

Pioglitazona (Thiazolidinedionas)

Autores:

Francisco Martínez Flores^{1,2};
Elizabeth Arce de la Vega²,
Sergio Galicia Zapatero².

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i1.4> Ciudad de México

Resumen

La pioglitazona es una tiazolidinediona, útil en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo2 (DMT2) cuyo mecanismo de acción es mediado por el receptor ppar-gamma. Tiene un efecto normo regulador de la glucemia y mejora la sensibilidad tisular en pacientes con resistencia tisular periférica a la insulina, mediante la regulación génica de las vías metabólicas del almacenamiento y liberación de lípidos. Se puede emplear como monoterapia o combinada con metformina o sulfonilureas. Se ha demostrado que mejora la función endotelial, la ovulación, la resistencia a la insulina y disminuya la esteatosis y la fibrosis hepática. Es teratógeno en modelos animales y en las mujeres embarazadas, causa retraso en la maduración fetal, por lo que, en caso de embarazo, debe ser remplazada por otro sensibilizador de insulina

Palabras clave:

Diabetes, Farmacología, Pioglitazona, Mujeres embarazadas

1. Departamento de Farmacología, Facultad de medicina. Universidad Nacional Autónoma de Mexico.

2. Programa de Bioterapéutica Molecular, Banco de Piel y Tejidos del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

Introducción

Entre los principales fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se encuentran la insulina y los hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas, las biguanidas, los inhibidores de la γ -glucosidasa, inhibidores de la dipetidil peptidasa IV; y las tiazolidinedionas (TZD). Las TZD, también conocidas como glitazonas, son un grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la DMT2, debido a su efecto normoglucemiante. Este grupo de fármacos está constituido por 4 análogos estructurales, los cuales son: la ciglitazona, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. Actualmente, solo la rosiglitazona y la pioglitazona están aprobados por la FDA en USA y México.

En 1982, se descubrió que la primera TZD, la Ciglitazona era capaz de reducir los niveles de lípidos y glucosa in vivo en animales, pero debido a su efecto hepatotóxico caracterizada por elevación de aminotransferasas hasta más de 20 veces, fue suspendida.¹ En 1988, se sintetizó la troglitazona, la cual fue aprobada por la FDA en 1997 sin embargo 6 semanas después fue retirada del mercado debido a su efecto hepatotóxico.² Posteriormente, se sintetizaron la rosiglitazona y la pioglitazona. La rosiglitazona se convirtió en uno de los fármacos más prescritos para el tratamiento de la DMT2 en Estados Unidos, pero en el 2007,³ un metaanálisis basado en ensayos clínicos controlados reportó insuficiencia cardíaca y retención de líquidos como efecto adverso tras el consumo de rosiglitazona por lo que fue retirada del mercado de la Comunidad Europea.⁴

La pioglitazona se caracteriza por incrementar o reducir la sensibilidad a los efectos producidos por la insulina. Es un fármaco antihiper glucémico, que se utiliza en conjunto con la dieta, el ejercicio y otros medicamentos para controlar la diabetes mellitus tipo 2.⁵ También reduce los niveles de triglicéridos y aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL); su efecto es muy discreto sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol total. También se ha reportado que la pioglitazona podría ser un agente prometedor para reducir la incidencia de la Enfermedad de Parkinson en pacientes con diabetes mellitus ya

que tiene un sinergismo con las estatinas.⁶

Clasificación

La pioglitazona es un compuesto sintético policíclico (1,3-tiazolidina-2,4-diona) con una sustitución en la posición 5 por un grupo bencilo que a su vez está sustituido por un grupo 2-(5-etilpiridin-2-il) etoxi en la posición 4 del anillo del fenilo.⁷

Formula molecular

C₁₉H₂₀N₂O₃S

Nomenclatura IUPAC

(+/-)-5-{4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]bencil}2,4-tiazolidinadiona

En 1990, Shoda, realizó un estudio de relación estructura-actividad biológica de una serie de compuestos donde el fragmento de 1-metilciclohexilmetoxi de la ciglitazona fue sustituido por uno de 2-piridiniletoxi, que con respecto a la actividad hipoglicémica e hipolipidémica fue aproximadamente de 5 a 10 veces más potente que la ciglitazona.⁵ A partir de este estudio de relación estructura-actividad biológica de la pioglitazona y sus derivados se pudo concluir que la presencia del anillo piridinil, enlazado a la cadena alcoxi que está unida al anillo bencénico en su estructura; potencia la actividad biológica.⁸ Shoda logró sintetizar en 1995 el metabolito de la pioglitazona, lo que permitió comprobar su estructura y estudiar sus propiedades farmacológicas.⁹ Además de sus propiedades normoglicemiante, se demostró que la pioglitazona ejerce una variedad de efectos antiinflamatorios y vasoprotectores en sujetos diabéticos y no diabéticos. La figura 1 muestra la estructura policíclica de de la familia de las TDZs.

