

Morfovirtual 2022

VI Congreso virtual de Ciencias Morfológicas.

Sexta Jornada Científica de la Cátedra Santiago

Ramón y Cajal.

TÍTULO: DIABETES MELLITUS DESDE UN PUNTO DE VISTA GENETICO

Autores:

Ibrahim Ouattara¹, Viviana Vega Conejo², Dianlet Minaberriet Avellaneda³,

Departamento de Genética médica, Facultad de ciencias médicas, La Habana, Cuba.

ibrahimouattara93@gmail.com

RESUMEN

Introducción:

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica muy heterogénea, esencialmente caracterizada por el fallo del páncreas endocrino. Afecta millones de individuos hoy en día, en el mundo y cuesta millones de dólares en la atención primaria de salud.

Objetivos:

En este trabajo investigativo, se caracterizó la diabetes mellitus según su origen de las diferentes formas de la enfermedad, su herencia, sus manifestaciones clínicas. Además, se evidenciaron las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus así que la prevención y los tratamientos actualmente aplicados y las expectativas en cuanto a los nuevos descubrimientos.

Conclusiones:

la diabetes mellitus está causada por la falta parcial o total de insulina. Existen 5 tipos principales de diabetes mellitus de origen genéticos y manifestaciones diferentes. Puede afectar diferente tipo de población según el tipo. Los tratamientos varían de acuerdo al tipo de diabetes mellitus. Con todos los avances alcanzados en los últimos años, se espera cambio significativo en la terapéutica de la diabetes mellitus, con

tratamientos adaptados a cada cuadro clínico y forma de presentación de la enfermedad, dado el carácter versátil de la misma.

INTRODUCCIÓN:

La diabetes mellitus constituye una de las 10 causas más frecuentes de hospitalización en adultos en el mundo. ⁽¹⁾ Es una de las enfermedades no transmisibles de primera importancia a nivel mundial por su severidad, la heterogeneidad de sus complicaciones y por el alto costo que genera anualmente en la atención sanitaria. Altamente extendida en el mundo afecta a todo tipo de individuo sin importar la edad, aunque se puede observar de una forma que predomina en los adultos y otra en los jóvenes. ⁽¹⁾ Se identificó por primera vez alrededor del 1500 antes de Jesús Cristo, por los antiguos egipcios, quienes observaron a personas que orinaban mucho y perdían peso.

De acuerdo a los datos la Organización Mundial de la Salud (OMS) en estudios hechos por la International Diabetes Federación (IDF), se estimó en 2012, 371 millones de diabéticos en el mundo, y se prevea un incremento de 50%, equivalente a 551,8 millones de diabéticos en 2030, por lo que constituye un desafío para la salud pública mundial. ⁽¹⁾ La prevalencia estándar es de 8,5 y el incremento de primacía de diabetes mellitus tipo 2 en mayores de 20 años fue desde 1993-2000 de 6,7 a 7,5%. Según las zonas, el Medio Oriente y África del Norte representan el 11.0%, seguidos por Norteamérica y el Caribe no hispano el 10,7%, Centroamérica, Suramérica y el Caribe hispano 9,7%. En cuanto a los países, la India ocupa el primer lugar con 40,9 millones de diabéticos, los Estados Unidos de América 39,8 millones, Rusia 9,6 millones y Alemania 7,4 millones. México actualmente al noveno lugar y ocupará el sexto mundial en 2025, reporta la IDF. ⁽¹⁾ Cuba tiene una prevalencia por encima de 9,8% con una tasa de mortalidad por diabetes mellitus de 19,9 por cada 100000 habitantes. Según un análisis de la doctora Emma Rodríguez Alonzo, en Cuba, de 1993-2010, fallecieron más pacientes con edad tardía, con predominio de mujeres fallecidas, sin embargo, añade que más hombres morían tempranamente.

La diabetes mellitus constituye un objetivo de la Medicina Preventiva y Familiar, con vistas a un diagnóstico precoz y tratamiento ya que se acompaña de complicaciones y limitaciones, por eso su conocimiento es importante para nuestra formación como

futuros profesionales de la salud. Identificar el mecanismo genético y las manifestaciones clínica responsable de esta afectación que presenta el paciente para poder estudiar las correlaciones fenotipo-genotipo que permitan establecer un valor pronóstico y para ofrecer un consejo genético

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Caracterizar la diabetes mellitus para la mejor comprensión de esta enfermedad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir el origen y las manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus para su conocimiento más amplio.
- Clasificar los tipos de diabetes mellitus según su herencia para el dominio actual de esta entidad médica.
- Describir el tratamiento y el asesoramiento genético de la diabetes mellitus para su prevención en la comunidad.

