



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”
Multidisciplinario
10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México
ISBN: 978-607-95635

Prevalencia de Nefropatía Diabética en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de más de 5 años de evolución en comunidades rurales de Guanajuato y efectos del tratamiento con 80mg diarios de Telmisartan.

Priscyla Zenteno-Castillo, MD⁽¹⁾, Daniela Muñoz-López, PhD⁽¹⁾, Benjamín Merino-Reyes MD⁽¹⁾, Ángel Vega-Sánchez, MD⁽¹⁾, Carlos Kornhauser, MD, PhD⁽²⁾.

¹ Universidad Quetzalcoatl Irapuato. ² Universidad de Guanajuato.

ctuqi@hotmail.com



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”
Multidisciplinario
10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México
ISBN: 978-607-95635

Prevalencia de Nefropatía Diabética en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de más de 5 años de evolución en comunidades rurales de Guanajuato y efectos del tratamiento con 80mg diarios de Telmisartan.

Priscyla Zenteno-Castillo, MD⁽¹⁾, Daniela Muñoz-López, PhD⁽¹⁾, Benjamín Merino-Reyes MD⁽¹⁾, Ángel Vega-Sánchez, MD⁽¹⁾, Carlos Kornhauser, MD, PhD⁽²⁾.

¹ Universidad Quetzalcoatl Irapuato. ² Universidad de Guanajuato.

Resumen:

Objetivo: Determinar la prevalencia de nefropatía diabética (ND) en pacientes con diabetes mellitus 2 (DM2) con evolución mayor a 5 años en comunidades rurales de Guanajuato y evaluar los efectos del Telmisartán durante 6 meses en pacientes con ND. **Materiales y Métodos:** Pacientes ambos sexos, 38-86 años, DM2 evolución mayor a 5 años e hipertensión arterial (HAS) posterior a la DM2. Determinaciones mensuales de microalbuminuria (MA), lípidos, glucosa, creatinina séricas y hemoglobina glucosilada (HbA1c). Filtración glomerular calculada (eFG) por fórmula MDRD. Se les administró Telmisartan 80mg/día por 6 meses. **Resultados:** De 3609 sujetos estudiados, 335 tenían DM2, 80 de ellos con ND e HAS. 67 sujetos recibieron Telmisartan, observándose mejoría significativa en todos los parámetros estudiados. **Conclusiones:** Se encontró mayor prevalencia de ND que la reportada en la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT). Se evidenció el efecto nefroprotector del Telmisartán 80 mg/día, se requiere un seguimiento más prolongado en una población mayor para confirmar los resultados del tratamiento con Telmisartan.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, Nefropatía diabética, Telmisartán.

Abstract:



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”
Multidisciplinario
10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México
ISBN: 978-607-95635

Objective: To determine the prevalence of diabetic nephropathy (DN) in type 2 diabetes patients (DM2), with 5 years or more of evolution, in rural communities in Guanajuato, evaluating telmisartan administration effects for 6 months in patients with DN. **Materials and Methods:** DM2 patients either sex, 38-86 years, with 5 years or more of evolution, hypertension diagnosed after the diagnosis of DM2. Microalbuminuria, serum lipids, glucose, creatinine and glycosylated hemoglobin were assessed monthly. Glomerular filtration rate was estimated with MDRD formula. Telmisartan 80mg/day was administered for 6 months. **Results:** Out of 3609 subjects studied, 335 had DM2, and 80 patients had DN and hypertension. 67 subjects received Telmisartan 80mg/day, showing significant improvement in all parameters studied. **Conclusions:** We found a greater prevalence of DN compared with the reported by the National Health and Nutrition Survey. Longer follow-up is required in a larger population to confirm the results of the telmisartan treatment, however, was evident the nephroprotector Telmisartan's effect.

Keywords: type 2 Diabetes, diabetic nephropathy, Biomarkers, Telmisartan.