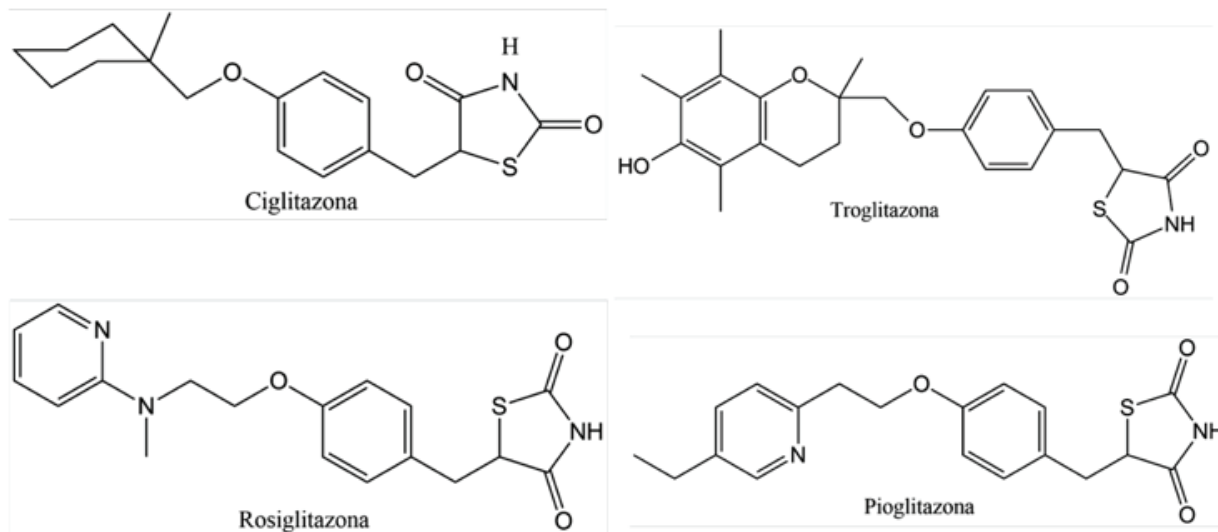


Figura 1. Estructura química de tiazolidinedionas.

Mecanismo de acción

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción dependientes de ligandos que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares tipo II, que están involucrados en la expresión de más de 100 genes y afectan numerosos procesos metabólicos, en particular la homeostasia de la glucosa y los lípidos.¹⁰ Existen tres isotipos humanos: PPAR- α , PPAR- γ , y PPAR- δ .

PPAR- γ es un factor de transcripción con un multidominio nuclear y de localización citoplásmica. Después de la unión a su ligando endógeno, el complejo ligando-receptor trasloca al interior del núcleo, donde se une a secuencias específicas de ADN, regulando de esta manera la expresión génica. Los genes activados por PPAR- γ están vinculados principalmente a la diferenciación celular de los adipocitos y la liberación/almacenamiento de grasa.

La pioglitazona constituye un ligando sintético para el receptor activado por el proliferador de peroxisomas tipo gamma (PPAR- γ).¹¹ En la célula, PPAR- γ forma un heterodímero con el receptor X retinoide tipo alfa (RXR- α). Cuando son inducidos por TZD (Pioglitazona) se produce un cambio conformacional en el heterodímero y los

complejos receptores se desplazan, a este efecto se le denomina transactivación. Esto promueve la unión del complejo PPAR- γ -RXR α a los elementos de respuesta PPAR- γ (PPRE) en los genes diana y como consecuencia se altera la expresión de estos genes. Una vez que el heterodímero PPAR- γ -RXR α se une a los elementos de respuesta a PPAR- γ , el complejo puede estar en estado activo o inactivo.

