



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CAMBIOS EN EL GRADO DE NEUROPATÍA AUTÓNOMICA PERIFÉRICA DESPUÉS DE 3
MESES DE TRATAMIENTO EN UN PROGRAMA MULTIDISCIPLINARIO EVALUADO POR
SUDOSCAN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
DRA. ENEDINA TERESA CUATECONTZI XOCHITOTZI

COMITÉ TUTORIAL
DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS
DR. NAHUM MÉNDEZ SÁNCHEZ
DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMENEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MEXICO, JUNIO DEL 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



TESIS DE MAESTRÍA:

Cambios en el grado de neuropatía autonómica periférica después de 3 meses de tratamiento en un programa multidisciplinario evaluado por Sudoscan en pacientes con diabetes mellitus 2.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

Maestría en ciencias médicas

PRESENTA:

Dra. Enedina Teresa Cuatecontzi Xochitiotzi.

COMITÉ TUTORIAL:

Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas

Dra. Paloma Almeda Valdés

Dr. Nahúm Méndez Sánchez

Dr. Sergio Hernández Jiménez



Autorizaciones

TUTOR

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Jefe de la Clínica de Dislipidemias
Subjefe del Departamento de
Endocrinología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán

**RESPONSABLE DE LA ENTIDAD
ACADÉMICA**

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Jefe de la Clínica de Dislipidemias
Subjefe del Departamento de Endocrinología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán

INDICE

Índice de figuras y tablas.....	5
Glosario	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	16
Justificación.....	16
Hipótesis.....	16
Objetivos	16
Metodología y diseño general	17
a) Descripción de la maniobra o intervención	
b) Tamaño de muestra	
c) Mecanismo de asignación de tratamiento	
d) Tiempo de seguimiento:	
e) Participantes	
f) Desenlaces y variables	
g) Análisis estadístico	
Resultados	22
Discusión.....	27
Conclusiones	28
Referencias	
.....	
29	

INDICE FIGURAS Y GRAFICAS

Figura 1.	Desglose de intervenciones del programa en CAIPaDi	17
Figura 2.	ESC en manos en pacientes que tenían neuropatía al inicio del tratamiento y el cambio a los 3 meses	24
Figura 3.	ESC en pies en pacientes que tenían neuropatía al inicio del tratamiento y el cambio a los 3 meses	24
Figura 4.	ESC en manos en pacientes que tenían neuropatía al inicio del tratamiento, el cambio a los 3 meses y al año.....	25
Figura 5.	ESC en pies en pacientes que tenían neuropatía al inicio del tratamiento, el cambio a los 3 meses y al año.....	26
Tabla 1.	Características basales.....	22
Tabla 2.	Cambios antropométricos y bioquímicos a los 3 meses de tratamiento.....	23
Tabla 3.	Cambio en función sudomotora en pies y manos a los 3 meses de tratamiento.....	23
Tabla 4.	Cambio en función sudomotora en pies y manos a los 3 meses de tratamiento.....	25

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CAIPaDi	Centro de Atención Integral del paciente con Diabetes
Cal/d	Calorías /día
CT	Colesterol total
DM2	Diabetes mellitus 2
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EIT	Equipo interdisciplinario
ESC	Conductancia electroquímica de la piel
FC	Frecuencia cardiaca
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HC	Porcentaje de hidratos de carbono
HDL	Lipoproteína de alta densidad
IMC	índice de masa corporal (Kg/m ²)
IENFD	Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas
Kg	Kilogramos
LDL	Lipoproteína de baja densidad
NDA	Neuropatía diabética autonómica
No-HDL	Colesterol no-HDL
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAC	Relación albúmina/creatinina
TAD	Presión arterial diastólica
TAS	Presión arterial sistólica
TAM	Presión arterial media
Tg	Triglicéridos
Tx	Tratamiento

ANTECEDENTES

Prevalencia mundial de la diabetes.

El número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. La prevalencia mundial de la diabetes en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014. Se estima que para el 2040, 1 de cada 10 adultos (642 millones) tendrá diabetes.^{1,2}

Se estima que cada 20 segundos una persona muere de diabetes (5.0 millones de muertes). Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.^{2,3}

Prevalencia en México de la diabetes.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 exploró el estado de diversas enfermedades crónicas en México. Entre ellas, la diabetes en la población mexicana mayor de 20 años de edad.⁴

Se encontró que la prevalencia de diabetes en el país pasó de 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016.

Además es la primera vez que se reportan complicaciones adicionales como ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en la planta de los pies en 4 de cada 10 diabéticos (41.2%) los cuales son síntomas francos de neuropatía

Por último, 46.4% de los adultos con diabetes no realiza alguna medida preventiva para retrasar o evitar complicaciones lo cual es alarmante.

Las complicaciones crónicas tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía y aterosclerosis, son causa de morbilidad y reducen la calidad de vida del paciente afectado⁴. Más importante aún, estas complicaciones han ya comenzado para el momento del diagnóstico. Entre las complicaciones, las úlceras de pie y las amputaciones de pie son el resultado de la interacción entre la neuropatía y la aterosclerosis. Desde una perspectiva global, aunque las úlceras de pie ocurren en todos los grupos raciales y en todos los países, las vías de lesión que resultan en lesiones de pie varían de acuerdo con la localización geográfica. Cada 20 segundos se amputa una extremidad debido a la diabetes en algún lugar del mundo. Se ha estimado que el riesgo a lo largo de la vida para desarrollar úlcera de pie en pacientes con diabetes puede ser

hasta del 25% en países occidentales y se estima que 2% a 3% de los pacientes con diabetes tienen una úlcera activa. Cualquier éxito alcanzado en disminuir el riesgo de desarrollo de úlceras se traducirá un menor riesgo de amputaciones. En México, en 2011 el costo total de la atención fue estimado en \$778,427,475 USD (\$343,226,541 en costos directos y \$435,200,934 en indirectos). De acuerdo con estos números, el costo que genera un paciente por año con diabetes en México es de \$707.00 USD. Cuando las complicaciones aparecen, este costo se incrementa a 75% en pacientes con infección, 13% en pacientes con enfermedad vascular, 3% con neuropatía, y 8% con retinopatía. Se espera que en los siguientes 20 años ocurrirán cerca de 491,236 amputaciones de extremidades inferiores en personas con diabetes si la calidad de la atención no es mejorada ^{4,5}.

Complicaciones de la diabetes.