DESARROLLO

CONCEPTO Y ORIGEN DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica esencialmente caracterizada por la falta parcial o total de la insulina, a consecuencia hay una acumulación de glucosa en sangre, favoreciendo una hiperglucemia permanente por lo que se altera el metabolismo general y por ende la homeostasis. La falta de esta hormona puede materializarse de varias maneras según que esté debida a una carencia de los receptores de insulina a nivel de la membrana citoplasmática, una ausencia de señal o una alteración en proteínas transductores que propagan la señal el efector final. (2)

Todo lo enunciado anteriormente le confiere a la diabetes mellitus una heterogeneidad tan elevada que se clasifica como enfermedad de herencia multifactorial (2) de acuerdo a las manifestaciones clínicas. Hoy en día se conocen 5 tipos distintos de diabetes mellitus en vez de 2 reporta la revista (*The Lancet Diabetes and Endocrinology*) en su artículo del 2 de marzo 2018, tras un estudio en 15000 pacientes finlandeses y suecos.

(3)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES EN LA ACTUALIDAD:

La detección de la diabetes mellitus se basa en los signos y síntomas siguientes:

- Poliuria
- Polidipsia
- Polifagia
- Astenia
- Pérdida o aumento de peso
- Infecciones dermatológicas en repetición
- Infecciones genitales-vulvovaginitis o balano-postitis
- Prurito

TIPOS DE DIABETES MELLITUS Y SU HERENCIA

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud del año 2016, 1 de cada 11 individuos en el mundo padece de diabetes mellitus. Lo que constituye no menos de 422 millones de individuos con un 8,5% de la población adulta según su reporte de 2014. (3)

De acuerdo a la clasificación antigua la diabetes mellitus se consideraba de acuerdo a su origen y manifestación como:

-Diabetes mellitus de tipo 1 o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)

-Diabetes mellitus de tipo 2 o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)

Diabetes mellitus de tipo 1 o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID):

De herencia poligénica involucrando 20 loci, afecta a los niños y adolescentes. Tiene efecto autoinmune y afecta 0,4% de la población. Además, tiene mayor incidencia de causar afectaciones renales severas, retíales y complicaciones vasculares. **Puede controlarse con inyección de insulina.** (4)

Diabetes mellitus de tipo 2 o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID):

Al igual que el tipo 1, el tipo 2 también es de herencia poligénica. Es la más común con una morbilidad del 10% de la población. Común del adulto, afecta generalmente pacientes de edad mayor o avanzada. Los síntomas inician generalmente a partir de los 40 años. Se manifiesta mediante una disminución de secreción de insulina o una resistencia a la misma. Puede causar en mujeres embarazadas aborto o defectos congénitos de tipo disruptivo, por interrupción de suplemento sanguíneo que involucra especialmente las extremidades. **Se puede controlar mediante una dieta sin carbohidratos.** (4), (5)

Sin embargo la diabetes mellitus puede ser de herencia monogénica constituyendo el 1-2% de las personas afectadas, la cual tiene alta penetrancia en las familias debido a

mutaciones en un gen y es una variante rara con una heterogeneidad del origen llevando a más de 20 formas diferentes de diabetes mellitus:

- Diabetes gestacional (1-3% de los afectados) debido a una intolerancia a la glucosa en embarazo, tras el embarazo vuelve a la normal con un desarrollo ulterior de diabetes de la paciente de forma permanente. Las pacientes padecen frecuentemente de disrupciones, el cual puede causar defectos congénitos.
- Diabetes materna, provoca anomalías en el crecimiento y desarrollo fetal por sobrecrecimiento o subcrecimiento. En este último caso, provocara defectos de tipo deformidades. ⁽⁵⁾

Diabetes-sordera por mutación del ADN mitocondrial. ⁽⁵⁾

- Diabetes debido a otros síndromes genéticos raros como:
 - El síndrome de Prader-Willi
 - Síndrome de Bardet-Biedl
 - Síndrome de Wólfram
 - Ataxia de Friedrich
- Diabetes neonatal:

Parecida al tipo 1, lo padecen los lactantes de menos de 6 meses, implica causas genéticas con prevalencia de 1/100000. Puede ser transicional o permanente. El 70% de los casos transicional resulta de una hiperpresión del gen 6q24 del cromosoma paternal. Se diagnostica en las primeras semanas y es tratado con insulina, lo que favorece una buena evolución de los pacientes generalmente en 3 meses, pero en la mayoría de los casos ocurre una recidiva después. Los casos permanentes se tratan con insulina de por vida. ⁽⁴⁾
- MODY (maturity-onset diabetes of the young)

De herencia monogénica autosómica dominante caracterizada por disfunción de las células beta (β).

De heterogeneidad clínica y genética, esta debido a mutación en el gen de la glucocinasa favoreciendo hiperglucemia moderada alrededor de 5,5-8 mmol/L.