Introducción:

Según la ENSANUT 2006, en México, la prevalencia nacional de DM2 es de 7%, mayor en mujeres (7.3%) que hombres (6.5%). El estado de Guanajuato se encuentra por debajo de la media nacional, con una prevalencia de 5.6% en adultos de 20 años o más, mayor en mujeres (6.3%) que en hombres (4.7%). (1)

La ND tiene una prevalencia entre 5 y 20% en los pacientes con DM2 y la de MA es del 25% después de 10 años de evolución. (2-4) La ND es la causa más frecuente de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) (3) La MA en sujetos con Diabetes Mellitus (DM) constituye un importante factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares (5,6). La incidencia de IRCT por DM es de 60% en México (7).

El sistema renina-angiotensina juega un papel predominante en el desarrollo de la patología renal, no solo por inducir cambios en la Tensión Arterial (TA) y en hemodinámica glomerular (8), sino a través de incrementar el estrés oxidativo y



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”
Multidisciplinario
10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México
ISBN: 978-607-95635

promover la expresión genética de factores proinflamatorios y profibróticos en células mesangiales y músculo liso vascular (9). Adicionalmente, la angiotensina II favorece la proliferación de células mesangiales y de músculo liso vascular, lo que contribuye a hipertrofia de la pared arteriolar. Las células inflamatorias activadas, especialmente las células T sintetizan angiotensina, reforzando la producción de angiotensina intrarrenal (3). Estudios clínicos prospectivos controlados demuestran que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) así como los antagonistas de los receptores de Angiotensina (ARA) son capaces de detener o retardar la progresión de la ND (10). En los sujetos con DM2, la eFG disminuye aproximadamente 6ml/min por año (11), sin embargo, se ha observado que la adición de IECA o ARA al tratamiento de estos pacientes, aun sin HAS, logra disminuir la velocidad de progresión de caída en la eFG, estabilizando la función renal por un tiempo más prolongado (10).

Por otra parte, el control metabólico reduce el catabolismo y mejora el estado nutricional, disminuye o retarda la aparición de ND y reduce la hiperfiltración glomerular (12,13).

Dado el importante incremento anual del número de pacientes con ND en etapa terminal es necesario continuar realizando estudios encaminados a la detección temprana de la ND y su tratamiento, por lo que se realizó el presente estudio en dos comunidades rurales del estado de Guanajuato con el objetivo de determinar la prevalencia de ND en pacientes con DM2 de 5 años o más de evolución y estudiar el posible efecto nefroprotector de un ARA (Telmisartán) a dosis de 80mg/24hr durante un periodo de 6 meses.

Material y Métodos:

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación de la Universidad Quetzalcoatl de acuerdo a los lineamientos de Ley General de Salud en Materia de Investigación. Los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.

Se realizó un estudio cuasiexperimental, en sujetos de las Unidades Médicas de Atención Primaria a la Salud en poblados de los municipios de Acámbaro y Pénjamo, en el Estado de Guanajuato, durante el periodo de Noviembre 2010 a Abril 2011. Se



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”
Multidisciplinario
10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México
ISBN: 978-607-95635

incluyeron pacientes de ambos sexos, con DM2 de más de 5 años de evolución controlados con hipoglucemiantes orales o insulina y HAS diagnosticada posterior al diagnóstico de DM2 controlados con diversos antihipertensivos, sin nefropatía clínica, con índice de masa corporal (IMC) mayor a 18, sin algún otro tipo de enfermedad crónica, ni enfermedades infecciosas generales o locales. Se eliminaron aquellos pacientes que requerían más de un antihipertensivo para su control y aquellos con una adherencia al tratamiento farmacológico menor del 85% o los que no acudieron a dos citas consecutivas.

Se realizó historia clínica al inicio de estudio, se obtuvieron peso, talla, IMC y TA, en reposo se efectuó en dos lecturas en un lapso de 15 minutos, tanto al inicio, a los tres y seis meses del estudio. El esquema de tratamiento de la DM permaneció sin cambios, pero el tratamiento antihipertensivo fue sustituido por Telmisartán.

Se determinaron glucosa, creatinina, colesterol, HDL, LDL (Ortho-Clinicaldiagnostic IVD) séricos y HbA1c (DCA Systems Hemoglobina 1AC), después de ayuno de 12h. La MA cuantitativa (Ortho-Clinicaldiagnostic IVI), se midió en el aparato COBA 411. Mensualmente se realizó examen general de orina y determinación cualitativa de MA mediante tiras reactivas Combur Test ROCHE, así como glucosa capilar. La eFG se calculó mediante la fórmula MDRD abreviada (14) y se clasificó la enfermedad renal crónica de acuerdo a las Guías de la Práctica Clínica KDOQI (15). Todos los pacientes recibieron Telmisartán 80mg/24hr.