En cualquier extremo de la glucemia (hipoglucemia-hiperglucemia), complicaciones agudas tales como la hipoglucemia, cetoacidosis diabética, y el estado hiperosmolar pueden representar una amenaza para la vida. Las complicaciones crónicas tales como la retinopatía, nefropatía, neuropatía, y la aterosclerosis causan una importante morbilidad y reducción en la calidad de vida. La diabetes es la principal causa de ceguera en personas entre 20 y 74 años de edad y es la causa principal de insuficiencia renal, lo que representa 44% de los casos nuevos. Además 60 a 70% de las personas con diabetes tienen una forma leve a severa de neuropatía. Tanto en diabetes tipo 1 como en tipo 2, las complicaciones microvasculares se incrementan con la duración de la enfermedad y conforme al valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c). En el estudio UKPDS se mostró una reducción del 37% en la reducción de las complicaciones microvasculares por cada 1% de reducción en la HbA1c. En el estudio DCCT se mostró una reducción semejante en la retinopatía (70%), microalbuminuria (39%) y neuropatía (60%) al comparar grupos con media de HbA1c de 7.2% contra aquellos con media de HbA1c de 9.1% en un seguimiento de 6.5 años. Las células afectadas en las complicaciones microvasculares por diabetes, sean células endoteliales retinales, células mesangiales glomerulares y células de Schwann, son particularmente susceptibles a la hiperglucemia debido a que estas células son incapaces de

regular a la baja el transporte hacia el interior de la célula. La resultante hiperglucemia intracelular lleva a la producción mitocondrial de superóxido, especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS desencadenan una cascada de eventos entre los cuales se mencionan: los radicales libres que inducen rompimiento del DNA, esta ruptura provoca una respuesta mediante la activación de poly-ADP ribosa polimerasa (PARP), enzima encargada de la reparación del DNA. PARP modifica a la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GADPH), lo cual disminuye su actividad, lo anterior activa vías de señalización alterna (proteína quinasa C (PKC), hexosaminas, formación de productos de glucosilación avanzada (AGE)) que amplifican el daño vascular. El incremento en el flujo de sustratos hacia la vía de los polioles lleva a mayor actividad de la aldosa reductasa, la cual consume al NADPH, dejando menos disponible para reducir al glutatión el cual funciona como un antioxidante intracelular. La consecuencia global de los aspectos previos es la susceptibilidad celular al estrés oxidativo. La activación de la vía de la PKC lleva a la disminución en la producción de la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) y al aumento en la endotelina-1 (potente vasoconstrictor), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor nuclear kappa-beta (NF- κ b). La hiperglucemia intracelular lleva al incremento de la formación de los AGE, con efectos intra y extracelulares. Los AGE alteran la estructura y función de las proteínas, así mismo, interactúan con un receptor cuya señalización promueve inflamación, trombogénesis, y apoptosis. Incrementos en la glucemia de mediana magnitud e intermitentes pueden favorecer las complicaciones, aun antes del diagnóstico de diabetes mellitus.

Neuropatía diabética: disautonomía

La prevalencia estimada de neuropatía autonómica diabética cardiovascular es de 20% en la población general de pacientes con diabetes y aumenta hasta 65%-70% en pacientes de edad avanzada, con diabetes de larga evolución mal controlada y con otras comorbilidades (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad). Incluso, se ha descrito disfunción autonómica en pacientes con síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa, lo que probablemente habla de un daño progresivo, que se iniciaría desde el mismo momento que comienzan las alteraciones metabólicas. Adicionalmente, la presencia de otros marcadores de daño microvascular (retinopatía, neuropatía y nefropatía), se correlaciona con un riesgo mayor de padecer neuropatía autonómica diabética cardiovascular¹⁰⁻¹¹.

Las manifestaciones de la neuropatía diabética autonómica son múltiples e involucra:¹²

- Sistema cardiovascular: taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, inestabilidad cardiovascular intraoperatoria, isquemia miocárdica silente, muerte súbita.
- Sistema respiratorio: reducción de la ventilación, hipercapnia / hipoxemia, apnea del sueño.
- Tracto gastrointestinal: disfunción motora esofágica, gastroparesia, atonía de la vesícula biliar, enteropatía diabética, hipomotilidad, disfunción anorrectal.
- Sistema urogenital: disfunción vesical, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina.
- Disfunción sudomotora: hipohidrosis/anhidrosis

Los pacientes con algún tipo de disautonomía cardíaca tienen tasas de mortalidad a cinco años en promedio de 30% (16%-53%), lo que equivale a un riesgo relativo de 3.45. El 25% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y el 33% con tipo 2, desarrollan algún tipo de disautonomía. Se asocia con insuficiencia cardíaca cinco veces más que en la población general. Se ha documentado el doble de incidencia de infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular y muerte súbita; tienen un riesgo relativo de mortalidad de 2.4 veces más que los que no tienen disautonomía autonómica cardiovascular. La

mortalidad se produce por aumento del QTc, por la isquemia silente, por presentar anormalidades en la inervación cardíaca, lo cual se ha documentado por exámenes de medicina nuclear como la MIBG y por un incremento importante en la enfermedad coronaria y de la falla cardíaca¹⁰.

La disautonomía cardíaca secundaria a diabetes mellitus guarda relación con la duración de esta última, con el pobre control de las cifras de glicemia y con el aumento de la edad. Se han visto correlaciones para el desarrollo de neuropatía autonómica cardíaca como: edad, obesidad, tabaquismo, niveles de HbA1c, cifras de presión arterial, polineuropatía simétrica y retinopatía.

La neuropatía periférica distal se acompaña típicamente de neuropatía simpática autónoma distal, cuyos signos se encuentran con frecuencia durante el examen clínico. Estos signos incluyen sequedad de la piel, que traduce disminución en la capacidad de sudoración, con tendencia a la formación de callos bajo áreas de alta presión y la sensación de pie caliente en ausencia de enfermedad arterial periférica. El pie caliente, insensible y seco que resulta de la combinación de disfunción somática y autónoma puede brindar al paciente una falsa sensación de seguridad.

