



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**Factibilitat i efectivitat del mesurament  
de la conductància electroquímica dèrmica  
per al cribratge de la neuropatia diabètica  
en Atenció Primària. Estudi DECODING**

Maria Teresa Mur



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**

**TITOL: Factibilitat i efectivitat del mesurament de la conductància electroquímica dèrmica per al cribratge de la neuropatia diabètica en Atenció Primària. *Estudi DECODING***

**Memòria de tesi doctoral presentada per TERESA MUR MARTI per optar al grau de Doctora per la Universitat de Barcelona.**

**Dirigida per :**

Doctor Josep Franch Nadal

Doctor Joan Josep Cabré Vilà

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional.

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut.

Universitat de Barcelona

2022

**“La medicina es una ciencia de la  
incertidumbre y un arte de la  
probabilidad”**

William Osler

## AGRAIMENTS

- Als companys i companyes de Mutua Terrassa, que tant m'han ajudat i han donat suport al projecte
- A l' Angels, la Montse i la Conxi per les seves aportacions
- Als companys i companyes investigadors de la IDIAP Jordi Gol i del grup GEDAPS i redGDPS, per seguir participant i impulsant la recerca especialment a l'atenció primària
- Al Dr Bernardo Costa, que amb la seva professionalitat i dedicació fa que no perdem mai l'objectiu final
- Als meus directors de tesi, el Josep i el Juan Josep, dos grans companys i amics, per haver-se arriscat, sense ells res seria el mateix
- A les amigues, totes i cada una d'elles, que sempre estan allà quan necessites desconnectar, o plorar, o riure
- A la mare i als germans i germanes, que em fan sentir com una gran família molt unida
- Al meu marit Miquel, per seu recolzament i per valorar-me sempre tant i tant. I al meu fill Sergi, per estimar-me sense límit
- Al meu pare Josep, que ja no està entre nosaltres, però que va fer possible el meu somni d'estudiar medicina.

## **DEDICADA ...**

A la Judith i a l'Arnau, les dues persones més valentes que he conegut, un exemple de com afrontar la malaltia, un exemple de vida.

## **FINANÇAMENT**

1.- Premi al millor projecte de recerca de la CAMFIC (Societat Catalana de Medicina de Família i Comunitària) el 2014

2.- Ajuda PERIS (Pla Estratègic en Recerca i Innovació en Salut) el 2016.  
SLT 002 /16/0093

3.- Unrestricted Grant R14/048-2. Laboratoris Doctor Esteve, S.A.U.

## ÍNDEX

## PÀGINA

Document autorització directors	3
Agraïments	4
Dedicatòria	5
Finançament	6
Índex	7,8
Llistat d'abreviatures	9
Motivació personal	10,11
Publicacions derivades del projecte	12
Introducció i estat actual del tema	
Introducció	14,15
Definició	15,16
Classificació	16,17
Epidemiologia	18,19
Factors de risc	19,20
Patogènia	20,21
Presentació clínica	22
Diagnòstic	22-30
Detecció precoç	30,31
Definició per al diagnòstic	32
Prevenició	32
Abordatge terapèutic farmacològic	32
Justificació general de la recerca	34,35
Hipòtesi i objectius	
Hipòtesi	37
Objectius	38
Material i mètode	
A.- Disseny de l'estudi	40
A1.- Tipus d'estudi	40
A2.- Mida mostral	40
A3.- Diagrama de fluxos	40
B.- Criteris d'inclusió i d'exclusió	41
B1.- Criteris d'inclusió	41
B2.- Criteris d'exclusió	41

C.- Recollida de dades i variables d'estudi	41
C1.- Pla de treball	42
C2.- Recollida de dades	42-44
D.- Anàlisi estadística	44-45
Resultats	
Resultats principals	47-54
Altres resultats	55
Resum dels articles	
Article 1	57
Objectiu	57
Resum de l'article	58,59
Resumen del articulo	59-61
Article 2	67
Objectiu	67,68
Resum de l'article	68
Resumen del articulo	69
Article original	70-82
Discussió	83-89
Limitacions i fortaleeses	91,92
Conclusions	94
Bibliografia	96-101
Annexes	
Annex 1.- Full d'informació al pacient i Consentiment informat	103-107
Annex 2.- Quadern de recollida de dades	108-112
Annex 3.- Manual de procediments per a La recollida de dades	113-120



## LLISTAT D'ABREVIATURES

<i>ADA</i>	American Diabetes Association
<i>AMHC</i>	Alteració del Metabolisme dels Hidrats de Carboni
<i>AP</i>	Atenció Primària
<i>AUC</i>	Area Under Curve
<i>CED</i>	Conductància Electroquímica Dèrmica
<i>DM</i>	Diabetis Mellitus
<i>DM1</i>	Diabetis Mellitus tipus 1
<i>DM2</i>	Diabetis Mellitus tipus 2
<i>DMID</i>	Diabetis Mellitus insulínodendent
<i>E</i>	Especificitat
<i>EMG</i>	Electromiografia
<i>EUA</i>	Estats Units d' Amèrica
<i>F<sub>c</sub></i>	Freqüència Cardíaca
<i>GBA</i>	Glucèmia Basal Alterada
<i>GDPS</i>	Grups d'Estudis de la Diabetis d'Atenció Primària
<i>IDF</i>	International Diabetes Federation
<i>IMC</i>	Índex de Massa Corporal
<i>ITG</i>	Intolerància a la Glucosa
$\mu\text{S}$	MicroSiemens
<i>MF</i>	Monofilament
<i>MNP</i>	Mononeuropatia
<i>MNSI</i>	Michigan Neuropathy Screening Instrument
<i>NAC</i>	Neuropatia Autònoma Cardíaca
<i>NAD</i>	Neuropatia Autònoma Diabètica
<i>NDS</i>	Neuropathy Disability Score
<i>NP</i>	Neuropatia
<i>NPD</i>	Neuropatia Diabètica
<i>NSS</i>	Neuropathy Symptoms Score
<i>OMS</i>	Organització Mundial de la Salut
<i>P<sub>c</sub></i>	Perímetre de Cintura
<i>PNDS</i>	Polineuropatia Distal Simètrica
<i>PA</i>	Pressió Arterial
<i>PTOG</i>	Prova de Tolerància Oral a la Glucosa
<i>ROT</i>	Reflexes Osteotendinosos
<i>RV</i>	Raó de Verosimilitud
<i>SB</i>	Sensibilitat
<i>SNS</i>	Sistema Nerviós Simpàtic
<i>SNPS</i>	Sistema Nerviós Parasimpàtic
<i>VCN</i>	Velocitat de Conducció Nerviosa
<i>VPP</i>	Valor Predictiu Positiu
<i>VPN</i>	Valor Predictiu Negatiu

## MOTIVACIÓ PERSONAL PER A REALITZAR LA TESI

Crec que des de ben petita vaig decidir ser metge. Al menys això deien els meus pares. Nines i ninots per jugar a fer de metge. La meva idea és va mantenir amb els anys, a l'adolescència, en que sovint no tenim les idees clares, però jo sí. No era mala estudiant, però tampoc una superdotada, i ja era difícil entrar a estudiar medicina. Però jo ho havia d'aconseguir. No va poder ser a la primera, em vaig endur un bon disgust. Vaig fer un any de biologia, i després per fi medicina. Carrera dura, molt estudi, pràctiques, i la visió del MIR després de 6 anys. I molt bones amigues que vaig fer per sempre. I sí, acabo la carrera i en 3 mesos el MIR, un duríssim estiu estudiant, sense sortir quasi ni una hora al dia. I una altra gran pregunta, quina especialitat volia fer (i podria fer). M'agradava molt la ginecologia i obstetrícia, però també la reumatologia, i la dermatòloga ... i per que no medicina de família, una mica de tot, amb una visió global, longitudinal i integral de la persona. Doncs sí, vaig escollir medicina de família. Llavors era una especialitat de 3 anys, i vaig escollir Can Ruti per als dos primers anys, una gran experiència, i el CAP Raval Sud per al tercer, pròpiament de medicina de família. Allà vaig conèixer al Pep, que va fer encendre la primera espurna d'interès per la recerca i sobre tot l'interès per la diabetis, i vaig fer les primeres publicacions i presentacions a congressos amb ell. Un any intens i molt satisfactori, en un ambient inigualable i que estarà sempre a la memòria. Ràpidament vaig trobar feina a Mutua Terrassa, que obria un nou CAP, amb un equip fantàstic de gent, tots de la mateixa edat, que començàvem de zero a crear aquell mon nostre.

Els primers anys quasi ni pensàvem en la recerca, teníem molta feina, i vam acollir els primers residents en tan sols dos anys. Això sí, molta i molta il·lusió.

La casualitat va fer que després d'uns anys anés a parar un dia a una reunió de la IDIAP Jordi Gol, on vaig conèixer al doctor Bernardo Costa, que em va introduir molt més en el camp de la recerca en diabetis i pre-diabetis, i amb el que les meves companyes i

companys de Mutua, i jo com a coordinadora, hem fet molts estudis de recerca, crec molt importants i novedosos, com el DEPLANCAT o el DP-TRANSFERS.

Després, recuperat el contacte amb el Josep Franch, que havíem perdut una mica durant uns anys, també altres projectes amb la RedGDPS, de la qual ara formo part amb uns companys i companyes que son uns cracks.

I la tesi? Hi havia pensat mai? La veritat és que no gaire. Realitzar una tesi sempre és una feina exigent i que comporta una alta càrrega de treball, des del disseny del projecte a realitzar el treball de camp, aconseguir la publicació dels articles, sovint el pas més complicat, i posteriorment, la preparació final del manuscrit i la presentació de la tesi.

Però finalment si, i amb dos motivacions principals:

- presentar com a tesi doctoral un projecte de recerca dissenyat i elaborat pel grup de recerca en diabetis i prediabetis de la IDIAP Jordi Gol, dirigit pel Dr Bernardo Costa, que ens estimula sempre a treure el màxim profit de tota la feina de recerca que fem, i que és un gran esforç en el dia a dia de la nostra feina de metges. I cal donar-ho a conèixer en forma de publicacions, presentació en foros científics i presentant tesis doctorals
- és un repte encara major per als metges de família, amb molta menor tradició en la realització de tesi doctorals que a la resta d'especialitats, i sovint amb molta més dificultat per a obtenir qualsevol tipus d'ajuda. Per tant com a metge de família, poder estimular que altres companys i companyes realitzin també el seu projecte de tesi en algun moment és també un punt de satisfacció.

## PUBLICACIONES DERIVADAS DEL PROYECTO

*1.- Feasibility and effectiveness of electrochemical dermal conductance measurement for the screening of diabetic neuropathy in primary care. DECODING study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy). Rationale and design.*

Juan Josep Cabré, Teresa Mur, Bernardo Costa, Francisco Barrio, Charo López-Moya, Ramon Sagarra, Montserrat García-Barco, Jesús Vizcaíno, Inmaculada Bonaventura, Nicolau Ortiz, Gemma Flores-Mateo, and The Catalan Diabetes Prevention Research Group.

Medicine (Baltimore) Open. (2018). 97: 20.  
Factor Impacte: 1.82 ; Quartil : 2

*2.- Feasibility and effectiveness of electrochemical dermal conductance measurement for the screening of diabetic neuropathy in primary care. DECODING study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy).*

Juan Josep Cabré, Teresa Mur, Bernardo Costa, Francisco Barrio, Charo López-Moya, Ramon Sagarra, Montserrat García-Barco, Jesús Vizcaino, Inmaculada Bonaventura, Nicolau Ortiz, Gemma Flores-Mateo, and the Catalan Diabetes Prevention Research Group.

J.Clin.Med. 2019, 8, 598.  
Factor Impacte: 5.688 ; 1er decil

## **INTRODUCCIÓ I ESTAT ACTUAL DEL TEMA**

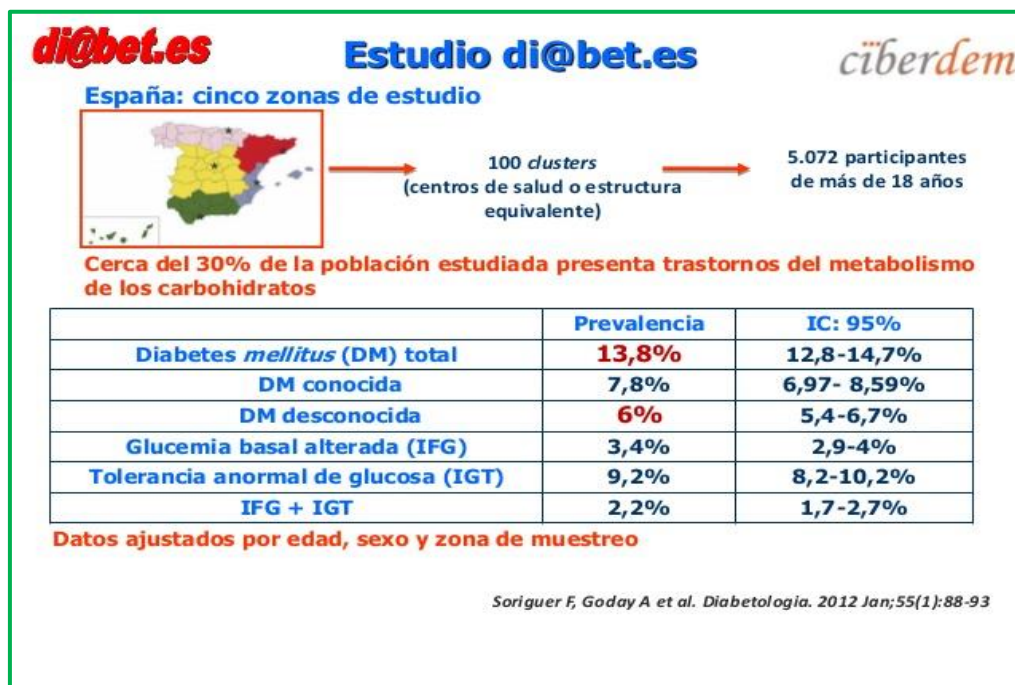
## INTRODUCCIÓ I ESTAT ACTUAL DEL TEMA

La neuropatia diabètica (NPD) és una de les complicacions més freqüents de la Diabetis Mellitus (DM), probablement la més incapacitant quan provoca dolor neuropàtic, i de les més greus pel risc de complicacions com son l'aparició d'úlceres i la possible evolució a peu diabètic (1,2). A més la presència de neuropatia (NP) s'associa a una elevada morbimortalitat, fins el punt que l'expectativa de vida de pacients diabètics amb úlcera neuropàtica del peu seria del 50% als 5 anys, dades pitjors que en el cas de molts càncers, inclosos mama, colon i pròstata (3).

La diabetis mellitus (DM) és una malaltia molt prevalent a tot el mon, i aquesta prevalença va en augment. Segons a International Diabetes Federation (IDF), el 2045 hi haurà al mon uns 628 milions de persones diabètiques (4). A Espanya, segons l'estudi Di@betes (5), la prevalença arriba quasi al 14% quan es diagnostica mitjançant la prova de tolerància oral a la glucosa (PTOG) (Figura 1). La DM és la causa del 50% dels casos de NP perifèrica (el 40% serien idiopàtiques) (6). Així doncs, l'augment de prevalença de DM, sumat a l'envelliment de la població i l'augment d'altres factors de risc per al desenvolupament de la NP com és l'obesitat (7), fa preveure també un augment important de la prevalença de NP i de les despeses associades a la seva atenció integral (4). Les alteracions del metabolisme prèvies a la disglucèmia en dejuni, com son la intolerància a la glucosa o la glucèmia basal alterada, així com la resistència a la insulina o la síndrome metabòlica, son factors de risc independents per a la NP, ja que l'alteració nerviosa començaria en fases molt precoces (8).

L'atenció i la cura de pacients diabètics amb NP suposa cada any als EUA una despesa d'uns 15 bilions de dòlars (9). A Espanya, dades de l'any 2005, calculaven la despesa en atenció a la NPD en 2026 euros per pacient (10). No tenim moltes dades de neuropatia en concret, sobre tot per infraregistre d'aquesta complicació. Existeixen més estudis cost-econòmics en funció de possibles complicacions greus com el peu diabètic o les amputacions.

Figura 1.- Resultats principals de l'estudi Di@betes.



### Definició

La NPD es defineix com la presència de símptomes i/o signes de disfunció nerviosa perifèrica en persones amb DM, excloses altres causes. En la Classificació de la American Diabetes Association (ADA), la PND simètrica es divideix en tres variants: PN crònica sensitiv-motora, la NP sensitiva aguda i la NP autonòmica (2).

La descripció de la NP més àmpliament acceptada és la del Panell de Consens de Toronto sobre Neuropatia Diabètica, que la descriu com a “simètrica, dependent de fibres gruixudes, sensitiv- motora, atribuïble a les alteracions metabòliques i dels microvasos, com a resultat de la hiperglucèmia crònica i altres factors de risc associats” (1). També és freqüent la neuropatia autonòmica diabètica (NAD), que és la incapacitat de control del sistema nerviós autònom en persones amb DM establerta, i que s’associa a un augment de mortalitat i morbiditat cardiovascular (11). En ambdós casos, l’absència de símptomes no descarta la NP, per que un percentatge elevat de persones, que pot arribar al 50%, evoluciona durant anys de forma asimptomàtica (11–14).

Aquest fet és important per plantejar noves formes de cribratge i detecció precoç d'aquests casos.

### **Classificació**

La més acceptada en l'actualitat és la de l'últim consens de la ADA sobre NPD, de 2017 (13) (Taula 1)

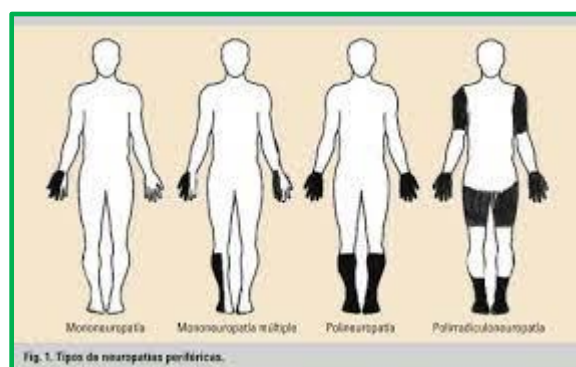
Taula 1.- Classificació de la neuropatia diabètica segons la ADA (2017)

<b>NEUROPATIES DIABÈTIQUES</b>
<b>A.- Neuropatia difusa</b>
<b>Polineuropatia distal simètrica (PNDS)</b>
- NP de petites fibres - NP de fibres llargues - NP de petites fibres i fibres llargues
<b>Autònoma</b>
- Cardiovascular : taquicàrdia en repòs, hipotensió ortostàtica, mort sobtada (arrítmia maligna) - Gastrointestinal : gastroparèsia diabètica (gastropatía); enteropatia diabètica (diarrea); hipomotilitat colònica (restrenyiment) - Urogenital: cistopatia diabètica (bufeta neurògena); disfunció erètil; disfunció sexual femenina - Disfunció sudomotora: hipohidrosi o anhidrosi facial - Hipoglucèmies desapercebudes - Funció pupil·lar anormal -
<b>B.- Mononeuropaties (mononeuritis múltiple) (formes atípiques)</b>
- nervi cranial o perifèric aïllat (per exemple, CN III, ulnar, medià, femoral, peroneal) - mononeuritis múltiple
<b>C.- radiculopatia o poliradiculopatia (formes atípiques)</b>
- neuropatia radicular (per exemple, poliradiculopatia lumbosacra, amiotròfia proximal motora) - radiculopatia toràcica
<b>NEUROPATIES NO DIABÈTIQUES FREQUENTS EN DIABETES</b>
- PNP inflamatòria crònica desmielinitzant - NP radiculoplexa - NP de petita fibra aguda dolorosa



La Polineuropatia Distal Simètrica (PNDS) representa fins un 75% dels casos, essent la forma de presentació més freqüent (15,16) (Figura 2). Habitualment és sensitivomotora, de progressió lenta i de forma centrípeta, generalment d'inici a extremitats inferiors. Els símptomes típics son per excés, en general més discapacitants, com son parestèsies, alodinia o dolor nocturn que millora al caminar, o per defecte, com hipoestèsia, areflèxia o atàxia. La NAD inclou múltiples trastorns de les funcions motores, sensorials i reflexes del sistema nerviós autònom, i que afecten a la regulació dels sistemes cardiovascular, digestiu i genitourinari, així com els mecanismes termoreguladors, els reflexos pupil·lars i el control endocrí-metabòlic. Es freqüent que durant molt temps passi desapercebuda i finalment afecti múltiples òrgans. El diagnòstic és complex i sovint es fa per exclusió d'altres patologies, generalment en persones amb DM de llarga evolució i amb altres complicacions, especialment microvasculars (11,17). L'avaluació de la severitat generalment es realitza amb escales senzilles que conjunten símptomes i signes, i que tenen bona acceptació i son defensades per diverses societats científiques, com per exemple al Consens de Toronto (3,18). Algunes d'elles son: Neuropathy Deficit Score of Boulton ; Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI); Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS); Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS).

Figura 2.- Polineuropatia perifèrica distal simètrica



Font: <https://www.google.es/search?q=polineuropatia+distal+simetrica>

## Epidemiologia

Les xifres de prevalença son extremadament variables, tant en la PNDS com en la NAD, degut sobre tot a dos factors: els mètodes i criteris diagnòstics emprats, i la població estudiada (atenció primària, comunitat, hospitals). Una de les revisions més extenses d'estudis sobre NPDS la va fer Dan Ziegler, et al. en un article de 2014, on fa especial èmfasi en aquesta variabilitat de la prevalença, tant en diabetis com en prediabetis, en la dificultat de diagnòstic i en els factors de risc (19). L'estudi de referència encara a dia d'avui és el treball de Rochester, fet en una ampla cohort de la població d'aquesta ciutat d' EUA (més de 64.000 persones), amb 1'3 % de diabetis. Entre els pacients estudiats, la prevalença de NP era del 66% en els diabètics llavors anomenats insulínol independents i un 59% en els no insulínol independents. El 54 i el 45% respectivament era en forma de PNDS (20). Al tercer Informe Técnico de grupo de estudios de a DM de la OMS, la prevalença va ser del 40-50% (21).

La taula 2 recull alguns dels estudis de prevalença amb diferents tipus de mostra, països i mètodes de diagnòstic.

Taula 2.- Estudis epidemiològics sobre Neuropatia diabètica

AUTOR	ANY	POBLACIÓ	MÈTODE DIAGNÒSTIC	PREVALENCIA (%)
Pirart, et al	1978	França, diabètics hospitals/ clíniques	clínic	15
EURODIAB IDDM	2005	Població hospitalària de 16 països amb DMID	clínic	28 51 (després de 7 anys)
Franklin, et al. St Louis Valley Diabetes Study	1997	EUA, diabètics de la comunitat del Valle de Sant Louis, Colorado	clínic	25,8 DM 11,2 ITG 3,9 controls
Cabezas-Cerrato, et al	1998	Espanya, diabètics de la comunitat, AP i Hospitals	clínic	22,7 general 12,9 DM1 24,1 DM2

Portillo, et al	2005	Perú, diabètics en serveis endocrí hospitalaris	Conducció nerviosa	86
Licea Puig, et al.	2006	Cuba, diabètics d'un centre atenció a la DM. Institut nacional endocrinologia, menys 6 mesos evolució	Conducció nerviosa	75
Aliss Samur, et al.	2006	Mèxic, diabètics de clínica de diabetis-servei endocrí	clínic	95 DM2 69 DM1
Dan Ziegler, et al	2008	Alemanya, persones diabètiques, pre - diabètiques i normals a la comunitat. Projecte MONICA/KORA Ausburg	clínic	13,3 DM 8,7 ITG 4,2 GBA 1,2 sans
Miralles- Garcia, et al	2010	Espanya, diabètics de consultes externes serveis endocrí	clínic	39,6
Bin Lu, et al	2013	Xina, persones amb DM, intolerància i normals de la població general	clínic	8,4 DM 2,8 ITG 1,5 sans
Pourhamidi, et al	2014	Suècia, població general projecte Vasterbotten Intervention Programme	Clínic + biòpsia cutània	18
Moțaiaianu, et al	2018	Diabètics tipus 1 i tipus 2 en departament hospitalari de DM. Neuropatia autonòmica	Test Ewing	39,1 DM2 61,8 DM 1
Olayia, et al	2019	EUA; Phoenix Area Indian Health Service, Arizona. Població general	monofilament	11,6 total 15,3 DM 6,1 no DM

DM : diabetis mellitus ; ITG: intolerància a la glucosa; GBA: glucèmia basal alterada

### **Factors de risc**

L' evidència coincideix en els 3 factors més importants per al desenvolupament de la NPD: el temps d'evolució de la DM (12,22–29); l'edat (19,23–25,28,29) i el mal control metabòlic (7,14,22–25,27–30). En diversos estudis apareixen altres factors com presència de complicacions microvasculars (12,27–29), el sobrepès o obesitat (19,31) i el tabaquisme (23,28,31). De forma menys freqüent apareixen la dislipèmia (14,28), la

malaltia cardiovascular o la malaltia arterial perifèrica (19,23), i inclús apareixen factors com el nivell educatiu (seria protector un alt nivell) o la ètnia (32). Altres autors confirmen l'evidència sobre el paper dels factors genètics en la susceptibilitat a la PNDS i especialment en la PNDS dolorosa (11,15).

### **Patogènia**

La NPD afecta fibres sensibles, motores i autonòmiques del sistema nerviós perifèric. Les fibres gruixudes son les encarregades de transmetre la sensibilitat (SB) vibratòria i propioceptiva, i son mediadores dels reflexes osteotendinosos (ROT). Les fibres fines o amielíniques transmeten el dolor superficial, la SB tèrmica i l'autonòmica. L'afectació de fibres sensibles alteraria la SB tèrmica, algèsica, vibratòria i propioceptiva, i l'alteració de les fibres motores produeix atrofia muscular, deformitats òssies i alteracions de la marxa. Per últim, l'afectació de les fibres autonòmiques produeix alteració del flux sanguini, que es reflexa en l'alteració del suor, amb sequedat de pell i les seves conseqüències. (Taula 3) (Figura 3)

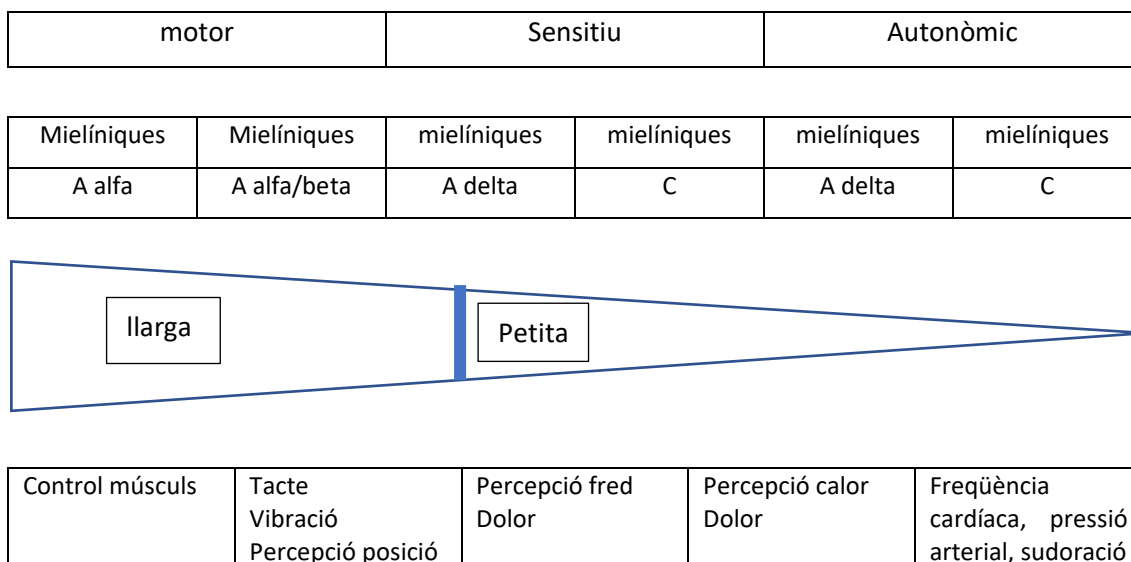
La NPD afectaria primerament les fibres fines (sistema autonòmic-sudoració) i la SB tèrmica i tàctil, posteriorment afectaria a fibres gruixudes, amb alteració de la SB vibratòria i, finalment, alteraria el patró de l'electromiografia (EMG). Per tant, una de les primeres alteracions detectables seria la disfunció sudomotora de les petites fibres distals, que es podria reflectir en alteració del reflex sudomotor (33).

La causa de la lesió de les fibres nervioses sembla ser tant la neurotoxicitat directa que provoca la hiperglucèmia, com l'alteració vascular, que ocasiona isquèmia (11,31,34). Estudis recents identifiquen al mateix temps diversos factors com a causa última d'aquesta lesió, com son la inflamació, l'estrès oxidatiu, i la disfunció mitocondrial (32,35,36).

