

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS CIEGO DE ÁVILA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE ÁVILA

DEPARTAMENTO DE HISTORIA Y MARXISMO

XVII FORUM DE HISTORIA



HISTORIA DE LA DIABETES: IMPACTO SOCIAL DESDE LA ANTIGÜEDAD
HASTA INICIOS DEL SIGLO XXI.

AUTORES:

GABRIELA MARÍA MARTÍNEZ PÉREZ.¹

LÁZARO GRANADOS RODRÍGUEZ.²

¹ESTUDIANTE DE 1ER AÑO DE MEDICINA.

²ESTUDIANTE DE 2DO AÑO DE MEDICINA.

CIEGO DE ÁVILA

CURSO 2024

RESUMEN

Introducción: la diabetes es una enfermedad crónica causada por el aumento de glucosa en sangre, lo que puede estar debido a la falta, insuficiencia o uso ineficaz de la insulina, hormona pancreática encargada del metabolismo de la glucosa en el organismo. Con el tiempo esto puede causar problemas de salud graves, como aterosclerosis, accidente cerebrovascular, presión arterial alta, enfermedades cardíacas, daños en la visión y la piel y enfermedades renales.

Objetivo: se realizó una revisión con el objetivo de describir el proceso histórico en la comprensión de la diabetes.

Métodos: para la realización de esta revisión, se utilizaron motores de búsqueda como Google (Google Académico), las bases de datos SciELO, PUBMED, MEDIGRAPHIC y artículos del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, revisándose un total de 24 artículos y fragmentos de libros y revistas, utilizándose una selección de 18 de ellos.

Desarrollo: la diabetes fue identificada 1500 años antes de Cristo, pero no se logró un mayor entendimiento de la enfermedad hasta los siglos XIX y XX, notando que los pacientes tenían en común una sed insaciable, acompañado de poliuria y una orina dulce.

Conclusiones: la diabetes mellitus ha tenido un gran impacto a lo largo de la historia, el descubrimiento de la insulina fue un hito en la medicina, pues permitió el control de la enfermedad, un mejor entendimiento de esta y nuevos avances para el desarrollo de numerosos métodos de tratamiento.

Palabras clave: Diabetes, Insulina, Hiperglicemia, Historia de la diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad que ocurre cuando la glucosa en la sangre, también llamada azúcar en la sangre, es demasiado alta. La glucosa es la principal fuente de energía del cuerpo. Su cuerpo puede producir glucosa, pero la glucosa también proviene de los alimentos que consume. ⁽¹⁾

La diabetes se puede clasificar según las categorías generales en diabetes tipo 1, debido a la destrucción de las células β autoinmunes, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina, incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta; y diabetes tipo 2, debido a una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina de células β con frecuencia en el contexto de la resistencia a la insulina. ⁽²⁾

Han pasado milenios desde la primera mención sobre la diabetes mellitus, en que Areteo de Capadocia la describe como una "enfermedad misteriosa"; y hace casi 50 años James Neel la llama "pesadilla de los genetistas". Los mayores avances en el conocimiento de esta enfermedad ocurrieron durante el siglo XX y llevaron al descubrimiento de la insulina, así como a diversas innovaciones médicas que han cambiado enormemente la calidad de vida de los pacientes. ⁽³⁾

La insulina es una hormona producida por las células beta del páncreas en los islotes de Langerhans (constituyen el 60% del islote) cuya función principal es intervenir en el metabolismo de la glucosa (hidrato de carbono) que proviene de la alimentación o la producida dentro del organismo. ⁽⁴⁾

La insulina permite la entrada de glucosa en las células, fundamentalmente musculares y grasas, para que tengan energía y al tiempo favorece el almacenaje de glucosa en forma de glucógeno en el hígado y en el músculo, principalmente. Cuando se ha acumulado suficiente glucógeno, el resto de la glucosa, facilitado por la insulina, se transforma en grasa que queda almacenada en los adipocitos (células grasas). ⁽⁴⁾

En la antigüedad, los niños que padecían diabetes solían morir rápidamente, pocos días después de comenzar con los síntomas a causa de deshidratación,

desnutrición severa, alteraciones neurológicas, entre otras, mientras que los adultos desarrollaban terribles complicaciones que los conducían a la muerte, como gangrena, hidropesía, etc. ⁽⁵⁾