Técnicas para medición de disautonomía: Sudoscan®

Las glándulas sudoríparas están inervadas por fibras tipo C delgadas y desmielinizadas que pueden afectarse en el curso temprano de la diabetes, como se ha demostrado en prediabetes. Las pruebas clínicas de neuropatía diabética están basadas principalmente en pruebas de nervios periféricos, usualmente las que involucran fibras largas tipo A alfa y beta de las fibras nerviosas mielinizadas (vibración y tacto). Sin embargo, las desmielinizadas, fibras delgadas tipo C del sistema nervioso simpático, no se valoran. El Sudoscan® ofrece una opción simple para escrutinio. El Sudoscan® es una prueba no invasiva, fácil de realizar y que fue recientemente desarrollada para efectuar evaluación precisa de la función de la glándula sudorípara basada en las concentraciones de cloruro en el sudor a través de iontoforesis reversa y cronoamperimetría como un índice de polineuropatía diabética. La valoración no requiere de personal médico experto y está basada en una sencilla reacción química. El equipo consiste en dos juegos de electrodos de acero inoxidable

para las manos y pies (las glándulas sudoríparas están densamente concentradas en las palmas y plantas) que están conectados a una computadora para grabar y para manejo de datos; los electrodos se utilizan de manera alterna como ánodo o cátodo y una corriente directa de voltaje incremental de <4 V se aplica al ánodo. A través de iontoforesis reversa el dispositivo genera voltaje hacia el cátodo y una corriente (intensidad alrededor de 0.2 mA) entre el ánodo y el cátodo proporcional a la concentración de cloruro. A bajos voltajes (<10 V), el estrato córneo es eléctricamente aislante y solo los ductos de las glándulas sudoríparas tienen conducción. La conducción electroquímica de la piel expresada en microSiemens (μS) es la relación entre la corriente generada y la constante del estímulo de la corriente directa (<4 V) aplicada a los electrodos. La disfunción sudomotora es evaluada de acuerdo a la medida de la conductancia electroquímica de la piel (ESC) en los pies: >60 μS = no disfunción; 60-40 μS = disfunción moderada; <40 μS = disfunción severa. Estos valores umbral se han definido con base a estudios previos.

Durante la prueba los pacientes tienen que colocar sus manos y pies en los electrodos pararse quietos por 2-3 minutos. El dispositivo produce resultados de ESC por individuo de la mano derecha e izquierda, así como de los pies. Todos los resultados del ESC se promedian entre los lados derecho e izquierdo de manos y pies. No se necesita preparación especial previa al estudio ni entrenamiento del personal médico. La reproducibilidad de las mediciones de la función de las glándulas sudoríparas se ha validado en forma exitosa en estudios previos y la reproducibilidad interdispositivo se ha confirmado a través de mediciones con dos dispositivos diferentes. La ESC medida por el Sudoscan® ha demostrado una correlación negativa significativa con el umbral de percepción de vibración ($r = -0.45$, $p < 0.0001$), indicando que es un marcador para la severidad de la polineuropatía diabética. La inervación de la glándula sudorípara se puede evaluar directamente utilizando la biopsia de la piel teñida con PGP 9.5. La densidad de las fibras nerviosas de la glándula sudorípara se reduce en pacientes con diabetes y correlaciona con las medidas de severidad clínica de la neuropatía. Además, una ESC significativamente baja se asocia a diabetes mellitus tipo 2 de mayor tiempo de evolución que requiere tratamiento con insulina ($p < 0.001$) y con la presencia de nefropatía ($p = 0.009$). También ha demostrado buena reproducibilidad entre dos medidas

de ESC. Se ha reportado muy buena correlación entre dos dispositivos ($r = 0.93$ para los pies, $p < 0.0001$). No se han reportado molestias o alguna queja por los pacientes durante la evaluación con el Sudoscan®. Es interesante que los estudios de conducción nerviosa, ESC y densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (IENFD) han sido todos concordantes en aproximadamente un tercio. Esta observación enfatiza el hecho de que cada medición evalúa una población distinta de axones de los nervios periféricos (conducción nerviosa: grandes mielinizadas sensitivas y motoras, ESC: axones sudomotores, IENFD: pequeñas desmielinizadas sensitivas). Estos hallazgos apoyan la necesidad de explorar más en la utilidad diagnóstica en pacientes con polineuropatía de diferente severidad. El valor predictivo negativo alto sugiere que la medición de ESC tiene un papel particular en excluir neuropatía en pacientes con parestesias aisladas u otros síntomas sensitivos, particularmente aquellos en quienes la revisión neurológica sea normal. Esos pacientes frecuentemente los encontramos en la práctica clínica diaria. El hecho de que la ESC de los pies correlacione significativamente tanto con síntomas evaluados utilizando el MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument), como con signos basados en la UENS (Utah Early Neuropathy Scale) apoya su relevancia clínica y sugiere que puede ser equivalente e incluso superior a otras evaluaciones¹³⁻¹⁶.

Los participantes del estudio de Casellini tuvieron una neuropatía avanzada: en este se observó que aquellos con ESC anormal tenían una puntuación en la Neuropathy Impairment Score Lower Limb (NIS-LL) mayor a 2, indicando debilidad clínicamente evidente.

De acuerdo a lo anterior se demuestra que los resultados del Sudoscan® correlacionan significativamente con medidas clínicas de neuropatía, pruebas de función autonómica y somática y escalas de dolor. Es una herramienta sensible para detectar neuropatía en pacientes con diabetes, con una sensibilidad del 75% y especificidad del 100%, equivalente o mejor que escalas clínicas de neuropatía¹⁶⁻¹⁸

Tratamiento multidisciplinario

En 2007, el Global Partnership for Effective Diabetes Management recomendó la implementación de un equipo interdisciplinario (EIT) para el

tratamiento de la DM2 como uno de los 10 pasos prácticos para que los profesionales de los cuidados de la salud (PCS) puedan ayudar a más pacientes a alcanzar su objetivo glucémico¹⁹⁻²¹

Un ensayo clínico mostró que un programa de atención multidisciplinaria (enfermera, educador, psicólogo, farmacéutico y nutricionista) redujo significativamente HbA1c en comparación con la atención convencional de la diabetes proporcionada por PCS (1.3% vs 0.2%, respectivamente, $p < 0.0001$)²². En otros estudios con la intervención de EIT también han mostrado más beneficios en términos de presión arterial y la reducción de los niveles de lípidos^{23,24}, así como mejoras en la calidad de vida^{25, 26}. Además, se ha demostrado que el tratamiento con EIT que involucra a una variedad de PCS, como enfermeras, podólogos y endocrinólogos, reduce el riesgo de amputación en la extremidad inferior en un 34-47%²⁹⁻³⁰. Además, la atención de EIT se asocia con una reducción significativa del riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía por DM2], y reduce significativamente el riesgo de mortalidad en comparación con la atención convencional^{31,32}

Intervenciones para la reducción de neuropatía diabética

Un estudio realizado por Gaede y cols; demostró que una intervención multifactorial que incluyó modificaciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico, dirigido a reducción de glucosa y de los factores de enfermedad cardiovascular redujo el riesgo de neuropatía autonómica cardíaca en un 60% en personas con diabetes tipo 2³³

En otros estudios se ha demostrado que el ejercicio aeróbico reduce el desarrollo de la neuropatía diabética, así como el aumento de la IENFD) y la escala analógica visual en personas con diabetes.³⁴⁻³⁹

El ejercicio físico cuando se combina con el asesoramiento nutricional ha dado como resultado una reinervación cutánea parcial en individuos pre-diabéticos, destacando que el ejercicio puede tener sobre los primeros síntomas y la posible prevención de síntomas neuropáticos³⁵.