Taula 3.- Tipus de fibres nervioses, funció i símptomes

<b>Fibres petites amielíniques</b>	Temperatura Dolor	Cremor Punxades com agulles Descàrregues elèctriques Hiperalgèsia
<b>Fibres sensibles mitjanes i llargues mielinitzades</b>	Vibració Posició	Entumiment Desequilibri
<b>Fibres motores llargues mielinitzades</b>	Moviment	Debilitat distal Atrofia

Figura 3.- Sistema nerviós perifèric (Vinik et al) (37)



## **Presentació clínica**

Les dues formes de presentació més freqüents son :

a.- *Polineuropatia distal simètrica*, que provoca símptomes com entumiment, parestèsies, dolor a peus i mans, alodinia, sensació de cremor, sensació de formigueig, inestabilitat, pèrdua de la sensació de temperatura i debilitat muscular (6,13,31,38–40).

b.- La *neuropatia autonòmica diabètica*, que afecta a pràcticament qualsevol òrgan o sistema, encara que les manifestacions més importants son (17):

- cardiovasculars: hipotensió ortostàtica, síndrome de denervació miocàrdica i isquèmia miocàrdica silent
- digestives: gastroparèsia o incontinència fecal per exemple
- urològiques: cistopatia diabètica o disfunció sexual
- disfunció termoreguladora i les metabòliques- ecrines

## **Diagnòstic**

El diagnòstic generalment es basa en símptomes i signes que s'obtenen amb una completa anamnesi dirigida i una acurada exploració física, recordant que molts dels pacients resten asimptomàtics durant llargs períodes de temps, i no expliquen cap tipus de malestar. Molts d'aquests símptomes es recullen fàcilment en qüestionaris i escales que tenen una sensibilitat elevada per al cribratge de la NP. En aquest projecte hem escollit l'escala Neuropathy Disability Score (NDS) que es basa en dades de l'exploració física. L'anamnesi ha d'anar dirigida a la detecció de símptomes i signes, que consten a la taula 4 (38).

Taula 4.- Neuropatia perifèrica: símptomes i signes

	<b>Afectació sensorial</b>	<b>Afectació sensitiva</b>	<b>Afectació motora</b>	<b>Afectació autonòmica</b>
<b>Símptomes</b>	Entumiment Punxades Formigueig Atàxia	Dolor neuropàtic	Rampes Prensió feble Peu pèndol Fasciculacions	Sudoració augmentada Ulls i boca seca Disfunció erèctil Gastroparèsia, diarrea Lipotímies, síncope
<b>signes</b>	Disminució de sb propioceptiva i de sb vibratòria Hiporeflexia	Disminució sb tàctil, tèrmica, i punxada	Disminució força Hiporeflexia	Ortostatisme

*Sb= sensibilitat*

Si existeix dolor, el qüestionari DN4 (Doleur Neuropathique-4 items) pot ajudar-nos en el diagnòstic diferencial del dolor neuropàtic, que sovint és difícil donada la variabilitat en els components del dolor (Taula 5) (41,42).

Taula 5.- Questionnaire Doleur Neuropathique – 4 (DN-4) (versió espanyola)

<b>Responda a las 4 preguntas siguientes marcando SI o NO en la casilla correspondiente</b>	
<b>Entrevista al paciente</b>	
<b>Pregunta 1.- ¿tiene su dolor alguna de estas características?</b>	
Quemazón	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
Sensación de frío doloroso	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
Descargas eléctricas	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
<b>Pregunta 2.- ¿tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?</b>	
Hormigueo	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
Entumecimiento	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
Escozor	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
<b>Exploración del paciente</b>	
<b>Pregunta 3.- ¿se evidencia en la exploración alguno de los signos en la zona dolorosa?</b>	
Hipoestesia al tacto	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
Hipoestesia al pinchazo	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
<b>Pregunta 4.- ¿el dolor se provoca o se intensifica por?</b>	
El roce	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

La puntuació màxima és de 10, amb punt de tall de 4 per catalogar de dolor neuropàtic.

Algunes de les escales més usades en la pràctica clínica son l'escala NDS (Neuropathy Disability Score), la NSS (Neuropathy Symptoms Score) i el qüestionari MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument). Totes elles son fàcils de realitzar, reproduïbles i amb sensibilitat adequada per al cribratge (3,13,43).

L'escala NDS (Taula 6) inclou les determinacions de SB vibratòria (diapasó de 128 Hz), la SB tèrmica (martell fred), SB algèsica (dolor ocasionat amb la punta d'un palet a l'arrel de l'ungla del dit gros) i els ROTs aquil·lians (3).

La puntuació, amb màxim de 10 punts, defineix:

*0-2 punts = NP clínica exclosa ; 3-5 punts = NP lleu; 6-8 punts = NP moderada; més de 8 punts = NP severa*

Taula 6.- Neuropathy Disability Score (NDS).

	Dret	Esquerra
<b>ROT aquil·lià</b>	Normal (0) deprimat (1) absent (2)	Normal (0) deprimat (1) absent (2)
<b>SB tèrmica</b>	Si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)	Si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)
<b>SB algèsica</b>	Si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)	Si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)
<b>SB vibratòria</b>	Si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)	Si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)

Cal tenir en compte que la sensació de vibració disminueix amb la edat (el 35 % de majors de 75 anys la tenen abolida), i per tant en persones d'edat mai pot ser una mesura única (38).

El monofilament de Semmes- Weinstein (Figura 4), és un dels mètodes internacionalment més acceptat per al cribratge. Avalua la pèrdua de SB a la pressió i tàctil, exercint una pressió constant de 10 g, durant 1-2 segons, en 4 punts de cada peu. Es considera normal si està conservada en els 8 punts testats (44,45). (Figura 5)



Figura 4.- Monofilament de Semmes-Weinstein

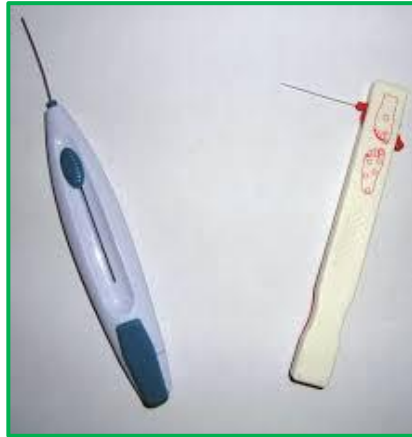


Figura 5.- Punts d'aplicació del monofilament



Les proves confirmatòries de la NP van des de l'electromiografia (EMG) fins la biòpsia cutània. L'EMG inclou pròpiament l' electromiograma i l'estudi de velocitat de conducció nerviosa (VCN). S'avalua la funció i integritat de fibres tipus A llargues i mielinitzades, però no les petites fibres C curtes i amielíniques. Per tant la EMG normal no exclou la NP de petites fibres. Les mesures de l'EMG son evidentment més objectives i reproduïbles i de fàcil accés pels MF, però detecten la lesió més tardana de fibres gruixudes i ràpides, i per tant no ajudaria en la detecció precoç. A més hi ha variabilitat individual important en paràmetres com l' amplitud, i normalment surt més alterada a extremitats inferiors i les fibres sensibles (46).

Per tant donada la evidència important de la precoç afectació de les petites fibres nervioses amielíniques cal trobar instruments útils per aquesta detecció, i avaluar especialment el SN autònom i secundàriament el risc CV (47).

Una d'aquestes noves eines és la mesura de la conductància electroquímica dèrmica (CED) o índex de disfunció sudomotora, que és l'eix conductor d'aquest treball.

L'aparell Sudoscan® o EZ-Scan® (Impeto Medica, France) realitza una avaluació precisa de la funció de les glàndules sudorípares a través de la iontoforesi inversa, permetent la mesura de les concentracions de clorur del suor, detectant d'aquesta manera les alteracions més precoces en la NP, que serien precisament les alteracions en la sudoració de mans i peus (48–50). Durant la prova, s'apliquen combinacions de 15 diferents voltatges incrementals de corrent continua baixa (<4 volt). Aquest baix voltatge s'aplica als elèctrodes de níquel en contacte amb les mans i els peus, àrees amb major densitat de glàndules sudorípares del cos. El voltatge extreu ions clorur (Cl) i hidrogen (H), que arriben als elèctrodes, passant únicament a través els conductes de les glàndules sudorípares. L'estrat corni de la pell actua com a condensador i només els conductes de la suor permeten la transmissió de ions des de la pell, i s'assegura que la mesura és realment de la funció d'aquestes glàndules. Existeix una reacció química observable entre ions (Cl) i l'ànode i els ions (H) i el càtode.

El dispositiu registra les conductàncies electroquímiques relacionades amb el pH i la concentració dels ions de clorur subministrats per les glàndules sudorípares i detectats pels elèctrodes a mans i peus. Els resultats apareixen instantàniament en un monitor de PC en forma de figura geomètrica de ràpida interpretació.

La figura 6 explica el principi anatomofisiològic de la mesura de la funció sudomotora.

L'aparell i l'informe de resultats es veuen a les figures 7, 8, i 9.

Els punts de talls acceptats segons estudis previs i en la unitat de mesura habitual (microSiemens-  $\mu\text{S}$ ) serien (33,47,51):

>70 $\mu\text{S}$  (peus) i >60 $\mu\text{S}$  (mans) indica funció sudomotora normal;

50-70  $\mu\text{S}$  (peus) i 40-60  $\mu\text{S}$  (mans) seria afectació sudomotora moderada;

<50  $\mu\text{S}$  (peus) i < 40  $\mu\text{S}$  (mans) seria afectació sudomotora severa

L'informe també proporciona una puntuació de risc segons la mesura de la CED i les dades biomètriques (52):

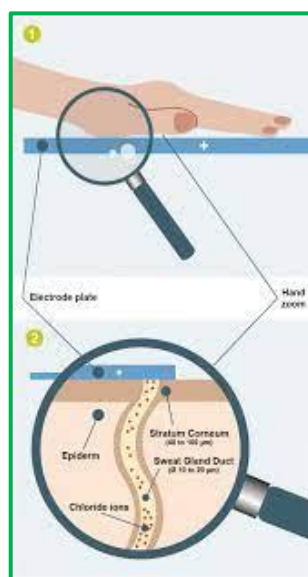
<20% = baix risc;

20-50% = risc moderat;

> 50% = risc elevat

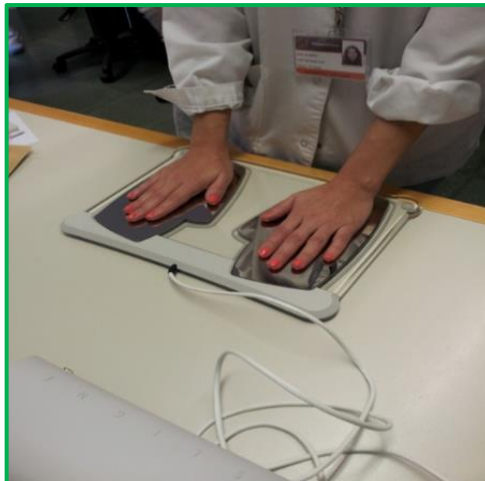
La classificació per colors permet una interpretació molt visual, essent el verd una funció normal- baix risc, el groc una alteració moderada- risc moderat, i el vermell una alteració severa – risc elevat (47,53,54). Per últim, també dona dades de simetria-asimetria en mans i peus entre costat dret i esquerra , que podria orientar a major risc de complicació de peu diabètic (55).

Figura 6.- Principi anatomofisiològic de la mesura de la funció de les glàndules sudorípares



Font : <https://www.google.es/search?q=principio+anatomico+del+sudoscans>

Figura 7.- Sudoscan® per a mesura de la Conductància Electroquímica dèrmica



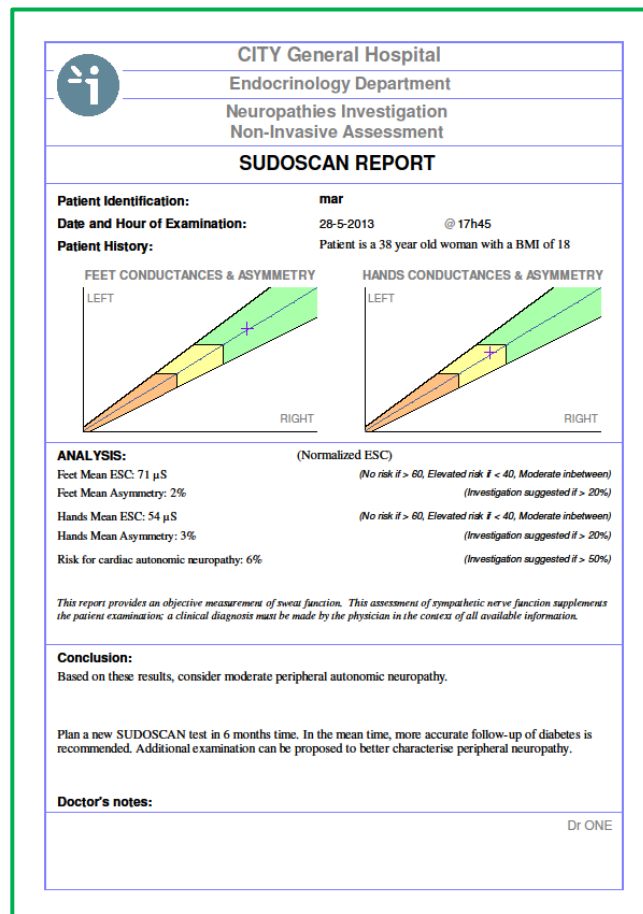
*Font : pròpia*

Figura 8.- Pantalla Sudoscan®



*Font : pròpia*

Figura 9.- Informe de Conductància Electroquímica Dèrmica (CED)



Font : pròpia

Hi ha nombrosa bibliografia que sembla avalar la validesa de la prova i suggereixen la seva utilitat com a prova de cribratge. Gordon Smith, et al utilitza la prova de conducció nerviosa, la biòpsia cutània i la CED, obtenint per aquesta última SB del 77 %, valor predictiu negatiu de 83 % i especificitat E de 67 % (49). Ramachadran i el seu grup proposen la possible utilitat de la CED en la detecció de DM i altres alteracions del metabolisme dels hidrats de la glucosa, obtenint SB del 70 i 75 % respectivament (48). La revisió de Bernabé-Ortiz (56) recull estudis que tenen com a objectiu determinar el rendiment de la CED per al diagnòstic de la DM2 oculta (56).

La sb de la CED en aquests casos varia entre el 53 i el 81 %, mentre la E varia entre el 43 i el 70 %. Casellini, et al. en 2013, van concloure que la CED és una tècnica vàlida per a cribratge de NP amb SB del 78 % i E del 92 %. La prova tenia puntuacions clarament inferiors en persones amb DM i NP respecte a persones amb DM sense NP i controls sans (33). Altres autors proposen la CED com a prova de cribratge per a altres complicacions microvasculars (57,58) i la NAD cardiovascular (52).

Molts dels autors esmentats tenen conflicte d'interessos amb l'empresa que fabrica el EZSCAN (Impeto Medical, France). Selvarajah, et al. no declara conflicte d'interessos i conclouen en el seu estudi que pacients amb el diagnòstic de NP perifèrica tenen pitjors resultats de la CED en mans i peus (50). Carbajal, et al. en el seu article obtenen una SB del 97 % i un VPP del 87 % per EZSCAN, usant coma prova de referència el test MNSI (59). Rajan, et al. afirma que 25 dels 37 estudis que inclou en una revisió de 2014 sobre Sudoscan® tenen autors que tenen dades recollides o analitzades per Impeto Medical o treballen en aquesta empresa (60). Aquest autor fa una àmplia revisió de la bibliografia sobre múltiples aspectes de la mesura de la CED com l'impacte de la edat, la raça o el sexe en el resultat de la mesura.

Alguns altres aparells i tècniques per al diagnòstic i cribratge de NP han estat avaluats en alguns estudis, però sembla que el seu us no s'ha generalitzat. Alguns son: NeuroQuick, per a sensació tèrmica; Tactil Circumferencial Discriminator, per la SB protectora o Vibratrip per la SB vibratòria (50,61).

### **Detecció precoç**

La detecció precoç de la NP és una estratègia àmpliament implantada, igual que es realitzen per altres complicacions de la DM (13,62,63).

La majoria de societats científiques estableixen:

1.- Cribratge des del moment del diagnòstic per la DM2 i a partir dels 5 anys el diagnòstic en la DM1, i periodicitat anual.

2.- Interrogatori exhaustiu de símptomes i combinar la mesura de la SB a la pressió amb monofilament i la SB vibratòria amb diapasó, si cal també amb la SB tèrmica.

3.- Els estudis de conducció nerviosa generalment no son necessaris

També la NAD ha de ser cribrada periòdicament en la DM 2 al moment del diagnòstic i als 5 anys en la DM1. La variabilitat de la Fc amb la respiració profunda, un test de tolerància a l'exercici o el biotensiòmetre podrien ser proves vàlides (11,64).

En resum, la recomanació de dues de les societats més importants en les que basem les nostres guies clíniques son:

1.- ADA, últim posicionament sobre NPD (2017): cribratge i diagnòstic mitjançant instruments clínics com escala MNSI o NDS, i mesures de VCN com l'EMG (13).

2.- Diabetes Canada Cinical Practice Guidelines Expert Committee: la recomanació general és valorar la pèrdua de SB amb el monofilament i la pèrdua de SB vibratòria en el primer dit del peu (65).

Una revisió de Kanji, et al. recollia estudis que comparen l'anamnesi + exploració física contra proves de VCN, i conclou que si la SB vibratòria i la SB a la pressió son normals, pràcticament es pot descartar la NP (43). Altres autors com Watson i Armstrong també donen alta SB i E a la combinació de monofilament i diapasó (67,68).

### **Definició per al diagnòstic**

La definició per al grup d'experts de NPD de Toronto seria :

1.- NPD confirmada: conducció nerviosa anormal i símptomes o signes de NP
2.- NPD probable: 2 o més dels següents símptomes o signes: símptomes neuropàtics, disminució de la SB distal, o disminució / absència de ROTs a extremitats inferiors
3.- NPD possible: algun dels següents símptomes : SB disminuïda, símptomes positius de NP sensitiva (entumiment, cremor, rampa), predominant en peus o cames ; o signes, incloent disminució simètrica de la SB distal o dels ROTs

### **Prevenió de la NP**

Les principals recomanacions per a la prevenció son optimitzar al màxim el control de glucèmia (evidència A) i considerar control d'altres factors de risc que poden afavorir l'aparició o progressió (evidència C).

La modificació d'estils de vida, bàsicament dieta i exercici físic, és el pilar tant per la prevenció de la diabetis com per l'aparició de les seves complicacions, com han demostrat nombrosos estudis (Steno-2; Diabetes Prevention Program- DPP; Impaired Glucose Tolerance Neuropathy- IGTN; D-PLAN-CAT).

### **Abordatge terapèutic farmacològic**

El tractament farmacològic no és fàcil donada la varietat de factors causals i la complexa patogènia. El punt principal del tractament farmacològic és l'abordatge del dolor neuropàtic (15-20 % de casos de NP), necessari per millorar la qualitat de vida afectada per aquest tipus de dolor incapacitant (13,31,65–67). Els fàrmacs més habitualment utilitzats son l' amitriptilina i nortriptilina (antidepressius tricíclics), duloxetina (antidepressiu dual), gabapentina, pregabalina i carbamazepina (antiepilèptics).



## **JUSTIFICACIÓ DE LA RECERCA**

## JUSTIFICACIÓ DE LA RECERCA

Hi ha 4 punts principals que m'han portat a realitzar aquesta recerca.

1.- Un primer motiu que justifica aquest projecte és la importància de la neuropatia com a complicació de la diabetis. Es una de les més prevalents i al mateix temps de les més oblidades i més difícilment diagnosticades. A més a més, pot ser francament incapacitant si produeix dolor o una complicació tan temuda com el peu diabètic

2.- Un segon motiu seria la pròpia dificultat per al diagnòstic de la neuropatia, donat que encara no existeix un patró unívoc i consensuat, amb una ampla variabilitat de mètodes possibles, i múltiples combinacions dels mateixos. Molts dels mètodes precisen un aprenentatge previ, i posada en marxa de la tècnica, que a vegades ni tan sols és fàcilment accessible.

3.- Un tercer motiu seria la necessitat de fer estudis per a facilitar el cribratge i el diagnòstic precoç en l'àmbit de l'atenció primària, que és on hi ha el gran contingent de persones per avaluar i on després s'haurien de posar en marxa estratègies per a la prevenció.

4.- Un quart motiu important és l'aparició de noves tecnologies, amb aparells que facilitin la detecció, tant millorant l'accessibilitat com reduint la dificultat de les proves. Aquest seria el cas de la Conductància Electroquímica Dèrmica (CED), prova que no precisa preparació, que dura dos minuts, no és dolorosa, i no precisa personal especialitzat, en front de l' electromiografia, actual prova d'or per al diagnòstic, que precisa un neuròleg o neurofisiòleg, una preparació prèvia, pot resultar dolorosa, i a vegades és de difícil accés i té llarga llista d'espera, deixant a part que detecta la neuropatia en fases més tardanes o avançades.

En el nostre projecte volem valorar la factibilitat, efectivitat i utilitat d'aquesta nova eina, la CED , amb l' aparell Sudoscan<sup>®</sup> (Impeto Medical, France) com a eina senzilla i de fàcil interpretació per al diagnòstic precoç de la NPD, i la comparem, una a una, amb la resta de proves habitualment disponibles i usades.

Si es demostra l'efectivitat de la CED, seria plausible la seva inclusió en algun qüestionari de cribratge pre-existent per cercar millor rendiment en a detecció de NPD.

Un altre avantatge de la CED seria l' elevada reproductibilitat, molt més que proves amb un component subjectiu important com son el monofilament o el diapasó.

## **HIPÒTESI I OBJECTIUS**

## **HIPÒTESI**

La mesura de la conductància electroquímica dèrmica és un mètode factible, sensible, específic i d'efectivitat igual o superior a altres tècniques que s'utilitzen habitualment a l'atenció primària per al cribratge de neuropatia diabètica (monofilament 5.07 Semmes-Weinstein), en contrast amb dues proves més comunes per a confirmació del diagnòstic davant la positivitat del cribratge (EMG i escala NDS)

## **OBJECTIUS**

### **1.- Objectiu general**

Demostrar la factibilitat, efectivitat i validesa d'una nova eina per a la mesura de la conductància electroquímica dèrmica per al cribratge de la Neuropatia diabètica en pacients atesos a l'Atenció primària

### **2.- Objectiu específic 1**

Avaluar la factibilitat d'una nova tecnologia- la mesura de la CED (reflex sudomotor), durant la pràctica clínica a l'atenció primària per al cribratge de la neuropatia diabètica en pacients que usen els serveis públics de salut.

### **3.- Objectiu específic 2**

Determinar la validesa de la CED (reflex sudomotor) com a eina de cribratge de neuropatia diabètica en AP, en comparació amb la resta de possibles eines de diagnòstic que son el monofilament 5.07 Semmes- Weinstein, l'escala NDS , i el qüestionari DN4, si s'utilitza l'electromiograma com a prova de confirmació diagnòstica em pacients amb DM 2 que usen els serveis públics de salut.

## **MATERIAL I MÈTODE**

## MATERIAL I MÈTODE

### A.- DISSENY DE L'ESTUDI

#### A1.- Tipus d'estudi

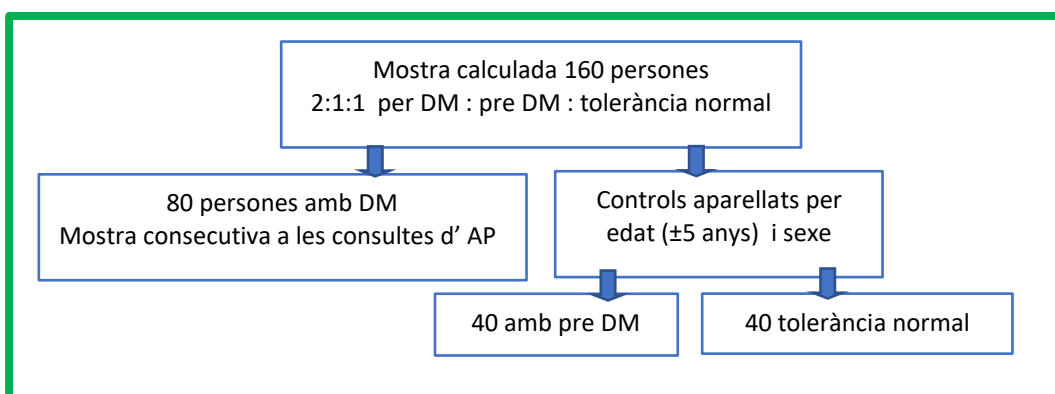
Estudi de comparació de proves prospectiu, amb dos grups control i amb avaluació mitjançant metodologia PROBE (tractament obert amb cec en l'avaluació dels resultats finals), de la CED (reflex sudomotor) (Sudoscan®, Impeto Medical, France), amb l'EMG, amb el monofilament 5,07 (10 g) de Semmes – Weinstein per la SB tàtil; amb diapasó de 128 Hz per la SB vibratòria; i amb l'escala NDS, a una sèrie consecutiva de pacients atesos a les consultes d'AP emplaçades al Vallès Occidental i a Reus, amb els seus hospitals de referència.

L'estudi va tenir l'aprovació del Comitè Ètic de la IDIAP Jordi Gol i Gurina i del Comitè Ètic de Mutua Terrassa (*Annex 1*)

#### A2.- Mida mostral

El càlcul de la mostra necessària va ser de 160 participants, que ens permetria estimar la validesa i rendiment de la prova amb una sensibilitat del 82 %, una precisió del 9 %, amb interval de confiança del 95 %, i considerant un percentatge de pèrdues del 20 %. La proporció de diabetis: pre-diabetis: tolerància normal havia de ser de 2:1:1. L'aportació desglossada pels diferents centres era del 66 % (106 casos) a Mutua Terrassa i del 34 % a Reus (54 casos) (Figura 10)

#### A3.- Diagrama de fluxos (Figura 10)





## B.- CRITERIS D' INCLUSIÓ I EXCLUSIÓ

### B1.- Criteris d'inclusió :

Dones i homes majors de 40 anys, amb o sense símptomes de neuropatia, però sense cap diagnòstic de neuropatia, que es distribueixen en tres grups diferents

- a.- Persones amb diagnòstic de DM2 atesos de forma consecutiva a les consultes dels metges i metgesses de família que participen com a investigadors dels dos equips d'AP.
- b.- dos grups control, ambdós equiparables en edat i sexe : un de persones lliures de cap alteració del metabolisme dels hidrats de carboni (AMHC) i un altre de persones amb preDM.

La Prova de Tolerància Oral a la Glucosa (PTOG) era obligatòria per a descartar l' AMHC. Les tres categories principals (DM/pre DM / tolerància normal) van ser definides segons criteris de la OMS, basats en PTOG, amb 75 grams de glucosa i extracció als 0 i 120 minuts, o amb glucèmia basal.

Els participants havien de signar el consentiment informat (referit en la part de "aprovació ètica i consentiment informat"). (*Annex 2*)

### B2.- Criteris d'exclusió:

Diabetis tipus 1; amputació de membres superiors o inferiors (excepte falanges); presència de NP coneguda de qualsevol causa ; tractament amb beta-blocadors; malaltia terminal o greu.

Calia descartar embaràs en dones en edat fèrtil.