A nivel mundial, la mejor estimación era que entre el 0,5 y el 2,0% de los residentes de los países industrializados tenían diabetes en 1920. En las sociedades más prósperas y bien alimentadas, la enfermedad parecía más prevalente. De hecho, en 1920, la diabetes era más visible en los países más ricos, en particular Estados Unidos y Alemania, además de Canadá. La prevalencia de la diabetes se hizo más evidente a medida que las personas estaban mejor alimentadas y podían defenderse de enfermedades infecciosas, a menudo letales, gracias a una mejor higiene y al uso más amplio de antitoxinas y vacunas.⁽⁶⁾

Actualmente, se puede prevenir la diabetes en muchos casos. Una vez diagnosticada, se puede tratar adecuadamente para evitar todos los riesgos para la salud. Sin embargo, si no se la diagnostica y no se la trata como corresponde, la diabetes puede ser una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, ataque cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores. De ahí la relevancia de una enfermedad de estas características, que además es tan frecuente en el mundo, por lo que representa un verdadero desafío de salud pública.⁽⁷⁾

Un 10% de los fallecimientos entre los 35 y los 64 años se atribuye a la diabetes tipo 2, según la OMS. La cuarta causa de muerte prematura entre las mujeres y la octava en los hombres se presenta como una amenaza silenciosa. Investigar sobre ella y detectarla y abordarla de forma temprana son fundamentales para evitar su progresión. ⁽⁸⁾

El desconocimiento de la diabetes en la antigüedad resultó un grave problema en el diagnóstico de quienes la padecían, mas cuando logró ser identificada, se desconocía cuál era su causa y su tratamiento efectivo. Durante el siglo XX se observó un alza de los casos de diabetes en todo el mundo, acrecentando también el número de defunciones a causa de este padecimiento, pero al descubrir la

insulina y fármacos orales para el tratamiento de la enfermedad, aumentó la esperanza de vida de quienes la padecían y se aliviaron los síntomas que esta provoca. Gracias a esos avances, actualmente la enfermedad puede ser diagnosticada y tratada de forma precisa. Por lo anterior, los autores de esta investigación se plantean el siguiente problema científico:

¿Cuál fue el proceso en la comprensión de la diabetes a lo largo de la historia?

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es describir el proceso histórico en la comprensión de la diabetes.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva que incluyó páginas web así como artículos de revistas y fragmentos de libros. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos SciELO, PUBMED, Google Académico, MEDIGRAPHIC y artículos del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; eliminando artículos repetidos, utilizando en su mayoría artículos de los últimos 5 años y se hace referencia a artículos de importancia de años anteriores, revisándose un total de 24 artículos, fragmentos de libros y revistas, empleando en esta revisión 18 de ellos.

Se revisaron los siguientes aspectos: Historia de la diabetes, descubrimiento de la insulina, diabetes en el siglo XX, beneficios de la insulina y métodos de diagnóstico de la diabetes en el siglo XX.

DESARROLLO

La locución latina diabetes proviene de un préstamo griego y significa “pasar a través de” (que viene de dia “a través” y betes “pasar”. El nombrarla así se atribuye a Areteo de Capadocia, médico turco (81-138 d. C).⁽⁹⁾

La primera referencia por escrito que comúnmente se acepta, corresponde al papiro encontrado por el arqueólogo y novelista alemán George Ebers en 1873, cerca de las ruinas de Luxor en 1553 a.C. En él está escrito todo lo que se sabía o se creía saber sobre medicina. Atribuido a un eminente médico sacerdote del templo de Imhotep, en él se relata la existencia de enfermos que adelgazan, tienen hambre continuamente, que orinan en abundancia y se sienten atormentados por una enorme sed.⁽⁹⁾

En la antigua India, alrededor del siglo quinto a.C, un cirujano llamado Sushruta describió en su obra Samhita lo que creemos que era la diabetes, a través del término «madhumeda» (orina dulce). Además del sabor de la orina, más dulce de lo habitual, el tacto era más pegajoso de lo normal, y aparentemente atraía a las hormigas. Sushruta ampliaba su descripción haciendo hincapié en que esta condición afectaba con más frecuencia a personas de clases sociales altas, y al consumo habitual de arroz, cereales y dulces.⁽¹⁰⁾