En su estado inactivo, el complejo suele estar asociado a correpresores o antagonistas del receptor que interfieren con la activación de genes, inhibiendo la transcripción. En el estado activo, los ligandos agonistas se unen al PPAR- γ (entre ellos, las TZDs) y el RXR α disparan cambios conformacionales, en ambas proteínas para liberar la unión del correpresor y potenciar el reclutamiento de coactivadores, con la activación transcripcional de genes responsivo a insulina y metabolismo de lípidos. (Véase Figura 2)

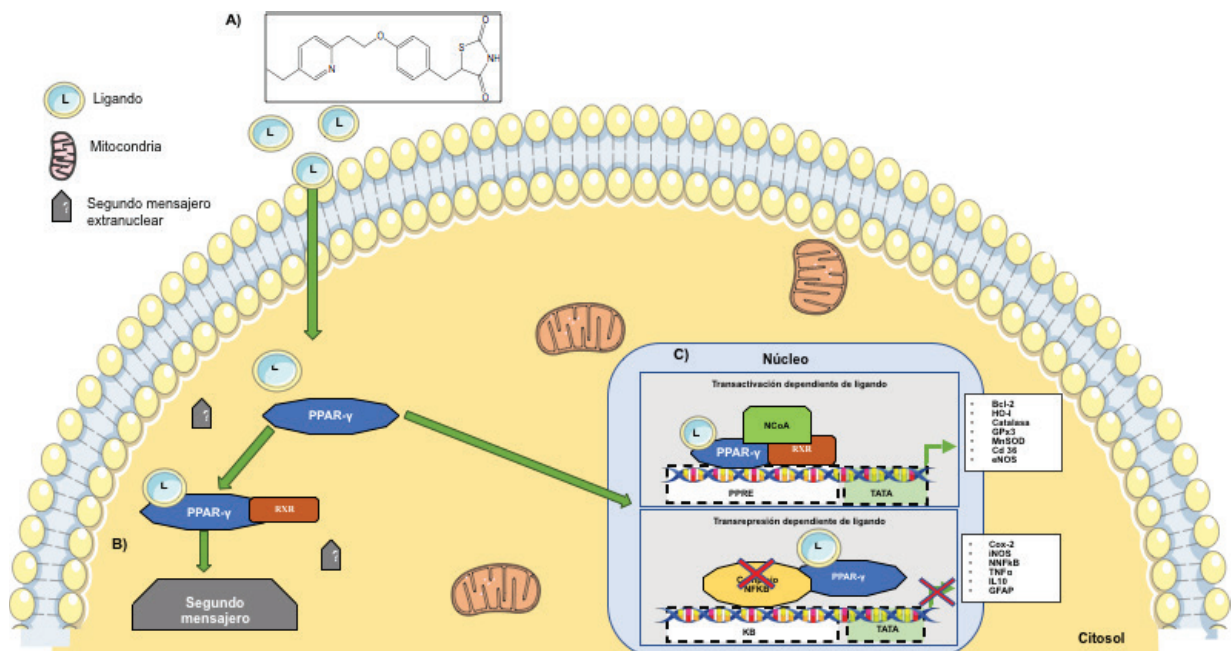


Figura 2. Mecanismo molecular de respuesta biológica inducido por la pioglitazona en la célula. A) Estructura de uno de la pioglitazona. B) Mecanismo de acción no genómico dependiente de ligando. C) Mecanismo de acción genómico dependiente de ligando. La unión de TZD y PPAR-γ produce la transactivación de manera dependiente del ADN. Los PPAR pueden reprimir la expresión de genes mediante una retroalimentación negativa a través de diferentes vías.

Los PPRE se encuentran en varios genes implicados en el metabolismo de los lípidos y el equilibrio energético, incluidos los que codifican la lipoproteína lipasa, la proteína transportadora de ácidos grasos, la proteína de unión de ácidos grasos de los adipocitos, la acil-CoA sintasa grasa, la enzima málica, la glucocinasa y el transportador de glucosa 4 GLUT4.¹²