Es generalmente asintomático y se detecta generalmente durante el embarazo o chequeo médico y es tratable con una dieta adecuada. (4)

La MODY puede también ser la consecuencia de la mutación en 5 genes adicionales indispensables para el desarrollo de las células (β):

- Factor nuclear 1 α del hepatocito (HNF1A): más frecuente en pacientes con MODY
- Factor nuclear 4 α del hepatocito (HNF4A)
- Factor promotor de insulina (IPF1)
- NEUROD 1
- CEL

Aunque pueden causar MODY, las tres últimas, generalmente en conllevan mutación del factor de transcripción de las células (β) en este caso se le denomina a la afectación: MODY X genes.

Por otro lado, el factor nuclear 1 α (HNF1A), es imprescindible en el desarrollo de los riñones por lo que una mutación causara quiste renal y diabetes (RCAD) y también malformación del tracto urogenital en mujeres.

Un elemento importante es que estas afectaciones son tratables con fármacos genéticos.

La doctora Victoria Salem, investigadora clínica de la universidad Imperial College de Londres considera que no hay 2, sino 5 tipos de diabetes mellitus genéticamente distintos que son las siguientes: (3)

Grupo 1: diabetes severa autoinmune

Grupo 2: diabetes severa por deficiencia de insulina

Grupo 3: diabetes severa por resistencia a la insulina

Grupo 4: diabetes moderada relacionada con la obesidad

Grupo 5: diabetes moderada relacionada con la edad

Según ella, esto explicaría por qué algunos pacientes responden al tratamiento y otros no.

- La diabetes del grupo 1 es la antiguamente clasificada como de tipo 1. Los individuos son relativamente jóvenes y aparentemente en buen estado de salud y peso normal. Tiene las mismas características que el tipo 1, ya que se debe a una enfermedad autoinmune que imposibilita la producción de insulina. Por lo tanto, aumenta el nivel de azúcar en sangre por la carencia de hormona hipoglucemiante.
- La diabetes del grupo 2, parecida al grupo uno sin embargo esta no está causada por el fallo del sistema inmune sino un defecto en las células (β) por lo que se afecta la síntesis de insulina, principal función de las mismas. Los pacientes de esta categoría tienen un alto riesgo de padecer de ceguera.
- Diabetes del grupo 3, generalmente en pacientes obesos. No está afectada la producción de insulina, sino que no responde el organismo a la hormona. Los pacientes de esta categoría tienen alto riesgo de padecer de enfermedades renales.
- Diabetes del grupo 4, parecido al del grupo 3 pero con valores metabólicos relativamente normales, es propio de los individuos con sobrepeso.
- Diabetes del grupo 5, afecta individuos de edad mayor.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La prevención de la diabetes mellitus tiene tres variantes: primaria, secundaria y terciaria. La prevención primaria consiste en combatir los factores de riesgo modificables. La secundaria tiene como objetivo lograr un adecuado control metabólico de la enfermedad para prevenir las complicaciones agudas y crónicas.

La prevención terciaria tiene como objetivo detener o retardar la progresión de las complicaciones crónicas como:

- control metabólico óptimo
- evitación de discapacidad mediante rehabilitación física, psicológica, social,

-impedir mortalidad temprana.

-establecer una conducta terapéutica consistiendo esencialmente en:

- *educación diabetológica

- *tratamiento dietético y nutricional

- *práctica de ejercicio físico sistemático

- *mantener un peso adecuado

- *evitar la multiparidad

- * evitar la exposición y prevenir las infecciones virales.

- *evitar el consumo o la exposición innecesaria de medicamentos o sustancias diabetogénicas

- *tratamiento hipoglucemiante (antidiabético oral) e insulino terapia

- *tratamiento de las enfermedades asociadas como la hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad...

- *tratamiento de complicaciones micro y macroangiopatías

-apoyo psicológico

- *evitar el estrés o minimizar sus efectos

Al día de hoy, el tratamiento de la diabetes mellitus se centra esencialmente en la insulino terapia, el tratamiento de los factores de riesgo relacionados con esta incluyendo las complicaciones de la misma. Una de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus tipo 2 que es la más frecuente de todas las variantes, es el pie diabético que conlleva a la discapacidad del paciente por amputación. La cual carga económica sustancial y costos en atención sanitaria, para las intervenciones y el seguimiento de los pacientes tanto económicamente, psicológicamente, socialmente como en la medicación. En Cuba, anualmente se efectúan alrededor de 1000 amputaciones. En un estudio descriptivo y transversal efectuado sobre 56 pacientes padeciendo de diabetes mellitus diagnosticados con pie

diabético, en el área de salud del policlínico universitario "Josué País García" en Santiago de Cuba entre enero y diciembre del año 2016 se obtuvo un resultado del 100% de curación aplicándoles el tratamiento herbetprot-P, por lo que no hubo necesidad de amputarlos este pie al final. (20)

