

Hipertensión arterial y dislipemia asociadas a diabetes mellitus. Papel de los PPAR. Enfoque terapéutico

Vicente Bertomeu-González, Daniel Núñez Pernas y Vicente Bertomeu Martínez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan. Alicante. España.

El descubrimiento del papel de los ácidos grasos libres en el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones ha supuesto un cambio en el enfoque terapéutico de la diabetes. El exceso de ácidos grasos libres plasmáticos produce un estado de hiperinsulinismo que está íntimamente relacionado con la aparición de las alteraciones metabólicas y el desarrollo de hipertensión arterial y de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos. Los receptores activadores de la proliferación peroxisomal (PPAR), al ser estimulados, favorecen la acción de la insulina al reducir las concentraciones de ácidos grasos libres plasmáticos, reducir la producción hepática de glucosa y aumentar la captación de ésta por parte del músculo esquelético. Las glitazonas, como agonistas de dichos receptores, aportan beneficios importantes en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Hipertensión. PPAR gamma.

Arterial Hypertension and Dyslipidemia in Diabetes Mellitus. The Role of PPARs. Therapeutic Implications

The discovery that free fatty acids play a role in the development of diabetes and its complications has brought about a change in the therapeutic approach to the disorder. In diabetic patients, an excessively high free fatty acid plasma level results in a state of hyperinsulinemia which is closely associated with the appearance of metabolic abnormalities and the development of hypertension and cardiovascular complications. The stimulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) promotes the action of insulin by reducing the plasma free fatty acid level, reducing hepatic glucose production, and increasing skeletal muscle glucose uptake. Glitazones, which act as PPAR agonists, offer significant benefits in the treatment of patients with type-2 diabetes mellitus.

Key words: Diabetes mellitus. Hypertension. PPAR-gamma.

INTRODUCCIÓN

En los anales de la historia de la medicina se han encontrado referencias a la existencia de la diabetes ya en el siglo XVI a.C., en el antiguo Egipto. Posteriormente, en Grecia, en el siglo I d.C., se acuñó el término *diabetes*, cuya traducción del griego es sifón, representativa de los síntomas observados: todo lo que entra por arriba (polidipsia y polifagia) sale por abajo (poliuria). Desde entonces pueden encontrarse numerosas alusiones a esta enfermedad en diferentes culturas y zonas geográficas, pero no fue hasta finales del siglo XIX cuando nos encontramos con avances importantes. El doctor italiano Catoni, concienciado de la importan-

cia de los cambios en el estilo de vida a la hora de tratar esta enfermedad, propuso y ejerció el aislamiento de sus pacientes diabéticos encerrándolos bajo llave para facilitar la cumplimentación de la dieta. En la misma época, en la Universidad de Estrasburgo, Minkowski y su discípulo Von Mering, en una aproximación más fisiopatológica y menos pragmática, dieron un enorme paso al establecer la relación entre las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la función pancreática. Al comprobar que la orina de sus perros pancreatectomizados atraía una inusitada cantidad de moscas, la probó y notó su sabor dulce, y concluyó que el páncreas se encargaba de la regulación de las concentraciones de azúcar en el organismo. Desde entonces, la diabetes se ha considerado una enfermedad asociada a la alteración en el metabolismo de la glucosa. Un siglo después, ya en 1992, McGarry se preguntó qué habría pasado si Minkowski hubiera tenido mejor sentido del olfato que del gusto y, guiado por el aliento cetósico de los perros, hubiera orientado los

Correspondencia: Dr. V. Bertomeu Martínez.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan.
Ctra. Alicante-Valencia, s/n. 03550 Alicante. España.
Correo electrónico: vbortomeu@secardiologia.es

ABREVIATURAS

AGL: ácidos grasos libres.
 ARA-II: antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina.
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.
 IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina.
 LDL: lipoproteínas de baja densidad.
 PPAR: receptores activadores de la proliferación peroxisomal.
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

mecanismos causantes de la diabetes hacia las grasas, en lugar de los hidratos de carbono. Hoy día sabemos que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa están precedidas por el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes y la resistencia insulínica secundaria a dicha elevación. ¿Hubieramos avanzado un siglo en el conocimiento de la diabetes de haber enfocado Minkowski sus hallazgos de manera diferente?¹.

RECEPTORES ACTIVADORES DE LA PROLIFERACIÓN PEROXISOMAL

Los receptores activadores de la proliferación peroxisomal (PPAR) son factores de transcripción nucleares ampliamente distribuidos en diferentes órganos y tejidos. Se dividen en 3 isoformas: α , γ y δ . Su diferente distribución tisular explica las diversas funciones de cada uno de ellos.