Análisis estadístico: Se realizaron pruebas de normalidad de los datos, estadística descriptiva (medidas de tendencia central y distribución), tablas de frecuencia y porcentajes, estadística inferencial, Anova de Friedman para mediciones repetidas. Se utilizó el paquete estadístico STATISTICA versión 7.

Resultados:

Se entrevistaron 3609 sujetos, de los cuales 335 eran pacientes con DM2. De estos, 80 pacientes (23.8%) tenían ND e HAS. Se eliminaron 13 pacientes de acuerdo a los criterios de exclusión, por lo que el estudio se realizó en 67 pacientes, 11 hombres y 56 mujeres, con una edad de 62 años (38-88 años).



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”
Multidisciplinario
10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México
ISBN: 978-607-95635

En la tabla 1 se muestran los cambios significativos en la TA tanto en hombres como mujeres después de 6 meses de tratamiento con Telmisartan. La glucosa sérica disminuyó en hombres y mujeres después del tratamiento, aun cuando la HbA1c solo disminuyó significativamente en mujeres. Los valores de creatinina sérica y de eFG disminuyeron significativamente en ambos sexos al término del tratamiento. Sin embargo, los valores de MA únicamente disminuyeron significativamente en las mujeres después del tratamiento. En la gráfica 1 se muestran los cambios ocurridos en la estratificación de la enfermedad renal crónica después de seis meses de tratamiento con Telmisartan, en las etapas 3 y 4 antes del tratamiento había 27 pacientes y después 19, en las etapas 1 y 2 antes del tratamiento había 40 pacientes y aumentó a 44. Después del tratamiento con telmisartan, se encontraron 4 pacientes con eFG normal.

Discusión:

El estudio se realizó en zonas rurales de municipios del estado de Guanajuato en donde la población femenina es mayor que la masculina. Los hombres en su mayoría se encuentran en trabajo de jornadas campesinas o han migrado a Estados Unidos de América por lo que no acuden a consulta. En el estado de Guanajuato se concentran más de un 1/3 del total de migrantes internacionales estimados (18). Por otra parte, deben de considerarse algunos factores que causan pobre apego al tratamiento médico como la utilización de plantas medicinales, la baja escolaridad y la falta de información (32,33).

En esta población, la prevalencia de DM2 de 9.28% encontrada en el estudio es similar a la reportada en ENSANUT 2012.

Por lo que respecta a la prevalencia de ND en los pacientes en estudio fue de 23.8%, cifra inferior a la prevalencia de ND de 38.5% a 39.6%, reportada por Plantinga LC (16), es posible que esta diferencia de prevalencia de ND se deba parcialmente a que la mayoría de las mujeres de estas comunidades son amas de casa, siendo las titulares del programa Oportunidades de la Secretaría de Salud y acuden regularmente a sus citas médicas (17,18).



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”

Multidisciplinario

10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México

ISBN: 978-607-95635

El estudio INNOVATION muestra el efecto obtenido sobre la progresión de la ND utilizando diferentes dosis de Telmisartan. Al respecto, la administración de 80mg/día de Telmisartan mostró que en el 16.7% de los pacientes hubo progresión del daño renal, cifra inferior a la obtenida cuando recibieron Telmisartan a 40 mg/día, en donde el 22.6% de los pacientes mostró progresión de la ND o a la observada, 49.9% cuando recibieron solo placebo (8). En este mismo estudio INNOVATION, la MA remitió en un 21.2% y un 12.8% en las dosis de 80 mg/día y 40 mg/día respectivamente. Los resultados del estudio INNOVATION son muy similares a los encontrados en el presente estudio, ya que posterior al uso de Telmisartan 80mg/día durante seis meses se encontró una disminución significativa en la presencia de MA en las mujeres ($34.0 \pm 13.5 \text{mg/L}$ a $20.6 \pm 15.1 \text{mg/L}$, $p < 0.00000$) y aumento de la eFG tanto en hombres como mujeres ($63.4 \pm 20.2 \text{ml/min}$ a $72.0 \pm 19.5 \text{ml/min}$, $p < 0.00000$).