Herbetprot-P es un medicamento seguro y eficaz diseñado por el centro de ingeniería de genética y biotecnología (CIGB), cuyo modo de acción consiste en la curación y regeneración del tejido necrosado por la gangrena por estimulación de la angiogénesis. Así trata las úlceras complejas resultantes de las lesiones. Esto es posible mediante el principio activo del medicamento que es el factor de crecimiento humano recombinante (FCHrec). Un frasco de herbetprot-P cuesta 518,39 pesos cubanos. (18) Actualmente su uso está registrado en 20 países como Cuba, Argentina, Ecuador, Rusia, Sudáfrica, China, Brasil y Ucrania. El uso de herbetprot-P ha beneficiado a más de 145000 pacientes en el mundo y más de 28000 en Cuba lo que constituye una disminución del riesgo de 78%. Aunque su costo todavía represente una barrera al acceso fácil, se debe reconocer que herbetprot-P un cierto incremento en la vida social útil, mejor calidad de vida por evitar la amputación y técnicas quirúrgicas costosas, la disminución de problemas desde el punto de vista social, las altas erogaciones en gastos en asistencia sanitaria.

CONCLUSIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuentes en el mundo. Se caracteriza esencialmente por la falta parcial o total de la insulina. Existen 5 tipos de diabetes mellitus distintos tanto genéticamente, como en las manifestaciones. Son del primer grupo al quinto, la diabetes severa autoinmune, diabetes severa por deficiencia de insulina, diabetes severa por resistencia a la insulina, diabetes moderada relacionada con la obesidad y la diabetes moderada. Los síntomas más frecuentes son pérdida de peso, poliuria, obesidad, polidipsia, polifagia, astenia, prurito. Relacionada con la edad su carácter versátil desde el punto vista tanto del diagnóstico precoz, sus manifestaciones como su prevención y control hacen de ella una de las enfermedades que cuesta millones de dólares anualmente, a la organización mundial de salud y otras asociadas. Aun con los logros alcanzados desde el punto vista científico, muchos desafíos todavía están en adelante. Actualmente las prevenciones consisten en tres variantes que son la primaria que consiste en combatir los factores de riesgo modificables, la secundaria que tiene como objetivo lograr un adecuado control metabólico de la enfermedad para prevenir las complicaciones agudas y crónicas y la terciaria que se centra en detener o retardar la progresión de las complicaciones crónicas. Mientras los tratamientos consisten esencialmente en la insulino terapia, el tratamiento de los factores de riesgo relacionados con esta incluyendo las complicaciones de la misma. Se demostró en este trabajo el papel preponderante que juega la genética en el diagnóstico y prevención de esta enfermedad. Por lo que entender mejor la herencia de las diferentes formas de diabetes, sus manifestaciones y complicaciones podrán permitir en un futuro cercano establecer tratamientos más adecuados, pero más importante, establecer programas de prevención más ajustados y eficaces de esta. Como futuros médicos este trabajo investigativo incremento y actualizó nuestro conocimiento en cuanto a lo que representa la diabetes mellitus al día de hoy en el mundo, informaciones que nos serán de capital importancia en nuestro futuro desempeño, para mejorar la calidad de vida de los pacientes en nuestras comunidades respectivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

- 1) Hernandez Yero, José Arturo. Diabetes mellitus, hacia dónde vamos y cómo enfrentarla en el siglo XXI. Rev Cubana Endocrinol [online]. 2013, vol.24, n.1, pp.1-2. ISSN 1561-2953
- 2) Araceli L C. Introducción a la genética: herencia multifactorial. La Habana. Ecimed 2011
- 3) Hay 5 tipos de diabetes y no solo 2: el estudio que podría cambiar cómo se trata la enfermedad que afecta a 1 de cada 11 personas en el mundo, The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2 marzo 2018, Redacción BBC Mundo.
- 4) emery elements of medical genetics 13th edition, cap: disease models for multifactorial inheritance: diabetes mellitus, p221
- 5) Araceli L C. introducción a la genética cap :17 defectos congénitos de origen. La Habana. Ecimed 2011 genético y ambiental. La Habana. Ecimed 2011
- 6) Junco Gelpi D, Moncada Joseph O, Montoya Cardero L, Blanco Trujillo F, Hernández González J. Eficacia del Heberprot-P® en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. MEDISAN. 2012 [citado 1 Feb 2017]; 16 (11). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012001100007 [Links]