Los PPAR se engloban dentro de la clase II de receptores nucleares y están compuestos por 6 regiones estructurales (A-F) y 4 dominios funcionales (fig. 1). La activación de estos receptores conlleva una heterodimerización que produce la regulación de la transcripción genética a través de los dominios de unión al ácido desoxirribonucleico². Hay múltiples ligandos de activación de estos receptores: endógenos como los

ácidos grasos y sus metabolitos, y exógenos como las glitazonas, los antiinflamatorios no esteroideos, algunos antagonistas del receptor de angiotensina, etc.

PPAR- α

El PPAR- α fue el primero en identificarse. Se expresa fundamentalmente en lugares donde se realiza un catabolismo activo de los AGL, como el hígado o el tejido adiposo. Ejerce su función moduladora del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono mediante la regulación de la expresión de proteínas involucradas en el transporte y la betaoxidación de los AGL³.

PPAR- γ

Los receptores PPAR- γ se expresan en concentraciones elevadas en el tejido adiposo y constituyen un regulador central de la expresión genética y la diferenciación del adipocito⁴. La activación de los receptores PPAR- γ se traduce en una «captura» de los AGL por parte del adipocito, de manera que se reduce su disponibilidad sistémica, con la consiguiente reducción en la captación y utilización en el músculo esquelético, lo que favorece el efecto de la insulina⁵. En el metabolismo de los hidratos de carbono se incrementa la utilización de glucosa en el músculo esquelético y se reduce su producción hepática⁶, y en el lipídico, al favorecer la lipólisis de triglicéridos en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)⁷, se aumentan las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁸ y se reducen las de triglicéridos⁹, además de disminuir el número de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas¹⁰. Los mecanismos mediante los cuales ejercen estas funciones no son del todo conocidos, aunque se sabe que los ligandos de los receptores PPAR- γ alteran profundamente la expresión genética en el tejido adiposo y modulan la producción de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios,

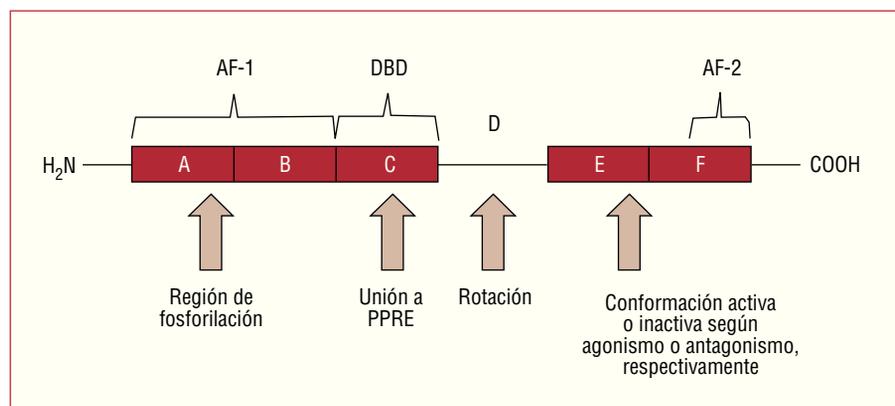


Fig. 1. Estructura y función de PPAR- γ . AF-1: dominio de activación 1; AF-2: dominio de activación 2; DBD: dominio de unión a ADN; PPRE: elemento de respuesta a la activación.

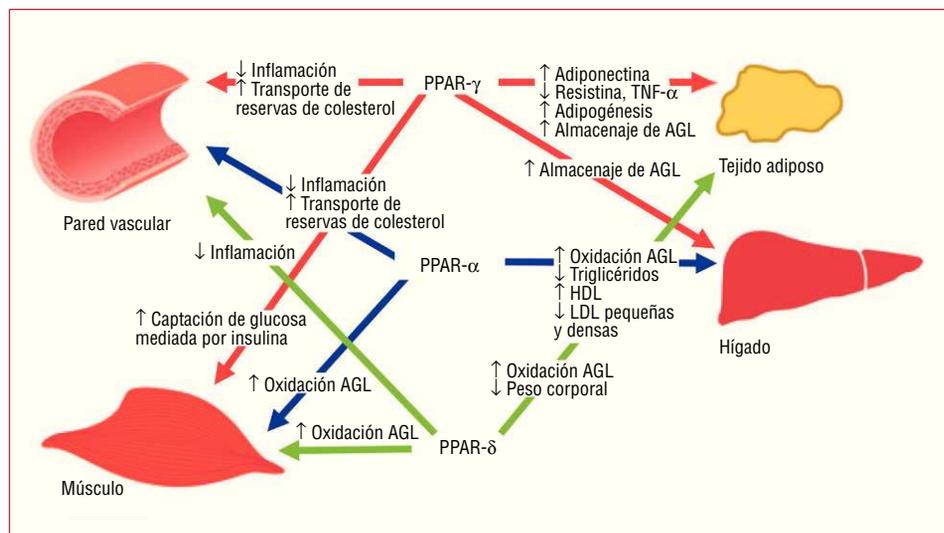


Fig. 2. Efecto de las isoformas PPAR (PPAR- α , γ y δ) en el hígado, el músculo, el tejido adiposo y la pared vascular. Modificado de Blaschke et al⁵. AGL: ácidos grasos libres; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

como el incremento en las concentraciones de adiponectina¹¹ o el descenso en las de resistina, leptina, factor de necrosis tumoral alfa, metaloproteinasas de matriz¹² o endotelina-1¹³. De hecho, se han identificado mutaciones que resultan en una hipofunción de los receptores PPAR- γ , que causan los síntomas típicos de la resistencia insulínica en ausencia de obesidad: diabetes, hipertensión arterial, dislipemia y acantosis nigricans¹⁴ (fig. 2).