Raisanen y colaboradores demostraron que la intervención terapéutica puede mejorar la función de fibras pequeñas y medirse fácilmente usando ESC.

Confirmando que el daño de las fibras C pequeñas por estrés metabólico puede recuperarse con cambios en el estilo de vida.⁴⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La evaluación de la función nerviosa autonómica y somática ha mostrado ser de los principales predictores importantes de riesgo cardiovascular. Las pruebas de función autonómica han sido útiles para el diagnóstico y tratamiento. La afección temprana de fibras nerviosas pequeñas tipo C puede ser evaluada con medición de la función sudomotora (SM). Existen pocos estudios en pacientes con diabetes que evalúen la presencia de neuropatía diabética autonómica (NDA) y el impacto del manejo con un programa de tratamiento multidisciplinario en la NDA.

JUSTIFICACION:

La ESC es una herramienta de significancia clínica capaz de medir la progresión o regresión de la neuropatía. Podría identificar a los pacientes afectados y no afectados ya sea para brindarles tratamiento oportuno y adecuado o para disminuir los costos asociados a pruebas e intervenciones innecesarias con el objetivo de evitar complicaciones futuras asociadas con la enfermedad.

HIPOTESIS:

El tratamiento, en un programa multidisciplinario de la diabetes, tendrá como resultado una mejoría (aumento en la ESC) en la neuropatía diabética autonómica.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el cambio en la función sudomotora basal después de 3 meses de tratamiento en un programa multidisciplinario estructurado en pacientes con diabetes mellitus 2 de reciente diagnóstico.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la prevalencia de NDA en pacientes con reciente diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- Evaluar los factores determinantes en el cambio de la NDA
- Evaluar el cambio en la severidad de la NDA a los 12 meses de tratamiento

METODOLOGÍA Y DISEÑO GENERAL

Se realizará un estudio de cohorte en las instalaciones del Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes (CAIPaDi) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). El CAIPaDi está compuesto por los siguientes servicios.

- Endocrinología
- Psiquiatría
- Ejercicio
- Nutriología
- Psicología
- Odontología
- Oftalmología
- Enfermería
- Educación en diabetes
- Cuidados de pie

a) Descripción de la maniobra o intervención

La intervención consiste en cuatro visitas de 6 horas de duración, separadas entre sí por un mes. En cada visita se programan sesiones grupales o individuales con un médico, un licenciado en nutrición, un psicólogo, un psiquiatra, un licenciado en activación física, un educador en diabetes, un odontólogo y un oftalmólogo. Algunas de las funciones pueden ser cumplidas por el mismo profesional de la salud, previamente entrenado.

Horarios	Enfermería	Educación	Psicología	Nutriología	Ejercicio	Dental	Psiquiatría	Oftalmología	Cuidado de pie	Endocrinología
07:00-08:00	Lab y SV									
08:00-08:45		Consulta								
08:45-09:15			Consulta							
09:15-10:00				Consulta						
10:00-10:15					Consulta					
10:15-10:45	Descanso									
10:45-11:15						Consulta				
11:15-11:45							Consulta			
11:45-12:15								Consulta		
12:15-12:45									Consulta	
12:45-1:15										Consulta

Figura 1. Desglose de intervenciones del programa en CAIPaDi

En las visitas se tomarán los siguientes exámenes de laboratorio: hemoglobina glucosilada, química sanguínea, perfil de lípidos e índice albúmina/creatinina en muestra aislada de orina. Los riesgos que podrían presentarse en el estudio son los relacionados a la toma de muestra de sangre (hematoma, dolor), sin embargo, estos son mínimos y el personal encargado de la toma de muestra cuenta con capacitación y experiencia en los procedimientos.

El paciente asistirá en ayuno para toma de muestras y después se le dará tiempo para ingesta de su desayuno. Alrededor de las 11 horas tendrá un receso para ingesta de colación

Se realizarán pruebas de disautonomía por Sudoscan al inicio y a los 3 meses. El sistema Sudoscan evalúa la disautonomía con base en la determinación del grado de disfunción sudomotora. El sistema induce una pequeña corriente eléctrica en el rango de los mA, la cual induce la producción de sudoración en la planta del pie y palmas de las manos. El grado de sudoración es cuantificado por el sistema el cual determina en función de esto el grado de disfunción autonómica calificándolo de modo cuantitativo y traduciéndolo cualitativamente a función normal, disfunción moderada y disfunción severa. La prueba toma menos de 5 minutos en realizarse y no genera molestia alguna en el paciente.

b) Tamaño de muestra:

Se atenderán en forma consecutiva a los pacientes que sean referidos al CAIPaDi.

c) Mecanismo de asignación de tratamiento:

No se requiere asignación a grupos de tratamiento por ser un estudio de cohorte en que todos los pacientes recibirán la misma intervención.

d) Tiempo de seguimiento:

El periodo de seguimiento de cada paciente será de al menos 3 meses (4 visitas al programa de tratamiento multidisciplinario de CAIPaDi). Cada paciente será citado cada mes durante 12 semanas.

e) Participantes

Criterios de Inclusión

1. Hombre o mujer
2. Mayor de 18 años y menor de 70 años
3. Con diagnóstico de DM2
4. Diagnóstico realizado durante los 5 años anteriores.
5. Que acepte participar en el programa por medio de la firma de una carta de aceptación.

Criterios de Exclusión:

1. Que padezca algún otro tipo de diabetes. Por ejemplo: diabetes mellitus tipo 1, diabetes tipo LADA, diabetes gestacional o alguna variante de diabetes relacionada con síndromes genéticos.
2. Que presente diabetes hiperlábil (definida como aquella que ha presentado hipoglucemias graves y descontrol hiperglucémico grave persistente a pesar de apego supervisado a tratamiento).
3. Que presente complicaciones avanzadas de la diabetes tales como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca NYHA III-IV, insuficiencia renal KDOQI ≥ 3 , amputaciones infracondíleas o supracondíleas, enfermedad vascular cerebral con secuelas funcionales
4. Que tenga comorbilidades que limiten su expectativa de vida tales como neoplasias malignas en estadios avanzados.
5. Tabaquismo, alcoholismo o dependencia a drogas ilícitas
6. Condiciones que requieran tratamiento quirúrgico a corto plazo o que impidan la actividad moderada
7. Déficit cognitivo avanzado o alteraciones psiquiátricas graves que dificulten adherencia al tratamiento.