REVISION BIBLIOGRAFICA

- 7) Roberto Méndez. Los tres nuevos tipos de diabetes: no son dos, sino cinco. Disponible en: el español. 6 marzo, 2018
- 8) Reinaldo roca G y al. Medicina Interna III: diabetes mellitus. Página 211-252; 4ta Edición. La Habana. Ecimed 2002.
- 9) Rodríguez A, Polavieja P, Reviriego J, Serrano M. Prevalence of the Metabolic syndrome and consistency in its diagnosis in type 2 diabetic Patients in Spain. Endocrinol Nutr. 2010; 57(2):60–70.
- 10) https://www.ecured.cu/index.php?title=Diabetes_mellitus&oldid=3198185
- 11) LIC. Heidy R V. La vitamina D podría llegar a ser una opción de tratamiento de la diabetes. Endocrinología, Nutrición. Mayo 18, 2018
- 12) Domínguez E, Seuc AH, Díaz O, Aldana D. La carga de la diabetes en Cuba. Período 1990-2005. Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet]. 2008 [citado 30

- de enero de 2013];19(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es [Links]
- 13)OPS. Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles, 2012-2025 [homepage en Internet]. 28 Conferencia Sanitaria Panamericana. Washington DC; septiembre 2012 [citado 20 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18678&Itemid=270&lang=es [Links]
- 14)MESA PEREZ, Eduardo de Jesús; PEREGRINO CALLIS, Georgia; ROSELL VALDENEbro, Leisy y FONG SORRIBE, Roberto. Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. MEDISAN [online]. 2018, vol.22, n.3, pp.223-233. ISSN 1029-3019.
- 15)Díaz Díaz O, Orlandí González N. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. La Habana: MINSAP; 2011. [Links]
- 16)Montiel Jarquín AJ, García Villaseñor A, Castillo Rodríguez C, Romero Figueroa MS, Etchegaray Morales I, García Cono E, et al. Costes directos de atención médica del pie diabético en el segundo nivel de atención médica. Rev Chil Cir. 2017 [citado 1 Jun 2017]; 69(2). Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0379389316301351/1-s2.0-S0379389316301351-main.pdf?_tid=76551588-0c1e-11e8-abbf-00000aab0f6c&acdnat=1518018741_9fd1d5e3cb0db2e40d9977f36bb1d30b [Links]
- 17)Martínez de Jesús F, Guerrero Torres G, Martínez Guerra HJ, Escobar Monroy A, Blandieres Cámara E, Muñoz Prado JA, et al. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones en pie diabético. México D.F: Asociación Mexicana de cirugía general; 2014 [citado 1 Jun 2017]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/306080397_Infecciones_en_Pie_Diabético_Guías_de_Prácticas_Clinicas_de_la_Asociación_Mexicana_de_CIRUGIA_General [Links]

- 18) Ydalsys Naranjo Hernández. Diabetes mellitus: un reto para la salud pública. En Revista Cubana de Enfermería 2016. 2 de enero de 2016. disponible en: <http://scielo.sld.cu>
- 19) Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa de enfermedades no transmisibles (PENT). Situación de las enfermedades no transmisibles. Factores de riesgo, algunos resultados de las encuestas EPIMORT diabetes mellitus. La Habana: MINSAP; 2012. [Links]
- 20) Arredondo A, De Icaza E. Costos de la diabetes en América Latina: Evidencias del caso mexicano. Value in Health. 2011 [citado 1 Feb 2017]; 14 (5) Supplement. Disponible en: https://ac.elscdn.com/S1098301511014380/1-s2.0-S1098301511014380-main.pdf?_tid=9b93c4980cf511e88b870000aacb361&acdnat=1518111145_21389bdb9c5d07f044c2c0301e4568a7 [Links]
- 21) Fármaco cubano para pie diabético logra registro en 20 naciones. 2014 [citado 1 Feb 2017]. Disponible en: <http://heberprot-p.cigb.edu.cu/index.php/es/noticias/item/96-farmaco-cubano-para-pie-diabetico-logra-registro-en-20-naciones> [Links]
- 22) Fonseca Rodríguez G, Valenzuela Rodríguez C, Perrand Robert M, Cosme Casulo J, Sarmiento Santana J. Glosario de términos económicos más utilizados en Salud. 2 ed. Santiago de Cuba: UNIMED; 2017. [Links]
- 23) Álvarez Síntes R, Hernández Cabrera G, Báster Moro JC, García Núñez RD, Martínez Gómez C, Jiménez Acosta S, et al. Medicina General Integral. Principales afecciones en los contextos familiar y social. 3 ed. Vol IV. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 1220. [Links]
- 24) Alfonso Orta I, Alonso Carbonell L, Alonso Garbán P, Broche Villareal L, Calvo Barbado DM, González Ricardo Y, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. 4 ed. La Habana: ECIMED; 2014 [citado 1 Jun 2017]. Disponible en: <http://instituciones.sld.cu/hospmiguelenriquez/files/2016/05/Formulario-nacional-de-medicamentos.pdf> [Links]
- 25) Diccionario terminológico de ciencias médicas. 10 ed. Barcelona: Salvat Editores; 1972. [Links]