## C.- RECOLLIDA DE DADES I VARIABLES D'ESTUDI

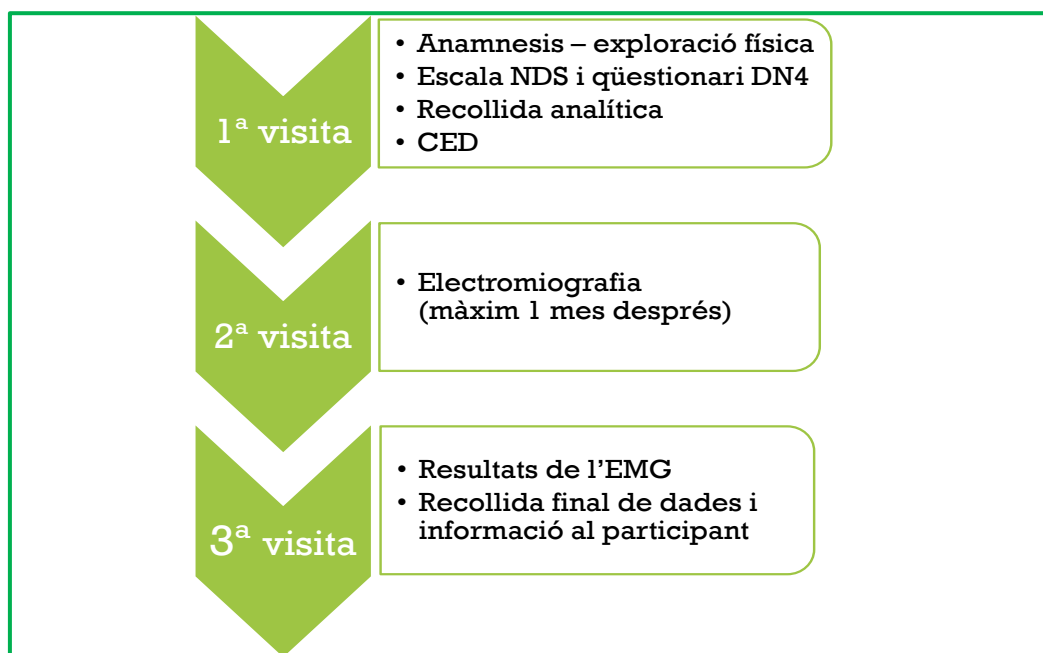
El registre de totes les dades es realitzava en un Quadern de Recollida de Dades (QRD) especialment dissenyat en programa Access TM per al projecte. (*Annex 3*)

Prèviament a l'inici de la recollida de dades es van realitzar dues sessions de formació per als professionals investigadors participants, fet especialment important per poder assegurar una recollida de dades homogènia i fiable. La metodologia de registre queda recollida en un Manual de Procediments, del qual en disposaven d'una còpia a tots els centres. (Annex 4)

### C1.- Pla de treball

La Figura 11 recull el pla de treball, amb les 3 visites protocol·làries i el seu contingut.

Figura 11. Pla de treball



### C2.- Recollida de dades

#### Anamnesi:

- Variables sociodemogràfiques: edat, sexe, país d'origen
- Hàbits tòxics
  - Tabac : fumador / ex-fumador / no fumador
  - Enol : no bevedor / bevedor baix risc / bevedor de risc

- Antecedents personals : antecedent de diabetis gestacional (dones)
- Antecedents familiars de diabetis
- Absència de NP coneguda de causa infecciosa, tòxica, metabòlica, hereditària, paraneoplàsica, inflamatòria, afectació medul·lar.
- En el grup de persones amb DM : temps d'evolució de la malaltia, complicacions (micro i macrovasculars), tractaments que realitza.
- En tots els grups, comorbiditats i altres tractaments tipus hipotensors, hipolipemians i/o antiagregants.

La informació es completava amb la revisió de la història clínica informatitzada.

#### Exploració física :

Com he comentat anteriorment, tota la metodologia de recollida de dades esta recollida al manual de procediments, des de fer la mesura de pes i talla fins a realització del monofilament i el diapasó. (*Annex 4*)

Talla, pes , IMC	SB tèrmica (mànec metàl·lic del martell)
Pressió arterial	SB algèsica (palet amb punta a arrel de l'ungla del dit gros)
Perímetre de cintura	SB vibratòria (diapasó 128 Hz)
Polsos pedis i tibials posteriors	SB tàctil (monofilament Semmes-Weinstein)
Reflexes aquil·lians bilaterals	

Les mesures de l' exploració física completaven l' escala Neuropathy Disability Score (NDS), que es considera patològica amb una puntuació total major de 6.

El monofilament es considera normal si els 8 punts estan conservats.

El qüestionari DN4 orienta presència de dolor neuropàtic si la puntuació és  $\geq 4$ .

Els dos qüestionaris estan inclosos al QRD (*Annex 3*).

#### Dades analítiques :

Hemoglobina glicosilada, filtrat glomerular (CSD-EPI), perfil lipídic (colesterol total i fraccions HDL i LDL), amb validesa de 6 mesos anteriors a la selecció del participant.

#### Conductància Electroquímica Dèrmica i Electromiografia

La CED es realitzava normalment en la primera visita, llevat excepcions per necessitat del participant o de l'investigador. Es una prova ràpida, que no necessita preparació, i es coneix el resultat al moment. Totes les proves de la CED les realitzava la doctoranda. El resultat és pot veure al moment a la pantalla del Sudoscan® i es genera un informe per a arxivar en pdf, i si es desitja es pot imprimir una còpia. (*Annex 5*)

L'electromiografia es programava a l'hospital amb un marge màxim de 1 mes. El neuròleg/a encarregada de la prova no coneixia la condició metabòlica del participant (diabetis , preDM , o tolerància normal), ni cap altra dada ni resultat de les exploracions prèvies (cec). L' EMG mesurava la sensibilitat dels nervis sural i peroneal, mitjançant la Velocitat de Conducció Nerviosa (VCN) (incloent amplitud i latència). La coordinació amb els professionals referents dels centres hospitalaris era bàsica per la latència de temps entre la primera visita i exploracions i la prova d'or per al diagnòstic que era l'EMG.

#### D.- ANÀLISIS ESTADÍSTICA

L'anàlisi estadística es va iniciar amb l'estadística descriptiva de les variables recollides. Les variables quantitatives es van expressar mitjançant mesures de tendència central (media i mediana) i de dispersió (desviació típica i rang). Les variables categòriques s'expressen amb la freqüència i el seu percentatge. Els intervals de confiança es van calcular al 95 %.

Comprovada la distribució normal de les variables, posteriorment es realitza l'anàlisi bivariat de les variables recollides, amb el test de chi-quadrat per variables qualitatives i el test de la t-Student per a les quantitatives.

Les comparacions dels resultats de les mesures del CED entre els grups d'estudi es va realitzar mitjançant la prova d'ANOVA.

Per a determinar la validesa de la prova, es calcula la sensibilitat (SB), especificitat (E), valor predictiu positiu (VPP) i negatiu (VPN), i la raó de verosimilitud positiva (RVP) i negativa (RVN).

La S i la E son valors intrínsecs a la prova, més teòrics, però son necessaris pel càlcul d'altres paràmetres. En canvi, els valors predictius mesuren l'eficàcia real d'una determinada prova diagnòstica. Son les probabilitats del resultat. Per respondre als nostres objectius era important aplicar el càlcul de totes aquestes proves estadístiques. La raó de verosimilitud (*likelihood ratio*) es la raó entre la probabilitat d'observar un resultat en cas de persona afectada en qüestió versus la probabilitat del resultat en persones no afectades. Dona idea de la capacitat d'un test diagnòstic per canviar una probabilitat pretest a una nova probabilitat post-test. Els rangs de valors de RV i el seu impacte usats en clínica son :

RV positiva	RV negativa	Utilitat
10	< 0,1	Altament rellevant
5-10	0,1- 0,2	Bona
2- 5	0,5 – 0,2	Regular
< 2	>0,5	dolenta

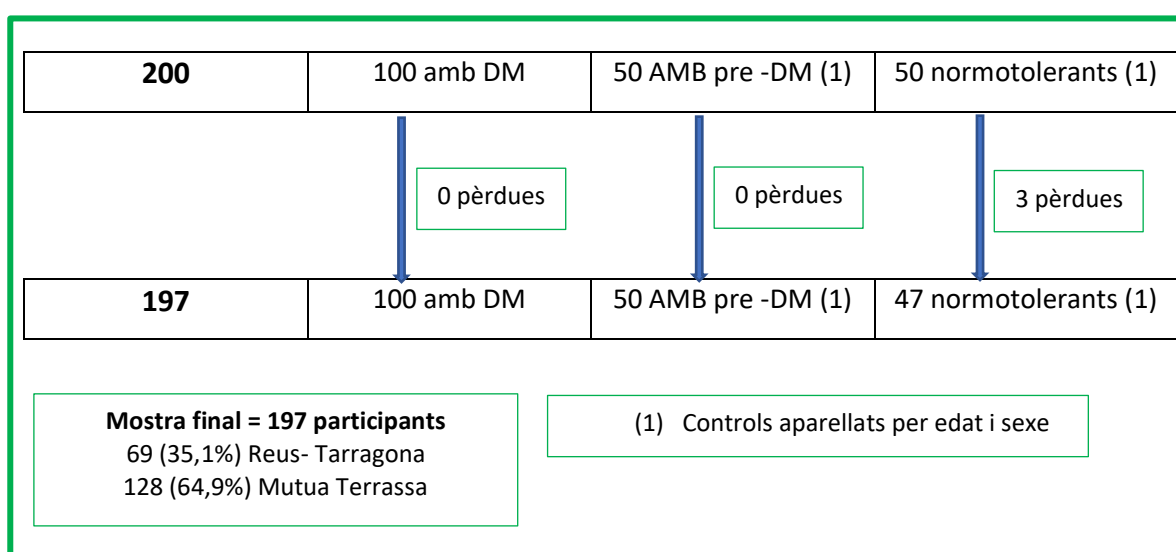
Es van realitzar les corbes ROC i calcular les àrees sota la corba (AUC- Area Under Curve) per a valorar el rendiment de la CED respecte a la resta de proves usades habitualment per al diagnòstic i que s'han usat en el nostre estudi : EMG , monofilament, escala NDS i qüestionari DN4. Les corbes ROC ens permeten valorar de forma més global l'exactitud d'una prova. L'anàlisi estadística es va realitzar amb els paquets estadístics STATA/ SE 12.0 i R versió 3.4.3 per a Windows, i es van considerar diferències estadísticament significatives els valors de  $p < 0,05$ .

## **RESULTATS**

## RESULTATS PRINCIPALS

La mostra total finalment recollida va ser de 197 persones, repartits en els tres grups en la proporció indicada en material i mètode: 100 persones amb diabetis tipus 2, 50 controls amb pre-diabetis i 47 controls amb tolerància normal. (Figura 12)

Figura 12. – Diagrama de fluxos definitiu



La mostra va ser superior a la inicialment calculada, mantenint la mateixa proporció entre el grup de casos i els dos grups control.

Els 3 participant perduts en el grup de normotolerants van ser persones que van realitzar la primera visita al centre AP però després no van poder acudir a la cita per realitzar l' EMG a l'hospital corresponent.

La taula 9 recull les característiques sociodemogràfiques i clíniques de la mostra total (197 participants). Els grups eren totalment comparables en edat, sexe, país d'origen i hàbits tòxics (tabac i consum d'alcohol). Hi havia diferències significatives entres els grups en variables relacionades habitualment amb la DM , com els antecedents familiars

de DM, variables de l'exploració física com el perímetre de cintura o l' IMC, la presència de dislipèmia i/o hipertensió arterial, el tractament de la diabetis i la presència de complicacions.

Taula 7.- Dades sociodemogràfiques i clíniques de la mostra total

<b>Variable</b>	<b>Diabetis (N=100)</b>	<b>Pre-diabetis (N=50)</b>	<b>Normotolerants (N=47)</b>	<b>p</b>
Edat (mitjana ± DE)	64,65 ± 7,5	62,7 ± 6,8	63,47 ± 7,4	0,30
Sexe (% homes)	50	38	38,3	0,33
País origen (% Espanya)	93	100	93,6	0,70
AF DM ; N (%)	83 (83)	26 (50,2)	33 (70,2)	<b>&lt;0,001</b>
Fumador actiu; N(%)	8 (8)	2 (4)	3 (6,4)	0,99
Consum habitual OH; N(%)	59 (59)	34 (68)	30 (63,8)	0,70
Evolució DM (mitjana± DE, anys)	10,6 ± 7,5	-	-	-
Complicacions DM (N)				
- cardiopatia	4	1	0	-
- retinopatia	6	0	0	-
- vasculopatia perifèrica	7	0	0	-
- vasculopatia cerebral	3	0	1	-
- nefropatia	6	0	0	-
TR. ADNI (N)	152	-	-	-
TR. Insulina (N)	29	-	-	-
TR. Hipotensor; N (%)	74 (74)	28 (56)	25 (53,1)	<b>0,02</b>
TR. Hipolipemiant; N (%)	62 (62)	18 (36)	15 (31,9)	<b>0,001</b>
TR. Antiagregant; N (%)	21 (21)	8 (16)	6 (12,7)	0,33
Talla (mitjana ± DE, cm)	162,4 ± 9,7	162,7 ± 8,8	160,8 ± 7,5	0,54
Pes (mitjana ± DE, kg)	79,6 ± 13,6	85,3 ± 18,3	74,9 ± 14,9	<b>0,004</b>
IMC (mitjana ± DE ,kg/m <sup>2</sup> )	30,3 ± 4,5	33,28 ± 10,8	28,6 ± 4,6	<b>0,003</b>
Pc (mitjana ± DE, cm)	105,0 ± 11,2	108,0 ± 15,3	109,5 ± 11,4	<b>0,016</b>
PAS (mitjana ± DE, mmHg)	136,5± 14,1	132,2 ± 13,6	125,8 ± 15,2	<b>&lt;0,001</b>
PAD (mitjana ± DE, mmHg)	72,2 ± 10,4	79,8 ± 7,9	75,3 ± 9,5	<b>0,06</b>
HbA1c (mitjana ±DE,%)	7,2 ± 1,2	5,9 ± 0,3	5,3 ± 0,4	<b>0,02</b>
Filtrat glomerular (mitjana ± DE, ml/min/m <sup>2</sup> )	67,3± 14,4	87,0 ± 7,3	72,9 ± 19,3	<b>&lt;0,001</b>
COL total (mitjana ± DE, mg/ml)	191,9 ± 39,4	196,8 ± 33,9	190,9 ± 30,9	0,67
HDL- COL (mitjana ± DE, mg/ml)	48,7 ± 11,0	58,9 ± 14,5	54,9 ± 12,2	<b>&lt;0,001</b>
LDL- COL (mitjana ± DE, mg/ml)	111,7 ± 33,3	114,4 ± 32,0	116,5 ± 28,0	0,69
TG (mitjana ± DE, mg/ml)	159,6 ± 90,0	120,7 ± 49,2	117,0 ± 44,7	<b>&lt;0,001</b>
DN4 (%puntuació =0)	61	70	74,5	<b>&lt;0,001</b>
Interval R-R (ms)	785,0 ± 160,4	594,7 ± 175,0	830,0 ± 140,6	<b>&lt;0,001</b>

DE= desviació estàndard ; AF= antecedents familiars ; DM = diabetis mellitus ; OH = alcohol ; TR= tractament ; ADNI = antidiabètics no insulínics; IMC = índex de massa corporal; Pc= perímetre de cintura; PAS = pressió arterial sistòlica; PAD = pressió arterial diastòlica; mmHg= mil·límetres de mercuri ; Hba1c= hemoglobina glucosilada ; COL = colesterol ; HDL-COL = fracció HDL del colesterol ; LDL-COL= fracció LDL del colesterol ; TG 0 triglicèrids ; mg/dl = mil·ligrams /decilitre ; cm = centímetres ; ms = mil·lisegons;



La prevalença de neuropatia en la mostra total mitjançant la CED va ser d' un 9,1% mentre que mitjançant l' EMG va ser del 14,2 %.

Avaluant la CED respecte a l' EMG com a prova d'or actual per al diagnòstic en el total de la mostra, els resultats van ser :

SB 21% ; E 95 % ; VPP 47 % ; VPN 81 %, RV 4,13 i àrea sota la corba 0,58.

L'alta especificitat indica que hi ha una elevada probabilitat que un individu sa (sense NP) tingui un resultat negatiu d'aquesta prova. La RVP menor a 5 indica tendència a que pot ser una bona prova respecte a utilitat i aplicabilitat en la pràctica clínica habitual.

Si comparem la CED amb la resta de proves (monofilament, escala NDS , qüestionari DN4) es mantenen similars resultats de SB, E, Valors predictius i RV, tant en la població total com quan es comparen les persones amb DM i els grups control.

Aquests resultats es recullen a les taules 8 i 9.

A la taula 11 es recullen també els resultats globals de les AUC de la CED amb la resta de les probes i en els 3 grups per separat.

Taula 8.- Sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu, i raó de verosimilitud positiva i negativa de la CED respecte a les diferents probes.

	Prova d'or			
	EMG	monofilament	NDS	DN4
<b>CED</b>	S= 21'2 % E= 94'8% VPP= 46'6% VPN= 81'3% RV (+) = 4'13 RV (-) = 0'83	S= 15'3% E= 93'5% VPP= 26'6% VPN= 87'9% RV (+) = 2'35 RV (-) = 0'90	S= 33'3% E= 94% VPP= 26'6% VPN= 95'6% RV (+) = 5'55 RV (-) = 0'71	S= 21'4 % E= 93'4% VPP= 20% VPN= 93'4% RV (+) = 3'24 RV (-) = 0'77

*CED= conductància electroquímica dèrmica ; EMG = electromiograma ; NDS = neuropathy disability score ; DN 4= doloeur neuropatiqua 4 ; S = sensibilitat ; E= especificitat ; VPP = valor predictiu positiu ; VPN = valor predictiu negatiu ; RV = raó de verosimilitud*

Taula 9.- Comparació dels resultats de la CED respecte a les altres proves com a prova d'or i entre persones amb DM2 i controls amb pre-DM i amb tolerància normal.

		PROVA D'OR											
		EMG			MF			NDS			DN4		
		DM	No DM	Pre DM	DM	No DM	Pre DM	DM	No DM	Pre DM	DM	No DM	Pre DM
<b>CED</b>	S (%)	25	0	14	20	0	5	37	0	1	30	0	0
	E (%)	93	95	93	96	95	93	93	95	93	93	95,5	91
	VPP(%)	33	0	25	67	0	25	33	0	25	33	0	0
	VPN(%)	90	84	87	74	98	96	94,5	93	1	92	95,5	93
	RV(+)	5	0	0,71	3,57	0	2	5,28	0	0,14	4,28	0	0
	RV (-)	0,83	20	1,02	0,80	20	0,92	0,67	20	1,06	0,75	22,2	11,1
	AUC	0,577	0,476	0,718	0,590	0,475	0,536	0,654	0,477	0,457	0,616	0,969	0,457

*CED= conductància electroquímica dèrmica ; EMG = electromiograma ; NDS = neuropathy disability score ; DN 4= doloeur neuropatique 4 ; S = sensibilitat ; E= especificitat ; VPP = valor predictiu positiu ; VPN = valor predictiu negatiu; RV = raó de verosimilitud*

El resultat de la conductància electroquímica dèrmica en microSiemens ( $\mu\text{S}$ ) en els diferents grups, tant a mans com a peus, es recull a la taula 10.

Taula 10.- Resultat CED en microSiemens en mans i peus en els tres grups

CED	Conductància ( $\mu\text{S}$ )			
		Tolerància normal	Pre-diabetis	diabetis
	CED- mans	70,3 $\pm$ 12,7	63,9 $\pm$ 10,2	51,8 $\pm$ 17,2
	CED- peus	76,8 $\pm$ 15,8	73,3 $\pm$ 22,5	71,3 $\pm$ 18,0

Hi ha diferències significatives en el resultat de la CED mesurada en  $\mu\text{S}$  entre els 3 grups d'estudi en el cas de les mans, però no hi ha diferència en els cas dels peus, encara que hi ha una tendència a la significació entre el grup amb DM i el grup amb tolerància normal ( $p= 0,074$ ) (Taula 11).

Taula 11.- Comparació dels resultats de la CED en  $\mu\text{S}$  entre els 3 grups

p	CED mans			CED peus		
	1 versus 2	1 versus 3	2 versus 3	1 versus 2	1 versus 3	2 versus 3
	<b>0'007</b>	<b>0'000</b>	<b>0'000</b>	0,55	0,074	0,375

*CED = conductància electroquímica dèrmica  
1= grup amb DM ; 2 = grup amb preDM ; 3 = grup amb tolerància normal*

El test de dolor neuropàtic (DN4) va ser positiu (més de 4 punts) en 12 participants, 11 d'ells en el grup de diabetis, i 1 en el grup de preDM. Cap resultat positiu entre els normotolerants.

Respecte al monofilament, 26 participants el van tenir alterat en la mostra total, i d'aquests només 4 tenien alterat també el resultat de la CED.

La Taula 12 exposa les diferències en totes les proves o test realitzats entre els 3 grups de participants, grup amb DM i dos grups control.

Taula 12.- Prevalença de neuropatia segons les diferents proves entre els grups

(N/%)	TOTAL N = 197	DM (N=100)	PREDIABETIS (N=50)	NORMO TOLERANTS (N=47)	Significació
<b>CED normal</b> <b>CED patològic</b>	179 (90,8) 18 (9,14) <i>preval: 9,14%</i> <i>(5,11-13,2)</i>	88 (88) 12 (12) <i>preval: 12 %</i> <i>(5,63-18,4)</i>	46 (92) 4 (8) <i>preval: 8 %</i> <i>(0,48-15,5)</i>	45 (95,7) 2 (4,3) <i>preval: 4,26 %</i> <i>(1,52-10,0)</i>	$\chi^2= 1,037$ P= 0,595
<b>EMG normal</b> <b>EMG patològic</b>	169 (85,7) 28 (14,2) <i>preval: 14,2 %</i> <i>(9,34-19,1)</i>	70 (70) 27 (27) <i>preval: 27 %</i> <i>(18,3-35,7)</i>	50 (100) 0 (0) <i>preval: 0 %</i> <i>(0-0)</i>	46 (97,8) 1 (2,2) <i>preval: 2,13 %</i> <i>(2,0-6,25)</i>	$\chi^2= 25,795$ P < 0,001
<b>MF normal</b> <b>MF patològic</b>	171 (86,8) 26 (13,2) <i>preval: 13,2 %</i> <i>(8,47-17,9)</i>	88 (88) 12 (12) <i>preval: 12 %</i> <i>(5,63-18,4)</i>	43 (86) 7 (14) <i>preval: 14 %</i> <i>(4,38-23,6)</i>	40 (85,1) 7 (14,9) <i>preval: 14,9 %</i> <i>(4,72-25,1)</i>	$\chi^2= 0,271$ P= 0,873
<b>DN4 normal</b> <b>DN4 patològic</b>	183 (92,9) 14 (7,11) <i>preval: 7,11 %</i> <i>(3,52-10,7)</i>	90 (90) 10 (10) <i>preval: 10 %</i> <i>(4,12-15,9)</i>	48 (96) 2 (4) <i>preval: 4 %</i> <i>(1,43-9,43)</i>	45 (95,7) 2 (4,3) <i>preval: 4,26 %</i> <i>(1,52-10,0)</i>	$\chi^2= 2,514$ P= 0,285
<b>NDS normal</b> <b>NDS patològic</b>	185 (93,9) 12 (6,09) <i>preval: 6,09 %</i> <i>(2,75-9,43)</i>	92 (92) 8 (8) <i>preval: 8 %</i> <i>(2,68-13,3)</i>	49 (98) 1 (2) <i>preval: 2 %</i> <i>(1,88-5,88)</i>	44 (93,6) 3 (6,38) <i>preval: 6,38 %</i> <i>(0,61-13,4)</i>	$\chi^2= 2,107$ P= 0,349

Les figures 14 a 17 representen les corbes ROC o àrea sota la corba (AUC) de la CED en front de la resta de test.

En la mostra total, la corba més significativa és la que confronta la CED amb l'escala NDS (AUC 0,63) (figura 14 a), millor que la que enfronta la CED amb l'EMG (AUC 0,58) (Figura 14 b) o el monofilament (AUC 0,54) (Figura 14 c), encara que totes les corbes estan per sota de l'ideal (que és un resultat  $> 0,9$ , i moderadament bo entre 0,7 i 0,9).

Figura 14 a.- Corba ROC de la CED versus escala NDS com a prova d'or per al diagnòstic en la mostra total. AUC = 0'63

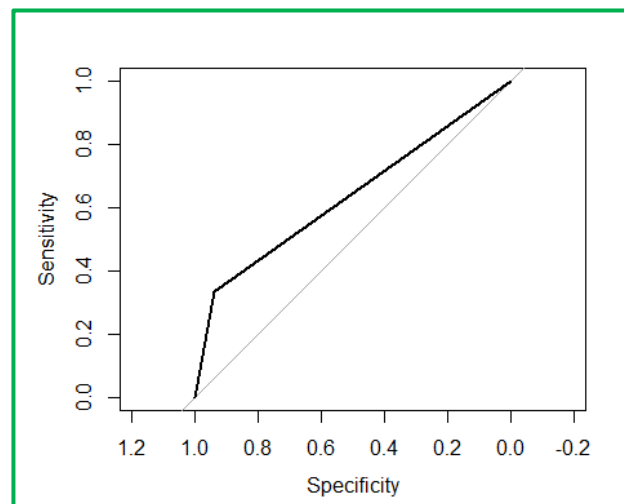


Figura 14 b.- Corba ROC de la CED versus EMG com a prova d'or per al diagnòstic en la mostra total. AUC = 0'5804

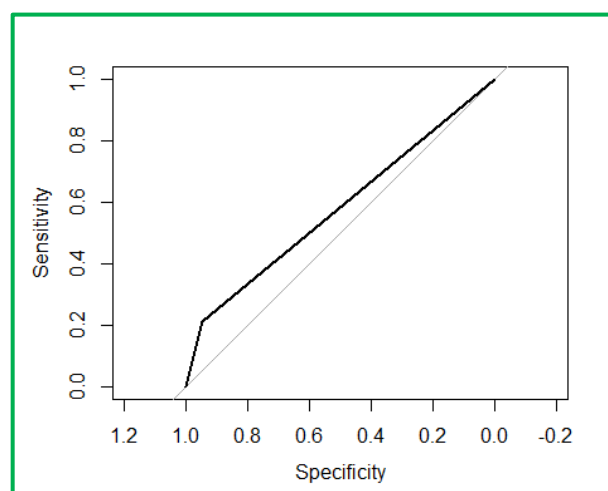
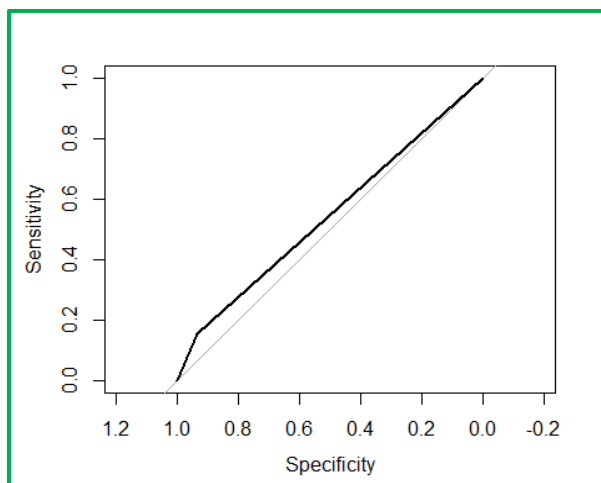
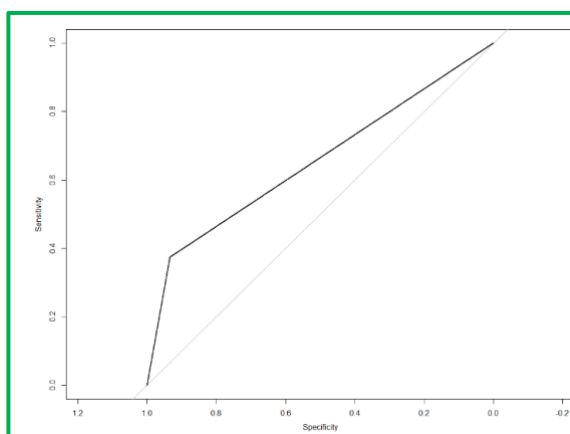


Figura 14 c.- Corba ROC de la CED versus el monofilament com a prova d'or per al diagnòstic en la mostra global. AUC = 0'5448



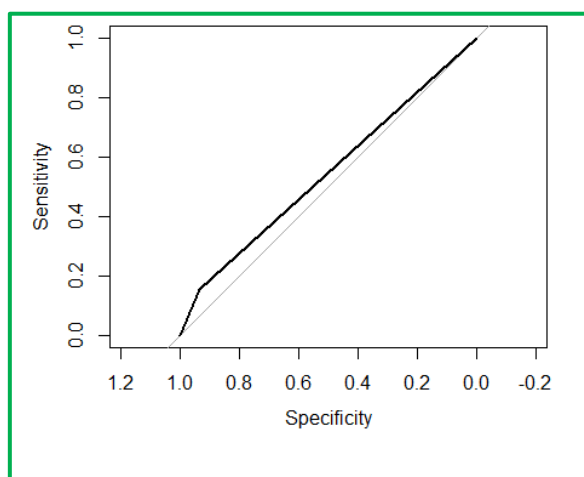
Si valorem només la població amb DM, la comparació de la CED amb l'EMG és la que va tenir major significació (AUC 0,66) (figura 15). Malgrat el resultat no és bo, la CED podria ser una bona prova de cribratge per a població diabètica amb PNP comparada amb l'EMG .