Criterios de eliminación:

1. Embarazo.
2. Enfermedades intercurrentes que requieran de hospitalización o tratamiento quirúrgico.
3. Pacientes que no tengan estudios de laboratorio el día de su consulta
4. Pacientes que no tengan el estudio de Sudoscan en visitas 1 y 4

METODOLOGÍA

Desenlaces y variables

Se incluirán a los pacientes que acudan a consulta al Centro de Atención del Paciente con Diabetes.

Variable	Tipo de variable	Clasificación de variable	Naturaleza de la variable	Escala de Medición	Categorías	Instrumento
Tiempo de diagnóstico de DM	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Entrevista clínica
Edad	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Discreta		Entrevistador
IMC	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Examen físico
Talla	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Estadímetro digital
Peso	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Bascula digital
Calorías	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Entrevista clínica
Hidratos de carbono	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Entrevista clínica
Ejercicio	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Entrevista clínica
TAS	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Examen físico
TAD	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Examen físico
FC	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Examen físico
HbA1c	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		Método del estudio DCCT.
Triglicéridos	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		
Colesterol	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		
LDL	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		
HDL	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		
Colesterol No-HDL	Numérica	Independiente	Cuantitativa	Continua		
ESC manos	Numérica	Dependiente	Cuantitativa	Continua	>60: sin disfunción 60-40: disfunción moderada <40: disfunción severa	Sudoscan®
ESC pies	Numérica	Dependiente	Cuantitativa	Continua	>60: sin disfunción 60-40: disfunción moderada <40: disfunción severa	Sudoscan®
Neuropatía	Nominal	Dependiente	Cualitativa	Dicotómica	Presencia de disfunción de moderada a severa en manos y/o pies	Sudoscan®

Estrategia de análisis estadístico:

Los datos cualitativos se expresan como porcentajes y se compararon mediante prueba exacta de Fisher. Las variables con distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar, mientras que las variables de distribución no normal se expresan como mediana [intervalo intercuartílico]. Para evaluación de desenlaces se obtuvieron deltas (peso, HbA1c, triglicéridos, colesterol no-HDL, TAS, TAD, TAM, electroconductancia en manos y pies). Para el análisis estadístico, se utilizó la prueba de la t de Student y la prueba no paramétrica de U Mann-Whitney en las comparaciones de dos grupos. Se crearon modelos de regresión logística para variables categóricas. La significación estadística se definió por un valor de $p < 0.05$. El análisis se llevó a cabo empleando el programa estadístico SPSS, versión 15.0 (Chicago, Il)

RESULTADOS

Se incluyeron en total 559 pacientes con DM2 de reciente diagnóstico. Las características demográficas basales se muestran en la Tabla 1.

283 pacientes tuvieron neuropatía (50.62%), en este grupo hubo diferencias significativas por género siendo mayor en mujeres 62.8% ($p= 0.015$). La frecuencia cardíaca y tensión arterial diastólica fue significativamente mayor en el grupo sin neuropatía con $p= 0.026$ y $p<0.0001$ respectivamente. Con respecto a los parámetros metabólicos, los niveles de colesterol total ($188.70\pm45.1\text{mg/dL}$, vs $196.7\pm46.40\text{ mg/dL}$, $p=0.037$) y colesterol LDL ($107.4\pm48\text{ mg/dL}$, vs $119.2\pm42.1\text{ mg/dL}$, $p=0.002$), fueron significativamente mayor en el grupo de neuropatía.

Tabla 1. Características basales (n=559)			
Variable	Sin neuropatía n= 276	neuropatía 283	P
Género (%)			
Mujeres	124(51.9)	157(62.8)	0.015
Hombres	115(48.1)	93(37.2)	
Edad	51.7.0±9.7	52.9±9.7	0.131
Tiempo de evolución	1.7±1.6	1.6±1.6	0.277
Peso (Kg)	78.0±16.6	77.7±16.1	0.503
IMC (Kg/m2)	29.4±4.9	29.9±5.1	0.197
TAS (mm/Hg)	131.2±16.1	129.8±16.4	0.315
TAD(mm/Hg)	80.4±7.8	77.8±7.4	<0.0001
TAM	95.1 9.4	97.3±9.4	<0.0001
FC (lpm)	76.4±11.2	74.7±11.8	0.089
Cal/d	1516(1264.5-1779)	1554(1308-1834)	0.278
HC(%)	45(39.5-50)	46(41-51)	0.141
Proteínas(%)	20(17-22)	19(17-21)	0.0002
Grasas(%)	35(31-41)	36(30-40)	0.0787
Ejercicio(min/sem)	0(0-150)	0(0-150)	0.195
Glucosa	148.7±65.2	155.8±67.6	0.211
HbA1c(%)	8.0±2.4	8.1±2.2	0.609
Tg(gr/dL)	160(115-244)	178(129.5-245)	0.243
CT(gr/dL)	188.70±45.1	196.7±46.40	0.037
HDL(gr/dL)	42.9±11.5	43.9±10.2	0.276
LDL(gr/dL)	107.4±48	119.2±42.1	0.002
No-HDL(gr/dL)	145.3±44.8)	152-8±45.3	0.052
RAC(mg/gr)	5.33(2.5-11.8)	6.2(3-14.2)	0.294

En la tabla 2 se observa que hubo cambios estadísticamente significativos antropométricos y bioquímicos en su mayoría con $p < 0.0001$ (en HC $p = 0.006$ en el grupo sin neuropatía $p = 0.002$ en el de neuropatía).