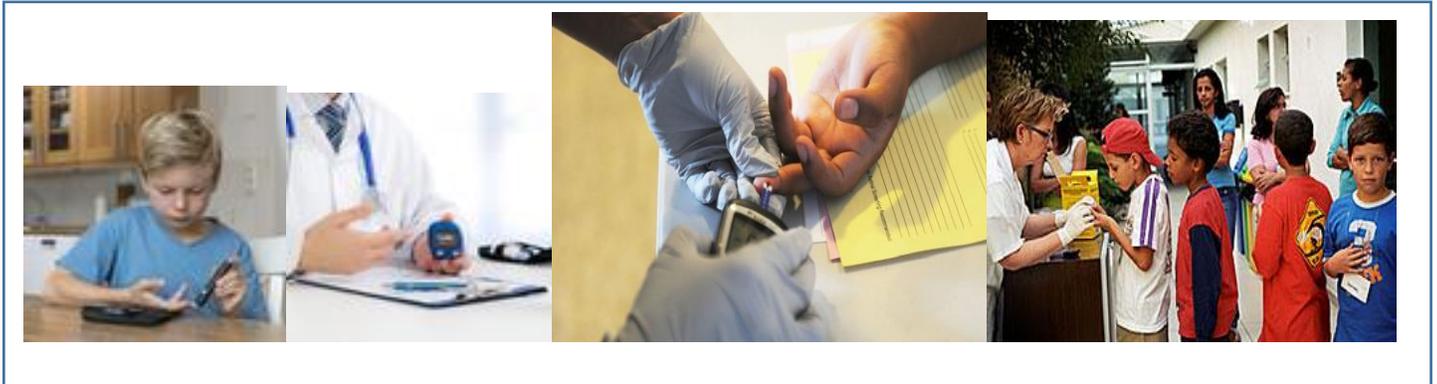
- 26) Álvarez Síntes R, Hernández Cabrera G, Báster Moro JC, García Núñez RD, Martínez Gómez C, Jiménez Acosta S, et al. Medicina General Integral. Principales afecciones en los contextos familiar y social. 3ed. Vol V. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 1530. [Links]
- 27) Beeson P B, Mc Dermott W. Tratado de Medicina Interna. 2 ed. La Habana: Edición Revolucionaria; 1984, t 1. p. 233. [Links]
- 28) Mass Basulto GM, Cabrera Rodríguez T, Torres Torres FA, Vidal Cabrera G, Moya Ávila A, Alonso Abad J. Efectividad del Heberprot P en la úlcera de pie diabético en un área de salud. Rev Finlay. 2014 [citado 20 Mar 2017]; 4 (2). Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/255/1297> [Links]
- 29) Silva Pupo M, González Moya IA, Valenciano García Y, González Cedeño M. Evolución de lesiones complejas en pie diabético con uso de Heberprot- P®. AMC. 2015 [citado 20 Mar 2017]; 19 (4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400007&lng=es [Links]
- 30) Romero Gamboa MC, Sández López M. Evolución del pie diabético en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2017 [citado 20 Mar 2017]; 18 (1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol18_1_17/ang07117.htm [Links]
- 31) Arantón Areosa L, Delgado Fernández R, Calvo Pérez AI, Fernández Segade J, Pérez Vázquez MA, Rodríguez Iglesias FJ, Álvarez Nieto J. Diseño e interpretación del catálogo de productos de cura en ambiente húmedo del Sergas (Servicio gallego de salud). Enferm Dermatol. 2016 [citado 20 Mar 2017]; 10 (27). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5472700> [Links]
- 32) Rodríguez González M, Pérez González M, Pérez Hidalgo N, Álvarez Monteagudo CR, Pedroso Moya MV. Estudio comparativo de los gastos de material de curación en un servicio de salud. Invest Medicoquir. 2016 [citado 20 Mar 2017]; 8 (2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2016/cm-q162e.pdf> [Links]

- 33)Valenzuela Rodríguez CR, Cosme Casulo J, Escobar Yéndez N, Gálvez González AM, Cárdenas Rodríguez JM, Fonseca Rodríguez G, et al. Economía de la Salud. Texto Básico. Santiago de Cuba: Editorial Oriente; 2013. Disponible en: <http://files.sld.cu/boletincnscs/files/2015/05/economia-de-la-salud.pdf> [Links]
- 34)Cuba. Ministerio de Salud Pública. Resolución No. 22/2014. La Habana: MINSAP; 2014. [Links]
- 35)Hojas de Mango, la mejor medicina natural para la diabetes. [citado 25 Dic 2015]. Disponible en: <http://dietaparadiabeticostipo2.com/hojas-de-mango-la-mejor-medicina-natural-para-la-diabetes.html> [Links]
- 36)ALEMAN MIRANDA, Otto; CORONA CARPIO, Marcia Hortensia y DOMINGUEZ RODRIGUEZ, Yamila. Uso de la crema Vimang® en la cicatrización alveolar después de la extracción dentaria en un paciente con diabetes mellitus. MEDISAN [online]. 2017, vol.21, n.6, pp.715-719. ISSN 1029-3019.
- 37)U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of HealthPágina actualizada 01 abril 2019
- 38)American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-27. PMID: 29222373 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222373.
- 39)Atkinson MA. Type 1 diabetes mellitus. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 32.
- 40)Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 31.
- 41)Brent Wisse, MD, Associate Professor of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology & Nutrition, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Medical Director, Brenda Conaway, Editorial Director, and the A.D.A.M. Editorial team.