Figura 15. Corba ROC de la CED en front el patró or de l'EMG, a la població amb DM2. AUC= 0.6549



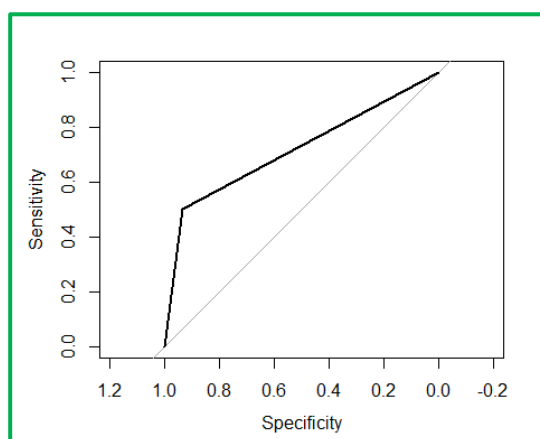
La corba és realment dolenta en la comparació de CED amb EMG en el grup control de persones amb tolerància normal (AUC 0,47) (Figura 16).

Figura 16. Corba ROC de la CED en front el patró or de l'EMG, a la població amb tolerància normal a la glucosa. AUC= 0.4767



Per últim, el millor resultat en la comparació entre CED i l'EMG es dona en el grup de pre-diabetis (AUC 0,71) (Figura 17)

Figura 17. Corba ROC de la CED en front el patró or de l'EMG, a la població amb pre-diabetis. AUC= 0.71



## ALTRES RESULTATS

Les *mononeuropaties (MNP)* son les més habitualment diagnosticades en els pacients amb DM, especialment MNP per atrapament. En el nostre cas, es van diagnosticar amb EMG 36 casos d' atrapament del nervi medià a nivell de canal carpiana, en diferents graus. Onze d'aquests participants també tenien PNP. Un pacient a més a més tenia neuropatia sural i un altre neuropatia per atrapament medià + cubital.

Per altra banda , constatem per la historia clínica que 6 dels participants tenien diagnosticada retinopatia diabètica, 4 d'ells tenien PNP per electromiograma i els 6 (100%) tenien alterada la CED (mans i/o peus).

Respecte a l'altra important complicació microvascular, la nefropatia, 6 dels nostres pacients diabètics tenien aquest diagnòstic i eren persones diferents a les que tenien retinopatia. Entre aquests participants només 2 tenien alterat l' EMG amb el diagnòstic de PNP i cap dels casos tenia alterada la CED.

Per últim, 4 pacients tenien antecedents de cardiopatia isquèmica i 3 antecedents de vasculopatia cerebral. Cap d'aquests participants tenia alterada la CED. Un dels pacients amb cardiopatia tenia alteració de l' EMG i cap dels participants amb vasculopatia el tenia alterat. Cap dels 7 participants d'aquests últim grup tenia alterada la CED.

Mostra DM (N=100)	N(%)	EMG patològic N(%)	DEC patològica N(%)
Retinopatia	6 (6)	4 (66,6)	6 (100)
Nefropatia	6 (6)	2 ( 33,3)	0
Cardiopatia isquèmica	4 (4)	1 (25)	0
Vasculopatia cerebral	3 (3)	0	0

## **RESUM ARTICLES**



## ARTICLE 1

### Titol

*“Feasibility and effectiveness of electrochemical dermal conductance measurement for the screening of diabetic neuropathy in primary care. DECODING Study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy). Rationale and design.”*

JJ. Cabré, T. Mur, B. Costa, F. Barrio, C. López, R. Sagarra, M. Garcia, J. Vizcaíno, I. Bonaventura, N. Ortiz, G. Flores, and the Catalan Diabetes Prevention Research Group. *Medicine (Open)* (2018) , 97:20.

*Medicine (Baltimore)* Open. (2018). 97: 20.

**Factor Impacte: 1.82 ; Quartil : 2**

Study Protocol Clinical Trial

**Medicine**<sup>®</sup>

OPEN

**Feasibility and effectiveness of electrochemical dermal conductance measurement for the screening of diabetic neuropathy in primary care. DECODING Study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy). Rationale and design**

Juan J. Cabré, MD, PhD<sup>a,\*</sup>, Teresa Mur, MD<sup>b</sup>, Bernardo Costa, MD, PhD<sup>a</sup>, Francisco Barrio, MD, PhD<sup>a</sup>, Charo López-Moya, BScN<sup>b</sup>, Ramon Sagarra, MD, PhD<sup>a</sup>, Montserrat Garcia-Barco, BScN<sup>a</sup>, Jesús Vizcaíno, MD<sup>a</sup>, Immaculada Bonaventura, MD, PhD<sup>c</sup>, Nicolau Ortiz, MD, PhD<sup>d</sup>, Gemma Flores-Mateo, MD, PhD<sup>a</sup>, the Catalan Diabetes Prevention Research Group<sup>a</sup>

## OBJECTIU

Dissenyar un estudi per a avaluar la factibilitat d'una nova tecnologia- la mesura de la CED (reflex sudomotor), durant la pràctica clínica a l'atenció primària per al cribratge de la neuropatia diabètica en pacients que usen els serveis públics de salut.

## RESUM

La prevalença de la DM 2 al món i la importància de la neuropatia (NP) com a complicació freqüent i sovint infradiagnosticada, fa necessari trobar nous mètodes de diagnòstic i noves estratègies per al cribratge i la detecció precoç. Ens plantegem així un estudi per demostrar que una nova eina que és la mesura de la conductància electroquímica dèrmica (CED) és factible i vàlida per a cribratge de NP diabètica a l'Atenció Primària (AP).

Es va dissenyar un estudi prospectiu, amb dos grups control i metodologia PROBE (tractament obert amb cec en l'avaluació final de resultats) per comparar la CED amb l'electromiografia (prova gold standar per al diagnòstic), el Monofilament de Semmes-Weinstein<sup>5.07</sup>, el diapasó de 128 Hz, l'escala NDS i el qüestionari DN4.

L' estudi va tenir lloc en centres d'atenció primària de Mútua Terrassa a Terrassa i Rubí, i centres a Reus, amb els seus hospitals de referència. Els subjectes d'estudi eren un grup de persones amb DM2 i sense diagnòstic de NP de cap origen, i dos grups control, un amb pre-diabetis i un altre amb tolerància normal, confirmada amb prova de tolerància oral a la Glucosa (PTOG). La mida mostral calculada va ser de 160 participants, amb una proporció entre grups era de 2:1:1 (DM : preDM : normal) i es van repartir un 66% per l'àrea de Terrassa i un 44 % per l'àrea de Reus.

El pas previ a l'inici va ser l'elaboració d'un quadern de recollida de dades específic i un manual de procediments, en base al qual es va realitzar també una formació molt detallada i específica per als investigadors i investigadores, amb l'objectiu de garantir una recollida de dades el més correcta i homogènia possible.

El pla de treball constava de 3 visites. Una primera al CAP, amb recollida de totes les variables per anamnesi i exploració física, i realització de la CED. Una segona a l'hospital de referència per realització del EMG, en un termini màxim de 1 mes, i una final per entrega de resultats i tancament de participació.

L' anàlisi estadística incloïa en primer lloc l'estudi descriptiu, posteriorment l'anàlisi bivariat de variables qualitatives i quantitatives, i per últim per valorar la validesa es calcularà sensibilitat, especificitat, valors predictius positiu i negatiu, raó de verosimilitud positiva i negativa, i àrea sota la corba.

### *JUSTIFICACIÓ DE L' ARTICLE 1*

Vam considerar important fer una primera publicació del disseny i metodologia d'estudi, donat que, després de realitzar la nostra recerca bibliogràfica sobre el tema, vam confirmar que

- no existia cap projecte d'avaluació de la tècnica de la CED fet exclusivament en població d'atenció primària
- avaluació de la tècnica amb dos grups control
- comparació de la CED amb la prova actualment gold-standar per al diagnòstic (EMG) i diverses altres proves i test habitualment usats en la pràctica clínica per avaluar la NP.
- per últim , es tracta d'un estudi sense cap conflicte d'interessos amb l' empresa que fabrica l'aparell Sudoscan ®.

### **RESUMEN**

La prevalencia de la DM 2 en el mundo y la importancia de la neuropatía (NP) como complicación frecuente y muy a menudo infradiagnosticada, hace necesario encontrar nuevos métodos de diagnóstico y nuevas estrategias para el cribado la detección precoz. Nos planteamos por ello un estudio para demostrar que una nueva herramienta, la medida de la conductancia electroquímica dérmica (CED), es factible y válida para cribado de NP diabética en Atención Primaria (AP).

Se diseñó un estudio prospectivo, con dos grupos control y metodología PROBE (tratamiento abierto con ciego en la evaluación final de resultados) para comparar la CED con la electromiografía (prueba gold estándar para el diagnóstico), el Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07, el diapasón de 128 Hz, la escala NDS y el cuestionario DN4.

El estudio tuvo lugar en varios centros de Atención Primaria de Mutua Terrassa en Terrassa y Rubí, y centros de Reus, con sus hospitales de referencia. Los individuos de estudio eran un grupo de personas con DM2 y sin diagnóstico de NP de ningún origen, y dos grupos control, uno con prediabetes y otro con tolerancia normal, confirmada con un Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG). El tamaño de la muestra calculado fue de 160 participantes, con una proporción entre grupos de 2:1:1 (DM: preDM: normal) y se repartieron un 66% en área de Terrassa y un 44 % en el área de Reus.

El paso previo al inicio fue la elaboración de un cuaderno de recogida de datos específico y un manual de procedimientos, en base al cual se realizó también una formación muy detallada y específica para los y las investigadoras, con el objetivo de garantizar una recogida de datos lo más correcta y homogénea posible.

El plan de trabajo constaba de 3 visitas. Una primera en el CAP, con recogida de todas las variables por anamnesis y exploración física, y realización de la CED. Una segunda en el hospital de referencia para la realización del EMG, en un plazo máximo de 1 mes, y una final para entrega de resultados y cierre de la participación.

El análisis estadístico incluye en primer lugar el estudio descriptivo, posteriormente el análisis bivariante de variables cualitativas y cuantitativas, y por último para valorar la validez se calculará sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa, y área bajo la curva.

### *JUSTIFICACIÓN DEL ARTÍCULO 1*

Consideramos importante hacer una primera publicación del diseño y metodología del estudio, dado que, después de realizar nuestra búsqueda bibliográfica sobre el tema,

confirmamos que no existía ningún proyecto de evaluación de la técnica de la CED:

- realizado exclusivamente en población de atención primaria
- evaluación de la técnica con dos grupos control
- comparación de la CED con la prueba actualmente gold- estándar para el diagnóstico (EMG) i diversas otras pruebas y test habitualmente usados en la práctica clínica para evaluar la NP.
- por último, se trata de un estudio sin ningún conflicto de intereses con la empresa que fabrica el aparato Sudoscan®.

# Feasibility and effectiveness of electrochemical dermal conductance measurement for the screening of diabetic neuropathy in primary care. DECODING Study (*Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy*). Rationale and design

Juan J. Cabré, MD, PhD<sup>a,\*</sup>, Teresa Mur, MD<sup>b</sup>, Bernardo Costa, MD, PhD<sup>a</sup>, Francisco Barrio, MD, PhD<sup>a</sup>, Charo López-Moya, BScN<sup>b</sup>, Ramon Sagarra, MD, PhD<sup>a</sup>, Montserrat García-Barco, BScN<sup>a</sup>, Jesús Vizcaíno, MD<sup>a</sup>, Immaculada Bonaventura, MD, PhD<sup>c</sup>, Nicolau Ortiz, MD, PhD<sup>d</sup>, Gemma Flores-Mateo, MD, PhD<sup>a</sup>, the Catalan Diabetes Prevention Research Group<sup>a</sup>

## Abstract

Diabetes mellitus is the leading cause of polyneuropathy in the Western world. Diabetic neuropathy is a frequent complication of diabetes and may have great clinical transcendence due to pain and possible ulceration of the lower extremities. It is also a relevant cause of morbidity and mortality in patients with diabetes. Although the cause of polyneuropathy in patients with diabetes is only partially known, it has been associated with chronic hyperglycemia suggesting the possible etiopathogenic implication of advanced glycosylation end products. The strategy of choice in the medical management of diabetic neuropathy is early detection since glycaemic control and the use of certain drugs may prevent or slow the development of this disease. Diabetic neuropathy most often presents with a dysfunction of unmyelinated C-fibers, manifested as an alteration of the sweat reflex of the eccrine glands. This dysfunction can now be demonstrated using a newly developed technology which measures dermal electrochemical conductivity. This noninvasive test is easy and cost-effective. The aim of the present study is to evaluate the feasibility and effectiveness of dermal electrochemical conductance measurement (quantitative expression of the sudomotor reflex) as a screening test for the diagnosis of diabetic neuropathy in patients in primary care.

**Abbreviations:** CHOD-PAP = cholesterol oxidase phenol-aminophenazone, 95% CI = 95% confidence interval, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, DEC = Dermal Electrochemical Conductance, DECODING = Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy, DM = diabetes mellitus, DSPN = distal symmetric polyneuropathy, EMG =

JJC and TM ranks equal: both equally contributed to the conception, design and writing of the manuscript.

A complete list of members of the coordinating committee and participating centers is given at the end of the article.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval and consent to participate: The research ethics committee board at the Jordi Gol Research Institute (Barcelona) ([www.idiapjordigol.org](http://www.idiapjordigol.org)) approved the protocol (January 2015, reference number P14/147) and each participant signed a written informed consent.

Registry: The study is registered in ClinicalTrials.gov with the reference number NCT03495089.

Financial support: The DECODING project was funded by (1) First prize of the Research Grants of the CAMFIC (Catalonian Society of Family and Community Medicine), grant agreement no. XV/2014), (2) Grant from the Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.U., and (3) Department of Health, Generalitat de Catalunya and the PERIS (Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut) 2016–2020, grant agreement SLT002/16/00093. As DECODING is part of diabetes prevention projects (Catalan Diabetes Prevention Research Group), its team also participated in the grant agreements SLT002/16/00045, SLT002/16/00154 within this national call for research.

Members of the Catalan Diabetes Prevention Research Group: Bernardo Costa (Jordi Gol Primary Care Research Institute); Conxa Castell (Public Health Division, Department of Health); Joan-Josep Cabré, Montserrat García-Barco, Francesc Barrio, Ramon Sagarra, Santiago Mestre, Cristina Jordi, Gemma Flores, Josep Basora, Susanna Dalmau (Reus—Tarragona); Xavier Cos, Marta Canela (Sant Martí—Barcelona); Claustre Solé, Ana Martínez (El Carmel—Barcelona); Teresa Mur, Charo López, Montserrat Roca, Núria Porta (Mútua Terrassa—Barcelona); Sofia Aguilar, Antoni Boquet, Miguel-Ángel Carreiro (Hospitalet-Cornellà—Barcelona); Francesc Pujol, Juan-Luis Bueno (Tàrraga-Cervera—Lleida); Mercè Bonfill, Montserrat Nadal (Amposta-Ulldecona—Terres de l'Ebre); Albert Alum, Concepción García (Blanes-Tordera—Girona); Alba Capdevila, Ana Gómez (La Seu d'Urgell—Pirineus Nord); Marta Roura, Anna Llens (Figueres-Olot—Girona Nord).

<sup>a</sup> Jordi Gol Primary Care Research Institute, Catalan Health Institute, Primary Health Care Division, Reus-Barcelona, Catalonia, <sup>b</sup> Mútua Terrassa Primary Care, Terrassa, Barcelona, <sup>c</sup> Department of Neurology, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, <sup>d</sup> Department of Neurology, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, Spain.

\* Correspondence: Juan J. Cabré, Jordi Gol Primary Care Research Institute, Reus-Tarragona Diabetes Research Group, Catalan Health Institute, Primary Health Care Division, Camí de Riudoms 53-55, 43202 Reus, Spain (e-mail: [juanjocabre@gmail.com](mailto:juanjocabre@gmail.com)).

Copyright © 2018 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2018) 97:20(e10750)

Received: 21 April 2018 / Accepted: 25 April 2018

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000010750>

electromiography, HLD = high-density lipoprotein, HPLC = high-resolution liquid chromatography, ICS = *Institut Català de la Salut*—Catalan Institute of Health, IDIAP = *Institut d'Investigació en Atenció Primària*—Primary Care Research Institute, IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose tolerance, LDL = low-density lipoprotein, MDRD = modification of diet in renal disease, MFT = monofilament testing, MNI = Michigan Neuropathy Instrument, NDS = Neuropathy Disability Score, NSS = Neuropathy Symptoms Score, OGTT = oral glucose tolerance test, PN = polyneuropathy, QOL-DN = Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy, ROC = receptor operative characteristics, UENS = Utah Early Neuropathy Scale, VO<sub>2</sub> max = Maximum Oxygen Volume, WHO = World Health Organization.

**Keywords:** dermal electrochemical conductance, diabetes mellitus, Neuropathy, Primary Care, screening, sudomotor reflex

## 1. Introduction

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is very high in Spain, being approximately 14% according to oral glucose tolerance test (OGTT) results.<sup>[1]</sup> The management of DM requires a significant consumption of healthcare resources, mainly in relation to the care of vascular complications. Among the late microvascular events which may develop in patients with DM, polyneuropathy (PN) is the most common and disabling, and is the leading cause of morbidity and mortality in these patients.<sup>[2]</sup> Indeed, in Spain, the leading cause of neuropathy is DM, with its prevalence increasing with the presence of DM and other risk factors such as obesity.<sup>[3]</sup> PN is defined as the presence of symptoms and/or signs of peripheral nerve dysfunction in people with DM after the exclusion of other possible causes.<sup>[4]</sup> The Toronto Panel Consensus on PN defined this disorder as “symmetrical, depending on large fibers, sensory-motor attributable to metabolic and microvessel disorders, as a result of chronic hyperglycemia and other risk factors.”<sup>[2]</sup> In patients with PN, thin fibers (autonomic system—sweating) and thermal and tactile sensitivity are first affected, followed by the involvement of large fibers, presenting an altered vibrating sensation which eventually alters electromyography (EMG) patterns. Therefore, dysfunction of sweat reflex in small distal fibers is one of the earliest changes to be detected in these patients.<sup>[5]</sup> The most common clinical presentation of PN is distal symmetric polyneuropathy (DSPN), being predominantly sensory in 80% of cases.<sup>[3]</sup> Pain is the most important symptom, being described as burning or flashing, lancinating, deep, and with frequent exacerbations during rest.<sup>[4]</sup> Pain often affects the quality of life of these patients, and it is a frequent cause of depression and/or anxiety.<sup>[6]</sup> Moreover, some patients may develop hypoesthesia, which may lead to severe foot lesions.<sup>[7]</sup>

The prevalence of DSPN varies greatly according to the population, definition, and detection method. The Rochester study, including >64,000 patients, reported the prevalence of PN to be between 66% and 59% for type 1 DM and type 2 DM, respectively.<sup>[8]</sup> The 3rd report of the Technical Study Group of Diabetes of the World Health Organization (WHO) described a prevalence of 40%,<sup>[8]</sup> and 50% in patients with >25 years of DM evolution. Pirart et al<sup>[9]</sup> reported a prevalence ranging from 25% to 48%,<sup>[7,10–17]</sup> whereas in Spain, Cabezas-Cerrato et al published a figure of 24.1%.<sup>[11]</sup> DSPN-related factors are age, DM duration, metabolic control, male gender, acute myocardial infarction, hyperlipidaemia (especially hypertriglyceridaemia), smoking, and general cardiovascular risk factors.<sup>[2,15,16,18]</sup> Puig et al<sup>[15]</sup> also included urinary albumin excretion as a risk factor of presenting DSPN. The diagnosis of DSPN is commonly made based on signs and symptoms and usually includes the use of several questionnaires such as the Neuropathy Disability Score (NDS), the Neuropathy Symptoms Score (NSS) and the Michigan

Neuropathy Instrument (MNI). These questionnaires are easy to perform and are reproducible, sensitive, and adequate for use in a screening program.<sup>[16]</sup> In addition, we included a short scale (UENS—Utah Early Neuropathy Scale) to screen early neuropathy.<sup>[17]</sup> This sensitive, fast and practical test, has 5 items and their score ranges from 0 to 42 points.

There are many confirmatory tests, including measurements of nerve conduction velocity (EMG) and biothesiometry or skin biopsy. However, those most commonly used are the measurement of altered sensations using a vibrating tuning fork with 128 Hz and/or pressure with Semmes–Weinstein 5:07 monofilament.<sup>[18]</sup> Monofilament testing (MFT) is widely accepted and recommended by all scientific societies because of its validity, predictive risk, efficiency, and simplicity. Feng et al<sup>[19]</sup> reported that MFT has a sensitivity of 57% to 93%, a specificity of 75% to 100%, a positive predictive value of 36% to 94%, and a negative predictive value of 84% to 100% compared with the measurement of nerve velocity by EMG. Although electrophysiological measures are more objective and reproducible, they are limited in that they only detect dysfunction based on the presence of thicker and faster (myelinated) fibers and show their involvement later. Consequently, EMG is a specific, albeit very insensitive, test.

Recently developed noninvasive techniques are more reproducible and reliable for the detection of early dysfunction of small fibers. One of these new techniques involves the measurement of *dermal electrochemical conductance* (DEC) or sudomotor dysfunction index and has been evaluated by well-designed studies which support its use as a screening test.<sup>[20]</sup>

Ramachandran et al<sup>[21]</sup> studied the use of DEC to detect diabetes and other disorders of glucose metabolism. In a study on the use of DEC, Casellini et al<sup>[5]</sup> applied a PN test which showed a low sensitivity of 78% and a specificity of 92% in diabetic patients without neuropathy compared to other subjects with neuropathy and a control group. In this latter study, correlation with clinical parameters showed adequate reproducibility of the results, particularly in regards to the measurements of the feet.<sup>[5]</sup> Several other studies<sup>[22]</sup> also obtained significantly lower DEC values on comparing diabetic patients and controls. In a study of patients following a 12-month program of intense physical activity, Raisanen et al<sup>[23]</sup> observed a greater improvement in DEC compared to weight, waist circumference, or maximum oxygen volume (VO<sub>2</sub> max). Therefore, taking into account the large number of methods used and the learning curve required to correctly implement these techniques as well as the absence of consensus as to which method is the most adequate to diagnose DSPN, the aim of this study is to validate the usefulness of DEC measurement in the early diagnosis of DSPN compared with traditional techniques in the primary care setting.

## 2. Hypothesis and objectives

The hypothesis of our study is that the measurement of DEC is feasible, sensitive, and specific and more or equally effective to other techniques commonly used in the initial screening of diabetic neuropathy in primary care.

### 2.1. Main objective

To evaluate the feasibility, effectiveness and performance of a new technique which measures DEC (sudomotor reflex) in the screening of diabetic neuropathy in primary care.

### 2.2. Specific objectives

1. Determine the performance of DEC (quantitative assessment of sudomotor reflex) as a tool for the screening of diabetic neuropathy in primary care compared with the Semmes–Weinstein 5:07 MFT when an EMG is used to confirm the presence of diabetic peripheral neuropathy in patients with prediabetes and type 2 diabetes.
2. Determine the performance of DEC (quantitative assessment of sudomotor reflex) as a tool for screening diabetic neuropathy in Primary Care compared with the Semmes–Weinstein 5:07 MFT when the UENS (Utah Early Neuropathy Score) is used to confirm the presence of diabetic peripheral neuropathy in patients with prediabetes and type 2 diabetes.
3. Estimate the cost and cost-effectiveness of the use of DEC in the screening of early diabetic neuropathy in primary care.

## 3. Methods

### 3.1. Design

We will perform a blind, prospective study comparing DEC (sudomotor reflex) (Sudoscan, Impeto Medical, France), EMG, the Semmes–Weinstein 5:07 MFT (10g), the sensitivity of a vibrating tuning fork 128 Hz, the NDS score, and the UENS score in a consecutive series of patients treated in primary care.

### 3.2. Sites

The primary care teams of Terrassa-Sud and other partners belonging to the Mutua Terrassa reference hospital and those of the University Hospital Sant Joan de Reus reference hospital.

### 3.3. Study subjects

We will consecutively include patients with type 2 DM over 40 years of age, with or without symptoms of neuropathy, attended in primary care. We will also include the following 2 groups of patients matched by age and sex: one including patients with prediabetes (intermediate alterations of glucose metabolism defined as impaired fasting glucose [IFG]) and/or impaired glucose tolerance (IGT) determined by OGTT after 2-h 75g oral glucose administration and another including patients without glucose alterations (normal glucose tolerance) (control group).

Three main diagnostic categories (normal, prediabetes, and diabetes) were defined using the WHO criteria based on 2-h postload glucose [ $<7.8$  (140 mg/dL), 7.8–11.0 mmol/L (140–200 mg/dL)] and/or fasting plasma glucose (6.1–6.9 mmol/L; 110–126 mg/dL) and  $>11.1$  mmol/L ( $>200$  mg/dL), respectively.

The exclusion criteria are type 1 DM, upper or lower limb amputation (except phalanges), diagnosis of neuropathy not related to diabetes, neuropathy by entrapment, use of psychoactive substances, chronic alcoholism, malnutrition; treatment with beta-blockers, presence of terminal disease, or life expectancy  $<3$  years. Pregnancy will be ruled out in women (negative pregnancy test) and a possible history of gestational diabetes will also be taken into account.

The study period is from January 1, 2017 to November 30, 2019.

### 3.4. Sample size

To estimate the validity and performance of a screening test that showed a sensitivity of 82%, a precision of 9%, and a confidence interval of 95% (95% CI), considering a loss percentage of 20%, this study will include a total of 160 participants. The proportion of diabetes/prediabetes/normal glucose tolerance will be 2:1:1. The contribution by centers will be 66% from the Mutua de Terrassa (106 cases) and 34% from Reus (54 cases).

### 3.5. Variables and dynamic data collection

After verifying the inclusion criteria and receiving written informed consent to participate, during the *first visit* to the primary care centers the medical history of the patient will be obtained and a physical examination will be performed using the MFT and the NDS and UENS questionnaires will be given to screen for PN. The patient will also undergo DEC quantification using the Sudoscan device.

The following variables were collected:

- Age, sex, and country of origin.
- Family history of type1 or type2 DM: (yes/no).
- In diabetic population, length of diabetes evolution (in years) since diagnosis.
- Toxic habits: smoking (active smoker/ex smoker/nonsmoker); drinking (teetotal, occasional drinker, habitual drinker).
- Other complications of diabetes and year of diagnosis (retinopathy, ischemic heart disease, peripheral vascular disease, cerebral vascular disease, and diabetic nephropathy) will be collected from the patient medical records.
- Diabetes treatment.
- Other pharmacological treatments related to hypotension, hypolipidemia, arterial thrombosis, among others.

On physical examination the following variables will be collected:

- Anthropometric data: Height (cm), weight (kg) (using validated clinical scale with stadiometer in light clothing), waist circumference (cm) (using a flexible measuring tape), measuring the point between the navel and upper iliac crest.
- Systolic/diastolic blood pressure; presence of pulses in pedia/posterior tibial arteries. Blood pressure (mm Hg) measurements will be made 3 times while seated after 30 minutes of rest using a validated automatic device, with each measure being made  $\geq 1$  minute apart. The data recorded will be the mean of the second and third readings.

Other data to be collected include:

- Blood/urine tests: OGTT (except in known DM); glycosylated hemoglobin A1c (high-resolution liquid chromatography [HPLC]), glomerular filtration rate (modification of diet in



renal disease [MDRD]/Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]); lipid profile (total cholesterol, triglycerides and LDL and HDL fractions using the cholesterol oxidase-phenol + aminophenazone (CHOD-PAP) method. These latter parameters should have been determined no more than 6 months previously. If not the determinations should be made in the reference laboratory.

- A score of 8 out of 8 with the Semmes–Weinstein 5:07 MFT (10 g) will be considered as sensitive.
- A NDS score  $\geq 6$  points will be considered as the presence of PN.
- A UENS score  $\geq 10$  points will be considered as the presence of PN.
- The determination of vibration sensitivity will be performed using a 128 Hz Rydel–Seiffer tuning fork. The test will be considered positive for PN when vibration of the tuning fork is not perceived when applied to the thumb or external maleolus.

In the *second visit*, done at the reference hospital, a neurologist blinded to previous test results, will perform neurographyc test, including sensory conduction study of the median, ulnar and sural nerves, and motor conduction study of the deep peroneal nerve. The studied variables will be amplitude of compound muscle action potential and distal latency of the motor nerves, and amplitude and distal latency of sensory nerves. DEC determination and the other neuropathy screening and electrophysiological tests will take no longer than 1 month.

The *third visit* will be carried out in the primary care center where the results of the previous visit will be recorded and the patient will be informed of the results and the diagnosis.

The cost-effectiveness of the different diagnostic methods studied will be evaluated and the incremental cost method to detect new cases compared with traditional methods will be calculated. In addition, a computer-simulated model will determine the long term as well as the direct and indirect costs of the different methods.