En la antigua China, alrededor del siglo dos d.C. Chang Chung-Ching, famoso por ser conocido como el padre de la medicina China o el Hipócrates chino, también describió síntomas que coincidían con los de la diabetes. Estos eran pérdida de peso, poliuria y polidipisia, y también hacía referencia a la orina dulce.⁽¹⁰⁾

Thomas Willis, quien vivió entre los años 1621 y 1675, un reconocido anatomista y neurólogo inglés,relata en una de sus obras sobre lo poco conocida que era la diabetes en aquella época incluso entre sus más reconocidos colegas. Fue uno de los primeros en proponer que el problema de esta enfermedad estaba en la sangre y no en los riñones como se creía. Además, describe el término "mellitus" por el

exceso de azúcares en la orina, como si contuviera miel: "quasi melle aut saccharo imbuta, mire dulcescebat".⁽⁵⁾

Asimismo, lo atribuyó a los hábitos alimenticios y al estado psicológico: "una mala manera de vivir y principalmente un consumo asiduo e inmoderado de sidra, cerveza y vinos picantes; a veces tristeza, larga pena". Esta descripción resulta de sumo interés, porque actualmente sabemos del importante impacto que tienen en el estilo de vida y aspectos vinculados a la salud mental en las personas con el desarrollo y la evolución de la enfermedad. Además, reconoció la neuropatía diabética describiéndola como "escozor y otras contracciones o convulsiones frecuentes, punzadas en los tendones y músculos y otras molestias".⁽⁵⁾

John Conrad Brunner (1653-1727) publicó en 1683 que la extirpación del páncreas en el perro producía síntomas de diabetes. Thomas Cawley hizo la observación de que la diabetes mellitus tenía su origen en el páncreas "por la formación de un cálculo" y publicó la primera necropsia practicada en un diabético en The London Medical Journal en 1788.⁽⁷⁾

En 1866 Harley, un médico inglés, en un libro por él editado, comenta en torno a sus observaciones clínicas sobre la existencia de por lo menos dos tipos de diabetes.⁽¹¹⁾

En el siglo XIX, en 1869, Paul Langerhans descubrió en el páncreas, acumulaciones de células en formaciones de islotes, que se distinguían de las células de las glándulas excretoras. Se les denominaron islotes porque bajo el microscopio de baja resolución parecen ser pequeñas islas dentro del páncreas. Pero Langerhans solo observa unos islotes distribuidos por el páncreas con una estructura distinta de las células que producen los fermentos digestivos y cuya función es desconocida.⁽¹²⁾

En 1910, el fisiólogo Sir Edward Albert Sharpey-Schafer descubrió que en el páncreas se producía una sustancia que llamó "insulina". Se abrió la posibilidad de encontrar un tratamiento.⁽⁷⁾

El papel endocrino del páncreas en el metabolismo, y de hecho la existencia de la insulina, no se aclaró hasta 1921, cuando Sir Frederick Grant Banting y Charles Herbert Best demostraron que se podía revertir la diabetes inducida en los perros, dándoles un extracto de los islotes pancreáticos de Langerhans de perros sanos.⁽¹³⁾

Banting, Best, y sus colegas (en especial el químico Collip) pasaron a purificar la hormona insulina de páncreas bovino en la Universidad de Toronto. Esto condujo a la disponibilidad de un eficaz tratamiento con insulina, las inyecciones y el primer paciente fue tratado en 1922.⁽¹³⁾

Banting y Best hicieron la patente disponible sin cargo alguno y sin tratar de controlar la producción comercial de insulina. La producción de insulina y la terapia se extendió rápidamente por todo el mundo, en gran parte como resultado de esta decisión.⁽¹³⁾

El descubrimiento de la insulina ha supuesto, en el ámbito de las disciplinas médicas y desde la perspectiva terapéutica, un avance que muy pocos otros pueden superar. Su producción industrial permitió la supervivencia de millones de pacientes, muy jóvenes en su mayoría, que, de otro modo, se veían abocados a una muerte inminente.⁽¹⁴⁾

Tras lograr este hito científico, comenzó a utilizarse páncreas de vaca para tratar de refinar aún más el proceso de purificación y, finalmente, en 1936, se creó la insulina que logró reducir el número de pinchazos a uno o dos al día.⁽¹⁵⁾