- 42)Dr. José Arturo Hernández Yero, Diabetes mellitus, hacia dónde vamos y cómo enfrentarla en el siglo XXI. En Revista Cubana de Endocrinología 2013;24(1):1-2, 3 de febrero de 2013. disponible en: <http://scielo.sld.cu>
- 43)OPS. Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles, 2012-2025 [homepage en Internet]. 28 Conferencia Sanitaria Panamericana. Washington DC; septiembre 2012 [citado 20 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18678&Itemid=270&lang=es
- 46)Domínguez E, Seuc AH, Díaz O, Aldana D. La carga de la diabetes en Cuba. Período1990-2005. Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet]. 2008 [citado 30 de enero de 2013];19(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532008000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 47)Dr. Eduardo de Jesús Mesa Pérez, I Dra. Georgia Peregrino Callis, I Dra. Leisy Rosell Valdenebro I y Dr. Roberto Fong Sorribe II, Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético, Santiago de Cuba, Cuba, 7 de febrero de 2018.
- 48)Dr. Otto A M, Dra. Marcia H C, Dra. Yamila D R. Caso Clínico: Uso de la crema Vimang® en la cicatrización alveolar después de la extracción dentaria en un paciente con diabetes mellitus. Santiago de Cuba, Cuba. 22 de abril de 2017.

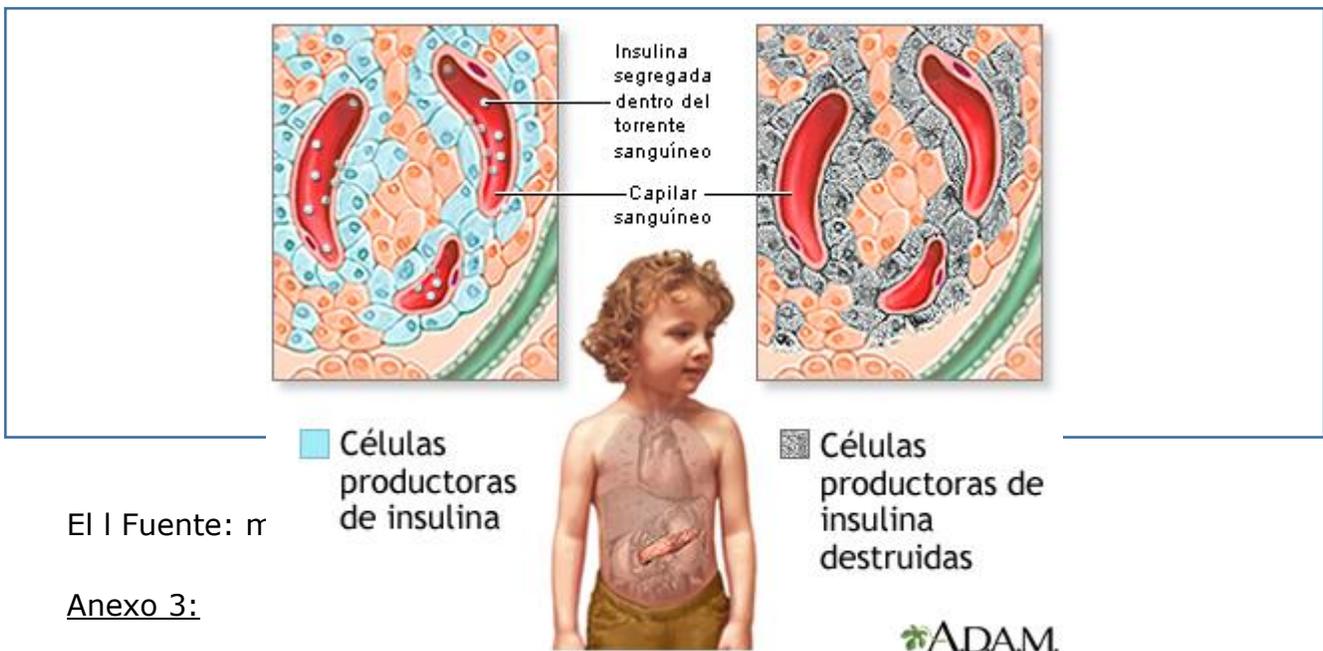
ANEXOS

anexo 1: uso del glucómetro

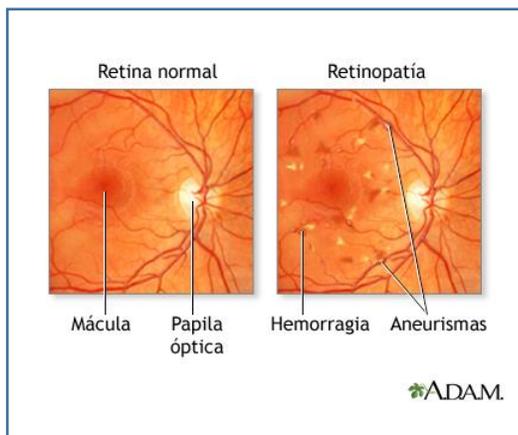


Fuente: medlineplus.com

Anexo 2:

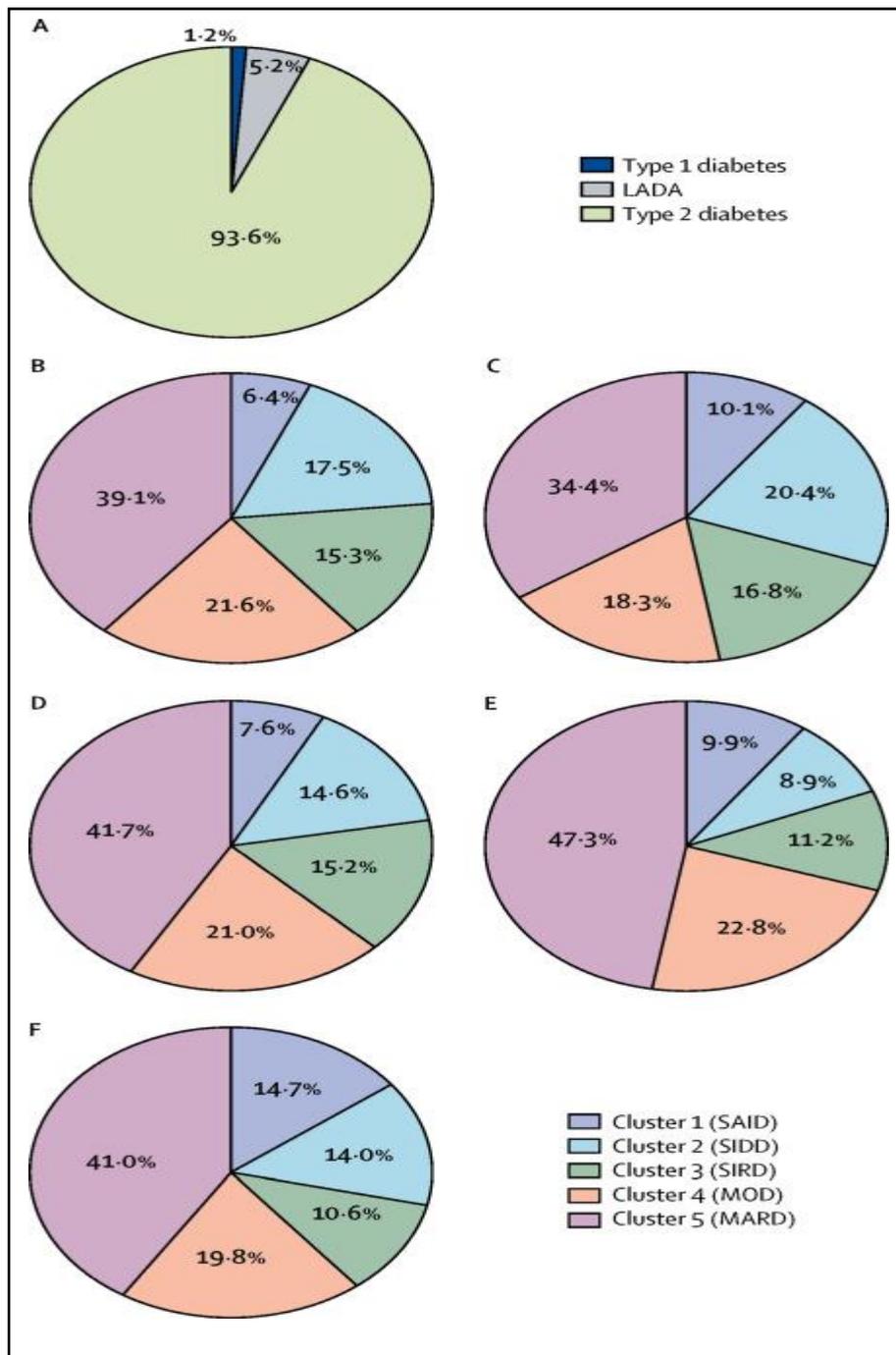


Anexo 3:



fuentes: medlineplus.com

Anexo 4: evolución de la diabetes mellitus y sus subtipos



Fuente: revista científica The Lancet Diabetes and Endocrinology