### 3.6. Statistical analysis

The  $\chi^2$  test will be used to analyze qualitative variables and the Student *t* test will be performed for quantitative variables. Logistic regression will be used to identify predictors of diabetic neuropathy. Dependent variables (response) will include the presence of diabetic neuropathy diagnosed by EMG or the NDS/UENS questionnaires. We will compare the performance of DEC with that of the MFT as screening tests of PN. To determine the validity and reliability of DEC, we will calculate the sensitivity, specificity, the positive and negative predictive values, and the positive and negative likelihood ratios. A ROC curve will be used and the area under the curve will be calculated. A  $P < .05$  will be considered as statistically significant. The analysis will be performed with the statistical packages STATA/SE 12.0 and R for Windows.

### 3.7. Limitations of the study

The main limitation of the present study is accurate diagnosis of diabetic neuropathy because some studies have shown that some cases of diabetic neuropathy present no alterations in the EMG. Indeed, several considerations should be taken into account. First, the EMG test is more specific, albeit not very sensitive, showing positive results in advanced stages of PN. The fingerboard and the NDS questionnaire are commonly used for the diagnosis of diabetic neuropathy, probably because the NDS is carried out

before EMG and is actually often used to avoid the need for EMG. Therefore, both the EMG and the NDS score, which mainly assess the dysfunction of myelinated fibers, provide a good profile for diagnostic confirmation. On the contrary, both the DEC and the MFT are able to diagnose and stage diabetic neuropathy earlier than the previous 2 tests by the detection of unmyelinated fiber dysfunction. But another limitation is that MFT is a good test for prediction of a foot ulcer but is certainly insensitive for the detection of early neuropathy. For this reason, we think about the UENS because of its sensitivity to early sensory loss and ability to record modest anatomic change in sensory function, considering patients with milder neuropathy. Therefore, for purposes of simplification and taking into account the possible limitations, we will compare the effectiveness of the measurement of DEC and the use of MFT as diagnostic tools in primary care according to whether the true diagnosis is achieved by the EMG or the score of the NDS or UENS questionnaires.

Obviously, there are another tests to detect early neuropathy, that is, the Norfolk QOL-DN scale, but this questionnaire is not practical in the clinical scenario. Certainly, this test is a good tool to detect unaware neuropathy in patients with diabetes.<sup>[24]</sup> This study used the Norfolk QOL-DN scale on 25,000 patients with diabetes and found 6600 patients who were not aware of their neuropathy nor did their physicians know.

Another limitation of this study is the possibility of introducing a selection bias, and thus, we will consecutively include patients with type 2 DM, excluding patients with type 1 DM. We will also include a group of patients without DM or other glucose homeostasis disorders matched by age and sex to a 2:1:1 ratio (80 with DM, 40 with prediabetes and 40 with normal glucose tolerance).

## 4. Quality aspects

This project will promote a strategy to determine whether the implementation of a new technique simplifies the detection of a major complication of diabetes, such as neuropathy. Primary care is clearly the most appropriate setting for the screening of this complication. Indeed, the earlier the diagnosis the better the prognosis. This strategic action on health is directly linked to:

1. New medical technologies to promote personalized medicine based on the profiles of the individuals and not the disease.
2. Translational and clinical research, evidence-based scientific and technological knowledge.
3. Validation of a promising new technology for early detection of diabetic neuropathy in primary care.
4. Application of evidence in clinical practice. This is a validation study of diagnostic technology implemented in real life conditions which would provide additional knowledge for everyday clinical practice. It is of note that this study will also determine the cost-effectiveness of this new tool which is essential for the validation of new technologies aimed at different healthcare areas such as primary care.

In addition, this project will establish synergies at different levels such as primary care and neurology, and the results can be shared with a number of centers, primary care areas, and different scientific societies involved in the comprehensive care of patients with diabetes. The results of previous studies support the feasibility of DEC in primary care, although further studies should be aimed at complementing and extending our hypothesis to different types of candidates and determining the cost-effectiveness of the systematic use of DEC.

## 5. Technical and collaborative aspects

The number of centers involved is limited, including primary care centers of the Catalan Institute of Health (ICS) of Reus (Tarragona) and the Mútua Terrassa (Barcelona). In addition, IDIAP Jordi Gol and the Pere Virgili Health Research Institute—Hospital de Sant Joan (Reus), and IDIAP Jordi Gol and Mútua Terrassa have signed a cooperation agreement regarding research in the field of primary care.

### Author contributions

All authors substantially contributed to designing the study protocol or to data analysis and interpretation, and to drafting or revising the article. Specifically, JJC, TM, and BC formulated the research question, designed the study (by cooperating with FB, RS, JV, and GFO), and wrote the research proposal as well as the first draft of the manuscript. JJC, TM, and BC discussed the proposal and his approach to the reality of primary care. BC, TM, FB, CLM, MGB, IB, NO, and GFO critically revising the proposal for scientific content.

All authors contributed to the revision of the manuscript, read and approved the final version.

**Conceptualization:** Juan José Cabré Vila, Teresa Mur, Bernardo Costa Pinel, Francisco Barrio, Ramon Sagarra, Jesus Vizcaino, Immaculada Bonaventura, Nicolau Ortiz, Gemma Flores-Mateo.

**Data curation:** Juan José Cabré Vila, Charo Lopez-Moya, Ramon Sagarra, Montserrat García-Barco, Immaculada Bonaventura, Nicolau Ortiz.

**Formal analysis:** Bernardo Costa Pinel, Immaculada Bonaventura.

**Funding acquisition:** Bernardo Costa Pinel.

**Investigation:** Juan José Cabré Vila, Teresa Mur, Bernardo Costa Pinel, Francisco Barrio, Montserrat García-Barco, Jesus Vizcaino, Gemma Flores-Mateo.

**Methodology:** Juan José Cabré Vila, Teresa Mur, Bernardo Costa Pinel, Francisco Barrio, Jesus Vizcaino, Immaculada Bonaventura, Nicolau Ortiz, Gemma Flores-Mateo.

**Project administration:** Bernardo Costa Pinel.

**Resources:** Teresa Mur, Bernardo Costa Pinel, Francisco Barrio.

**Supervision:** Juan José Cabré Vila, Bernardo Costa Pinel, Francisco Barrio, Ramon Sagarra, Montserrat García-Barco, Immaculada Bonaventura, Gemma Flores-Mateo.

**Validation:** Juan José Cabré Vila, Teresa Mur, Bernardo Costa Pinel, Charo Lopez-Moya, Ramon Sagarra, Immaculada Bonaventura, Nicolau Ortiz, Gemma Flores-Mateo.

**Visualization:** Juan José Cabré Vila, Francisco Barrio, Charo Lopez-Moya, Ramon Sagarra, Montserrat García-Barco, Jesus Vizcaino.

**Writing – original draft:** Juan José Cabré Vila, Teresa Mur, Bernardo Costa Pinel, Francisco Barrio, Immaculada Bonaventura, Nicolau Ortiz, Gemma Flores-Mateo.

### References

- [1] Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@betes Study. *Diabetologia* 2012;55:88–93.
- [2] Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl. 1):8–14.
- [3] Said G. Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:331–40.
- [4] Samper Bernal D, Moneris Tabasco MM, Homs Riera M, et al. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor* 2010;17:286–96. [article in Spanish].
- [5] Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, et al. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:948–53.
- [6] Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, et al. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:374–85.
- [7] Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377–84.
- [8] Vidal MA, Martínez-Fernández E, Martínez-Vázquez de Castro J, et al. Neuropatía diabética. Eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:490–504. [article in Spanish].
- [9] Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168–88.
- [10] Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817–1817.
- [11] Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 1998;41:1263–9.
- [12] Gómez MAGM. Estudio de la conducción nerviosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Peru Endocrinol Metab* 1998;IV:23–33. [article in Spanish].
- [13] Lu B, Hu J, Wen J, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes—ShangHai Diabetic Neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PloS One* 2013;8:e61053.
- [14] Ziegler D, Papanas N, Rathmann W, et al. Evaluation of the Neuropad sudomotor function test as a screening tool for polyneuropathy in the elderly population with diabetes and pre-diabetes: the KORA F4 survey. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:692–7.
- [15] Puig ML, Aguirre DR, Rodríguez MC, et al. Neuropatía periférica de los miembros inferiores en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. *Av Endocrinol* 2006;22:149[article in Spanish].
- [16] Calle Pascual AL, Runkle Vega I, Díaz Pérez JA, et al. Técnicas de exploración. *Av Diabetol* 2006;22:42–9. [article in Spanish].
- [17] Singleton JR, Bixby B, Russell JW, et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:218–27.
- [18] Kanji JN, Anglin RE, Hunt DL, et al. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA* 2010;303:1526–32.
- [19] Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg* 2009;50:675–82.
- [20] Gordon Smith A, Lessard M, Reyna S, et al. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014; Available in: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872714000555>.
- [21] Ramachandran A, Moses A, Shetty S, et al. A new non-invasive technology to screen for dysglycaemia including diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:302–6.
- [22] Mayaudon H, Miloche P-O, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:450–4.
- [23] Raisanen A, Eklund J, Calvet J-H, et al. Sudomotor function as a tool for cardiorespiratory fitness level evaluation: comparison with maximal exercise capacity. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:5839–48.
- [24] Veresiu AI, Bondor CI, Florea B, et al. Detection of undisclosed neuropathy and assessment of its impact on quality of life: a survey in 25,000 Romanian patients with diabetes. *J Diabetes Complications* 2015;29:644–9.

## ARTICLE 2



### Titol :

*“Feasibility and effectiveness of electrochemical dermal conductance measurement for the screening of diabetic neuropathy in primary care. DECODING Study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy)”.*

JJ. Cabré, T. Mur, B. Costa, F. Barrio, C. López, R. Sagarra, M. Garcia, J. Vizcaíno, I. Bonaventura, N. Ortiz, G. Flores, O. Solà and the Catalan Diabetes Prevention Research Group.



J.Clin. med. 2019, 8,598.

*Factor Impacte: 5.688 ; 1er decil*

Journal of  
*Clinical Medicine*

*Article*

### Feasibility and Effectiveness of Electrochemical Dermal Conductance Measurement for the Screening of Diabetic Neuropathy in Primary Care. Decoding Study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy)

Juan J. Cabré <sup>1,\*</sup>, Teresa Mur <sup>2,\*</sup>, Bernardo Costa <sup>1</sup>, Francisco Barrio <sup>1</sup>, Charo López-Moya <sup>2</sup>, Ramon Sagarra <sup>1</sup>, Montserrat García-Barco <sup>1</sup>, Jesús Vizcaíno <sup>1</sup>, Immaculada Bonaventura <sup>3</sup>, Nicolau Ortiz <sup>4</sup>, Gemma Flores-Mateo <sup>1</sup>, Oriol Solà-Morales <sup>5</sup> and the Catalan Diabetes Prevention Research Group <sup>†</sup>

## OBJECTIU

Determinar la validesa de la CED (reflex sudomotor) com a eina de cribatge de neuropatia diabètica en AP, en comparació amb la resta de possibles eines de diagnòstic que són el monofilament 5.07 Semmes- Weinstein, l'escala NDS, i el qüestionari DN4, si

s'utilitza l'electromiograma com a prova de confirmació diagnòstica em pacients amb DM 2 que usen els serveis públics de salut.

## RESUM

La neuropatia (NP) és una complicació molt prevalent i severa de la diabetis, i la seva detecció precoç hauria de ser una prioritat per intentar frenar la seva progressió. Actualment no hi ha gran consens sobre les tècniques per al diagnòstic, i la prova d'or segueix sent l'electromiografia, que a part de detectar la neuropatia en fases avançades, és una prova que necessita professional especialitzat, té llarga llista d'espera i sovint pot resultar molesta.

Els principals resultats del nostre projecte per a determinar si la tècnica de mesura de la conductància electroquímica dèrmica (CED) mitjançant l'aparell Sudoscan® pot ser una bona eina per al cribatge de NP a l'atenció primària de salut van ser :

- La prevalença de NP detectada amb la CED va ser del 9,1 %, i amb el EMG va ser del 14,2 %.
- La CED respecte a EMG va obtenir SB 21 %, E 95 %, VPP 47 %, VPN 81 % i RV (+) 4,13.
- Comparant la CED amb l'EMG com a prova d'or per al diagnòstic, l'àrea sota la corba (AUC) va ser de 0,58 en el total de la mostra, i del 0,65 en el grup de persones amb diabetis. La millor corba va ser en el grup de persones amb pre-DM (0,72).
- La CED és una tècnica fàcil de realitzar i fàcil d'interpretar, que no requereix especial entrenament dels professionals que la realitzen.

Per tant en la practica clínica habitual de les consultes de AP, la CED és factible, però amb baixa sensibilitat i elevada especificitat, i per tant seria una bona prova per a detectar els individus realment sense NP.

Probablement seria útil com a prova de cribatge en poblacions amb elevat risc de patir NP, com és la població amb DM.

## RESUMEN

La neuropatía (NP) es una complicación muy prevalente y severa de la diabetes, y su detección precoz debería ser una prioridad para intentar frenar su progresión. Actualmente no hay gran consenso sobre las técnicas para el diagnóstico, y la prueba de oro sigue siendo la electromiografía, que aparte de detectar la neuropatía en fases avanzadas, es una prueba que necesita profesionales especializados, tiene generalmente una larga lista de espera y a menudo puede resultar molesta.

Los principales resultados del nuestro proyecto para determinar si la técnica de medida de la conductancia electroquímica dérmica (CED) mediante el aparato Sudoscan® puede ser una buena herramienta para el cribado de NP en la atención primaria de salud fueron:

- La prevalencia de NP detectada con la CED fue del 9,1 %, y con el EMG fue del 14,2 %.
- La CED respecto a EMG obtuvo: SB 21 %, E 95 %, VPP 47 %, VPN 81 % y RV (+) 4,13.
- Comparando la CED con el EMG como a prueba de oro para el diagnóstico, el área bajo la curva (AUC) fue de 0,58 en el total de la muestra, y del 0,65 en el grupo de personas con diabetes. La mejor curva fue en el grupo de personas con pre-DM (0,72).
- La CED es una técnica fácil de realizar y fácil de interpretar, que no requiere especial entrenamiento de los profesionales que la realizan ni preparación especial del paciente.

Por tanto, en la práctica clínica habitual de las consultas de AP, la CED es factible, pero con baja sensibilidad y elevada especificidad, y por tanto sería una buena prueba para detectar a los individuos realmente sanos, sin NP.

Probablemente sería útil como prueba de cribado en poblaciones con elevado riesgo de sufrir NP, como es la población con diabetes.



Article

# Feasibility and Effectiveness of Electrochemical Dermal Conductance Measurement for the Screening of Diabetic Neuropathy in Primary Care. Decoding Study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy)

Juan J. Cabré <sup>1,\*</sup>, Teresa Mur <sup>2,\*</sup>, Bernardo Costa <sup>1</sup>, Francisco Barrio <sup>1</sup>, Charo López-Moya <sup>2</sup>, Ramon Sagarra <sup>1</sup>, Montserrat García-Barco <sup>1</sup>, Jesús Vizcaíno <sup>1</sup>, Immaculada Bonaventura <sup>3</sup>, Nicolau Ortiz <sup>4</sup>, Gemma Flores-Mateo <sup>1</sup>, Oriol Solà-Morales <sup>5</sup> and the Catalan Diabetes Prevention Research Group <sup>†</sup>

<sup>1</sup> Catalan Diabetes Prevention Research Group, IDIAP Jordi Gol., 43202 Reus, Barcelona, Spain; costaber@gmail.com (B.C.); ciscobarrio@gmail.com (F.B.); rsagarra.tarte.ics@gencat.cat (R.S.); mgarcia.tarte.ics@gencat.cat (M.G.-B.); jvizcaino.tgn.ics@gencat.cat (J.V.); gemmaflores@gmail.com (G.F.-M.)

<sup>2</sup> Primary Care, CAP Rubí, Mutua Terrassa, 08191 Rubí, Spain; clopez@mutuaterrassa.cat

<sup>3</sup> Neurology Department, Hospital Mutua Terrassa, 08221 Terrassa, Spain; ibonaventura@mutuaterrassa.cat

<sup>4</sup> Neurology Department, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, 43202 Reus, Spain; nortiz@grupsagessa.com

<sup>5</sup> HITT (Health Innovation Technology Transer), 08006 Barcelona, Spain; osola@hittbcn.com

\* Correspondence: juanjocabre@gmail.com (J.J.C.); tmm387@gmail.com (T.M.); Tel.: +34-977778512 (J.J.C.); +34-636066185 (T.M.)

† Membership of the Catalan Diabetes Prevention Research Group is provided in the acknowledgments.

Received: 31 March 2019; Accepted: 29 April 2019; Published: 1 May 2019



**Abstract:** Diabetes mellitus (DM) is the leading cause of polyneuropathy in the Western world. Diabetic neuropathy (DNP) is the most common complication of diabetes and is of great clinical significance mainly due to the pain and the possibility of ulceration in the lower limbs. Early detection of neuropathy is essential in the medical management of this complication. Early unmyelinated C-fiber dysfunction is one of the typical findings of diabetic neuropathy and the first clinical manifestation of dysfunction indicating sudomotor eccrine gland impairment. In order to assess newly developed technology for the measurement of dermal electrochemical conductance (DEC), we analyzed the feasibility and effectiveness of DEC (quantitative expression of sudomotor reflex) as a screening test of DNP in primary health care centers. The study included 197 people (with type 2 diabetes, prediabetes and normal tolerance) who underwent all the protocol tests and electromyography (EMG). On comparing DEC with EMG as the gold standard, the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC, area under the curve) was 0.58 in the whole sample, AUC = 0.65 in the diabetes population and AUC = 0.72 in prediabetes, being irrelevant in subjects without glucose disturbances (AUC = 0.47). Conclusions: In usual clinical practice, DEC is feasible, with moderate sensitivity but high specificity. It is also easy to use and interpret and requires little training, thereby making it a good screening test in populations with diabetes and prediabetes. It may also be useful in screening general populations at risk of neuropathy.

**Keywords:** dermal electrochemical conductance; diabetes mellitus; neuropathy; primary care; screening; sudomotor reflex

## 1. Introduction

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is very high in Spain, being approximately 14% according to oral glucose tolerance test (OGTT) results [1]. The management of DM requires a significant consumption of health care resources, mainly in relation to the care of vascular complications. Among the late microvascular events which may develop in patients with DM, polyneuropathy (PN) is the most common and disabling, and is the leading cause of morbidity and mortality in these patients [2]. Indeed, in Spain, the leading cause of neuropathy is DM, with its prevalence increasing with the presence of DM and other risk factors such as obesity [3].

PN is defined as the presence of symptoms and/or signs of peripheral nerve dysfunction in people with DM, after ruling out other possible causes [4]. The Toronto Panel Consensus on PN defined this disorder as a symmetrical, length-dependent sensorimotor PN attributed to metabolic and microvessel alterations due to chronic exposure to hyperglycemia and other risk factors. In patients with PN, thin fibers (autonomic system—sweating) and thermal and tactile sensitivity are first affected, followed by the involvement of large fibers, presenting an altered vibrating sensation which eventually alters electromyography (EMG) patterns. Therefore, dysfunction of the sweat reflex in small distal fibers is one of the earliest changes detected in these patients [5].

The most common clinical presentation of PN is distal symmetric polyneuropathy (DSPN), being predominantly sensory in 80% of cases [3]. Pain is the most important symptom and is described as burning or flashing, lancinating, deep, and with frequent exacerbations during rest [4]. Pain often affects the quality of life of these patients, and it is a frequent cause of depression and/or anxiety [6]. Moreover, some patients may develop hypoesthesia, which may lead to severe foot lesions [7]. The prevalence of DSPN varies greatly according to the population, definition, and detection method.

In the Rochester study including >64,000 patients, the prevalence of PN was between 66% and 59% for type 1 DM and type 2 DM, respectively [8]. The 3rd report of the Technical Study Group of Diabetes of the World Health Organization (WHO) described a prevalence of 40% [7], and 50% in patients with >25 years of DM evolution. Pirart et al. [9] reported a prevalence ranging from 25% to 48% [7,10–17], whereas in Spain, Cabezas-Cerrato et al. published a figure of 24.1% [10].

DSPN-related factors are age, DM duration, metabolic control, male gender, acute myocardial infarction, hyperlipidemia (especially hypertriglyceridemia), smoking, and general cardiovascular risk factors [2,15,16,18]. Puig et al. [11] also included urinary albumin excretion as a risk factor of presenting DSPN. The diagnosis of DSPN is commonly made based on signs and symptoms and usually includes the use of several scores such as the Neuropathy Disability Score (NDS), the Neuropathy Symptoms Score (NSS), the Michigan Neuropathy Instrument (MNI) and the Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4). These methods are easy to perform and are reproducible, sensitive, and adequate for use in a screening program [14].

There are many confirmatory tests, including measurements of nerve conduction velocity (EMG) and biothesiometry or skin biopsy. However, the most commonly used are the measurement of altered sensations using a vibrating tuning fork with 128 Hz and/or pressure with Semmes-Weinstein 5:07 monofilament [15]. Monofilament testing (MFT) is widely accepted and recommended by all scientific societies because of its validity, predictive risk, efficiency, and simplicity. Feng et al. [16] reported that monofilament (MFT) has a sensitivity of 57% to 93%, a specificity of 75% to 100%, a positive predictive value (PPV) of 36% to 94%, and a negative predictive value (NPV) of 84% to 100% compared with the measurement of nerve velocity by EMG.

Although electrophysiological measures are more objective and reproducible, they are limited in that they only detect dysfunction based on the presence of thicker and faster (myelinated) fibers and show their involvement later. Consequently, EMG is a specific, albeit very insensitive, test. Recently developed noninvasive techniques are more reproducible and reliable for the detection of early dysfunction of small fibers. One of these new techniques involves the measurement of dermal electrochemical conductance (DEC) or the sudomotor dysfunction index and has been evaluated by well-designed studies which support its use as a screening test [17–21].

Ramachandran et al. [22] studied the use of DEC to detect diabetes and other disorders of glucose metabolism. In a study on the use of DEC, Casellini et al. [5] applied a PN test which showed a low sensitivity of 78% and a specificity of 92% in diabetic patients without neuropathy compared to other subjects with neuropathy and a control group. In this latter study, correlation with clinical parameters showed adequate reproducibility of the results, particularly in regard to the measurements of the feet [5]. Several other studies [23] also obtained significantly lower DEC values on comparing diabetic patients and controls. In a study of patients following a 12-month program of intense physical activity, Raisanen et al. [18] observed a greater improvement in DEC compared to weight, waist circumference, or maximum oxygen volume (VO<sub>2</sub> max).

Although we will not discuss the best algorithm to screen diabetic neuropathy, certain tests have shown promising results in predicting future diabetes-related complications. Some of these tests include related factors such as obesity, macroangiopathy (i.e., kidney disease) or retinopathy [24–28]. Therefore, taking into account the large number of methods used and the learning curve required to correctly implement these techniques, as well as the absence of consensus as to which method is the most adequate to diagnose DSPN, the aim of this study is to validate the usefulness of DEC measurement in the early diagnosis of DSPN compared with traditional techniques in the primary care setting.

## 2. Experimental Section

### 2.1. Hypothesis and Objectives

The hypothesis of our study was that the measurement of DEC is feasible, sensitive, and specific and more or equally effective to other techniques commonly used in the initial screening of diabetic neuropathy in primary care.

#### 2.1.1. Main Objective

To evaluate the feasibility, effectiveness and performance of a new technique which measures DEC (sudomotor reflex) in the screening of diabetic neuropathy in primary care.

#### 2.1.2. Specific Objectives

Determine the performance of DEC (quantitative assessment of sudomotor reflex) as a tool for the screening of diabetic neuropathy in primary care compared with the Semmes-Weinstein 5:07 MFT when an EMG is used to confirm the presence of diabetic PN in patients with prediabetes and type 2 diabetes.

Determine the performance of DEC (quantitative assessment of sudomotor reflex) as a tool for screening diabetic neuropathy in primary care compared with the Semmes-Weinstein 5:07 MFT when the NDS is used to confirm the presence of diabetic PN in patients with prediabetes and type 2 diabetes.

### 2.2. Material and Methods

The study design has been extensively described elsewhere [29]. In brief, this was a prospective study aimed at evaluating (a) the feasibility of the protocol in primary care and (b) the capacity of achieving early diagnosis of PN. A prospective and blinded comparison was made between DEC (sudomotor reflex) (Sudoscan<sup>®</sup>, Impeto Medical, Paris, France) and EMG; with MFT 5.07 (10 g) Semmes-Weinstein; with Rydel-Seiffer 128 Hz tuning fork (vibrating sensibility); and the NDS score, in a consecutive sample of individuals attended in the primary care setting in the Vallès Occidental and Baix Camp counties (Catalonia, Spain), and their reference hospitals.



### 2.2.1. Design

We performed a blind, prospective study comparing DEC (sudomotor reflex) (Sudoscan™, Impeto Medical, France), EMG, the Semmes-Weinstein 5:07 MFT (10 g), the sensitivity of a vibrating tuning fork 128 Hz, NDS score and DN4 score in a consecutive series of patients treated in primary care.

### 2.2.2. Sites

The primary care teams of Terrassa-Sud and other partners belonging to the Mútua Terrassa reference hospital and those of the primary care teams of Reus (CAP Sant Pere) and the University Hospital Sant Joan de Reus reference hospital participated in the study.

### 2.2.3. Study Subjects

We consecutively included patients with type 2 DM over 40 years of age, with or without symptoms of neuropathy, attended in primary care. We also included the following 2 groups of patients matched by age and sex: one including patients with prediabetes (intermediate alterations of glucose metabolism defined as impaired fasting glucose (IFG)) and/or impaired glucose tolerance (IGT) determined by OGTT after 2-h 75 g oral glucose administration and another including patients without glucose alterations (normal glucose tolerance) (control group).

Three main diagnostic categories (normal, prediabetes, and diabetes) were defined using the WHO criteria based on 2-h postload glucose (<7.8 (140 mg/dL), 7.8–11.0 mmol/L (140–200 mg/dL)) and/or fasting plasma glucose (6.1–6.9 mmol/L; 110–126 mg/dL) and >11.1 mmol/L (>200 mg/dL), respectively.

The exclusion criteria were type 1 DM, upper or lower limb amputation (except phalanges), diagnosis of neuropathy not related to diabetes, neuropathy by entrapment, use of psychoactive substances, chronic alcoholism, malnutrition; treatment with beta-blockers, presence of terminal disease, or life expectancy <3 years. Pregnancy was ruled out in women (negative pregnancy test) and a history of gestational diabetes was also taken into account.

The study period was from 1 January 2017 to 31 January 2019.

### 2.2.4. Sample Size

It was estimated that the study should include a total of 160 participants in order to evaluate the validity and performance of a screening test showing a sensitivity of 82%, a precision of 9%, and a confidence interval of 95% (95% CI: 128–192), and considering a drop-out rate of 20%. The proportion of diabetes/prediabetes/normal glucose tolerance was 2:1:1.

The contribution of patients by centers was 66% from the Mutua de Terrassa (minimum 106 cases) and 34% from Reus (minimum 54 cases), achieving a final sample size of 197 cases.

### 2.2.5. Variables and Data Collection

This has been described previously elsewhere [29]. In brief, a three-step procedure was carried out to obtain the study data:

#### First Visit: In Primary Care

After verifying the inclusion criteria and receiving written informed consent to participate, the medical history of the patients was obtained and a physical examination was performed using the MFT, and the NDS score was given to screen for PN. The patients also underwent DEC quantification using the Sudoscan device. A score of 8 out of 8 with the Semmes-Weinstein 5:07 MFT (10 g) was considered as sensitive [16]. An NDS score  $\geq 6$  points was considered as the presence of moderate or severe PN [30]. The determination of vibration sensitivity was performed using a 128 Hz Rydel-Seiffer tuning fork.

### Second Visit: In Hospital

Done at the reference hospital, where a neurologist blinded to previous test results, performed a neurographic test, including a sensory conduction study of the median, ulnar and sural nerves, and motor conduction study of the deep peroneal nerve. The variables studied included the amplitude of compound muscle action potential and distal latency of the motor nerves, and amplitude and distal latency of sensory nerves. DEC determination and the other neuropathy screening and electrophysiological tests took no longer than 1 month.

### Third Visit: In Primary Care

The results of the previous visit were recorded and the patients were informed of the results and the diagnosis.

#### 2.2.6. Statistical Analysis

The  $\chi^2$  test was used to analyze qualitative variables and the Student's t test was performed for quantitative variables. Logistic regression was used to identify predictors of diabetic neuropathy. Dependent variables (response) included the presence of diabetic neuropathy diagnosed by EMG or the NDS questionnaire. The performance of DEC was compared with the MFT as screening tests of PN. To determine the validity and reliability of DEC, the sensitivity, specificity, the PPV and NPV, and the positive and negative likelihood ratios were calculated. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used and the area under the curve was calculated. A  $p < 0.05$  was considered as statistically significant. The analyses were performed with the statistical packages STATA/SE 12.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) and R for Windows (R Foundation, Vienna, Austria).