Tabla 2. Cambios antropométricos y bioquímicos a los 3 meses de tratamiento						
Variable	Sin Neuropatía (n= 239)		P	Neuropatía (n=250)		P
	Basal	3 meses		Basal	3 meses	
TAS	131.2±16.1	120.5±12.9	<0.0001	129.9±16.4	121.2±13.8	<0.0001
TAD	80.4±7.8	74.8±7.3	<0.0001	77.8±7.4	74.1±6.8	<0.0001
TAM	97.3±9.4	90.1±8.4	<0.0001	95.1±9.2	89.5±9.6	<0.0001
FC	76.4±11.2	72.7±11.5	<0.0001	74.8±11.8	71.2±10.8	<0.0001
Peso	78.0±16.6	75.9±16.1	<0.0001	77.1±16.1	75.4±15.4	<0.0001
IMC	29.4±4.9	28.6±4.7	<0.0001	29.9±5.1	29.2±4.8	<0.0001
Cal/d	1517.5 (1266.5-1780)	1350 (1212-1516)	<0.0001	1551.5 (1307.5-1828.5)	1339 (1204-1488)	<0.0001
HC %	45(39-50)	43(38-47)	.006	46(41-51)	44(40-48)	0.005
Proteínas%	20(17-22)	22(20-24)	<0.0001	19(17-21)	22(20-23)	<0.0001
Grasas%	35(31-41)	35(31-39)	0.064	36(30-40)	34(31-38)	0.016
Glucosa	148.7±65.2	108 ±27.6	<0.0001	155.6±67.6	109.4±30.4	<0.0001
HbA1c	8.0±2.4	6.3±0.8	<0.0001	8.2±2.2	6.5±1.0	<0.0001
Tg	160 (115-244)	109 (86-143)	<0.0001	178 (129-245)	115.5(91-151.5)	<0.0001
CT	188.7±45.1	149.8±28.4	<0.0001	196.9±46.4	151.2±30.3	<0.0001
HDL	42.9±11.5	45.6±11.4	<0.0001	44.0±10.2	45.9±11.2	<0.0001
LDL	107.4±48.2	88.1±24.8	<0.0001	119.3±42.1	87.3±24.8	<0.0001
No-HDL	145.3±44.8	103.7±23.5	<0.0001	152.9±45.4	105.9±28.6	<0.0001

En la tabla 3 se observa la mejoría en la mediana de ESC en manos (51 μ S vs 59 μ S) y pies (59 μ S vs 66.5 μ S) a los 3 meses de tratamiento con $p < 0.0001$ en ambos.

Tabla 3. Cambio en función sudomotora en pies y manos a los 3 meses de tratamiento						
	Sin neuropatía			Neuropatía		
	Basal	3 meses	p	Basal (μ S)	3mesess	P
Manos(μ S)	73.5(68-79)	73(61.5-80)	<0.0001	51(41.5-59)	59(44-71)	<0.0001
Pies (μ S)	72.5(67-78)	73.5(67-78.5)	0.863	59(51.5-67)	66.5(58.29-73)	<0.0001

En la figura 2 y 3 se muestra la mejoría estadísticamente significativa ($p < .0001$) en la mediana de electroconductancia en manos y en pies respectivamente basal y a los 3 meses.

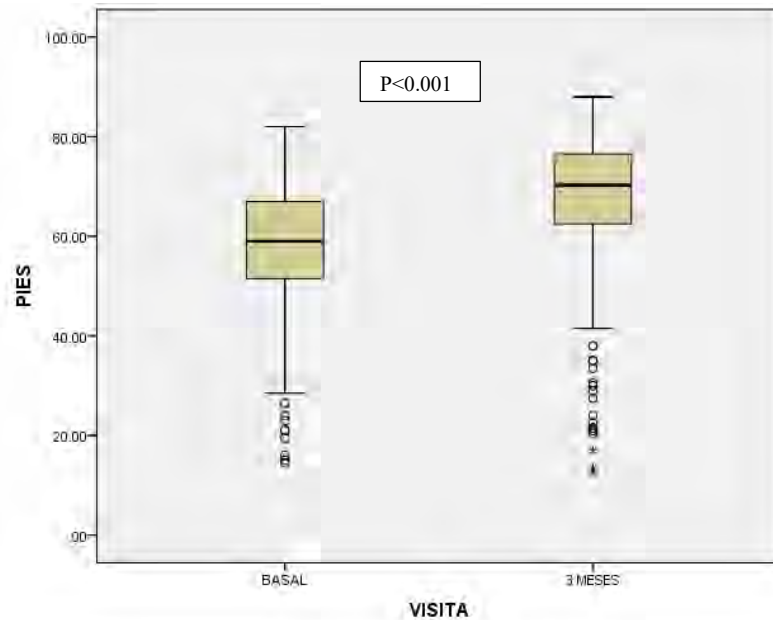


Figura 2. ESC en manos en pacientes que tenían neuropatía al inicio del tratamiento y el cambio a los 3 meses

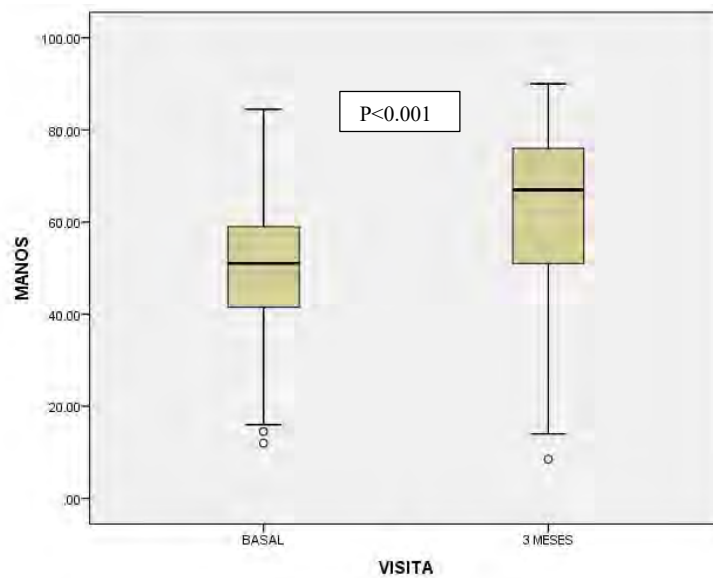


Figura 3. ESC en pies en pacientes que tenían neuropatía al inicio del tratamiento y el cambio a los 3 meses

En la Tabla 4 se muestra que en un subgrupo de 154 pacientes que pudieron tener una evaluación al año. En el grupo de pacientes con neuropatía se observó mejoría significativa en la electroconductancia en manos y pies desde los 3 meses y se mantuvo al año de tratamiento con p de 0.040 y <0.0001 respectivamente.

Tabla 4. Cambio en función sudomotora en pies y manos a los 3 meses de tratamiento								
Sin neuropatía n=78				Neuropatía n=76				
	Basal (µS)	3 meses	Año	p	Basal (µS)	3 meses	año	p
Pies	73.2(68-78.5)	72.7(66.5-78.5)	73.2(67-79)	0.371	59.2(54-70.2)	65.7(58.-73.5)	65.7(58.7-72)	0.040
Manos	73.5(68.5-78.5)	76(66.5-80.5)	70.5(61.5-79)	0.040	51.5(41.5-59)	60.2(43.7-71.2)	58.2(44.5-67)	<.0001

En la figura 4 y 5 se muestra la mejoría estadísticamente significativa ($p < .0001$) en la mediana de electroconductancia en manos y en pies respectivamente basal y a los 3 meses.