En ese momento, para confirmar la sospecha de diabetes, los médicos examinaron el nivel de azúcar utilizando una solución de cobre y la orina hervida del paciente. Mientras trabajaba en el Hospital Judío de St. Louis, Somogyi inventó un método de detección más rápido y económico: una prueba de caramelización que utiliza carbonato de sodio, orina y calor. El siguiente avance de diagnóstico fue una prueba de detección de sangre. Años después, Eli Lilly presentó el kit de prueba número 7, que proporcionaba a los médicos resultados en cinco a diez

minutos y empleaba el método de análisis de sangre de Wilkerson-Heftmann, que indicaba si los niveles de azúcar eran anormalmente altos o bajos.⁽¹⁵⁾

En 1940, gracias a estudios antropológicos se logró demostrar la heterogeneidad de la diabetes. El antropólogo Dupertuis examinó a 225 pacientes con diabetes, habiendo iniciado un estudio con la idea de que se trataba de una sola enfermedad; quedó intrigado y confundido al encontrar dos biotipos claramente definidos. El que nombró como Tipo 1 tendía a presentar una linealidad esquelética y delicadeza, es decir, que eran delgados.⁽¹¹⁾

En 1951, Lister y colaboradores ampliaron estas observaciones haciendo notar que había dos grupos de pacientes diabéticos: aquellos que eran jóvenes, delgados, sin aterosclerosis, con tensión arterial normal y con inicio agudo de la enfermedad, otros más viejos, con sobrepeso, aterosclerosis e hipertensión y con un inicio más insidioso. Estos dos tipos fueron designados Tipos I y II respectivamente, pero no fueron aceptados de forma general y desaparecieron para ser nuevamente reintroducidos en 1976 por Cudworth.⁽¹¹⁾

En el año 1954 Frederick Sanger recibió el Nobel por determinar la secuencia química de la insulina y Rosalyn Yalow se llevó el galardón en 1977 por lograr medir la insulina en sangre. Pocos años después se logró crear la insulina humana recombinante que evita el rechazo del cuerpo.⁽¹⁶⁾

En 1970, el químico de Ames, Anton Clemens, desarrolló el primer medidor electrónico destinado al autocontrol de la glucosa en sangre (SMBG). El medidor de reflectancia Ames (ARM) utilizó una celda fotoeléctrica para medir la luz reflejada desde la superficie de una tira reactiva, que luego se mostró en una escala analógica. Fue un avance revolucionario, pero pesado y costoso (casi 500 dólares). El glucómetro Ames, más liviano, más compacto y portátil, fue emblemático de una segunda generación de sistemas de monitoreo de glucosa en sangre (BGMS) introducida en la década de 1980, que también introdujo funciones como temporizadores de cuenta regresiva y calibración automática. En esa década, las tiras reactivadas también se rediseñaron para requerir cantidades más pequeñas de sangre y, a fines de la década de 1980, se introdujeron tiras de

electrodos enzimáticos para aumentar la reflectancia de las tiras y para usar en medidores de electrodos biosensores altamente portátiles. recientemente desarrollados. ⁽¹⁷⁾

En 2003, se presentó la primera bomba de insulina "inteligente". Las bombas de insulina se utilizan principalmente para reemplazar la insulina en pacientes con diabetes tipo 1 (T1DM), pero ahora también han sido ampliamente aceptadas por pacientes con diabetes tipo 2 (T2DM). El manejo de la diabetes con este dispositivo proporciona un mejor control glucémico y metabólico. En general, el uso de bombas de insulina contribuye de manera efectiva a la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, los principales inconvenientes asociados con los juegos de infusión son que a menudo presentan problemas de manipulación y pueden desprenderse, filtrar o causar irritabilidad en la piel, comprometiendo así el uso conveniente de las bombas de insulina.⁽¹⁸⁾