PPAR- δ

La tercera isoforma identificada de la familia de receptores nucleares PPAR se conoce como PPAR- δ o PPAR- β . Se expresa con ubicuidad en diferentes tejidos, está implicada en la adipogénesis, la inflamación, el metabolismo lipídico y la homeostasis de la glucosa, así como en los mecanismos de reparación de la piel¹⁵. A pesar de sus acciones moduladoras del metabolismo lipídico y antiinflamatorio, indican un potencial efecto beneficioso en el tratamiento de pacientes obesos con resistencia insulínica, aunque su papel en la aterosclerosis está por determinar.

DISLIPEMIA ASOCIADA A DIABETES MELLITUS

El cuerpo humano es capaz de almacenar grandes cantidades de energía en épocas de abundancia, como mecanismo de supervivencia en previsión de posibles épocas de hambruna¹⁶. Sin embargo, el organismo expuesto a un continuo aporte de energía en exceso, junto con una reducción de la actividad física, tiende a la obesidad y sus complicaciones.

La elevación prolongada de los AGL en el plasma desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la resistencia insulínica y la diabetes. Conforme aumenta la cantidad de grasa del cuerpo, especialmente en de-

pósitos viscerales, se eleva la tasa de lipólisis, lo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de AGL. Este incremento de AGL se asocia con un incremento en la producción de glucosa por parte del hígado y una infrautilización de ésta por parte del músculo esquelético. La resistencia a la insulina, definida como el defecto en la función de la insulina de introducir glucosa en su mayor órgano diana, el músculo esquelético, es un factor clave en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 y un cofactor importante en el desarrollo de hipertensión, dislipemia y aterosclerosis asociadas^{17,18}. La resistencia a la insulina está presente en el 90% de los diabéticos tipo 2 y se sabe que precede en muchos años al desarrollo de la hiperglucemia¹⁹. De hecho, las concentraciones de glucosa se mantienen normales mientras el páncreas pueda incrementar la producción de insulina y de esta manera compensar la resistencia periférica, y no se elevan hasta que no aparece un fracaso pancreático concomitante.

Los mecanismos mediante los cuales la obesidad y los AGL provocan una resistencia periférica a la acción de la insulina no son del todo conocidos, aunque en los últimos años se han esclarecido algunos de los mecanismos mediante los cuales los AGL contribuyen a la patogenia de la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

Son secretagogos potentes, lo que en fases iniciales de la enfermedad compensa en parte la resistencia insulínica que producen²⁰. Sin embargo, su elevación prolongada puede alterar la respuesta secretora de insulina frente a la elevación de la glucemia, lo que puede facilitar la disfunción de la célula beta o su apoptosis^{21,22}.

Causan resistencia insulínica en el músculo esquelético al inhibir el transporte y la fosforilación de la glucosa mediante la alteración de las vías de señalización de la insulina^{23,24}. También causan resistencia insulínica hepática al inhibir tanto la supresión insulínica de la glucogenólisis como la captación hepática de AGL cir-

culantes²⁵. El tejido adiposo actúa como un órgano endocrino y libera mediadores de inflamación que participan en el daño vascular, como el factor de necrosis tumoral alfa²⁶, la interleucina 6²⁷, la resistina²⁸ o la leptina⁹, ésta última también relacionada con la hipertensión asociada con la obesidad. Por contra, la obesidad se asocia con concentraciones reducidas de adiponectina²⁹, enzima que promueve la captación de glucosa por parte del músculo esquelético y suprime su producción hepática, además de presentar efectos antiinflamatorios^{30,31}.

Por último, la diabetes ya establecida se asocia con un tipo de dislipemia concreto, en el que confluyen la elevación de moléculas LDL pequeñas y densas, la elevación de los triglicéridos y el descenso del HDL. Las moléculas LDL pequeñas y densas se asocian con riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular por su elevada aterogenicidad^{32,33}. La combinación de hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de HDL ha demostrado ser un factor de riesgo tan importante como la elevación de los valores de LDL³⁴.