El PPAR puede reprimir la expresión de los genes diana mediante una retroalimentación negativa sobre otras vías de transducción de señales, tales como la vía de señalización del factor nuclear kB (NF-kB) de una manera independiente de la unión al ADN. Como resultado disminuye la acumulación de grasa en tejidos no adiposo (músculos, hígado y páncreas).⁹ Los genes diana involucrados y regulados por PPAR-γ para este proceso estimulan el paso de los ácidos grasos hacia los adipocitos. Además de la regulación de los genes de fosfofenol piruvato carboxiquinasa, glicerol quinasa y transportador de glicerol acuaporina-7; promueve el reciclaje en lugar de la exportación de ácidos grasos intracelulares.¹³

El mecanismo de acción de la pioglitazona depende de la presencia de insulina, ya que mejora la capacidad de respuesta celular a esta y favorece la captación de la glucosa sérica.¹⁴

Farmacocinética

Absorción:

La pioglitazona, es un fármaco con poca solubilidad en agua y altamente permeable (0.015 mg/mL), por lo que la el sistema de clasificación biofarmacéutica la coloca entre los fármacos de clase II (BCS). En condiciones de ayuno, el fármaco se detecta en el suero, después de 30 minutos de su consumo vía oral. La concentración máxima se alcanza a las 2 horas (Tmax).¹⁵ Los alimentos pueden retrasar ligeramente el tiempo y la concentración sérica máxima aumentando la Tmax 3-4 horas. La pioglitazona se absorbe se absorbe de manera rápida a través de la mucosa gastrointestinal. En adolescentes con DMT2, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2 h y su biodisponibilidad excede el 80%.¹⁶

Distribución:

Una vez que la pioglitazona, alcanza el torrente sanguíneo se une a proteínas plasmáticas en un 99%. La fracción biodisponible alcanza una vida media de 9 horas, pero su efecto hipoglucemiante sostenido, es mantenida por la generación de dos metabolitos activos. La concentración estable del fármaco original, así como de sus metabolitos activos primarios, se alcanza después de los 7 días de administración de pioglitazona una vez al día.¹⁷ Se distribuye ampliamente por todos los tejidos y órganos. La concentración máxima se encuentra en el plasma, corazón, hígado y musculo esquelético. Debido al tamaño y a su alto peso molecular (1,356.44) se le ha encontrado en muy bajas concentraciones en cerebro y riñón y tampoco atraviesa la barrera la barrera placentaria.

Metabolismo:

En el hígado es metabolizada principalmente por el citocromo P450 y las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9, donde se forman metabolitos activos (derivados hidroxilo y ceto) e inactivos.¹⁸ La pioglitazona sufre reacciones metabólicas de fase I mediante hidroxilación y oxidación; los metabolitos resultantes pueden sufrir parcialmente reacciones metabólicas de fase II, mediante conjugación generando conjugados de glucurónido o sulfato.¹⁹ A partir de la pioglitazona se generan 6 metabolitos principales, pero solo 3 poseen un efecto farmacológico, cuya vida media es de 16-23 horas. La hidroxilación de los grupos metilo de la pioglitazona genera 3 metabolitos (M-I, M-II, M-IV), por oxidación del grupo metilo para formar un metabolito adicional (M-V) y por oxidación del metabolito M-IV al metabolito M-IV.^{17, 20} Se ha reportado que los metabolitos M-I, MII, y en menor proporción M-IV tienen efectos farmacológicos in vivo, en un modelo animal diabético.¹⁷

Los metabolitos farmacológicamente activos hidroxiderivados (M-IV) y cetoderivados (M-III) son los principales metabolitos que se encuentran en el suero humano y sus concentraciones circulantes son igual o mayor que las del fármaco original.¹⁶