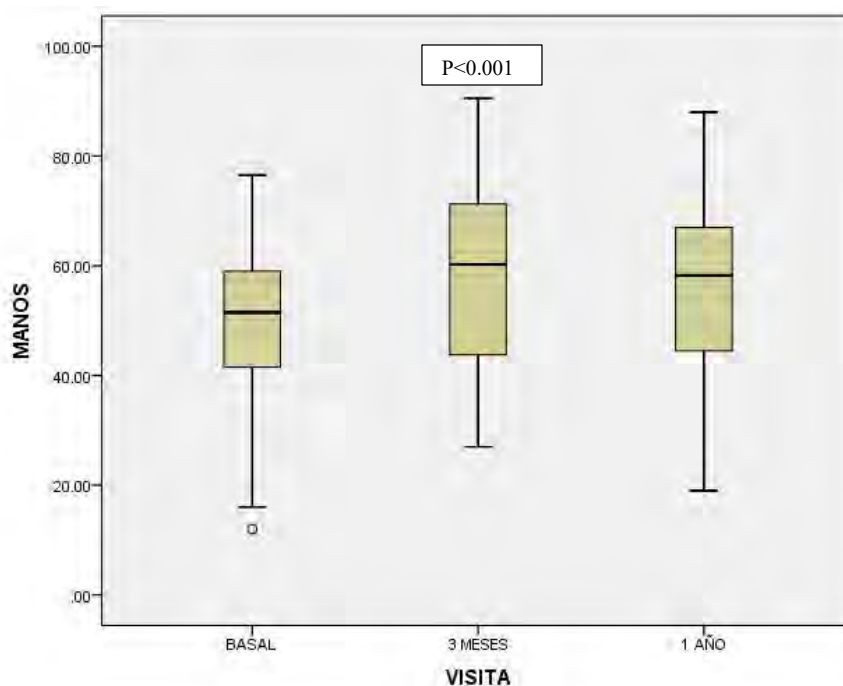


Figura 4. ESC en manos en pacientes que tenían neuropatía al inicio del tratamiento, el cambio a los 3 meses y al año

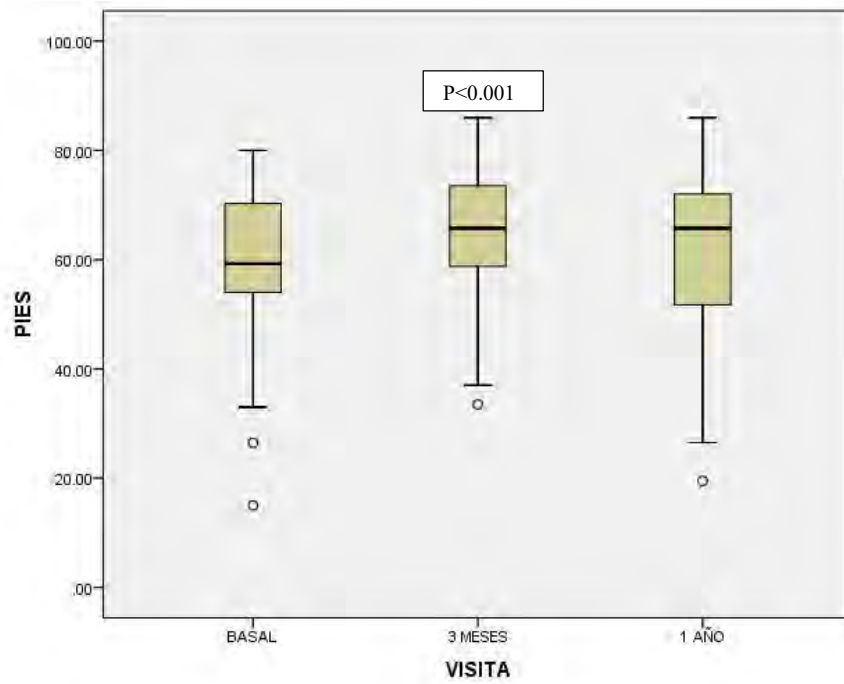


Figura 5. ESC en pies en pacientes que tenían neuropatía al inicio del tratamiento, a los 3 meses y al año

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra la elevada prevalencia (50.62%) de neuropatía autonómica periférica asintomática.

El cambio en el valor de ESC medida por Sudoscan solo en el grupo de neuropatía comprueba de forma indirecta que mide un factor biológico y no una variabilidad del instrumento de medición

Este estudio mostró que el tratamiento multidisciplinario de diabetes mejora significativamente la función sudomotora en pacientes diabetes de reciente diagnóstico desde las 12 semanas, y que sugiere que la intervención puede enlentecer, detener o incluso disminuir la disfunción sudomotora. Este es el primer estudio que lo demuestra en tan breve periodo de tiempo a diferencia de otros en que las intervenciones observadas fueron por 20 semanas a un año.^{17,41}

Como se esperaba el peso, IMC, TAS, TAD, TAM, HbA1c, perfil de lípidos mejoró después de 3 meses de tratamiento.

Se descartó la posibilidad de alcoholismo como causal de neuropatía ya que era un criterio de exclusión de los pacientes.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que usa un método innovador ya validado y que muestran la utilidad clínica de Sudoscan® como medida objetiva y no invasiva de evaluación de mejoría de neuropatía autonómica después de un tratamiento multidisciplinario y que puede ser fácilmente accesible.

Se plantea el conjunto de intervenciones del tratamiento multidisciplinario favorece la mejoría de la función sudomotora sin que sea un único factor causal de la mejoría.

Algunas limitaciones son que no se pudo comparar el efecto del tratamiento multidisciplinario con un grupo control con tratamiento convencional.

Otra fue que no se determinaron niveles de Vitamina B12 considerando la deficiencia de esta como otro factor de riesgo para neuropatía.

CONCLUSIONES

Se demostró que un programa multidisciplinario de tratamiento para diabetes favorece la mejoría en la neuropatía autonómica el cual se observa desde los 3 meses y se mantiene al año, lo que podría afectar la morbilidad y la mortalidad futura.

