraste, quando a rosiglitazona era utilizada em indivíduos com tolerância à glicose diminuída e/ou glicemia de jejum alterada sem doença cardiovascular ou diabetes, ela diminuiu levemente a espessura íntima-média carotídea²⁸. Esses efeitos opostos e controversos da RGZ em vasos lesionados levantam algumas questões sobre as ações protetoras e não-protetoras desses fármacos quando utilizados em pacientes diabéticos ou na tentativa de evitar os efeitos sistêmicos de uma angioplastia coronária por balão²⁷⁻³⁵.

Conclusões

O presente estudo demonstra que em um modelo animal com coelhos hipercolesterolêmicos, a administração de

rosiglitazona por seis semanas preveniu a aterogênese no sítio da lesão, mas não em um vaso distante da lesão por cateter-balão.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Alexandre Alessi pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Referências

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, Beckk-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. Stary 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. Stary 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. Stary 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, Parmillitrosew 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, Précoma 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. RECOD 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.