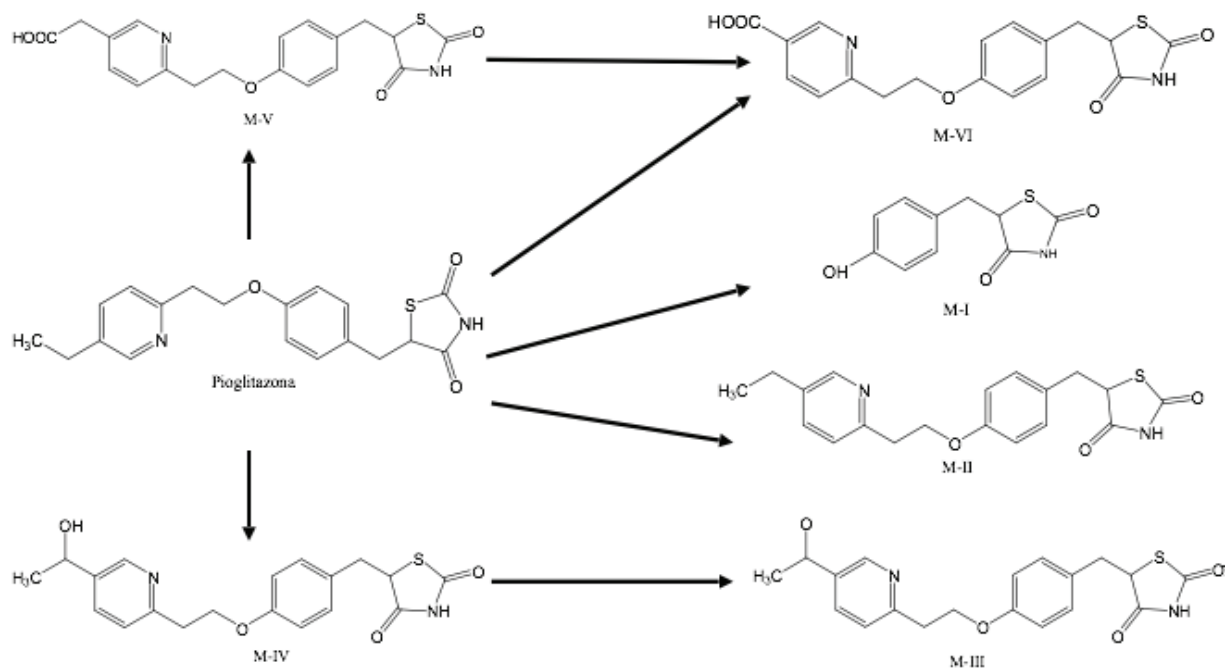


Figura 3. Metabolismo la pioglitazona. Durante su biotransformación la pioglitazona genera a 6 metabolitos en reacciones de fase 1, solo 3 de ellos poseen efectos farmacológicos. La conjugación con ácido glucurónico y compuestos sulfatados facilitan su eliminación.

Eliminación:

La pioglitazona se excreta principalmente como metabolito y sus conjugados. La mayor parte se elimina como fármaco inalterado en la bilis y la orina o como metabolito en las heces. Su vida media de eliminación es de 3 a 7 h.

Reacciones adversas

La prescripción de pioglitazona ha disminuido en los últimos años, debido a la presencia de efectos adversos y advertencias sobre su uso.¹⁰ Por ejemplo; insuficiencia cardíaca congestiva y cáncer de vejiga. También, se ha relacionado con casos raros de lesión hepática.²¹ No se recomienda la administración de tabletas de pioglitazona a pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.²² Por otra parte, está contraindicado el tratamiento con clorhidrato de pioglitazona en pacientes con insuficiencia

cardíaca clase III o IV.²³

Las tiazolidinedionas incluida la pioglitazona, solas o en combinación con otros agentes antidiabéticos, pueden causar retención de líquidos, lo que puede provocar o exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). El uso de tiazolidinedionas se asocia con un riesgo aproximadamente dos veces mayor de ICC. Se debe observar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo; disnea, aumento rápido de peso, edema, tos o fatiga inexplicables), especialmente durante el inicio del tratamiento y la titulación de la dosis.²⁴

Se ha reportado que el consumo de Pioglitazona reduce las concentraciones plasmáticas de algunos anticonceptivos por ejemplo etinil estradiol-noretindrona.

La Tabla 1.

Resume los efectos adversos generados por la pioglitazona y las tiazolidindionas.