REFERENCIAS

1. Informe mundial sobre la diabetes. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2016
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas – Seventh Edition.<<http://www.diabetesatlas.org/>> [ultimo acceso mayo 2017]
3. Mathers CD, Loncar D Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, 3(11):e442
4. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Resultados nacionales <http://ensanut.insp.mx>
5. Arredondo A, De Icaza E. The cost of diabetes in Latin America:Evidence from Mexico. Value Helth 2011;14 (Supp11):S858
6. American Diabetes Association (ADA). Standard of Medical Care in Diabetes 2017.
7. Denham SA1, Ware LJ, Raffle H, Leach K. Family inclusion in diabetes education: a nationwide survey of diabetes educators. Diabetes Educ. 2011 Jul-Aug;37(4):528-35.
8. Schinckus L1, Van den Broucke S2, Housiaux M2; on behalf of the Diabetes Literacy Consortium. Assessment of implementation fidelity in diabetes self-management education programs: A systematic review. Patient Educ Couns. 2014 Jul;96(1):13-21.
9. Hu J, Wallace DC, McCoy TP, Amirehsani KA. A family-based diabetes intervention for Hispanic adults and their family members. Diabetes Educ. 2014 Jan-Feb;40(1):48-59. Pop-Busui R.
10. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. Diabetes Care 2010 33:434–41. doi:10.2337/dc09-1294
11. Casellini CM, Barlow PM, Rice AL, Casey M, Simmons K, Pittenger G, et al. A 6-month, randomized, double-masked, placebo-controlled study evaluating the effects of the protein kinase C- β inhibitor ruboxistaurin on skin microvascular blood flow and other measures of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care. 2007 30:896–902. doi:10.2337/dc06-1699
12. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: Position Statement by the

- American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
13. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. SudoScan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 2013 15:948–53.
 14. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of SudoScan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014 28:511–6.
 15. Nikolaos Papan, Dan Ziegler, New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy *Endocrine*, mayo 2014-08-19
 16. Carolina M. Casellini. SudoScan, a Noninvasive Tool for Detecting Diabetic Small Fiber Neuropathy and Autonomic Dysfunction. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2013. Volume 15, 11, 948-53.
 17. ViInik A. Nevorel The New age sudomotor function testing: a sensitive and specific biomarker for diagnosis, estimation of severity, monitoring progression, and regression in response to intervention. *Frontiers in Endocrinology*. 2015 (6), 1-15
 18. Mayaudon H. Miloche PO. Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2010 36: 450–454. doi: 10.1016/j.diabet.2010.05.004 PMID:20739207
 19. McGill M, Felton AM. New global recommendations: a multidisciplinary approach to improving outcomes in diabetes. *Prim Care Diabetes* 2007;1:49–55.
 20. Bailey CJ, Aschner P, Del Prato S, LaSalle J, Ji L, Matthaie S. Global Partnership for Effective Diabetes Management. Individualized glycaemic targets and pharmacotherapy in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:397–409.
 21. Pimazoni-Netto A, Rodbard D, Zanella MT. Rapid improvement of glycemic control in type 2 diabetes using weekly intensive multifactorial interventions: structured glucose monitoring, patient education, and adjustment of therapy – a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:997–1004

22. Sadur CN, Moline N, Costa M, Michalik D, Mendlowitz D, Roller S, et al. Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visits. *Diabetes Care* 1999;22:2011–7
23. Bright DR, Kroustos KR, Thompson RE, Swanson SC, Terrell SL, Dipietro NA. Preliminary results from a multidisciplinary university-based disease state management program focused on hypertension, hyperlipidemia, and diabetes. *J Pharm Pract* 2012;25:130–5.
24. Choe HM, Bernstein SJ, Cooke D, Stutz D, Standiford C. Using a multidisciplinary team and clinical redesign to improve blood pressure control in patients with diabetes. *Qual Manage Health Care* 2008;17:227–33
25. Rasekaba TM, Graco M, Risteski C, Jasper A, Berlowitz DJ, Hawthorne G, et al. Impact of a diabetes disease management program on diabetes control and patient quality of life. *Popul Health Manag* 2012;15:12–9.
26. Codispoti C, Douglas MR, McCallister T, Zuniga A. The use of a multidisciplinary team care approach to improve glycemic control and quality of life by the prevention of complications among diabetic patients. *J Okla State Med Assoc* 2004;97:201–4.
27. Aydin K, Isildak M, Karakaya J, Gürlek A. Change in amputation predictors in diabetic foot disease: effect of multidisciplinary approach. *Endocrine* 2010;38:87–92.
28. Rubio J, Aragon-Sanchez J, Jimenez S, Guadalix G, Albarracín A, Salido C, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot. *Int J Low Extremity Wounds* 2014;13:22–6.
29. Yesil S, Akinci B, Bayraktar F, Havitcioglu H, Karabay O, Yapar N, et al. Reduction of major amputations after starting a multidisciplinary diabetic foot care team: single centre experience from Turkey. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:345–9.
30. Martinez-Gomez DA, Moreno-Carrillo MA, Campillo-Soto A, Carrillo-García A, Aguayo-Albasini JL. Reduction in diabetic amputations over 15 years in a defined Spain population. Benefits of a critical pathway approach and multidisciplinary team work. *Rev Esp Quimioter* 2014;27:170–9.

31. Leung WY, So WY, Tong PC, Chan NN, Chan JC. Effects of structured care by a pharmacist-diabetes specialist team in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med* 2005;118:1414.
32. Chan JC, So WY, Yeung CY, Ko GT, Lau IT, Tsang MW, et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care* 2009;32:977–82
33. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348: 383–393
34. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J. Diabetes Complicat* 2016 20, 216–223. doi:10.1016/j.jdiacomp.2005.07.005
35. Smith, A. G., Russell, J., Feldman, E. L., Goldstein, J., Peltier, A., Smith, S., et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006 29, 1294–1299. doi: 10.2337/dc06-0224
36. Fisher M, Langbein W. Collins E. Williams K, and Corzine L. Physiological improvement with moderate exercise in type II diabetic neuropathy. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol* 2007. 47, 23–28
37. Kluding, PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J.Diabetes Complicat* 2012. 26, 424–429. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.05.007
38. Singleton J, Marcus R, Jackson JE, Lessard MK, Graham TE, and Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann. Clin. Transl. Neurol* 2014 1, 844–849. doi:10.1002/acn3.125
39. Singleton JR, Marcus RL, Lessard MK, Jackson JE, and Smith AG. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann. Neurol.* 77, 146–153. doi: 10.1002/ana.243104

40. Raisanen A, Eklund J, Calvet J-H, Tuomilehto J. Sudomotor function as a tool for cardiorespiratory fitness level evaluation: comparison with VO₂ max. *Int J Environ Res Public Health* 2014 11:5839–48.
41. BunnerA, Wells CL, Gonzales J, Agarwal U, Bayat E and Barnard ND. A dietary intervention for chronic diabetic neuropathy pain: a randomized controlled pilot study. *Nutrition & Diabetes* 2015 5, e158; doi:10.1038/nutd.2015.8
42. Casellini CM, Parson HK, Hodges K, Edwards JF, Lieb DC, Wohlgemuth SD, Vinik AI. Bariatric Surgery Restores Cardiac and Sudomotor Autonomic C-Fiber Dysfunction towards Normal in Obese Subjects with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016 3;11(5):e0154211. doi: 10.1371/journal.pone.0154211