Varios estudios (19-31) han demostrado que la administración de Telmisartán en pacientes con DM2 y ND con o sin HAS, mejora significativamente la tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Al respecto, nosotros encontramos una mejoría significativa en el control metabólico de los pacientes, con una disminución significativa en los niveles séricos de glucosa ($196 \pm 108.0 \text{mg/dl}$ a $140.6 \pm 44.2 \text{mg/dl}$, $p < 0.00000$), así como en la concentración de HbA1c ($8.1 \pm 2.1\%$ a $7 \pm 1.1\%$, $p < 0.000$) y en la concentración de colesterol total (217.2 ± 64.5 a 190.7 ± 38.8 $p < 0.0000$). Masaki y Cols., han señalado que el efecto del Telmisartán sobre la resistencia a la insulina solo se observa en pacientes con sobrepeso y obesidad (19), lo que puede explicar nuestros hallazgos pues las mujeres del estudio tienen mayor sobrepeso u obesidad que los hombres.

Conclusiones:

La población en áreas rurales está constituida mayoritariamente por mujeres, que al ser beneficiarias del programa OPORTUNIDADES de la Secretaría de Salud muestran mayor apego al tratamiento médico.

La prevalencia de ND en la población rural estudiada fue de 23.8%.



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”
 Multidisciplinario
 10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México
 ISBN: 978-607-95635

Los pacientes que recibieron Telmisartán a dosis de 80mg/día, mostraron una disminución significativa en la excreción urinaria de albúmina y un incremento en la eFG, además de una mejoría significativa en su control metabólico.

La administración de telmisartan a dosis de 80 mg/día, por seis meses, se acompañó de una disminución significativa en los valores de la TA sistólica.

Dado que los cambios fueron observados en personas con sobrepeso u obesidad creemos que se requiere evaluar el efecto del Telmisartán en personas con normopeso.

Gráfica 1: Comparación del número de casos de estratificación según K/DOQI al inicio y al final del estudio.

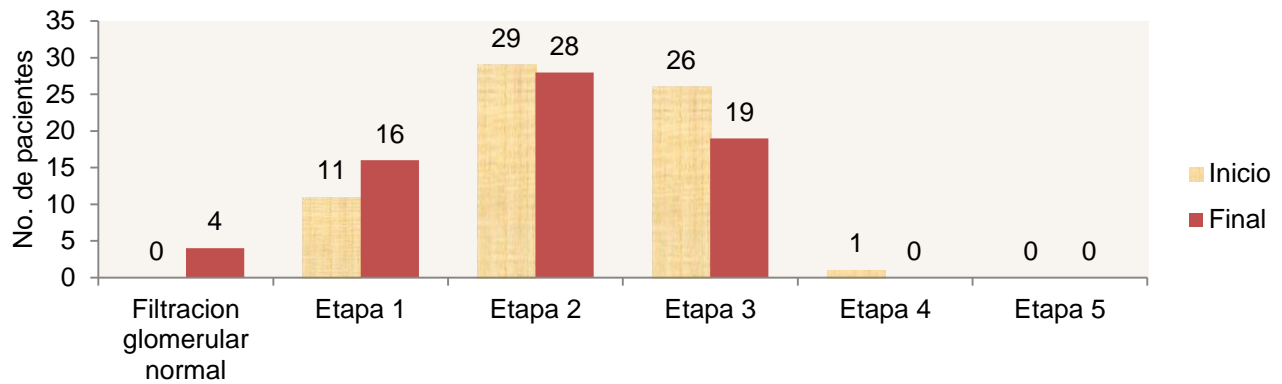


Tabla 1: Características clínicas de la población estudiada.