| Medicamento | Receptores / Objetivos Intracelulares | | Efectos Adversos |
|---------------|--|--|---|
| Pioglitazona | PPAR-γ | <ul style="list-style-type: none"> • Glut4, • IRS1/2, • PI3K, • CAP | <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca congestiva (clase III y IV), disminución de plaquetas y/o glóbulos rojos • Disnea, edema pulmonar, tos, fatiga, bronquitis, sinusitis • Gases, diarrea, vómitos, insuficiencia hepática. Ictericia, obesidad • Retención de líquidos, insuficiencia renal . • Cáncer de vejiga: Pioglitazona ha mostrado correlaciones con un mayor riesgo de cáncer de vejiga. • Aumento de la ovulación y efectos teratogénicos. Puede provocar la ovulación en algunas mujeres premenopáusicas y anovulatorias, embarazos no deseados. • Potencial teratogénico al disminuir la maduración fetal y las vascularización placentaria. • Otros. Aumento de peso, dolor de cabeza, dolor muscular, cansancio, artralgia, pérdida de la visión, fracturas, disfunción eréctil, insomnio |
| Rosiglitazona | | <ul style="list-style-type: none"> • TNF-α, • retn | <ul style="list-style-type: none"> • Edema e insuficiencia cardíaca congestiva: TDZ regulan al alza los receptores PPAR-gamma en sistema nervioso central • Incrementan la masa de tejido adiposo al aumentan el almacenamiento de grasas sin afectación del área visceral. • Retención de líquidos (Edema) activada por los receptores PPAR-gamma nefrona distal y canales de sodio epitelial activados por insulina. • Cede habitualmente con el uso de una tiazida. |
| Troglitazona | | <p>AT1R</p> <ul style="list-style-type: none"> • TXS, TXR • SOD, catalase • PEPCK, CD36, LPL, ACBP, ACS, aP2, GyK • CEBPα, STAT1/5A/5B | <p>Retirada en el año 2000 por Hepatotoxicidad.</p> |

Tabla 1. Efectos adversos de las tiazolidinedionas (TZDs).

Lugar en la terapéutica

Indicaciones terapéuticas.

- Está indicada como tratamiento de segunda o tercera línea de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- En monoterapia en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.
- En doble terapia oral en combinación con Metformina, en pacientes adultos.
- Una sulfonilurea, sólo en pacientes adultos que presentan intolerancia a la metformina o en los que la metformina esté contraindicada.
- En triple terapia oral en combinación con: Metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos.
- Pioglitazona también está indicada en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia

Posología:

La pioglitazona se receta como monoterapia o en combinación con un agente antidiabético; sulfonilurea, metformina (ya sea como una preparación de combinación fija o como medicamentos individuales administrados al mismo tiempo) o insulina. La pioglitazona también se usa en combinación fija con glimepirida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya están recibiendo pioglitazona y una sulfonilurea por separado o que no están adecuadamente controlados con la sulfonilurea o solo con pioglitazona. También en pacientes cuya hiperglucemia no puede controlarse con otros agentes antidiabéticos, debe administrarse

pioglitazona.

Administración oral

Inicial: 15 o 30 mg 1 vez/día, puede aumentarse hasta 45 mg 1 vez/día. Se recomienda iniciar con la dosis mas baja, complementando el tratamiento con dieta y ejercicio.

Asociada a insulina

Se puede continuar con la dosis actual de insulina tras iniciar el tratamiento. se debe reducir la dosis de insulina en caso de experimentar hipoglucemia. En personas de edad avanzada (mayores a 60 años) el tratamiento debe iniciarse con la dosis mínima posible y aumentar gradualmente.

Mecanismos de teratogénesis

Las TZD's han demostrado potencial teratogénico en modelos animales, Sin embargo en humanos se ha demostrado solamente una disminución en la maduración fetal. Específicamente, la pioglitazona no está indicado su uso durante el embarazo, ni durante la lactancia en humanos. La FDA ha clasificado a las TZDs como fármacos con potencial teratogénico de clase C durante el embarazo. Como PPAR- γ es esencial para la diferenciación terminal del trofoblasto y la vascularización placentaria.

PREVENCIÓN

Embarazo

No se dispone de datos suficientes en humanos para determinar la seguridad de pioglitazona durante el embarazo. En estudios con pioglitazona en animales, se manifestó una restricción del crecimiento fetal. Este hecho se atribuyó a la acción de la pioglitazona en la disminución de la hiperinsulinemia materna y en el aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, que conlleva una reducción de la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.²⁵ La importancia de este mecanismo en humanos no queda clara por lo que no se debe utilizar pioglitazona durante el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado la presencia de pioglitazona en la leche de ratas que estaban amamantando. Se desconoce si se secreta en la leche materna. Por ello, no se debe administrar pioglitazona a las madres durante la lactancia.²⁶