#### 2.2.7. Ethics Approval and Consent to Participate

The research Ethics Committee board at the Jordi Gol Research Institute (Barcelona) ([www.idiapjorgidigol.org](http://www.idiapjorgidigol.org)) approved the protocol (January 2015, reference number P14/147) and each participant signed written informed consent.

#### 2.2.8. Registry

The study is registered in <https://clinicaltrials.gov/> with the reference number NCT03495089.

### 3. Results

A total of 197 participants were evaluated: 100 with T2D, 50 with prediabetes and 47 controls free of glucose disturbances.

Table 1 shows the socio-demographical and clinical characteristics of the whole sample. The three groups showed significant differences in variables usually associated with diabetes, including family history, body mass index (BMI) and waist circumference, mean systolic blood pressure and comorbidities (i.e., high blood pressure or dyslipidemia, linked to their pharmacological treatment). Differences were also observed in triglyceride values and the glomerular filtration rate. Normal Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4) questionnaire results were more frequently observed in the control group without DM.

**Table 1.** Sociodemographic and clinical data of the study participants (type 2 diabetes (T2D), prediabetes and normal glucose tolerance).

Variable	Participants with T2D (n = 100)	Participants with Prediabetes (n = 50)	Participants with Normal Glucose Tolerance (n = 47)	p
Age (mean ± SD)	64.65 ± 7.5	62.7 ± 6.8	63.47 ± 7.4	0.30
Gender (% men)	50	38	38.3	0.33
Origin country (% Spain)	93	100	93.6	0.70
Family history of diabetes (%)	83 (83)	26 (50.2)	33 (70.2)	<0.001
Current smoker; n (%)	8 (8)	2 (4)	3 (6.4)	0.99
Alcohol consumption; n (%)	59 (59)	34 (68)	30 (63.8)	0.70
T2D evolution (mean ± SD, year)	10.6 ± 7.52	-	-	-
T2D complications (%)				
Cardiopathy	4	1	0	-
retinopathy	6	0	0	-
peripheral vascular disease	7	0	0	-
stroke	3	0	1	-
nephropathy	6	0	0	-
NIAD treatment (n)	152	-	-	-
Insulin treatment (n)	29	-	-	-
Antihypertensive treatment; n (%)	74 (74)	28 (56)	25 (53.1)	0.02
Cholesterol-lowering agents; n (%)	62 (62)	18 (36)	15 (31.9)	0.001
Antiaggregant treatment; n (%)	21 (21)	8 (16)	6 (12.7)	0.33
Height (mean ± SD, cm)	162.4 ± 9.7	162.7 ± 8.8	160.8 ± 7.5	0.54
Weight (mean ±SD, kg)	79.6 ± 13.6	85.3 ± 18.3	74.9 ± 14.9	0.004
BMI (mean ±SD, kg/m <sup>2</sup> )	30.3 ± 4.5	33.28 ± 10.8	28.6 ± 4.6	0.003
Waist circumference (mean ± SD, cm)	105.0 ± 11.2	108,0 ± 15.3	109.5 ± 11.4	0.016
SBP (mean ± SD, mmHg)	136.5 ± 14.1	132.3 ± 13.6	125.8 ± 15.2	<0.001
DBP (mean ± SD, mmHg)	78.2 ± 10.4	79.8 ± 7.9	75.3 ± 9.5	0.06
HbA1c (mean ± SD, %)	7.2 ± 1.2	5.9 ± 0,3	5.3 ± 0.4	0.02
Glomerular Filtration Rate (mean ± SD, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67.3 ± 14.4	87.0 ± 7.3	72.9 ± 19.3	<0.001
Total cholesterol (mean ± SD, mg/mL)	191.9 ± 39.4	196.8 ± 33.9	190.9 ± 30.9	0.67
HDL-cholesterol (mean ± SD, mg/dL)	48.7 ± 11.0	58.9 ± 14.5	54.9 ± 12.2	<0.001
LDL-cholesterol (mean ± SD, mg/dL)	111.7 ± 33.3	114.4 ± 32.0	116.5 ± 28.0	0.69
Triglycerides (mean ± SD, mg/dL)	159.6 ± 90.0	120.7 ± 49.2	117.0 ± 44.7	<0.001
DN4 questionnaire (% score = 0)	61	70	74.5	<0.001

SD: standard deviation; DM: diabetes mellitus; NIAD: non-insulin antidiabetic drugs; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HbA1c: glycohemoglobin A1c; HDL-cholesterol: high density lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol: low density lipoprotein cholesterol.

The prevalence of PN was 14.4% by DEC and 21% by EMG. Considering EMG as the gold standard, on evaluating the DEC in the whole sample the results were: sensitivity 21%, specificity 95%, PPV 47% and NPV 81%, with a likelihood ratio of 4.13 and an area under the receiver operating characteristic (OC) curve (AUC) of 0.58.

The high specificity found indicates that DEC is a reliable test for the detection of individuals without PN while the low sensitivity suggests that this test is not very useful for the detection of disease among people with PN.

On comparing DEC with other tests such as the MFT, NDS or DN4 questionnaires, the sensitivity, specificity, PPV and NPV were similar, in the whole population and in individuals without DM and in those with prediabetes (Tables 2 and 3).

**Table 2.** Sensitivity (Sen), specificity (Spe), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) of dermal electrochemical conductance (DEC) compared to different tests as the gold standard.

		Gold Standard			
		EMG	MFT	NDS	DN4
DEC	Sen = 21.2%	Sen = 15.3%	Sen = 33.3%	Sen = 21.4%	
	Spe = 94.8%	Spe = 93.5%	Spe = 94%	Spe = 93.4%	
	PPV = 46.6%	PPV = 26.6%	PPV = 26.6%	PPV = 20%	
	NPV = 81.3%	NPV = 87.9%	NPV = 95.6%	NPV = 93.4%	
	LR+ = 4.13	LR+ = 2.35	LR+ = 5.55	LR+ = 3.24	
	LR- = 0.83	LR- = 0.90	LR- = 0.71	LR- = 0.77	

DEC: dermal electrochemical conductance; EMG: electromyography; MFT: monofilament; NDS: Neuropathy Disability Score; DN4: Douleur Neuropathique-4 Questions; Sen: sensitivity; Spe: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value. LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio.

**Table 3.** Comparison between dermal electrochemical conductance (DEC) results and other tests such as the gold standard based on the glycaemic state of the participants.

		Gold Standard											
		MFT			EMG			NDS			DN4		
		DM	No-DM	Pre-DM	DM	No-DM	Pre-DM	DM	No-DM	Pre-DM	DM	No-DM	Pre-DM
DEC	Sen	25%	0%	14%	20%	0%	5%	37%	0%	1%	30%	0	0
	Spe	93%	95%	93%	96%	95%	93%	93%	95%	93%	93%	95.5%	91%
	PPV	33%	0%	25%	67%	0%	25%	33%	0%	25%	33%	0	0
	NPV	90%	84%	87%	74%	98%	96%	94.5%	93%	1%	92%	95.5%	93%
	LR+	3.57	0	2	5	0	0.71	5.28	0	0.14	4.28	0	0
	LR-	0.80	20	0.92	0.83	20	1.02	0.67	20	1.06	0.75	22.2	11.1

DEC: dermal electrochemical conductance; EMG: electromyography; MFT: monofilament; NDS: Neuropathy Disability Score; DN4: Douleur Neuropathique-4 Questions; Sen: sensitivity; Spe: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; DM: type 2 diabetes; No-DM: non-diabetic; pre-DM: prediabetic. LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio.

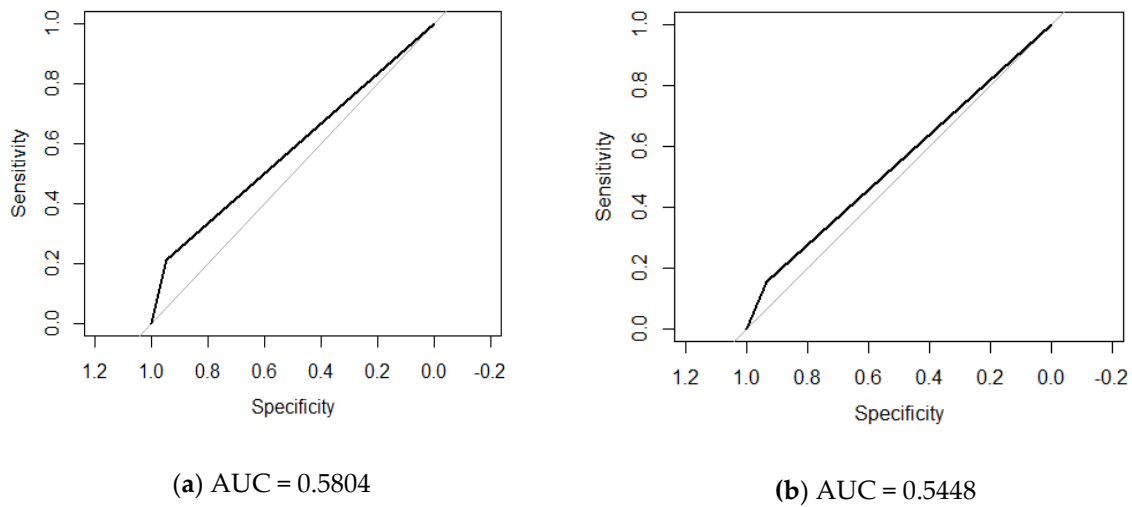
Table 4 reports conductance (hands and feet) for the 3 different groups. All the prediabetic and normotolerant patients underwent oral glucose tolerance test since this was the method used to rule out ignored diabetes. It was therefore considered mandatory in the 97 cases included without known diabetes.

**Table 4.** Comparison between DEC results in the three groups of participants.

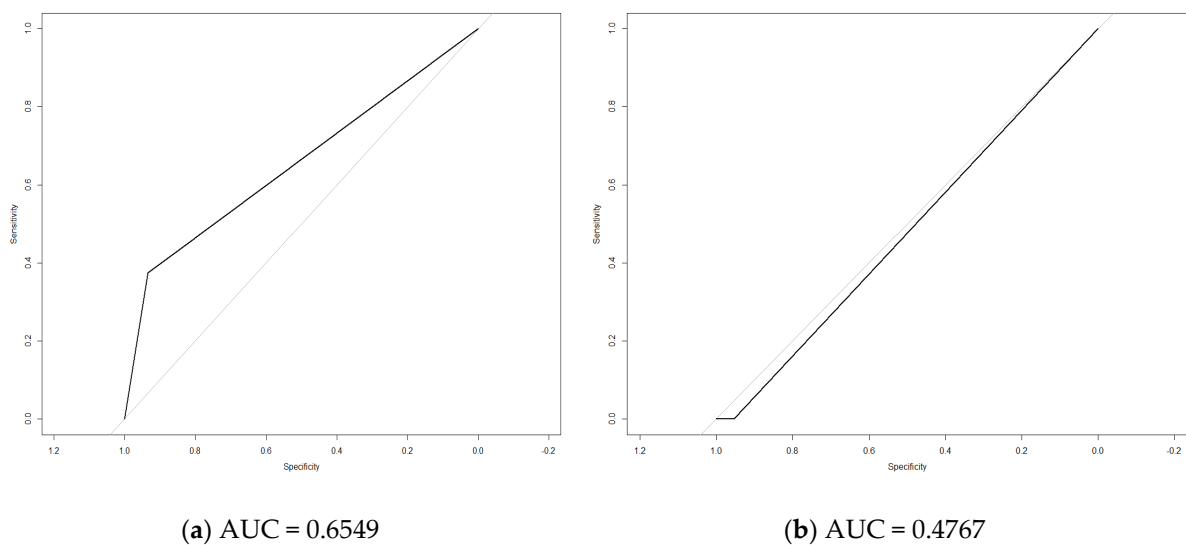
		Conductance (µS)		
		Normal Tolerance	Pre-DM	DM
DEC	H-DEC (hands)	70.3 ± 12.7	63.9 ± 19.2	51.8 ± 17.2
	F-DEC (feet)	76.8 ± 15.8	73.3 ± 22.5	71.3 ± 18.0

Painful neuropathy (DN4 >4 points) was observed in a total of 12 patients: 11 in the diabetes group (11%) and 1 in the prediabetics (0.02%) and none in the group with normal tolerance.

Figures 1–3 show the ROC curves comparing DEC versus the other tests evaluated.



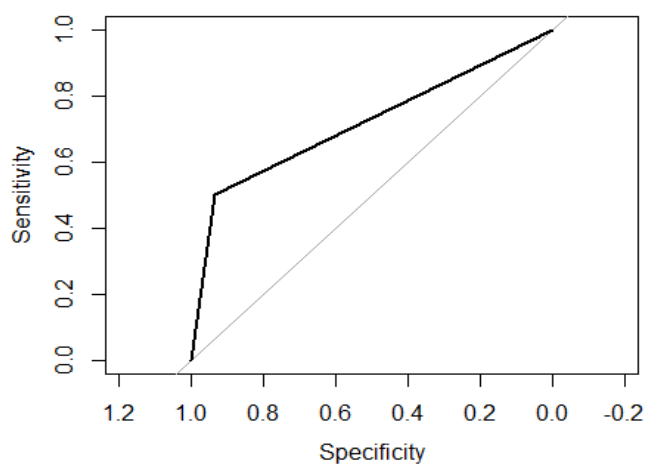
**Figure 1.** (a) Receiver operating characteristic (ROC) curve of dermal electrochemical conductance (DEC) versus electromyography (EMG) as the gold standard in the whole study population. (b) ROC curve of DEC versus monofilament (MFT) as the gold standard in the whole study population. AUC: Area under the ROC Curve.



**Figure 2.** (a) Receiver operating characteristic (ROC) curve of dermal electrochemical conductance (DEC) versus electromyography (EMG) as the gold standard in the population with diabetes mellitus. (b) ROC curve of DEC versus EMG as the gold standard in the population without glucose disturbances. AUC: Area under the ROC curve.

In the whole sample, the ROC curve comparing DEC with MTF (AUC = 0.65) showed greater effectiveness than that comparing DEC vs. EMG (AUC = 0.54). On the other hand, in the population with type 2 diabetes, the comparison of DEC with EMG showed the greatest significance (AUC = 0.66). Although the results are not very high, DEC may be a good screening test for populations with PN compared to the gold standard (EMG).

It was of note that in the screening of prediabetic subjects the AUC was 0.72, which is reasonable for a screening test.



AUC = 0.7181

**Figure 3.** Receiver operating characteristic (ROC) curve of DEC versus electromyography (EMG) as the gold standard in the population with prediabetes.

#### 4. Discussion

As mentioned in the Introduction, state-of-the-art methods demonstrate a high variability in PN diagnostic methods, being directly related to the variability in prevalence rates. For example, with the use of EMG, Puig and Portillo obtained prevalences of 75 and 86%, respectively [11,25]. However, most authors use clinical methods based on exploratory symptoms and signs, obtaining diverse prevalences ranging from 13% up to 81% [10,12,14,26–28]. It is clear that the tests used to determine the diagnosis of PN and the type of patients included have an impact on the prevalence, as does the cut-off to consider pathology. Gordon Smith [17] found poor DEC results in feet with PN, reporting a sensitivity higher than in our study (77%) but with a lower specificity (67%) and with a higher cut-off (70  $\mu$ S vs. 60  $\mu$ S, respectively). Casellini [5] compared three groups (diabetic individuals with and without PN, and healthy volunteers) and also concluded that DEC is less effective in diabetic subjects with PN, showing similar results to our study (sensitivity 78%, specificity 92%). In a study of 75 individuals, but including 45 patients with type 1 diabetes, Selvarajah [23] also described similar results with DEC (sensitivity 87%, specificity 76% and AUC 0.85). Nonetheless, unlike our study, these three studies included subjects with known confirmed (or discarded) PN. The aim of the present study was to validate DEC as a method to diagnose PN, and the presence of PN or causes other than diabetes were an exclusion criterion. Eranki [20] used DEC for the detection of cardiovascular complications in 308 patients with diabetes, reporting complications in 120 cases, 79% due to neuropathy. They reported a sensitivity of 83%, a specificity of 55% and an AUC = 0.73 for PN. The results of the study by Eranki et al. differed greatly from ours, which showed a very low sensitivity but a very high specificity due to the low number of cases.

One important difference of our study is that we also evaluated a group with prediabetes. With the addition of this group, the definitive results differ from the preliminary results, with the NDS questionnaire showing the best AUC compared to MFT before the addition of prediabetes. There are few studies in this regard. However, some have suggested the utility of DEC for detecting diabetes in subjects with glucose intolerance, being even better than basal glycemia. With the use of DEC in 212 subjects, Ramachandran [22] diagnosed 24 type 2 diabetes, 30 cases with glucose intolerance and 57 subjects with normal glucose tolerance but with metabolic syndrome.

In a study evaluating 47 patients with type 2 diabetes and 16 controls, Kneger et al. [31] reported very similar results to those of the present study. DEC was effective in detecting subjects with PN and correlated well with clinical signs and symptoms of neuropathy.

Bins-Hall et al. [32] studied a one-step approach for the diagnosis of PN in 236 patients with diabetes undergoing funduscopy. These authors evaluated a battery of tests including: the Toronto scale, MFT, and two devices: DPN-Check™ and Sudoscan™. The results showed high performance (with the Toronto scale as the gold standard (30.9%)) with DPN-check (sensitivity 84.3%, specificity 68.3%) and Sudoscan (sensitivity 77.4%, specificity 68.3%) compared to MFT (underestimation, only 14.4% detection).

In a Chinese cohort, Sudoscan™ was a useful method to detect PN in a screening of 394 asymptomatic persons with diabetes [33].

In a systematic review and meta-analysis on MFT, Wang et al. [34] reported that the sensitivity of this test was very low.

It is of note that in present study we prioritized the NDS and DN4 scores; the first provides clinical data (questionnaire) and exploration data (vibration, temperature, reflexes) while the second is an abbreviation of the first, and provides a greater amount of clinical data.

### *Limitations and Strengths of the Study*

The main limitation of the present study is accurate diagnosis of diabetic neuropathy since some studies have shown that some cases of diabetic neuropathy present no alterations in the EMG.

Indeed, both EMG and MFT examine large nerve fibers. However, since they are the usual tests available, they represent a limitation of the study. Therefore, several considerations should be taken into account. First, the EMG test is more specific, albeit not very sensitive, showing positive results in advanced stages of PN. The fingerboard and the NDS questionnaire are commonly used for the diagnosis of diabetic neuropathy, probably because the NDS is carried out before EMG and is actually often used to avoid the need for EMG.

Another inherent limitation of this study may be the low number of participants, although this number fulfilled that obtained in the calculation of the sample size.

Therefore, both the EMG and the NDS score, which mainly assess the dysfunction of myelinated fibers, provide a good profile for diagnostic confirmation. On the contrary, both the DEC and the MFT are able to diagnose and stage diabetic neuropathy earlier than the previous 2 tests by the detection of unmyelinated fiber dysfunction. Nonetheless, another limitation is that MFT is a good test for the prediction of foot ulcers but is certainly insensitive for the detection of early neuropathy. Therefore, for purposes of simplification and taking into account the possible limitations, we compared the effectiveness of the measurement of DEC and the use of MFT as diagnostic tools in primary care according to whether the true diagnosis is achieved by the EMG or the score of the NDS questionnaire.

Although other tests are available to detect early neuropathy, such as the Utah Early Neuropathy Scale (UENS) and the Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy (QOL-DN) scale, these questionnaires are not practical in the clinical scenario. However, the latter test is a good tool to detect neuropathy unawareness in patients with diabetes [35]. Indeed, in the study by Veresiu et al., the Norfolk QOL-DN scale was used in 25,000 patients with diabetes and it was found that neither 6600 patients nor their physicians were aware of the presence of neuropathy.

In regard to technical aspects, the use of DEC in clinical examinations has a few limitations as described in previous studies (the use of drugs such as tricyclic antidepressants, non-cardioselective beta-blockers, or extensive dermatitis on the palms of the hands or soles of the feet). However, we do not believe that these aspects apply to the present study since they were exclusion criteria and were not affected by age, sex or previous physical exercise or changes in temperature or acute alterations in blood pressure. According to these studies, the results of DEC do not depend on the rate of perspiration [36], having a high correlation (correlation coefficient 0.814; coefficient of variation 1.15%) [5].

One of the strengths of this study was that DEC and physical examinations were performed by only a few investigators in order to avoid biases in sample selection or erroneous categorization of the diagnosis of PN. This is one of the first studies to compare DEC measurement with the gold

standard (EMG). Other studies, even those by the manufacturer, are based on other devices or clinical questionnaires, thereby making our study innovative.

Considering the limitation of resources in primary care and the health care system as a whole, we are currently performing a cost-effectiveness analysis of the use of DEC in the primary care setting.

## 5. Conclusions

In conclusion, in the usual clinical practice, DEC is feasible, with a moderate sensitivity but a high specificity. It is also easy to use and interpret and requires little training, thereby making it a good screening test in populations with diabetes and prediabetes. It may also be useful in screening general populations at risk of neuropathy.

Nonetheless, the results of cost-effectiveness analyses must first be analyzed before recommending the implementation of DEC in primary care in Catalonia.

**Author Contributions:** Conceptualization, B.C., T.M. and J.J.C.; methodology, B.C., J.J.C., T.M., G.F.-M.; formal analysis, J.J.C., B.C., T.M.; investigation, T.M., M.G.-B., C.L.-M., F.B., R.S., J.V.; resources, B.C., J.J.C., O.S.-M., F.B.; data curation, G.F.-M.; writing—original draft preparation, B.C., J.J.C., T.M., O.S.-M., I.B., N.O.; writing—review and editing, J.J.C., B.C., T.M., I.B., N.O.; visualization, J.J.C., B.C.; supervision, B.C.; project administration, B.C., J.J.C.; funding acquisition, B.C., J.J.C.

**Funding:** The DECODING project was funded by (1) First prize of the Research Grants of the CAMFiC (Catalonian Society of Family and Community Medicine), grant agreement no. XV/2014), (2) Grant from the Laboratorios del Esteve, S.A.U., (3) Department of Health, Generalitat de Catalunya and the PERIS (Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut) 2016–2020, grant agreement SLT002/16/00093, and (4) *La Marató de TV3* Foundation (2015 grant agreement 73201609.10). As DECODING is part of diabetes prevention projects (Catalan Diabetes Prevention Research Group), its team also participated in the grant agreements SLT002/16/00045, SLT002/16/00154 within this national call for research.

**Acknowledgments:** The authors would like to acknowledge the contribution of the Catalan Diabetes Prevention Research Group. In addition to the authors, the study group consists of the following members: Bernardo Costa (IDIAP Jordi Gol); Conxa Castell (Departament de Salut, Generalitat de Catalunya); Joan Josep Cabré, Francesc Barrio, Montserrat García, Susanna Dalmau, Ramon Sagarra, Santiago Mestre, Cristina Jardí, Josep Basora, (Reus—Tarragona); Xavier Cos, Marta Canela, Dolores López (Sant Martí—Barcelona); Ana Martínez, Pilar Martí (El Carmel—Barcelona); Teresa Mur, Charo López, Núria Porta (Mútua Terrassa—Barcelona); Antoni Boquet, Eva María Cabello (Hospitalet-Cornellà—Barcelona); Juan-Luis Bueno, Marc Olivart (Tàrraga-Cervera—Lleida); Mercè Bonfill, Montserrat Nadal (Amposta-Ulldecona—Terres de l'Ebre); Albert Alum, Concepción García (Blanes-Tordera—Girona); Marta Roura, Anna Llens (Figueres-Olot—Girona Nord); María Boldú, Natàlia Vall (Lleida—Ciutat).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Soriguer, F.; Goday, A.; Bosch-Comas, A.; Bordiú, E.; Calle-Pascual, A.; Carmena, R.; Casamitjana, R.; Castaño, L.; Castell, C.; Catalá, M.; et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia* **2012**, *55*, 88–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Tesfaye, S.; Selvarajah, D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2012**, *28*, 8–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Said, G. Diabetic neuropathy—A review. *Nat. Clin Pract. Neurol.* **2007**, *3*, 331–340. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Bernal, D.S.; Tabasco, M.M.; Riera, M.H.; Pedrola, M.S. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* **2010**, *17*, 286–296. (In Spanish) [[CrossRef](#)]
5. Casellini, C.M.; Parson, H.K.; Richardson, M.S.; Nevoret, M.L.; Vinik, A.I. Sudoscan, a Noninvasive Tool for Detecting Diabetic Small Fiber Neuropathy and Autonomic Dysfunction. *Diabetes Technol. Ther.* **2013**, *15*, 948–953. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Gore, M.; Brandenburg, N.A.; Dukes, E.; Hoffman, D.L.; Tai, K.S.; Stacey, B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J. Pain Symptom Manag.* **2005**, *30*, 374–385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Tesfaye, S.; Stevens, L.K.; Stephenson, J.M.; Fuller, J.H.; Plater, M.; Ionescu-Tirgoviste, C.; Nuber, A.; Pozza, G.; Ward, J.D. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* **1996**, *39*, 1377–1384. [[CrossRef](#)]



8. Dyck, P.J.; Kratz, K.M.; Lehman, K.A.; Karnes, J.L.; Melton, L.J.; O'Brien, P.C.; Litchy, W.J.; Windebank, A.J.; Smith, B.E.; Low, P.A.; et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* **1991**, *41*, 799–807. [[CrossRef](#)]
9. Pirart, J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* **1978**, *1*, 168–188. [[CrossRef](#)]
10. Cabezas-Cerrato, J.; Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: A study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* **1998**, *41*, 1263–1269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Puig, M.L.; Aguirre, D.R.; Rodríguez, M.C. Neuropatía periférica de los miembros inferiores en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. *Av Endocrinol* **2006**, *22*, 149. (In Spanish)
12. Samur, J.A.A.; Rodríguez, M.Z.C.; Olmos, A.I.; Bárcena, D.G. Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus. *Acta Médica Grupo Ángeles* **2006**, *4*, 13. (In Spanish)
13. Franklin, G.M.; Shetterly, S.M.; Cohen, J.A.; Baxter, J.; Hamman, R.F. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM: The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* **1994**, *17*, 1172–1177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Kanji, J.N.; Anglin, R.E.; Hunt, D.L.; Panju, A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA* **2010**, *303*, 1526–1532. [[CrossRef](#)]
15. González, C.P. Monofilamento de Semmes-Weinstein. *Diabetes Práctica Actual Habilidades En Aten Primaria* **2010**, *1*, 8–19. (In Spanish)
16. Feng, Y.; Schlösser, F.J.; Sumpio, B.E. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J. Vasc. Surg.* **2009**, *50*, 675–682. [[CrossRef](#)]
17. Gordon Smith, A.; Lessard, M.; Reyna, S.; Doudova, M.; Robinson Singleton, J. The Diagnostic Utility of Sudoscan for Distal Symmetric Peripheral Neuropathy. *J. Diabetes Complicat.* **2014**. Available online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872714000555> (accessed on 7 February 2018). [[CrossRef](#)]
18. Raisanen, A.; Eklund, J.; Calvet, J.H.; Tuomilehto, J. Sudomotor Function as a Tool for Cardiorespiratory Fitness Level Evaluation: Comparison with Maximal Exercise Capacity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2014**, *11*, 5839–5848. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Yajnik, C.S.; Kantikar, V.V.; Pande, A.J.; Deslypere, J.P. Quick and Simple Evaluation of Sudomotor Function for Screening of Diabetic Neuropathy. *ISRN Endocrinol.* **2012**, *2012*, 103714. Available online: <http://downloads.hindawi.com/journals/isrn.endocrinology/2012/103714.pdf> (accessed on 25 January 2018). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Eranki, V.; Santosh, R.; Rajitha, K.; Pillai, A.; Sowmya, P.; Dupin, J.; Calvet, J. Sudomotor function assessment as a screening tool for microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2013**, *101*, e11–e13. [[CrossRef](#)]
21. Luk, A.O.Y.; Fu, W.-C.; Li, X.; Ozaki, R.; Chung, H.H.Y.; Wong, R.Y.M.; So, W.-Y.; Chow, F.C.C.; Chan, J.C.N. The Clinical Utility of SUDOSCAN in Chronic Kidney Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0134981. [[CrossRef](#)]
22. Ramachandran, A.; Moses, A.; Shetty, S.; Thirupurasundari, C.J.; Seeli, A.C.; Snehalatha, C.; Singvi, S.; Deslypere, J.-P. A new non-invasive technology to screen for dysglycaemia including diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2010**, *88*, 302–306. [[CrossRef](#)]
23. Selvarajah, D.; Cash, T.; Davies, J.; Sankar, A.; Rao, G.; Grieg, M.; Pallai, S.; Gandhi, R.; Wilkinson, I.D.; Tesfaye, S. SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy. *PLoS ONE* **2015**, *10*, 0138224. [[CrossRef](#)]
24. Pop-Busui, R.; Boulton, A.J.; Feldman, E.L.; Bril, V.; Freeman, R.; Malik, R.A.; Sosenko, J.M.; Ziegler, D. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2017**, *40*, 136–154. [[CrossRef](#)]
25. Portillo, R.; Lira, D.; Quiñónez, M. Evaluación Neurofisiológica y Clínica en Pacientes con Diabetes Mellitus. 2005, pp. 11–18. Available online: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832005000100003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832005000100003) (accessed on 27 February 2018).
26. Lu, B.; Hu, J.; Wen, J.; Zhang, Z.; Zhou, L.; Li, Y.; Hu, R. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes—ShangHai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS ONE* **2013**, *8*, e61053. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

27. Ziegler, D.; Rathmann, W.; Dickhaus, T.; Meisinger, C.; Mielck, A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care* **2008**, *31*, 464–469. [CrossRef] [PubMed]
28. Teruel, C.M.; Fernández-Real, J.M.; Ricart, W.; Valent, R.F.; Vallés, M.P. Prevalence of diabetic retinopathy in the region of Girona. Study of related factors. *Arch. Soc. Espanola Oftalmol.* **2005**, *80*, 85–91.
29. Cabré, J.J.; Mur, T.; Costa, B.; Barrio, F.; López-Moya, C.; Sagarra, R.; García-Barco, M.; Vizcaíno, J.; Bonaventura, I.; Ortiz, N.; et al. Feasibility and effectiveness of electrochemical dermal conductance measurement for the screening of diabetic neuropathy in primary care. DECODING Study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy). Rationale and design. *Medicine* **2018**, *97*, e10750. [CrossRef]
30. Meijer, J.W.; Van Sonderen, E.; Blaauwweikel, E.E.; Smit, A.J.; Groothoff, J.W.; Eisma, W.H.; Links, T.P. Diabetic neuropathy examination: A hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care* **2000**, *23*, 750–753. [CrossRef]
31. Krieger, S.M.; Reimann, M.; Haase, R.; Henkel, E.; Hanefeld, M.; Ziemssen, T. Sudomotor Testing of Diabetes Polyneuropathy. *Front. Neurol.* **2018**, *9*, 803. [CrossRef]
32. Binns-Hall, O.; Selvarajah, D.; Sanger, D.; Walker, J.; Scott, A.; Tesfaye, S. One-stop microvascular screening service: An effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot. *Diabet. Med.* **2018**, *35*, 887–894. [CrossRef]
33. Mao, F.; Liu, S.; Qiao, X.; Zheng, H.; Xiong, Q.; Wen, J.; Zhang, S.; Zhang, Z.; Ye, H.; Shi, H.; et al. SUDOSCAN, an effective tool for screening chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Exp. Ther. Med.* **2017**, *14*, 1343–1350. [CrossRef]
34. Wang, F.; Zhang, J.; Yu, J.; Liu, S.; Zhang, R.; Ma, X.; Yang, Y.; Wu, P. Diagnostic Accuracy of Monofilament Tests for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Diabetes Res.* **2017**, *2017*, 8787261. [CrossRef]
35. Veresiu, A.I.; Bondor, C.I.; Florea, B.; Vinik, E.J.; Vinik, A.I.; Gavan, N.A. Detection of undisclosed neuropathy and assessment of its impact on quality of life: A survey in 25,000 Romanian patients with diabetes. *J. Diabetes Its Complicat.* **2015**, *29*, 644–649. [CrossRef] [PubMed]
36. Sudoscan Use Instructions. Available online: <https://www.sudoscan.com/for-physicians/research-articles/> (accessed on 18 March 2019).