	INICIO	TRES MESES	SEIS MESES	χ^2	p
	Media±D.S	Media±D.S	Media±D.S		
Edad (años)					
Hombres	69.3±11	69.3±11	69.3±11		
Mujeres	61.5±12	61.5±12	61.5±12		
IMC (kg/m²)					
Hombres	28.13±2.9	28.10±2.9	28.03±2.9	4	<0.1
Mujeres	29.13±6.5	29.15±7.2	29.21±7.0	4	<0.1
TAS (mmHg)					
Hombres	165±21.6	139.0±15.0	128±7.3	13.27	<0.001
Mujeres	144.6±21.9	127.3±12.7	124.3±8.8	38.4	<0.00000
TAD (mmHg)					
Hombres	92±1.9	83.0±7	84±4.9	3.75	<0.1



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”
 Multidisciplinario
 10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México
 ISBN: 978-607-95635

Mujeres	84.3±10.8	80.5±6.8	80.1±6.5	2.9	<0.2
HbA1c (%)					
Hombres	8.7±1.7	7.8±1.3	7.7±1.1	3.8	<0.1
Mujeres	8.1±2.1	7.3±1.5	7±1.1	20.9	<0.000
Glucosa Sérica (mg/dl)					
Hombres	229.3±110.4	164.54±45.4	143.6±38.8	6.83	<0.03
Mujeres	196±108.0	156.64±59.7	140.6±44.2	26.4	<0.00000
Colesterol (mg/dl)					
Hombres	198±68.5	192.1±46.1	211.5±55.6	0.19	0.9
Mujeres	217.2±64.58	201±45.3	190.7±38.8	18.59	<0.0000
Creatinina sérica (mg/dl)					
Hombres	1.11±0.3	1.12±0.3	0.96±0.2	13.8	<0.000
Mujeres	1.03±0.3	0.99±0.3	0.91±0.2	46.5	<0.00000
eFG (ml/min/1.73m²)					
Hombres	78.7±28.0	78.6±27.9	88.1±23.22	20.60	<0.0000
Mujeres	63.4±20.2	63.3±20.2	72.0±19.5	78.5	<0.00000
Microalbuminuria (mg/L)					
Hombres	31±14.9	31.4±15.1	24.9±21.3	2.36	0.3
Mujeres	34.0±13.5	29.1±15.2	20.6±15.1	53.37	<0.00000

IMC= Índice de masa corporal, TAS= Tensión arterial sistólica, TAD= Tensión arterial diastólica, HbA1c= Hemoglobina glucosilada, eFG= Filtración glomerular estimada mediante fórmula MDRD

Bibliografía:

1. Instituto Nacional de Salud Pública, <http://www.insp.mx>. [En línea] 2006. HYPERLINK "<http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/spi/unidad2/anexo2.pdf>" <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/spi/unidad2/anexo2.pdf> [Consultado 28 de Septiembre de 2013]
2. Ortuño J. Diabetes mellitus y nefropatía diabética ¿Cuál es la magnitud del problema?. NEFROLOGÍA 2001;21(3):4-11.
3. Hernando-Avedaño L, Aljama-García P, Caramelo-Díaz C, Egido J, Lamas-Peláez S. *Nefrología clínica*. 3ª. edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2008:399-430.
4. Olmos P, Araya A, González C, Laso P, Iribarra V, Rubio L. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. Rev Méd Chile 2009;137;1375-1384.
5. Kanwar-Yashpal S, Wada J, Sun L, Xie P, Wallner EI, Chen S, et al. Diabetic Nephropathy: Mechanisms of Renal Disease Progression. Exp Biol Med 2008;233,4-11.



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”