Debido a las pruebas científicas que señalan a la resistencia insulínica como un elemento clave en el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones, se ha modificado el enfoque terapéutico de la diabetes, que ha pasado de basarse únicamente en el control de la glucemia a tratar de forma precoz y específica la resistencia insulínica. Este planteamiento se ha visto reforzado por los resultados de ensayos clínicos que han demostrado el retraso en la aparición de la propia diabetes o de sus complicaciones por fármacos del grupo de las glitazonas³⁵, cuyo mecanismo de acción está íntimamente implicado en la sensibilización a la insulina.

Agonistas de los PPAR

Los fibratos son activadores débiles del PPAR- α . Al aumentar la actividad de la lipoproteinlipasa, enzima encargada de la hidrólisis de los triglicéridos, obtienen su conocido efecto reductor de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos^{36,37}. Además, han demostrado aumentar las concentraciones de HDL³⁸ y el tamaño de las moléculas de LDL³⁹. Desde el punto de vista clínico, diferentes estudios han puesto de manifiesto la reducción del desarrollo de la lesión y el estrechamiento luminal en las arterias coronarias en pacientes diabéticos tipo 2^{40,41} y la reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular y episodios coronarios^{42,43}. En último término se han demostrado sus efectos antiinflamatorios⁴⁴, aunque la relevancia clínica de dichos efectos todavía está por determinar.

Los agonistas de los PPAR- γ , llamados glitazonas o tiazolidindionas, han demostrado la reducción de las concentraciones séricas de glucosa, hemoglobina glucosilada, insulina y péptido C⁴⁵. Pero, además de los efectos puramente hipoglucemiantes de estas moléculas, al actuar sobre la resistencia insulínica y no sólo

sobre la producción de insulina, mejoran otros parámetros asociados con el trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, como la dislipemia, la hipertensión o el estado procoagulante⁴⁶⁻⁴⁸. En cuanto al metabolismo lipídico, reduce las concentraciones de triglicéridos y aumenta los valores de HDL y el tamaño de las moléculas LDL^{49,50}.

En diferentes estudios se ha observado un incremento de peso en pacientes en tratamiento con glitazonas, por un aumento de la cantidad de grasa total en el organismo⁵¹. Este paradójico efecto de aumento de peso provocado por fármacos recomendados para el tratamiento de las alteraciones metabólicas provocadas por la obesidad se explica por la redistribución de la grasa, de los depósitos viscerales a subcutáneos, menos relacionados con cifras elevadas de AGL circulantes y menos aterogénicos⁵²⁻⁵⁵. Otro efecto adverso asociado con el uso de glitazonas es la retención hídrica, con un ligero aumento de la tasa de insuficiencia cardiaca. A este respecto, la American Heart Association y la American Diabetes Association recomiendan el inicio del tratamiento con dosis bajas y el incremento cuidadoso de éstas en pacientes con algún factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardiaca y no utilizarlos en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardiaca⁵⁶.

Recientemente se han publicado los resultados de 2 metaanálisis y los datos preliminares de un ensayo clínico que han abierto el debate acerca de la seguridad de la rosiglitazona. En el primer metaanálisis, Nissen informa de un incremento en la incidencia de infarto agudo de miocardio y un aumento no significativo de la mortalidad total⁵⁷. Este estudio se realizó con los resultados globales de diversos ensayos clínicos publicados con rosiglitazona, no con los datos individuales de cada paciente, lo que condiciona la interpretación de sus resultados. El segundo metaanálisis se ha publicado con los datos individuales de más de 14.000 pacientes, aportados por Glaxo-SmithKline. En este estudio se ha observado una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca en pacientes en tratamiento con rosiglitazona, pero el incremento de morbimortalidad por infarto se limitaba al grupo de pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria que estaban en tratamiento crónico con nitratos⁵⁸. Ambos metaanálisis, entre otras limitaciones, se realizaron a partir de datos de ensayos clínicos cuyo objetivo principal fue la eficacia en el control metabólico, y no la incidencia de infarto o complicaciones cardiovasculares. Como consecuencia de esto, se han adelantado resultados preliminares del estudio RECORD⁵⁹, un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo primario de valorar la no inferioridad de la rosiglitazona frente a las sulfonilureas, ambas en combinación con metformina, en cuanto a la incidencia de muerte o episodios cardiovasculares adversos. Los resultados no muestran diferencias significativas en la incidencia de infarto o mortalidad