Fuentes de información

- Lalloyer F, Staels B. Fibrates, Glitazones, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(5):894–9.
- Gale EAM. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* [Internet]. 2001 Jun 9;357(9271):1870–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04960-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04960-6)
- Nissen SE. The rise and fall of rosiglitazone. *Eur Heart J* [Internet]. 2010;31(7):773–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq016>
- Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory Action on Rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;363(16):1489–91. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1010788>
- Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR, Chandrasekar MJN. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg Chem* [Internet]. 2018;77:548–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
- Chang Y-H, Yen S-J, Chang Y-H, Wu W-J, Lin K-D. Pioglitazone and statins lower incidence of Parkinson disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Neurol.* 2021 Feb;28(2):430–7.
- Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Vol. 12, *Frontiers in endocrinology.* 2021. p. 615409.
- Hadamitzky C, Rennekampff HO, Pabst R, Radtke C, Vogt PM. Lymphatic regeneration in meshed skin grafts. *Burns* [Internet]. 2012;38(3):461–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417911003767>
- Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: A paradigm shift? *Ann Pharmacother.* 2007;41(7–8):1174–80.
- Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep.* 2019 Nov;19(12):151.
- Ondrey FG. Pioglitazone, Nuclear Receptors, and Aerodigestive Prevention. Vol. 12, *Cancer prevention research* (Philadelphia, Pa.). United States; 2019. p. 641–4.
- Rojewska A, Karewicz A, Karnas K, Wolski K, Zajac M, Kamiński K, et al. Pioglitazone-loaded nanostructured hybrid material for skin ulcer treatment. *Materials (Basel).* 2020;13(9).
- El-Fayoumi S, Mansour R, Mahmoud A, Fahmy A, Ibrahim I. Pioglitazone Enhances β -Arrestin2 Signaling and Ameliorates Insulin Resistance in Classical Insulin Target Tissues. *Pharmacology.* 2021;106(7–8):409–17.
- Hu Y, Tao R, Chen L, Xiong Y, Xue H, Hu L, et al. Exosomes derived from pioglitazone-pretreated MSCs accelerate diabetic wound healing through enhancing angiogenesis. *J Nanobiotechnology.* 2021 May;19(1):150
- Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 May;20(1):109.
- Liu C-H, Lee T-H, Lin Y-S, Sung P-S, Wei Y-C, Li Y-R. Pioglitazone and PPAR- γ modulating treatment in hypertensive and type 2 diabetic patients after ischemic stroke: a national cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Jan;19(1):2.
- Budde K, Neumayer H-H, Fritsche L, Sulowicz W, Stompôr T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. Vol. 55, *BCP British Journal of Clinical Pharmacology.* 2003.
- Ha J, Choi D-W, Kim KY, Nam CM, Kim E. Pioglitazone use associated with reduced risk of the first attack of ischemic stroke in patients with newly onset type 2 diabetes: a nationwide nested case-control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Jul;20(1):152.
- Forst T, Hanefeld M, Pfützner A. Review of approved pioglitazone combinations for type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2011;12(10):1571–84. Available from: <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.567266>
- Eckland DA, Danhof M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(Sup. 2):234–42.
- Ripamonti E, Azoulay L, Abrahamowicz M, Platt RW, Suissa S. Pioglitazone and bladder

- cancer: improving research methods. Vol. 37, Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. England; 2020. p. 898–9.
22. Proskocil BJ, Fryer AD, Jacoby DB, Nie Z. Pioglitazone prevents obesity-related airway hyperreactivity and neuronal M(2) receptor dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Jul;321(1):L236–47
 23. Hasegawa H, Yatomi K, Mitome-Mishima Y, Miyamoto N, Tanaka R, Oishi H, et al. Pioglitazone Prevents Hemorrhagic Infarction After Transient Focal Ischemia in Type 2 Diabetes. *Neurosci Res*. 2021 Sep;170:314–21
 24. Sánchez-Valle R. Pioglitazone for prevention of cognitive impairment: results and lessons. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):500–2.
 25. Amirian M, Shariat Moghani S, Jafarian F, Mirteimouri M, Nikdoust S, Niroumand S, et al. Combination of pioglitazone and clomiphene citrate versus clomiphene citrate alone for infertile women with the polycystic ovarian syndrome. *BMC*
 26. Chyzyk V, Kozmic S, Brown AS, Hudgins LC, Starc TJ, Davila AD, et al. Extreme hypertriglyceridemia: Genetic diversity, pancreatitis, pregnancy, and prevalence. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):89–99.