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## **DISCUSSIÓ**

## DISCUSSIÓ

L'objectiu principal del nostre projecte va ser en primer lloc dissenyar un estudi que permetés demostrar la factibilitat de la mesura de la CED per al cribratge de neuropatia diabètica en població que usa els serveis públics de salut, i en segon lloc la validesa d'aquesta mesura de la CED per al cribratge o detecció precoç.

Tal com s'ha comentat en la introducció, hi ha una gran variabilitat en els mètodes usats per al diagnòstic de la neuropatia diabètica i això va directament relacionat amb la variabilitat en les xifres de prevalença.

En la ampla bibliografia revisada, no hem trobat cap estudi que hagi seguit una metodologia d'estudi similar, que considerem ha estat estricta i adient als objectius que volíem demostrar: població que acudeix als centres d'atenció primària, grups control, exclusió de pacients amb diagnòstic previ de neuropatia de qualsevol causa, metodologia PROBE, comparació de tots els diversos mètodes de diagnòstic actualment utilitzats amb la prova d'or que és l'electromiografia. Hi ha estudis amb població només hospitalària o serveis d'endocrinologia, normalment en fases de malaltia més avançades; altres estudis no tenen grups control; molts altres es basen en pacients amb neuropatia per demostrar que la CED dona pitjor resultat que en els pacients que no la tenen; i la majoria comparen només la CED amb una altra única prova, sigui clínica (com un qüestionari o una escala) o sigui tipus electromiografia o tipus biòpsia cutània

En el nostre estudi obtenim amb la CED una prevalença del 12 % en la mostra de persones amb DM, i un 9,1 % en la mostra total. Respecte a la prevalença amb EMG, va ser del 27 % en el grup de persones amb DM, i del 14,2 % en la mostra total. Puig, et al. i Portillo, et al. van usar també l'EMG com a prova de confirmació diagnòstica, i van obtenir una prevalença molt elevada, del 75 i del 86 % respectivament (14,30). Ambdós estudis van incloure població de serveis hospitalaris d'endocrinologia i atenció a la diabetis, i mostres petites (100 pacients i 50 pacients respectivament). Molts altres

autors usen mètodes clínics basats en símptomes i signes, que generalment es recopilen en qüestionaris o escales com la NDS o el MNSI, i obtenint diverses prevalences que van del 13 al 81 % (19,24,25,27,43,68). Els test usats en el diagnòstic i la població inclosa en l'estudi (serveis hospitalaris, atenció primària, comunitat) tenen un impacte clar i directe en la prevalença, i també son especialment determinants en on fer el tall per a considerar que existeix patologia. En el nostre treball, la majoria de resultats positius tant de la CED com de l'EMG han estat en el grup de persones amb DM, però la diferència a favor d'aquest grup només va ser significativa en el cas de l'EMG, mentre que no ho va ser en el cas de la CED. Això concorda amb el fet que l'EMG és una prova que detecta la NP en fases més avançades, i per tant més fàcilment positiva en la població de més risc, les persones amb DM.

Entrem a avaluar l'evidència amb l'ús de la nova tecnologia de la conductància electroquímica dèrmica. Gordon Smith, et al. (69) obté pitjors resultats de la CED en els peus de pacients ja diagnosticats de PNP, amb una sensibilitat millor a la del nostre estudi (77 %) però amb especificitat pitjor (67 %) i usant un punt de tall més alt (70  $\mu$ S versus 60  $\mu$ S, respectivament) . En canvi no obté diferències en les mans entre els dos grups.

Casellini, et al. (33) compara tres grups de persones (pacients diabètics amb i sense NP, i voluntaris sans), i conclou que la CED és menys efectiva en diabètics amb NP, també amb una sensibilitat superior (78 %) i especificitat molt alta, similar a la nostra (92 %). Aquest estudi conclou que la CED és una opció real per al diagnòstic de NP en pacients amb DM, tant NP de petita fibra com NP autonòmica. En un altre estudi similar, el 2016, Sarah Maria Krieger, et al. (51) comparen tres grups de persones, que inclou un grup controls de persones sanes, i dos grups més de persones amb DM, unes amb neuropatia i altres sense. El promig del resultat del Sudoscan<sup>®</sup> és significativament menor entre pacients amb NP respecte als controls a nivell dels peus., mentre que no hi havia diferència entre persones sanes i diabètiques sense NP. Amb un punt de tall de  $\leq 80 \mu$ S obtenien una SB del 70 %, i una E del 53 %. En global, un pitjor resultat de Sudoscan<sup>®</sup> s'associa a presència de NP, amb corba ROC 0,705. Quan el punt de tall era a  $\leq 75 \mu$ S, la SB va ser del 85% i la E del 50 %, amb corba ROC 0,714.

Selvarajah, et al. separa la mostra de 70 persones del seu estudi en grups segons la presència o no de NP o no per criteris clínics i electromiogràfics, i inclou finalment 45 persones amb DM (en aquest cas tipus 1) i 25 voluntaris sans. Descriu bons resultats de la CED, amb SB del 87 % i E del 76 %, i àrea sota la corba de 0,850 (50). Els 4 estudis comentats de Gordon-Smith, Casellini, Krieger i Selvarajah tenen un punt comú, que utilitzen la CED per valorar si els resultats són pitjors en pacients ja diagnosticats de NP per algun mètode clínic (escales NDS i NSS) o mitjançant EMG, i al mateix temps, aquest punt és la principal diferència amb el nostre treball, en que la presència de NP de qualsevol causa diagnosticada era criteri d'exclusió. Això justifica sensibilitats més altes, donat ja tenen la complicació neuropàtica.

Carvajal-Ramírez en el seu estudi usa com a prova d'or enlloc de l' EMG , un altre qüestionari amb dades clíniques, el Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), per comparar la CED (Sudoscan®) , i obtenia que el resultat anormal de la CED a mans i peus tenia una SB del 97 % i un VPP del 87 % per detectar NP en pacients amb DM de 5 anys o més d'evolució, per tant, SB més alta i E similar als nostres resultats (59). També hi havia diferència en l'origen de la mostra, en el seu cas 221 persones amb diabetis d'un servei hospitalari, probablement amb més risc de complicacions presents, mentre la nostra mostra pertany a AP.

Existeix actualment evidència de que la NP pot aparèixer en fases prèvies a la disglucèmia diabètica (19,27), però no hem trobar evidència de la CED com prova de cribatge de NP que incloguin persones amb pre-diabetis, per la qual cosa és una aportació innovadora del nostre projecte. Amb l'adició d'aquest grup de persones amb pre-diabetis, els resultats inicials van variar, ja que la corba ROC que va mostrar millor rendiment va ser la que comparava l'escala NDS i el Monofilament.

L'estudi de Lorenzini, et al. de 2020, valora la disfunció sudomotora per a la detecció precoç de NPD amb una altra eina, el Neuropad®. L'estudi és comparable al nostre en dos punts importants: es realitzava amb població amb DM 2 que no presentava

diagnòstic de NP de cap causa (criteris d'exclusió) i comparava amb la prova d'or en el seu medi sanitari que és el monofilament. Les principals diferències són una mostra més petita i sense grup control. La principal conclusió va ser que detectaven un 80 % de resultats positius amb Neuropad® en front d'un 40 % amb el monofilament. Al contrastar ambdues proves, obtenien SB del 93,2 % i E del 29 %, al contrari dels nostres resultats. La seva conclusió era que la validesa diagnòstica del Neuropad® es basa en la seva elevada SB (70).

Hi ha també bibliografia que recull la valoració de la CED com a eina per al diagnòstic d'altres complicacions de la DM, especialment microvasculars. Així, Eranki, et al. (57) determina que les persones amb alguna complicació microvascular tenen menor score en els resultats del Sudoscan® respecte als que no tenien complicacions. En concret detecta retinopatia amb càmera no midriàtica, nefropatia amb aclariment de creatinina i filtrat glomerular i neuropatia amb biotensiòmetre. Els resultats reporten SB del 83 %, E del 55 % i AUC 0,73 per a la NP. Mao, et al. (71) demostraven en una cohort de 176 persones amb DM2 a la Xina que hi havia correlació positiva significativa entre el Score del Sudoscan® i la presència de malaltia renal crònica, així com una regressió lineal amb associació positiva entre el valor del filtrat glomerular i el valor de determinació del Sudoscan®. La prevalença de NP era significativament superior en els diabètics amb nefropatia (57,9 %) respecte als diabètics sense nefropatia (29,3 %). Binns-Hall, et al. (72) centra l'estudi de la prevalença de NP en pacients que acudeixen a un servei de valoració de retinopatia diabètica com a complicació microvascular (236 persones de mostra). La bateria de test que realitzaven incloïa l'escala de Toronto (gold-standar), el monofilament i dos aparells, DPN- Check® i Sudoscan®. Els resultats demostraven prevalences de polineuropatia diabètica de 30,9 % amb escala Toronto, 14,4 % amb monofilament, 51,5 % amb DPN- Check (SB 84,3 %, E 68,3 %) i 38,9 % amb Sudoscan® (Sb 77,4 % i E 52,8 %). La prevalença era del 61 % combinant els dos últims (SB 93,2 % i E 52,8 %). Probablement la sensibilitat més elevada de les proves radica en que pacients que acudeixen a consulta específica de retina són probablement pacients amb diabetis més evolucionada, amb pitjor control i més complicacions de qualsevol tipus.

No podem aportar dades del nostre estudi en aquest aspecte, donat que la mostra relativament petita i de pacients d' AP (major varietat en temps d'evolució de la malaltia, edat i nivells de control de la malaltia) ha fet que la prevalença de complicacions, tant macro com microvasculars, fos molt poca, amb poc valor de qualsevol comparació estadística.

Fent referència a algunes de les altres proves usades en el nostre treball, comparem els resultats del monofilament amb alguns resultats de la literatura. Olaiya, et al. obtenien una prevalença de NP amb monofilament global del 11,6 %, amb diferència significativa ( $p < 0'001$ ) entre diabètics i no diabètics (15,3 i 6,1 % respectivament) (73). La nostra prevalença d' alteració del monofilament va ser més elevada en la mostra total (13,1 %) ,sense trobar diferència significativa entre diabètics i població pre-DM i població amb tolerància normal (12, 14 i 14,8 %). Tot i ser el MF un test usat habitualment per a cribratge, en ocasions es difícil realitzar-ne condicions òptimes, hi ha un component subjectiu important (especialment quan es realitza al llarg del temps per professionals diferents), malgrat hi ha una normativa d'ús ben definida.

En una revisió sistemàtica i meta-anàlisi de Wang, et al. van reportar que la SB del test es molt baixa, tal com passa en els nostres resultats (74).

Per últim, en el nostre estudi només un 10 % de persones tenien un qüestionari de dolor neuropàtic DN4 positiu, un 4 % del grup de pre-DM i un 4,2 % del grup de persones amb tolerància normal (sense diferències significatives entre els 3 grups). Miralles García, et al. obtenien un elevat percentatge de persones diabètiques amb dolor neuropàtic valorat amb el DN4 (un 84,2 %), entre les persones amb criteris de NP per diferents proves (39,6 % en el total de la mostra de 1011 persones diabètiques estudiades).

Per últim, Cabezas- Cerrato, et al. valorava una ampla mostra de pacients amb DM 1 i DM 2 (2644 persones), majoritàriament atesos a l' AP (un 70 %), amb l'escala NDS, i obtenien prevalences del NPD del 22,7 % en el total de la mostra (21 % en atesos a l' AP i 26,7 % en atesos a l'àmbit hospitalari) (24).



La nostra prevalença amb NDS va ser clarament inferior, un 6,09 % en el total de la mostra, lleugerament més alta en els DM (8 %), i menor en pre-DM (2%) i normotolerants (6,38 %).

## **LIMITACIONS I FORTALESES**

## LIMITACIONS I FORTALESES

La principal limitació del nostre estudi és el mateix diagnòstic acurat de la neuropatia diabètica, en que encara no existeix un ampli consens i hi ha sobrada evidència que molts pacients amb NPD no tenen alteració de l'EMG, i aquesta és actualment la principal prova per a confirmació del diagnòstic.

Hem de fer altres consideracions.

L'EMG és més específic, encara que no molt sensible, ja que s'altera en fases avançades de la NP. El diapasó i l'escala NDS s'utilitzen habitualment per al diagnòstic de la NP, ja que en general es realitzen abans de l'EMG, i potser en molts casos el podríem estalviar. Tant l'EMG com la puntuació de l'escala NDS, que avaluen la funció de les fibres mielinitzades, proporcionen un bon perfil per a la confirmació diagnòstica. Al contrari, CED i MF serien possiblement millors que els anteriors per a detectar la NP en estadis precoços, per detecció de l'alteració de les fibres amielíniques.

En referència a aspectes tècnics, l'ús de la CED en les exploracions físiques té també alguna limitació que s'ha descrit en estudis previs, com serien l'ús de drogues tipus antidepressiu tricíclics o beta-bloquejants no cardioselectius, o la presència de dermatitis extenses de palmells i plantes, que no han estat rellevants en el nostre projecte, donats els criteris d'exclusió i la no afectació per edat, sexe, exercici previ o canvis bruscos de temperatura o tensió arterial.

D'acord amb aquests estudis, els resultats de la CED no depenen de la raó de transpiració, havent una alta correlació (coeficient de correlació 0'814; coeficient de variació 1'15%) (35).

Una de les fortalezes del nostre estudi era que l'anamnesi i l'exploració física eren realitzades per molt pocs investigadors, entrenats tots i totes igual en la recollida de dades, per evitar al màxim els biaixos de selecció de la mostra o errors en la categorització del diagnòstic, així com en la recollida de dades. La CED va ser realitzada per la doctoranda en tots els casos. És un dels primers estudis que comparen CED amb la prova d'or actual

que és l' EMG. Els neuròlegs que realitzaven els EMG desconeixien la situació glucèmica dels participants i els resultats de les anteriors exploracions, per la qual cosa a valoració de l' EMG era molt més pura.

Per últim, és un punt fort, com he comentat ja anteriorment en algun moment, el fet que molts dels estudis revisats en la bibliografia és basen en buscar i confirmar les diferències en els resultats de la mesura de la CED en grups de pacients que ja tenen un diagnòstic confirmat de neuropatia, siguin diabètics o no. En el nostre cas la presència de NP estava descartada, era un criteri d'exclusió per a participar, i així l'objectiu era precisament avaluar si l'aparell SUDOSCAN® era capaç de detectar-la precoçment.

Amb tot això, considerem que una possible estratègia de cribratge en els pacients diabètics seria realitzar primer una prova o test amb elevada sensibilitat, i si aquesta és positiva, realitzar el SUDOSCAN® que té elevada especificitat. Caldria avaluar més aquesta possibilitat en futurs estudis.

## **CONCLUSIONS**

## CONCLUSIONS

- En la pràctica clínica habitual, la conductància electroquímica dèrmica (CED) és una tècnica factible per a la seva aplicació en l'àmbit d'atenció primària i població general amb diabetis o sense.
- En global, la conductància electroquímica dèrmica no té la suficient validesa com a prova de cribratge de neuropatia diabètica, en base als resultats de les corbes ROC que la comparen amb la resta de proves i test habitualment usats per al diagnòstic (diapasó, monofilament, escala NDS, qüestionari DN4) i prenent com a prova d'or l'electromiografia.
- La conductància electroquímica dèrmica té una baixa sensibilitat (21 %) i una elevada especificitat (95 %), per tant, és útil per a identificar els veritables negatius; a diferència d'altres proves de screening de les que disposem en l'actualitat que tenen alta sensibilitat però baixa especificitat
- Probablement cal fer més estudis per a valorar la estratègia de combinació de proves seriades en les que la CED podria tenir un paper per aconseguir un cribratge efectiu de la NP.

## **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Tesfaye S. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(2):136-43.
2. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med*. 2004;351(1):48-55.
3. Vas PR, Sharma S, Rayman G. Distal sensorimotor neuropathy: improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud RDS*. 2015;12(1-2):29.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th edn. 2017.
5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@ bet. es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
6. Kelsey Barrell GS. Peripheral Neuropathy. *Med Clin N Am*. 2019;103:383-97.
7. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy-is hyperglycemia the only culprit? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(2):103.
8. DUARTE J, Bertotti AC, Puchulu F. NEUROPATÍA PRECOZ. IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN NEUROFISIOLÓGICA EN EL SINDROME METABÓLICO CON O SIN DISREGULACIÓN GLUCÉMICA. *Med B Aires*. 2019;79(3).
9. Yorek M, Malik RA, Calcutt NA, Vinik A, Yagihashi S. Diabetic Neuropathy: New Insights to Early Diagnosis and Treatments. *J Diabetes Res*. 2018;2018.
10. González P, Faure E, del Castillo A, Diabetes G de T para el E del C de la. Coste de la diabetes mellitus en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(20):776.
11. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17.
12. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377-84.
13. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
14. Puig ML, Aguirre DR, Rodríguez MC. Neuropatía periférica de los miembros inferiores en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. *Av Endocrinol*. 2006;22:149.



15. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(8):473.
16. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels G-J, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):620-8.
17. Bruna J, Navarro X. Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus. *Rev Neurol.* 2005;40(2):102-10.
18. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-93.
19. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. En: *Handbook of clinical neurology.* Elsevier; 2014. p. 3-22.
20. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton LJ, O'Brien PC, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology.* 1991;41(6):799-799.
21. Vidal MA, Martínez-Fernández E, Martínez-Vázquez de Castro J, Torres LM. Neuropatía diabética: Eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004;11(8):38-52.
22. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care.* 1978;1(3):168-88.
23. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1994;17(10):1172-7.
24. Cabezas-Cerrato J, Society (SDS NSSG of the SD, others. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia.* 1998;41(11):1263-9.
25. Samur JAA, Rodríguez MZC, Olmos AI, Bárcena DG. Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2006;4(1):13-7.
26. Miralles-García JM, de Pablos-Velasco P, Cabrerizo L, Pérez M, López-Gómez V, Nutrición SE de E y. Prevalence of distal diabetic polyneuropathy using quantitative sensory methods in a population with diabetes of more than 10 years' disease duration. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(9):414-20.
27. Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes—ShangHai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS One.* 2013;8(4):e61053.

28. Moțățăianu A, Maier S, Bajko Z, Voidazan S, Bălașa R, Stoian A. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients. *BMC Neurol.* 2018;18(1):126.
29. Ibarra CT, Rocha J de J, Hernández R, Nieves RE, Leyva R. Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. *Rev Médica Chile.* 2012;140(9):1126-31.
30. Portillo R, Lira D, Quiñónez M. Evaluación neurofisiológica y clínica en pacientes con diabetes mellitus. En: *Anales de la Facultad de Medicina. UNMSM. Facultad de Medicina;* 2005. p. 11-8.
31. Velasco MB, Rodríguez DC, Montalbán AR, Jiménez SV, de Valderrama Martínez IF. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología.* 2017;69(3):174-81.
32. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *J Diabetes Res.* 2016;2016.
33. 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(11):948-53.
34. Said G. Diabetic neuropathy—a review. *Nat Rev Neurol.* 2007;3(6):331.
35. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;
36. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig.* 2017;8(5):646-55.
37. Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(5):269-81.
38. Bibiana Pérez Deago GGV. Neuropatía periférica. *AMF.* 2017;13(11):635-9.
39. Petropoulos IN, Ponirakis G, Khan A, Almuhammad H, Gad H, Malik RA. Diagnosing diabetic neuropathy: something old, something new. *Diabetes Metab J.* 2018;42(4):255-69.
40. Thomas S, Ajroud-Driss S, Dimachkie MM, Gibbons C, Freeman R, Simpson DM, et al. Peripheral neuropathy research registry: a prospective cohort. *J Peripher Nerv Syst.* 2019;24(1):39-47.
41. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain.* 2004;108(3):248-57.

42. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):66.
43. Kanji JN, Anglin RE, Hunt DL, Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 2010;303(15):1526-32.
44. González CP. Monofilamento de Semmes-Weinstein. *Diabetes Práctica Actual Habilidades En Aten Primaria*. 2010;1(1):8-19.
45. Tan LS. The clinical use of the 10 g monofilament and its limitations: a review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(1):1-7.
46. Calle Pascual AL, Runkle I, Díaz JA, Durán A, Romero L. Técnicas de exploración de la sensibilidad en la patología del pie. *Av Diabetol*. 2006;22(1):42-9.
47. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C. The new age of sudomotor function testing: a sensitive and specific biomarker for diagnosis, estimation of severity, monitoring progression, and regression in response to intervention. *Front Endocrinol*. 2015;6:94.
48. Ramachandran A, Moses A, Shetty S, Thirupurasundari CJ, Seeli AC, Snehalatha C, et al. A new non-invasive technology to screen for dysglycaemia including diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(3):302-6.
49. 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(4):511-6.
50. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, et al. SUDOSCAN: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. *PLoS One*. 2015;10(10):e0138224.
51. Krieger S-M, Reimann M, Haase R, Henkel E, Hanefeld M, Ziemssen T. Sudomotor testing of diabetes polyneuropathy. *Front Neurol*. 2018;9:803.
52. Yajnik CS, Kantikar V, Pande A, Deslypere J-P, Dupin J, Calvet J-H, et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. *Diabetes Metab*. 2013;39(2):126-31.
53. LOOK AQ. SUDOSCAN APPROACH.
54. Raisanen A, Eklund J, Calvet J-H, Tuomilehto J. Sudomotor function as a tool for cardiorespiratory fitness level evaluation: comparison with maximal exercise capacity. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(6):5839-48.
55. Gatev T, Gateva A, Assyov Y, Nacheva S, Petrova J, Poromanski I, et al. The role of Sudoscan feet asymmetry in the diabetic foot. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(1):47-52.

56. Bernabe-Ortiz A, Ruiz-Alejos A, Miranda JJ, Mathur R, Perel P, Smeeth L. EZSCAN for undiagnosed type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2017;12(10).
57. Eranki VG, Santosh R, Rajitha K, Pillai A, Sowmya P, Dupin J, et al. Sudomotor function assessment as a screening tool for microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(3):e11-3.
58. Luk AO, Fu W-C, Li X, Ozaki R, Chung HH, Wong RY, et al. The clinical utility of SUDOSCAN in chronic kidney disease in chinese patients with type 2 diabetes. *PloS One*. 2015;10(8):e0134981.
59. Carbajal-Ramírez A, Hernández-Domínguez JA, Molina-Ayala MA, Rojas-Uribe MM, Chávez-Negrete A. Early identification of peripheral neuropathy based on sudomotor dysfunction in Mexican patients with type 2 diabetes. *BMC Neurol*. 2019;19(1):109.
60. Rajan S, Campagnolo M, Callaghan B, Gibbons CH. Sudomotor function testing by electrochemical skin conductance: does it really measure sudomotor function? *Clin Auton Res*. 2019;29(1):31-9.
61. Ziegler D, Papanas N, Rathmann W, Heier M, Scheer M, Meisinger C. Evaluation of the Neuropad sudomotor function test as a screening tool for polyneuropathy in the elderly population with diabetes and pre-diabetes: the KORA F4 survey. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(8):692-7.
62. Mayaudon H, Miloche P-O, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010;36(6):450-4.
63. REDGDPS [Internet]. [citado 21 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/>
64. Pafili K, Trypsianis G, Papazoglou D, Maltezos E, Papanas N. Clinical Tools for Peripheral Neuropathy to Exclude Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2020;1-8.
65. Vera Bril, Ari Breiner, Bruce A. Perkins, Douglas Zochodne. Neuropathy. *Can J Diabetes*. 2018;42:S217-21.
66. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018;
67. Bernal DS, Tabasco MM, Riera MH, Pedrola MS. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010;17(6):286-96.
68. Teruel CM, Fernández-Real JM, Ricart W, Valent RF, Vallés MP. Prevalence of diabetic retinopathy in the region of Girona. Study of related factors. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2005;80(2):85-91.
69. Gordon Smith A. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17:15-21.
70. Lorenzini N, Díaz C, Quintana T. Prueba diagnóstica de disfunción sudomotora en la detección precoz de la neuropatía diabética. *Rev Médica Chile*. 2020;148(1):54-9.

71. Mao F, Liu S, Qiao X, Zheng H, Xiong Q, Wen J, et al. SUDOSCAN, an effective tool for screening chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1343-50.
72. Binns-Hall O, Selvarajah D, Sanger D, Walker J, Scott A, Tesfaye S. One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot. *Diabet Med*. 2018;35(7):887-94.
73. Olaiya MT, Hanson RL, Kavena KG, Sinha M, Clary D, Horton MB, et al. Use of graded Semmes Weinstein monofilament testing for ascertaining peripheral neuropathy in people with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;151:1-10.
74. Wang F, Zhang J, Yu J, Liu S, Zhang R, Ma X, et al. Diagnostic accuracy of monofilament tests for detecting diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2017;2017.