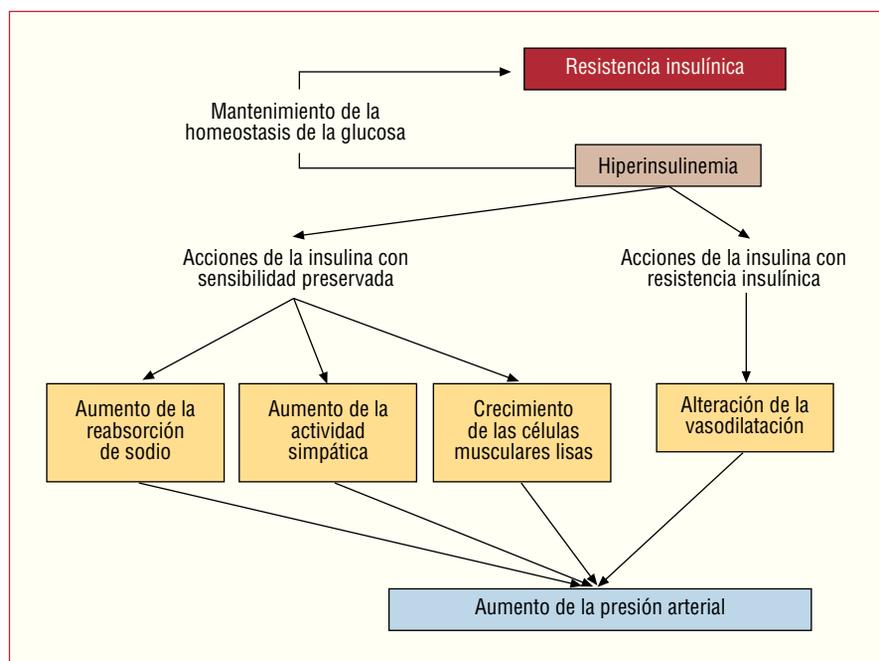


Fig. 3. Mecanismos de asociación entre resistencia insulínica e hipertensión arterial.

Modificado de Sarafidis, et al⁶².

global, tan sólo el ya sabido incremento en la incidencia de insuficiencia cardíaca. Actualmente está pendiente la publicación del estudio tras completar la inclusión y el seguimiento. Por otra parte, el estudio PROACTIVE demostró una reducción en la tasa de mortalidad, infarto o ictus en el grupo tratado con pioglitazona⁶⁰. Dada la disparidad de datos al respecto, los autores de esta revisión consideramos que los datos de estos estudios deben ser interpretados con cautela y que los resultados definitivos del estudio RECORD serán de gran utilidad para esclarecer el futuro de las glitazonas.

HIPERTENSIÓN ASOCIADA A DIABETES MELLITUS

La asociación entre resistencia insulínica e hipertensión arterial se conoce desde hace más de 2 décadas⁶¹; sin embargo, no estaban claros los mecanismos fisiopatológicos que explican esta asociación. Actualmente se sabe que en estados que asocian hiperinsulinismo y resistencia insulínica aparece una mayor reabsorción renal de sodio⁶², un aumento del tono simpático⁶³ y una anormal respuesta vasodilatadora del endotelio vascular⁶⁴. Asimismo, se ha identificado una mayor concentración intracelular de calcio⁶⁵ y un aumento de las células musculares lisas vasculares (fig. 3)⁶⁶.

En la práctica clínica se dispone de varios tratamientos que actúan en los receptores PPAR- γ : agonistas totales como las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona), indicadas en el tratamiento de la diabetes tipo 2, y agonistas parciales, cuya principal indicación es el tratamiento antihipertensivo, como los antagonistas de

los receptores de la angiotensina II (ARA-II) telmisartán e irbesartán.

Efectos de las glitazonas en el control de la hipertensión y el riesgo cardiovascular

Las glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona) son antidiabéticos orales cuyo mecanismo de acción se explica a través de una mejora en la sensibilidad de diferentes órganos a la acción de la insulina. En relación con este mecanismo de acción, diferentes estudios han puesto de manifiesto el beneficio de estos fármacos en otros factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia, la disminución de la obesidad central y la disminución de marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva^{67,68}.

En el estudio PROactive, realizado de forma prospectiva en 5.238 pacientes diabéticos aleatorizados para recibir pioglitazona o placebo, el tratamiento se asoció con un descenso significativo de la presión arterial sistólica (PAS), si bien este estudio no estaba diseñado para demostrar este efecto⁶⁰.

Estudios realizados en animales y humanos han mostrado este efecto de las glitazonas en la reducción de cifras de presión arterial, estimándolo en 4-5 mmHg en la PAS y 2-4 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD). En estos estudios se demostró también la reducción de insulina plasmática, así como una mejoría de la sensibilidad periférica a la insulina, lo que pone de manifiesto la relación entre la resistencia insulínica y la hipertensión arterial.

Los estudios realizados *in vitro* y en modelos animales explican las bases fisiológicas que justificarían

la reducción de la presión arterial al activar los receptores PPAR- γ . Se ha observado una reducción de la concentración intracelular de calcio en relación con el bloqueo de los canales de calcio tipo-L en las células musculares lisas de los vasos^{69,70}, lo que mejora la respuesta vasodilatadora de éstos; asimismo, las glitazonas inhibirían la proliferación de las células musculares lisas vasculares⁷¹. Otros mecanismos implicados serían el metabolismo del óxido nítrico y la reducción de la activación del sistema nervioso simpático. En humanos también se han llevado a cabo estudios experimentales en los que se ha demostrado un efecto beneficioso del tratamiento con glitazonas en la resistencia y la elasticidad vascular, medida en el antebrazo⁷², y en la disminución de la activación simpática.