Multidisciplinario

10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México

ISBN: 978-607-95635

6. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160(8);1093-1100.
7. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. US Renal Data System: USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2011.
8. Hirofumi M, Masakazu H, Tetsuya B, Tatsumi M, Sadayoshi I, Yasuhiko I, *et al.* Prevention of Transition From Incipient to Overt Nephropathy With Telmisartan in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30;1057-1058.
9. Saitoh Y, Hongwei W, Ueno H, Mizuta M, Nakazato M. Telmisartan attenuates fatty-acid-induced oxidative stress and NAD(P)H oxidase activity in pancreatic B-cells. *Diabetes & Metabolism* 2009;35;392-397.
10. Gnudi L, Goldsmith D. Renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitors in the prevention of early renal disease in diabetes. *Medicine Reports* 2010;2(18);1-4.
11. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, *et al.* Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12);861-869.
12. Díaz-Flores M, Baiza-Gutman LA, Ibáñez-Hernández MA, Pascoe-Lira D, Guzmán-Greenfel AM, Kumate-Rodríguez J, *et al.* Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gac Méd Méx* 2004;140(4);437-448.
13. Allen M, Hannington K. Effect of glycaemic control on glomerular filtration rate in Diabetes Mellitus patients. *African Health Sciences* 2009;9;S23-S26.
14. Michels-Wieneke M, Grootendor DC, Marion V, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5;1003–1009.
15. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;60(5);850-886.
16. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, Saran R, Yee J, *et al.* CDC CKD surveillance team: Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5;673-682.
17. Castañeda-Sánchez O, López del Castillo-Sánchez D, Araujo-López A. Apego farmacológico en pacientes con hipertensión arterial de una Unidad de Medicina Familiar de Ciudad Obregón, Sonora, México. *Archivos en Medicina Familiar* 2008;10(1);3-9.
18. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Cuentame de México. [En línea] 2010. <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/migracion.aspx?tema=P>.
19. Masaki W, Kouichi I, Takashi S, Kaori I, Daisuke I, Susumu K, *et al.* Effects of Telmisartan on Insulin Resistance in Japanese Type 2 Diabetic Patients. *Inter Med* 2010;49;1843-1847.
20. Li L, Zhidan L, Hao Y, Xiaoli F, Peijian W, Jian C, *et al.* Telmisartan Improves Insulin Resistance of Skeletal Muscle Through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- δ Activation. *Diabetes* 2013;62(3);762-774.



“CONGRESO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN 2014”

Multidisciplinario

10 y 11 de abril de 2014, Cortazar, Guanajuato, México

ISBN: 978-607-95635

21. Chai W, Wang W, Liu J, Barret EJ, Carey RM, Cao W, *et al.* Angiotensin II Type 1 and Type 2 Receptors Regulate Basal Skeletal Muscle Microvascular Volume and Glucose Use. *Hypertension* 2010;55;523-530.
22. Furuhashi M, Ura N, Higashiu K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, *et al.* Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Hypertension* 2003;42;76-81.
23. Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13;383–396.
24. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, VasANJI Z, *et al.* Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med*;2007;13;340-347.
25. Clemenz M, Frost N, Schupp M, Caron S, Foryst-Ludwig A, Böhm C, *et al.* Liver-specific peroxisome proliferator-activated receptor α target gene regulation by the angiotensin type 1 receptor blocker telmisartan. *Diabetes* 2008;57;1405-1413.
26. Krämer DK, Al-Khalili L, Guigas B, Leng Y, Garcia-Roves PM, Krook A. Role of AMP kinase and PPARdelta in the regulation of lipid and glucose metabolism in human skeletal muscle. *J Biol Chem* 2007;282;19313-19320.
27. Schuler M, Ali F, Chambon C, Duteil D, Bornert DM, Tardivel A, *et al.* PGC1alpha expression is controlled in skeletal muscles by PPARbeta, whose ablation results in fiber-type switching, obesity, and type 2 diabetes. *Cell Metab* 2006;4;407-414.
28. Gan Z, Burkart-Hartman EM, Han DH, Finck B, Leone TC, Smith EY, *et al.* The nuclear receptor PPAR β/δ programs muscle glucose metabolism in cooperation with AMPK and MEF2. *Genes Dev* 2011;25;2619-2630.
29. Luquet S, López-Soriano J, Holst D, Fredenrich A, Melki J, Rassoulzadegan M, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor delta controls muscle development and oxidative capability. *FASEB J* 2003;17;2299-2301.
30. Lee CH, Olson P, Hevener A, Mehl I, Chong LW, Olefsky JM, *et al.* PPARdelta regulates glucose metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103;3444-3449.
31. Wang YX, Zhang CL, Yu RT, Cho HK, Nelson MC, Bayuga-Ocampo CR, *et al.* Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol* 2004;2;e294.
32. Duran-Varela BR, Rivera-Chavira B, Franco-Gallegos EF. Apego a tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Salud Pública de México* 2001;43(3);223-236.
33. Apego al tratamiento farmacológico, control glucémico y mutagenicidad (tesis), Nuevo León, México; Universidad Autónoma de Nuevo León, 2006.