Relacionado al tratamiento de la diabetes tipo 2, la metformina apareció como un fármaco hipoglicemiante, derivado de una planta herbal europea llamada Goat's Rue, que desde principios del siglo XX demostró que reducía los niveles de glucosa en sangre, pero su toxicidad y el descubrimiento de la insulina llevaron a que se suspendiera como tratamiento real. Con el paso de las décadas, este medicamento siguió siendo recetado por médicos en Francia y Escocia, aunque fue relacionada con la fenformina, fármaco que en Estados Unidos había provocado casos de muerte por acidosis láctica y fue retirada del mercado en 1977. Sin embargo, en 1995 se redescubrieron los beneficios de la metformina, que además de su efecto hipoglicemiante, reducía los riesgos de infarto del miocardio y con efecto antiateroescleróticos, la han hecho el fármaco de primera elección para tratar a pacientes obesos con diabetes tipo 2.⁽¹⁹⁾

Otro fármaco usado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 es la glibenclamida, proveniente de ciertos derivados sulfamidados, los cuales alrededor de 1930 destacaron por su efecto hipoglicemiante, pero no fue hasta 1954 que se descubrió su efectividad en el tratamiento de pacientes diabéticos. Específicamente, la glibenclamida fue descubierta en 1966, la cual estimula las

células beta del páncreas para que liberen insulina con una mayor rapidez que otras sulfonilureas. ⁽²⁰⁾

En la actualidad se ha logrado un mayor control y tratamiento de la diabetes, gracias a todos los avances científicos para llegar a tratamientos más específicos con cada paciente y a la creación de organizaciones para el control y la prevención de esta enfermedad. ⁽¹⁸⁾

CONCLUSIONES

La diabetes es una enfermedad crónica, la cual está causada por el aumento de glucosa en sangre, debido fundamentalmente a la falta o insuficiencia de la hormona pancreática llamada insulina. Sus síntomas fueron identificados 1500 años antes de Cristo, pero se logró un mayor entendimiento de la enfermedad en los siglos XIX y XX, notando que los pacientes tenían en común una sed insaciable, acompañado de poliuria y una orina dulce. El descubrimiento de la insulina fue un hito en la medicina, pues permitió el control de la enfermedad, un mejor entendimiento de esta y nuevos avances para el desarrollo de numerosos métodos de tratamiento. Se determinaron dos tipos de diabetes, los cuales difieren en su causa y tratamiento. Además, surgieron importantes fármacos hipoglicemiantes para tratar la diabetes tipo dos como la metformina y la glibenclamida. Actualmente los científicos permanecen innovando las técnicas de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, con el objetivo de aumentar la esperanza de vida de quienes la padecen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). ¿Qué es la diabetes? [Internet]. Bethesda (MD): NIDDK; [actualizado 2022; citado 2023 May 11]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es>
2. Clasificación y diagnóstico de la diabetes [Internet]. Ec.vertismed.com. 2023 [citado 23 abril 2023]. Disponible en: <https://ec.vertismed.com/cardio-diabetes-obesidad/clasificacion-y-diagnostico-de-la-diabetes/>
3. Martínez Barbosa X. La historia de la diabetes y la insulina [Internet]. Revistas.unam.mx. 2023 [citado 23 abril 2023]. Disponible en: <https://revistas.unam.mx/index.php/archipielaigo/article/download/20139/19129/31844>.
4. Equipo de Redacción D-Médico. ¿Qué es la insulina y cuáles son sus funciones? D-Médico. 2020. Disponible en: <https://d-medical.com/2020/10/que-es-la-insulina-y-cuales-son-sus-funciones/>
5. Villalba Leonardo Miguel. Diabetes mellitus: los orígenes de un no tan dulce término. Medicas UIS [Internet]. 2022 Dec [cited 2024 May 17]; 35(3): 75-81. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192022000300075&lng=en. Epub Apr 17, 2023. <https://doi.org/10.18273/revmed.v35n3-2022008>.
6. Ruty, Dr. Christopher. "Diabetes antes de 1920". Defining Moments Canada. The History and Context of Insulin [Internet]. Defining Moments Canada; 2021 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://definingmomentscanada.ca/insulin100/history/context/>
7. Blanco M. La historia del descubrimiento de la diabetes y su control. CAEME. 2021 [citado 15 May 2023]. Disponible en: <https://www.caeme.org.ar/la-historia-del-descubrimiento-de-la-diabetes-y-su-control/>
8. Más corazón, menos diabetes. La investigación altruista que ha salvado millones de vidas [Internet]. El País. 2021 [citado 10 de junio de 2021].

Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/mas-corazon-menos-diabetes-2/2021-06-10/insulina-la-investigacion-altruista-que-ha-salvado-millones-de-vidas.html#:~:text=%E2%80%9CLa%20insulina%20fue%20un%20hito,Nutri%20ci%C3%B3n%20del%20Hospital%20Quir%C3%B3n%20salud%20Madrid.>

9. . Beyond Type 1. Recorrido histórico de la diabetes [Internet]. Es.beyondtype1.org. 2023 [citado 23 abril 2023]. Disponible en: <https://es.beyondtype1.org/recorrido-historico-diabetes/>
10. Soluciones para la Diabetes. Historia de la diabetes: el descubrimiento de la enfermedad [Internet]. Soluciones para la Diabetes. 2023 [citado 15 May 2023]. Disponible en: <https://www.solucionesparaladiabetes.com/magazine-diabetes/historia-de-la-diabetes-el-descubrimiento-de-la-enfermedad/>
11. Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. El descubrimiento de la falta de insulina como causa de la diabetes mellitus. Rev Invest Clin. 2010;62(4):333-340.
12. Complejo Hospitalario San Pedro de Alcántara. Historia de la insulina [Internet]. Chospab.es. 2023 [citado 23 abril 2023]. Disponible en: https://www.chospab.es/cursos_on_line/insulino/pagina_05.htm
13. Diabetes Mellitus en la historia de la humanidad [Internet]. Temas.sld.cu. 2019 [citado 30 noviembre 2019]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/diabetes/2019/11/30/la-diabetes-mellitus-en-la-historia-de-la-humanidad-2/>
14. Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG. Un siglo de insulina: cuando la diabetes dejó de ser necesariamente mortal. The Conversation [Internet]. 2021 [citado 15 May 2023]. Disponible en: <https://theconversation.com/un-siglo-de-insulina-cuando-la-diabetes-dejo-de-ser-necesariamente-mortal-160025>
15. Science History Institute. Taking Control [Internet]. Sciencehistory.org. 2023 [citado 23 abril 2023]. Disponible en: https://www-sciencehistory-org.translate.goog/stories/magazine/taking-control/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=es&x_tr_hl=es&x_tr_pto=rq#:~:text=In%201922%20doctors%20treated%20the,and%20the%20patient's%20boiled%20urine.

16. Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG. Un siglo de insulina: la mejor arma contra la diabetes. National Geographic España [Internet]. 2022 [citado 15 May 2023]. Disponible en: <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/2022/02/un-siglo-de-insulina-la-mejor-arma-contra-la-diabetes>
17. 100 Years of Insulin [Internet]. Fda.gov. 2023 [citado 23 abril 2023]. Disponible en: <https://www-fda-gov.translate.goog/about-fda/fda-history-exhibits/100-years-insulin? x tr sl=en& x tr tl=es& x tr hl=es& x tr pto=rq#:~:text=DIABETES%20AND%20ITS%20TREATMENT%20BEFORE%201920&text=Treatments%20followed%20the%20therapeutic%20philosophies,aggressive%20feeding%2C%20even%20with%20sugar.>
18. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus [Internet]. N Engl J Med. 2012;366(17):1616-24. Available from: [https://www-ncbi-nlm-gov.translate.goog/pmc/articles/PMC7261311/? x tr sl=en& x tr tl=es& x tr hl=es& x tr pto=rq#:~:text=Continuous%20subcutaneous%20insulin%20infusion%20\(CSII,Arnold%20Kadish%20in%201963.](https://www-ncbi-nlm-gov.translate.goog/pmc/articles/PMC7261311/? x tr sl=en& x tr tl=es& x tr hl=es& x tr pto=rq#:~:text=Continuous%20subcutaneous%20insulin%20infusion%20(CSII,Arnold%20Kadish%20in%201963.)
19. Colectivo de autores. Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. Medicina Interna de México. 2017; 33 (1), 4-18
20. MÁRQUEZ-GUILLEN A, QUIRIANTES-HERNÁNDEZ A, MATEO-DE-ACOSTA O. Glibenclamida: Informe preliminar sobre su acción hipoglicémica, observada en 20 casos portadores de una diabetes mellitus clínica. Revista Cubana de Medicina (Internet). 2019; 13 (3) Disponible en: <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/328>