Más cercanos a la realidad de la práctica clínica, otros estudios, aunque con escaso número de pacientes, han demostrado una reducción de cifras de presión en pacientes tanto diabéticos⁷³ como no diabéticos⁷⁴, y han correlacionado estos efectos con una mejoría en los parámetros de resistencia insulínica. Dos estudios similares realizados con pioglitazona⁷⁵ y rosiglitazona⁷⁶ demostraron una reducción de la presión en la medición ambulatoria de presión arterial (MAPA) de pacientes diabéticos. En relación con la lesión de órgano diana, el tratamiento con los agonistas PPAR- γ podría tener un efecto renal al reducir la excreción de albúmina urinaria, si bien este efecto podría hallarse en relación con una mejoría de la resistencia insulínica o la reducción de cifras de presión arterial⁷⁷. Además, se debe tener en cuenta que las glitazonas también tienen efectos antiinflamatorios⁶⁷ y antiateroscleróticos, como la reducción de la progresión del índice íntima-media carotídeo⁷⁸.

Efectos de los antihipertensivos en el metabolismo de los hidratos de carbono

Como se ha comentado anteriormente, las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono se asocian en muchas ocasiones con la condición de hipertensión arterial. Aunque los clásicos antihipertensivos, como los bloqueadores beta y los diuréticos, son eficaces en el control de las cifras de presión arterial, tienen un efecto metabólico potencialmente adverso y pueden incrementar el riesgo de aparición de diabetes tipo 2⁷⁹. En sentido contrario, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina o ARA-II han demostrado la reducción de la incidencia de diabetes en pacientes de alto riesgo en comparación con otros antihipertensivos⁸⁰⁻⁸⁵. Ambos grupos farmacológicos llevarían a cabo este efecto mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina y del metabolismo del óxido nítrico y los IECA, además, a través de la activación de bradicininas. Estos fármacos también aportarían un aumento de los transportadores de glu-

cosa 4, y los ARA-II, una activación parcial de los PPAR- γ . Sin embargo, el supuesto efecto de clase de los ARA-II no se cumple, y el telmisartán y, en menor medida el irbesartán, son los únicos ARA-II que han demostrado capacidad para activar los receptores PPAR- γ de forma parcial. Esta característica especial se explicaría por la mayor lipofilicidad y capacidad de alcanzar la membrana nuclear en la que se encuentran los receptores, así como por una peculiar configuración molecular que permite la unión con residuos aminoácidos de los PPAR- γ ⁸⁶. In vitro, ambos fármacos han demostrado el efecto a concentraciones comparables con las conseguidas en el plasma, aunque en el caso de irbesartán los resultados son menos relevantes. Telmisartán ha demostrado en diferentes ensayos, con un número reducido de pacientes, mejorar tanto el metabolismo de los hidratos de carbono, con disminución de la resistencia insulínica, la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada^{87,88}, como facilitar la obtención de un perfil lipídico menos aterogénico, con disminución del colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y los triglicéridos⁸⁹. Todo ello, y en espera de resultados de estudios como el ONTARGET y el TRANSCEND, hacen de los ARA-II, en especial de telmisartán, un tratamiento atractivo en pacientes hipertensos con alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en la reducción del proceso aterosclerótico y la enfermedad cardiovascular.

ENFOQUE TERAPÉUTICO

El tratamiento de la diabetes ha experimentado una auténtica revolución en la última década. Se ha pasado de tratar casi exclusivamente las alteraciones de la glucemia a realizar un abordaje integral, en el que se tienen en cuenta las alteraciones en el metabolismo lipídico, la hipertensión arterial y la hipercoagulabilidad, la propia obesidad y resistencia insulínica, y las complicaciones cardiovasculares asociadas con la diabetes, además de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Estudios como el UKPDS pusieron de relieve la gran importancia del tratamiento conjunto de todos los factores de riesgo que confluyen en la diabetes⁹⁰, destacando incluso la importancia de otras medidas como la reducción de LDL o el control tensional por encima del control glucémico, cuando éstas se valoraban de forma aislada. De esta manera, a la hora de tratar a un paciente con diabetes tipo 2 debemos considerar siempre el tratamiento de la dislipemia con estatinas, el tratamiento energético de la hipertensión arterial, incluido un agente bloqueador del sistema renina-angiotensina aldosterona, y la antiagregación con aspirina⁹¹.