# ANNEXES

## ANNEX 1.- APROVACIÓ COMITÈ ÈTICA

El Comitè Ètic i d'Investigació clínica (CEIC) de l'Institut d' Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP, Barcelona) va aprovar el protocol (gener 2015, numero de referència P14/147)

Aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'hospital Universitari Mútua Terrassa amb data 18 de desembre de 2014 (acta 12/14)



### INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

#### CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 28/01/2015, ha avaluat el projecte **Factibilitat i Efectivitat del mesurament de la conductància electroquímica dèrmica pel cribatge de neuropatia diabètica en Atenció Primària** amb el codi **P14/147** presentat per l'investigador/a **Juan José Cabré Vila**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 30/01/2015

## **ANNEX 1.- FULL D' INFORMACIÓ AL PACIENT**

### **ESTUDI: Factibilitat i eficàcia de la mesura de la conductància electroquímica dèrmica pel cribratge de neuropatia diabètica a l' Atenció Primària**

Ens dirigim a vostè per a informar-lo de l'estudi per al que hem demanat la seva col·laboració.

És un estudi per demostrar la validesa i aplicabilitat d' una moderna tècnica de diagnòstic precoç de la neuropatia diabètica (afectació per la diabetis dels nervis perifèrics) i per comparar-la amb les tècniques i exploracions habitualment usades pels professionals fins al moment, com són el monofilament, el diapasó i la electromiografia.

#### **Introducció**

Les glàndules responsables de la resposta del suor, anomenades ecrines, estan innervades per fibres nervioses C simpàtiques (sistema nerviós autònom). Són fibres primes i poden deteriorar-se en fases inicials de diferents problemes del metabolisme, entre els quals figura la diabetis. L' anàlisi de la suor pot ser la prova més sensible per a detectar aquestes anomalies de forma molt precoç, abans que produeixen cap molèstia.

#### **Diabetis i Neuropatia**

La neuropatia de petites fibres s'ha associat amb moltes afeccions mèdiques, incloses alteracions metabòliques com la diabetis o la prediabetis, en diversos estudis recents. De fet, també a l'inrevés, les persones amb neuropatia perifèrica acostumen a tenir força alteracions del metabolisme de la glucosa (sucre a la sang) (42 % en front del 14 % de la població general). Més endavant, entre un 50 i un 90 % de les persones amb diabetis poden tenir aquesta neuropatia. És per això important detectar la neuropatia com més aviat millor.

#### **Què mesurem amb aquest mètode?**

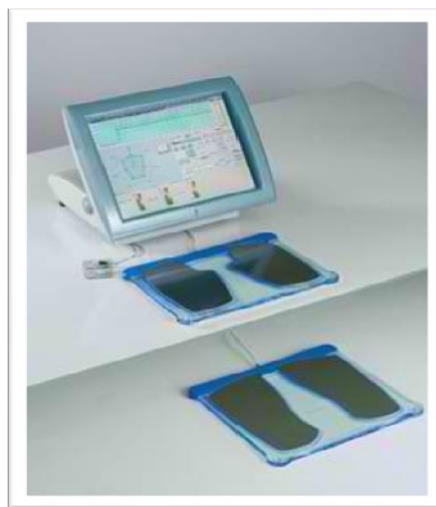
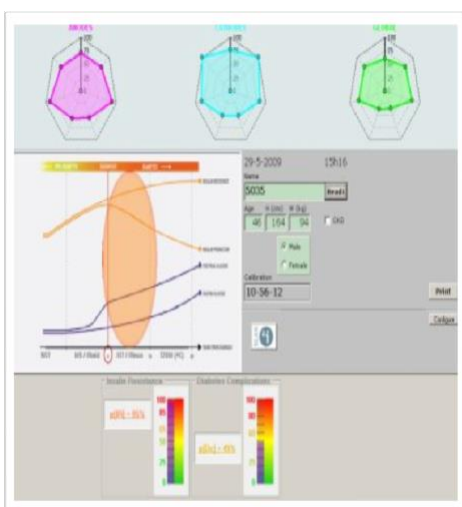
La prova de la conductància electroquímica dèrmica mesura la funció sudomotora en palmells i plantes, on existeix major concentració de glàndules sudorípares per a detectar si aquesta resposta està alterada per diversos problemes de salut.

La prova consisteix en aplicar un petit estímul elèctric (que pràcticament ni es nota) per a estimular una reacció d' aquestes glàndules. Només hauria de posar els palmells i les plantes dels peus nucs en les plataformes de l'aparell i restar ben quiet. No cal cap preparació prèvia. És una tècnica fàcil, ràpida (menys de 2 minuts), gens agressiva, molt sensible i molt específica, que no s'altera per variacions de temperatura ( $\pm 5^\circ$ ), ni tampoc per l'exercici físic o per valors elevats de pressió arterial. No hi ha diferències entre sexes ni per la ètnia en las mesures (s' han fet estudis a Xina, Alemanya, Índia, o França sense diferències). Per tant podria ser una prova molt útil. La prova la realitzarà una persona entrenada en l'ús d'aquest aparell.

Els resultats es visualitzen d' acord a una puntuació de risc amb un índex de color.



**Verd:** sense risc    **Groc:** risc moderat    **Taronja-vermell:** risc alt



### Quines altres avaluacions es duran a terme?

L' **electromiografia**, per la seva banda, és una prova en la que mitjançant elèctrodes col·locats en determinats punts es detecta la correcta o patològica conducció dels nervis. Pot resultar puntualment una mica incòmoda per la sensació de tenir una petita fiblada o rampa, però en cap cas és dolorosa i ens proporciona important informació sobre l'estat de les fibres nervioses. La prova serà realitzada per un professional expert en la seva realització i amb anys d' experiència en el seu hospital de referència.

El **diapasó i el monofilament** son dues exploracions molt senzilles, ràpides i gens agressives que es realitzen ja habitualment a la mateixa consulta del metge de família, i també detecta les alteracions de sensibilitat a les extremitats.

Li realitzarem també una **analítica de sang** si no en disposa de cap en els últims 6 mesos, tècnica que faran professionals especialment entrenats en fer aquestes puncions, on detectarem paràmetres com la glucosa i el greix a la sang.

Per a realitzar aquest tipus d'estudi de validesa de la prova necessitem també un grup de persones, que anomenem grup control, i que no tinguin diabetis (la qual cosa descartarem mitjançant una prova de tolerància oral a la glucosa (PTOG), i al que hauré de realitzar les mateixes proves que al grup de persones amb diabetis.

La PTOG és una prova en que es determinen dos valors de glucosa en sang, una abans de prendre una preparació amb 75 g de glucosa, i l' altra als 120 minuts, mitjançant una analítica en sang venosa.

No s' utilitza cap tipus de fàrmac en aquest estudi, vostè ha de seguir fent el seu tractament habitual i seguint les seves visites habituals amb el seu metge (que estarà al corrent) i infermera de capçalera o als especialistes si els té programats.

En total, haurà de venir al centre d' atenció primària 2 ó 3 cops, i desplaçar-se un cop al centre de referència per a fer la prova d' electromiografia, que no es pot realitzar en el centre d' atenció primària.

Cap dels investigadors d' aquest estudi cobra cap remuneració per fer-lo, ni tampoc s' ofereix compensació econòmica a les persones que accepten participar.

Totes les seves dades seran tractades seguint les normes de confidencialitat de la *Ley Orgánica de Protección de Datos de Caracter Personal* (LOPD,15/1999 del 13 desembre). A més, l'estudi ha estat aprovat per un Comitè Ètic que assegura el compliment de totes les normes de la Declaració de Hèlsinki i les posteriors revisions així com les normes de la Guia de Bona Pràctica Clínica de l'IDIAP Jordi Gol i la Mútua de Terrassa.

Aquest projecte ha estat premiat com a millor projecte de recerca de 2014 per la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

Li agraïm per avançar l'atenció en llegir la informació i la seva participació.

Títol de l'estudi:

**Factibilitat i eficàcia de la mesura de la conductància electroquímica dèrmica per al cribatge de neuropatia diabètica en Atenció Primària**

Jo (nom i cognoms) \_\_\_\_\_

He llegit el full d' informació que se m' ha entregat.

He pogut fer preguntes sobre l' estudi.

He pogut fer preguntes sobre les proves que em realitzaran

He parlat amb : \_\_\_\_\_ (nom de l'investigador).

Comprendc que la meva participació és voluntària.

Comprendc que puc retirar el meu consentiment:

Quan vulgui

Sense haver de donar explicacions

Sense que això repercuteixi en les meves atencions mèdiques

Dono lliurement la meva conformitat per a participar en l'estudi.

Data i signatura del participant

Data i signatura de l'investigador

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Còpia per al participant

Títol de l'estudi:

**Factibilitat i eficàcia de la mesura de la conductància electroquímica  
Dèrmica per al cribatge de neuropatia diabètica en Atenció Primària**

Jo (nom i cognoms) \_\_\_\_\_

He llegit el full d'informació que se m'ha entregat.

He pogut fer preguntes sobre l'estudi.

He pogut fer preguntes sobre les proves que em realitzaran

He parlat amb : \_\_\_\_\_ (nom de l'investigador).

Comprenc que la meva participació és voluntària.

Comprenc que puc retirar el meu consentiment:

Quan vulgui

Sense haver de donar explicacions

Sense que això repercuteixi en les meves atencions mèdiques

Dono lliurement la meva conformitat per a participar en l'estudi.

Data i signatura del participant

Data i signatura de l'investigador

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Còpia per al investigador

## ANNEX 2.- Quadern de recollida de dades (QRD) de l'estudi DECODING

Signatura Consentiment informat: Sí  No

Centre: Mútua Terrassa  Reus- Altebrat

Número de registre: \_\_\_\_\_ SEXE: Home  dona

EDAT: \_\_\_\_\_ Anys

País d'origen: \_\_\_\_\_

Antecedents familiars de diabetis : tipus 1  tipus 2

Antecedents personals de diabetis gestacional: si  no  Anys d' evolució de la

DM: \_\_\_\_\_ anys

Altres malalties causants de Neuropatia:

Infeccions (HIV; herpes):	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Tòxiques (isoniazida; nitrofurantoïna; cisplatí / vincristina)	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Metabòliques (hipotiroïdisme; dèficit B12 –enol; amiloidosi; urèmia)	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Hereditària (porfíria)	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Síndrome dolor post – AVC, post-traumatisme tronc	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Paraneoplàstic	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Afectació medul·lar (Esclerosi múltiple)	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Inflamatòria (sdme. Guillain Barré)	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

Hàbits tòxics:

Tabac: fumador actiu  ex-fumador  no ha fumat mai

Alcohol: no bevedor  Consum de baix risc  Bevedor de risc

*(Utilitzar taula classificadora segons consum Unitats Bàsiques Estandarditzades-UBE-setmanals)*

CLASSIFICACIÓ-RISC		HOME	DONA
Risc 0	No bevedor	No bevedor	No bevedora
Risc 1	Consum de baix risc	Bevedor de < 28 UBE/Setmana	Bevedora de < 17 UBE/Setmana
Risc 2	Bevedor de risc	Bevedor de < 28 UBE/Setmana, que: -Tingui < 16 anys o -Utilitzi maquinària perillosa o -Prengui fàrmacs que interfereixin amb alcohol.	Bevedora de < 17 UBE/Setmana, que: -Estigui embarassada o -Tingui < 16 anys o -Utilitzi maquinària perillosa o -Prengui fàrmacs que interfereixin amb alcohol.
		Bevedor de >= 28 UBE/Setmana	Bevedora de >= 17 UBE/Setmana
		Bevedor esporàdic de >=5 UBE en un període curt de temps, almenys un cop al mes.	Bevedora esporàdica de >=5 UBE en un període curt de temps, almenys un cop al mes.

### Altres complicacions de la diabetis:

Retinopatia                    no       si       any diagnòstic \_\_\_\_\_  
 Cardiopatia isquèmica      no       si       any diagnòstic \_\_\_\_\_  
 Vasculopatia perifèrica    no       si       any diagnòstic \_\_\_\_\_  
 Vasculopatia cerebral      no       si       any diagnòstic \_\_\_\_\_  
 Nefropatia diabètica        no       si       any diagnòstic \_\_\_\_\_

### Tractament actual de la diabetis:

Metformina                      
 Glinides                          
 Glitazones                      
 Sulfonilurees                  
 IDPP4                            
 Glucosúrics                    
 Anàlegs GLP-1                 
 Insulina                          
 Altres                         

Altres tractaments: hipotensors     hipolipemians     antiagregants

### Exploració física:

Talla \_\_\_\_\_ cm      Pes \_\_\_\_\_ Kg      IMC \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Perímetre cintura \_\_\_\_\_ cm

Polsos:      Pedis    D     E       Tibial posterior      D     E

Pressió Arterial:    PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ mmHg

## Paràmetres analítics

Paràmetre	Últim valor	Unitats
A1c (1)		%
Filtrat glomerular (2)		mL/min/1.73m <sup>2</sup>
Colesterol total (3)		mg/dl
HDL colesterol (3)		mg/dl
LDL colesterol (3)		mg/dl
Triglicèrids (3)		mg/dl

(1) vàlid 6 mesos;

(1) vàlid 1 any. Són vàlids els formats de la fórmula MDRD i CKD-EPI.

(2) Es pot calcular a [www.seen.org](http://www.seen.org)

## ELECTROCARDIOGRAMA de 12 derivacions

Interval R-R \_\_\_\_\_ (milisegons)

## EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES

Resultat monofilament = \_\_\_\_\_ / sobre 8

(4 per cada peu, als punts encerclats a la figura). Posar una creu en els punts patològics (no sensibilitat)



Es considera que el pacient té una sensibilitat *normal* quan hi ha 8/8 punts amb sensació

Resultat diapasó (128 Hz tipus Rydel-Seiffer) :

Sensibilitat conservada: si  (8) no  (<8)

Resultat NDS\* *Neuropathy Disability Score*: \_\_\_\_\_ punts

(alta probabilitat de neuropatia valors  $\geq$  6 punts)

\* NDS: Qüestionari de 10 ítems que consta de descripcions i signes de dolor que s'avaluen amb 2, 1 o 0. Les puntuacions dels ítems individuals es sumen per a obtenir puntuació total màxima de 10, amb punt de tall en 6.

REFLEXES	Dreta	Esquerra
ROT Aquil·lià	normal (0) deprimat (1) absent (2)	normal (0) deprimat (1) absent (2)
Sensibilitat tèrmica	si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)	si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)
Sensibilitat algésica	si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)	si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)
Sensibilitat vibratòria (diapasó)	si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)	si <input type="checkbox"/> (0) no <input type="checkbox"/> (1)

Resultat qüestionari DN4\*\* : \_\_\_\_\_ punts (neuropatia  $\geq$  4 punts)

\*\* DN4: Adaptació de qüestionari *Douleur Neuropathique*, 4 qüestions on s'avaluen descripcions i signes de dolor amb 1 (si) o 0 (no). Per convenció s'accepta neuropatia amb un punt de tall de 4 punts.

	si	no
<i>Pregunta 1: té el seu dolor alguna d'aquestes característiques?</i> 1.- cremor 2.- sensació de fred dolorós 3.- descàrregues elèctriques		
<i>Pregunta 2: te a la zona on li fa mal algun d'aquests símptomes?</i> 4.- formigueig 5.- punxades 6.- entumiment 7.- coïssor		
<i>Pregunta 3: s'evidencia en l'exploració algun d'aquests signes en la zona dolorosa ?</i> 8.- hipoestèsia al tacte 9.- hipoestèsia a la punxada		
<i>Pregunta 4: el dolor es provoca o s'intensifica per ...?</i> 10.- frec		

Resultat mesura de la CONDUCTÀNCIA:

Extremitats superiors	Normal	<input type="checkbox"/>	Patològica	<input type="checkbox"/>
	Simètrica	<input type="checkbox"/>	Asimètrica	<input type="checkbox"/>
Extremitats inferiors	Normal	<input type="checkbox"/>	Patològica	<input type="checkbox"/>
	Simètrica	<input type="checkbox"/>	Asimètrica	<input type="checkbox"/>

*Resultat informe electromiografia:* Normalitat

Patologia lleu

Patologia moderada

Patologia severa

(Incloure a continuació en format text si hi ha alguna precisió o nota per part del Neuròleg)

---



## **ANNEX 3.- Manual de Procediments per a la recollida de dades**

### **1. MEDICIONS FÍSQUES**

#### 1.1. Pressió arterial

#### 1.2. Talla

#### 1.3. Pes

#### 1.4. Perímetre cintura

#### 1.5. Exploració del peus

##### 1.5.1. Polsos

- Polsos pedis
- Polsos tibials posteriors

##### 1.5.2. Avaluació de la sensibilitat

- Monofilament 5.07 (10g) de Semmes-Weinstein

##### 1.5.3. Avaluació de la sensibilitat vibratòria

- Diapasó de 128 Hz tipus Rydel-Seiffer

### **2. PROVES COMPLEMENTÀRIES**

#### 2.1. Qüestionari *Neuropathy Disability Score* ( NDS)

#### 2.2. Qüestionari DN4 (*Douleur Neuropathique 4 questions*)

#### 2.3. Conductància Dèrmica Electroquímica ( CDE, Sudoscan<sup>®</sup> )

### **MEDICIONS FÍSQUES**

#### 1.1 Presa de la pressió arterial :

##### *Indicacions al pacient*

- No ha de menjar abundantment, ni fumar, ni beure alcohol ni cafè, ni ha de fer exercici físic, de mitja hora a una hora abans de la visita
- No ha de prendre agents simpaticomimètics, inclosos els midriàtics

- Ha d'haver orinat abans de la determinació.
- S'ha de preguntar quan s'ha pres l'últim comprimit antihipertensiu. En condicions ideals la mesura de la PA hauria de fer-se abans de la ingesta de la medicació (període "vall") i no en plena fase d'acció farmacològica del producte (període "pic").

#### *Postura del pacient*

- Ha de posar el braç còmodament sense que la roba l'oprimeixi.
- Ha d'asseure's còmodament amb el braç recolzat a la taula a l'altura del cor (forma recomanada per a preses rutinàries) o ajeure's amb el braç recolzat i a l'altura del cor.
- S'ha d'esperar en aquesta posició 5 minuts.
- En dones gestants a partir de les 20 setmanes, s'ha de prendre la PA en decúbit lateral esquerre o asseguda.
- En circumstàncies especials, gent gran i persones diabètiques, pot ser útil prendre la PA en sedestació i bipedestació per tal de descartar la hipotensió ortostàtica. Es recomana mesurar la PA 1 i 3 minuts després de què el pacient es col·loqui en bipedestació. Hipotensió ortostàtica: reducció de la PAS  $\geq$  20mmHg o de la PAD  $\geq$  10 mmHg als 3 minuts en bipedestació.

#### *Entorn*

- S'ha d'estar en una habitació tranquil·la.
  - Cal evitar el soroll i les situacions d'alarma.
  - Cal mantenir una temperatura aproximada de 20 °C.
- Persona observadora (qüestió vàlida per al personal sanitari i pacient)
- Cal estar ben entrenada.

#### Material

- Equip validat i en condicions de manteniment adequades.
- El braçal ha d'ocupar les 2/3 parts de la circumferència del braç.. Un manegot petit sobreestima les xifres de TA i un manegot massa gran, les infravalora. En cas de dubte, és preferible utilitzar el més gran.
- Mida del braçal de persones adultes  
(circumferència de braç de 24 a 32 cm) \_\_\_\_\_ 12 x 26 cm.
- Mida del braçal de persones adultes obesas  
(circumferència de braç de 32 a 42 cm) \_\_\_\_\_ 12 x 40 cm.
- Mida del braçal de persones adultes molt obesas  
(circumferència de braç > 42 cm) \_\_\_\_\_ 20 x 42 cm.
- Mida del braçal de nens  
(circumferències de braç de 5 a 17cm) \_\_\_\_\_ 4 x 13 cm.

- Mida del braçal de nens

(circumferències de braç > 17 fins a 26 cm) \_\_\_\_\_ 12 x 18 cm.

Tècnica

- L'aparell (en el cas de columnes de mercuri) ha d'estar a l'altura dels ulls de la persona observadora.
- Inicialment s'ha de mesurar la PA als dos braços per escollir-ne el de control (PA més alta).
- S'han de fer, com a mínim, 2 preses separades per 1 minut i obtenir-ne la mitjana.
- En cas de valors molt discordants (> 5 mmHg), s'aconsella afegir-hi mesures addicionals (almenys una tercera) i fer-ne la mitjana.

Procediment

- S'ha de posar el manegot i deixar lliure la fossa antecubital.
- S'ha de palpar l'artèria braquial i posar suaument l'estetoscopi aproximadament 2 cm per sota del braçal.
- S'ha d'insuflar ràpidament el braçal fins a 200-300 mmHg.
- S'ha de desinflar de 2-3 mmHg per segon.
- El primer soroll sec i clar que augmenta d'intensitat (fase I de Korotkoff) indica PAS.
- La desaparició del soroll (fase V de Korotkoff) indica la PAD.
- Es recomana enregistrar immediatament les xifres i no manifestar preferència per determinats dígit.
- S'ha d'enregistrar la IV fase de Korotkoff (esmoreïment de sorolls) en estats hipercinètics, febre, embaràs o en nens  $\geq 12$  anys.

Dificultats que hi pot haver

- Sospita de pseudohipertensió: cal practicar la maniobra d'Osler (en insuflar el braçal per damunt de la PAS estimada, encara es palpa l'artèria radial endurida). A hores d'ara, se'n qüestiona la utilitat a causa de diverses raons:
  - El fenomen de la pseudohipertensió arterial afecta preferentment els valors diastòlics i el problema habitual a la gent gran és la PAS.
  - L'ús de monitors oscil·lomètrics obvia en gran mesura el problema de la rigidesa arterial encara que no de forma total.
- Sospita d'hipotensió ortostàtica: caiguda de la PAS/PAD 20 i 10 mmHg, respectivament, després d'estar en bipedestació d'1 a 3 minuts des de la posició d'assegut o de decúbit. S'observa en un 8 % de les persones hipertenses.
- Sospita de buit auscultatori: cal insuflar el braçal per sobre de 250 mmHg en majors de 65 anys. Cal considerar les fases I i II.

Factors que incideixen en la presa de la PA que poden causar errors

- Pacient:
  - Dolor, angoixa, fred i arrítmies cardíques.
- Aparell:
  - Mal funcionament i mala conservació.
- Persona observadora:
  - Desinterès, manca de temps, desconeixement de la tècnica, preferència per determinats dígitos, mala posició o deficiències auditives i visuals.

## 1.2.- Mesura de la talla

### *Material:*

- Tallímetre

### Preparació del pacient:

- El pacient ha d'anar sense sabates i sense res al cap.
- NOTA: En algunes situacions és una falta de delicadesa demanar que es treguin mocadors o vels, es pot fer la mesura sobre teles fines.
- El pacient ha de mantenir: els peus junts, els talons contra el tallímetre i els genolls junts.

### Procediment:

- Demani al participant que miri enfront d'ell i no cap a dalt. Asseguri's que els ulls estiguin a la mateixa altura que les orelles ( Pla de Frankfurt. Figura 1)
- Baixi a poc a poc la corredora fins al cap del participant i demani a aquest que inspire i que es mantingui el més recte possible.
- Llegir en ell punt exacte la talla amb una precisió de 0,1 cm.



Figura 1.

### 1.-3.- Mesura del pes

*Material:*

- Bàscula clínica validada amb tallímetre.

*Preparació del pacient:*

- El pacient ha d'anar descalç i amb roba lleugera.

*Procediment:*

- Demani al participant que:
  - pugui a la bàscula amb un peu a cada costat.
  - No es mogui.
  - Miri cap endavant.
  - Mantingui els braços a cada costat del seu cos.
- Apunti el pes del participant en kg amb una precisió de 0,1 kg.
- Demani al participant que s'esperï fins que se li demani abaixar-se de la bàscula.

### 1.4.- Mesura del perímetre de cintura

*Material:*

- 1 cinta mètrica inextensible.
- Un bolígraf.

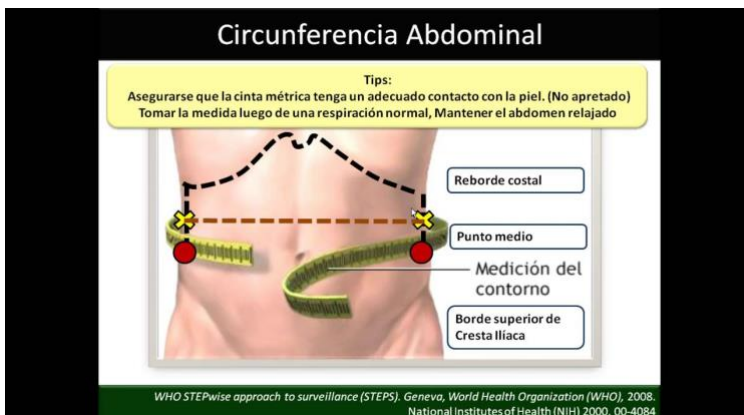
*Preparació del pacient:*

- Aquesta mesura s'ha de realitzar sense roba, és a dir, directament sobre la pell.
- Si això no és possible, mesurar el perímetre la cintura per damunt d'un teixit fi, però no de roba gruixuda.

*Procediment:*

- Col·locar-se a un costat del pacient, localitzar el punt inferior de la última costella i la cresta ilíaca (part més alta de l'os del maluc), a la altura de la meitat de l'aixella i faci unes marques amb un bolígraf fi.
- Trobar el punt central o medi d'aquestes 2 marques i indicar-lo.
- Col·locar la cinta mètrica al voltant del seu cos. Verifiqui que la cinta es trobi en posició horitzontal al voltant del seu cos.
- Demanar al pacient que:
  - Estigui de peu amb els peus junts.

- Col·loqui els braços a cada costat del seu cos amb el palmell de la mà cap l'interior.
- Espiri a poc a poc.
- Mesuri el perímetre de la cintura i lleixi la mesura amb una precisió de 0,1 cm a la cinta.
- Mesurar una sola vegada i apuntar-ho.



## 1.5.- Exploració dels peus

### 1.5.1 Polsos: pedis i tibials posteriors



*Determinar presència o absència de polsos, bilaterals*

### 1.5.2 Avaluació de la sensibilitat a la pressió . Monofilament 5.07 de Semmes-Weinstein

#### *Material:*

- Monofilament 5.07 de Semmes-Weinstein (MF): filament de nailon unit a un mànec, que en doblegar-se aplica una pressió constant de 10 g amb independència de la força amb què ho apliqui l'explorador.

#### *Normes per a utilitzar el monofilament:*

- S'aplica perpendicularment a la pell del pacient i la pressió es va incrementant fins que el MF es doblegui. Es llavors quan es valora.
- No ha de mantenir-se recolzat més de 1-2 segons.
- L'exploració es realitzarà en 4 punts plantars de cada peu: primer dit ( falange distal), base del primer, tercer i quint metatarsians.

- Per a cadascuna d'aquestes localitzacions es puntuarà 1 o 0, segons el pacient sigui o no sensible. La suma dels valors ens donarà l'índex de sensibilitat al MF (de 0 a 8).
- Un pacient es considerarà sensible solament quan la puntuació obtinguda sigui de 8 punts positius o sensibles sobre els 8 testats.

**Figura 1:** Tècnica del monofilamento. A) Aproximación y contacto con la superficie cutánea. B) Monofilamento combado, que ejerce presión durante 1-2 s. C) retirada del monofilamento de la piel.



Es determinarà en els 4 llocs de cada peu indicats a la figura:



#### *Precaucions en l'ús del monofilament*

- Procurar que els pacients tinguin una experiència prèvia: aplicarem MF en una zona diferent i fàcil d'apreciar (extremitats superiors, cara, etc) per a què puguin fer-se una idea del tipus de sensació.
- Durant l'exploració: el pacient tancarà els ulls i li direm: " Ara vaig a posar-li aquest aparell en diferents punts dels 2 peus: avisem quan ho senti i intenti dir-me on ho sent: en quin peu, en el dit, en la planta..." En el moment que apliquem el MF evitar la pregunta: El nota ara?. En algun moment, fer la pregunta sense recolzar el MF.
- En els pacients amb alguns punts insensibles es repetirà l'exploració en aquells punts al finalitzar la primera (exploració repetida en 2 temps). Si en la segona ocasió és sensible, es considerarà aquell punt com sensible.

- En els pacients amb tots els punts sensibles (índex MF = 8) és suficient amb una sola vegada.
- Quan existeixi hiperqueratosi, el MF s'aplicarà a la zona circumdant a aquesta, o bé es repetirà l'exploració quan s'hagi eliminat la callositat.

#### 1.5.3.- Avaluació de la sensibilitat vibratòria. Diapasó de 128 Hz de Rydel-Seiffer

- Aquest diapasó es caracteritza per tenir dues peces graduades (sordines) una a cada braç que permeten calibrar la vibració fins que el pacient ens digui que ja no la percep.
- La base s'aplica sobre el cap del primer metatarsià de cada peu.
- La calibració es fa mitjançant una escala visual analògica (entre 0 i 8 unitats).
  - Cada sordina conté una figura d'un triangle graduat, un blanc i un negre.