No cabe duda de que los cambios en el estilo de vida son la estrategia más eficaz, barata y natural para tratar la diabetes y las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas. Dado que la diabetes se con-

sidera un problema causado fundamentalmente por el exceso de AGL circulantes que conlleva, la obesidad, el ejercicio físico, la dieta y la pérdida de peso deberían ser los pilares fundamentales del tratamiento de todo diabético^{92,93}. Sin embargo, debido al alto índice de fracasos de estas medidas, en el paciente diabético se debe estar preparado para el inicio del tratamiento farmacológico de forma precoz, siempre acompañado de las medidas no farmacológicas.

Las perspectivas de futuro parecen apuntar hacia un enfoque más centrado en las fases iniciales de la enfermedad, lo que convierte a los agonistas de los PPAR- γ , que ya son uno de los pilares del arsenal terapéutico actual, en una referencia en la investigación de nuevos recursos para el futuro próximo. Cabe destacar la investigación en marcha en el desarrollo de moléculas agonistas duales de los PPAR- α y γ , llamados glizatares, que podría aportar los beneficios de un control glucémico y lipídico sumado a los efectos antiinflamatorios de ambos agentes en combinación⁹⁴⁻⁹⁶.

CONCLUSIONES

La hipertensión arterial, la dislipemia y las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono son los pilares sobre los cuales se establece el riesgo cardiovascular; además, su asociación es habitual en la práctica clínica.

El tratamiento del paciente diabético hipertenso debe realizarse desde la perspectiva de la reducción del riesgo cardiovascular global, no limitándose a la disminución de cifras de presión arterial. Por ello, debe de considerarse la elección de fármacos o combinaciones que tengan el perfil metabólico más favorable.

Los AGL desempeñan un papel clave en el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones. La estrategia de tratamiento antidiabético, asimismo, debe contemplar los trastornos lipídicos y vasculares asociados con las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. La sensibilización a la acción de la insulina y la acción sobre los AGL supone el enfoque más adecuado en el tratamiento de un paciente diabético.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science*. 1992;258:766-70.
2. Guo L, Tabrizchi R. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a drug target in the pathogenesis of insulin resistance. *Pharmacol Ther*. 2006;111:145-73.
3. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*. 2001;294:1866-70.
4. Chawla A, Schwarz EJ, Dimaculangan DD, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology*. 1994;135:798-800.

5. Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:28-40.
6. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*. 1996;45:1661-9.
7. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:861-6.
8. Van Wijk JP, De Koning EJ, Martens EP, Rabelink TJ. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1744-9.
9. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106:473-81.
10. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR, et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:947-52.
11. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001;50:2094-9.
12. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, et al. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:283-8.
13. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res*. 1999;85:394-402.
14. Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, Maslen GL, Williams TD, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402:880-3.
15. Wang YX, Lee CH, Tiep S, Yu RT, Ham J, Kang H, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell*. 2003;113:159-70.
16. Neel JV. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? *Am J Human Genet* 1962;14:353-62.
17. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799-806.
18. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res*. 2002;10:97S-104S.
19. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. 1990;263:2893-8.
20. Crespin SR, Greenough WB, Steinberg D. Stimulation of insulin secretion by long-chain free fatty acids: a direct pancreatic effect. *J Clin Invest*. 1973;52:1979-84.
21. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes*. 1995;44:863-70.
22. Zhou YP, Grill V. Long term exposure to fatty acids and ketones inhibits B-cell functions in human pancreatic islets of Langerhans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1584-90.
23. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 1996;97:2859-65.
24. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*. 1995;96:1261-8.
25. Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:12-9.
26. Peraldi P, Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem*. 1998;182:169-75.

27. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
28. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307-12.
29. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1930-35.
30. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423:762-9.
31. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102:1296-301.
32. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA*. 1996;276:875-81.
33. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1997;95:69-75.
34. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease: an 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1114-20.
35. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
36. Heller F, Harvenge C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipemic subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25:57-63.
37. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, et al. PPAR alpha and PPAR gamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *Embo J* 1996;15:5336-48.
38. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-93.
39. Lemieux I, Lapierre L, Dzavik V, Tremblay G, Bourgeois J, Despres JP. A 16-week fenofibrate treatment increases LDL particle size in type IIA dyslipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2002;162:363-71.
40. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905-10.
41. Ericsson CG, Nilsson J, Grip L, Svane B, Hamsten A. Effect of bezafibrate treatment over five years on coronary plaques causing 20% to 50% diameter narrowing (The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial [BECAIT]). *Am J Cardiol*. 1997;80:1125-9.
42. Huttunen JK, Manninen V, Manttari M, Koskinen P, Romo M, Tenkanen L, et al. The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. *Ann Med*. 1991;23:155-9.
43. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
44. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPAR alpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*. 1996;384:39-43.
45. Plosker GL, Faulds D. Troglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 1999;57:409-38.
46. Meriden T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26:177-90.
47. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2058-64.
48. Sidhu JS, Cowan D, Tooze JA, Kaski JC. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reduces circulating platelet activity in patients without diabetes mellitus who have coronary artery disease. *Am Heart J*. 2004;147.
49. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR, et al. Rosiglitazone Study 108 investigators: effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:947-52.
50. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2001;12:413-23.
51. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N, et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:908-12.
52. Kelly I, Han T, Walsh K, Lean M. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:288-93.
53. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*. 2000;49:883-8.
54. Adams M, Montague CT, Prins JB, Holder JC, Smith SA, Sanders L, et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest*. 1997;100:3149-53.
55. De Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K, Dong M, Chen W, Laurent D, et al. Effects of pioglitazone on adipose tissue remodelling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:1863-71.
56. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association, Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. *Diabetes Care*. 2004;27:256-63.
57. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
58. GSK medicine. ZM2006/00207/00. Disponible en: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_CVmodeling.pdf.
59. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 5; [Epub ahead of print].
60. 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;8:1279-89.
61. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317:350-7.
62. Natali A, Quinones Galvan A, Santoro D, Pecori N, Taddei S, Salvetti A, et al. Relationship between insulin release, antinatriuresis and hypokalaemia after glucose ingestion in normal and hypertensive man. *Clin Sci*. 1993;85:327-35.
63. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001;19:523-28.
64. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992;41:1076-83.
65. Barbagallo M, Gupta RK, Bardicef O, Bardicef M, Resnick LM. Altered ionic effects of insulin in hypertension: role of basal ion levels in determining cellular responsiveness. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 1997;82:1761-65.
66. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Actions of peroxisome proliferator-activated receptors- γ agonists explaining a possible blood pressure-lowering effect. *Am J Hypertens.* 2006;19:646-53.
 67. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1757-63.
 68. Patel CB, De Lemos JA, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones and risk for atherosclerosis: pleiotropic effects of PPAR Gamma agonism. *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3:65-71.
 69. Knock GA, Mishra SK, Aaronson PI. Differential effects of insulin-sensitizers troglitazone and rosiglitazone on ions currents in rat vascular myocytes. *Eur J Pharmacol.* 1999;368:103-9.
 70. Zhang F, Sowers JR, Ram JL, Standley PR, Peuler JD. Effects of pioglitazone on calcium channels in vascular smooth muscle. *Hypertension.* 1994;24:170-5.
 71. Law RE, Goetz S, Xi XP, Jackson S, Kawano Y, Demer L, et al. Expression and function of PPAR- γ in rat and human vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 2000;101:1311-8.
 72. Fujishima S, Ohya Y, Nakamura Y, Onaka U, Abe I, Fujishima M. Troglitazone, an insulin sensitizer, increases forearm blood flow in humans. *Am J Hypertens.* 1998;11:1134-7.
 73. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pagkalos EM, Hitoglou-Makedou AD, Pliakos CI, et al. Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase. *J Hypertens.* 2004;22:1769-77.
 74. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care.* 2003;26:172-8.
 75. Negro R, Dazzi D, Hassan H, Pezzarossa A. Pioglitazone reduces blood pressure in non-dipping diabetic patients. *Minerva Endocrinol.* 2004;29:11-7.
 76. Negro R, Mangieri T, Dazzi D, Pezzarossa A, Hassan H. Rosiglitazone effects on blood pressure and metabolic parameters in nondipper diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70:20-5.
 77. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Hitoglou-Makedou AD, Pagkalos EM, Yovos JG, et al. The effect of rosiglitazone on urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18:227-34.
 78. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:930-4.
 79. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:201-7.
 80. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet.* 1999;353:611-6.
 81. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288:2998-3007.
 82. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
 83. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
 84. Julius S, Kjeldsen Se, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
 85. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759-66.
 86. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR gamma-modulating activity. *Hypertension.* 2004;43:993-1002.
 87. Michel MC, Bohner H, Koster J, Schafers R, Heemann U. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension: an open-label observational study. *Drug Saf.* 2004;27:335-44.
 88. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;15:5-6.
 89. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res.* 2004;27:457-64.
 90. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998;316:823-8.
 91. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, Betteridge J, De Boer MJ, et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). 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.
 92. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368:1673-9.
 93. Nathan D, Berkwitz M. Trials that matter: rosiglitazone, ramipril and the prevention of type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007; 146:461-3.
 94. Ljung B, Bamberg K, Dahlöf B, Kjellstedt A, Oakes ND, Ostling J, et al. AZ 242, a novel PPAR α / γ agonist with beneficial effects on insulin resistance and carbohydrate and lipid metabolism in ob/ob mice and obese Zucker rats. *J Lipid Res.* 2002;43:1855-63.
 95. Skrumager BK, Nielsen KK, Muller M, Pabst G, Drake PG, Edsberg B. Ragaglitazar: the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of a novel dual PPAR alpha and gamma agonist in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:1244-56.
 96. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2005;294:2581-86.