

临床研究

· 综述 ·

SUDOSCAN 在糖尿病微血管并发症早期诊断及治疗评估中的作用

曹白露 邵加庆

【摘要】 目前临床上对糖尿病微血管并发症采用的筛查和诊断方法很多,但诊断的敏感性和特异性差别较大,导致其无法得到早期诊断和及时治疗。SUDOSCAN作为一种新型糖尿病微血管并发症的检测技术,具有快速、简便、无创、定量、重复性好和准确性高的特点,其可通过测得的电化学传导率(ESC)计算出糖尿病微血管并发症的发生风险,对糖尿病微血管并发症早期诊断和治疗评估有重要作用。

【关键词】 SUDOSCAN; 糖尿病微血管并发症; 诊断

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81471018)

The value of SUDOSCAN in the early diagnosis and evaluation of diabetic microvascular complications Cao Bailu, Shao Jiaqing. Department of Endocrinology, Jinling Clinical Medicine, Nanjing Medical University/Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Shao Jiaqing, Email: shaojiaq@hotmail.com

【Abstract】 There are many screening and diagnostic methods of diabetic microvascular complications in clinic, however, the sensitivity and specificity vary differently from each other in diagnosis, which leads to ignorance of early diagnosis and timely treatment in diabetic microvascular complications. SUDOSCAN is a new device to detect diabetic microvascular complications, which has advantages of quickness, convenience, noninvasion, quantity, reproduction and accurateness. It can also assess the possible occurrence of diabetic microvascular complications by calculating the electrochemical skin conductance. To some extent, it plays a vital role in early diagnosis and evaluation of treatment in diabetic microvascular complications.

【Key words】 SUDOSCAN; Diabetic microvascular complications; Diagnosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81471018)

目前对糖尿病微血管并发症的筛查方法有很多,如筛查糖尿病周围神经病变(DPN)的主要方法是10 g单尼龙丝、下肢神经损害评分表、神经传导功能检查、定量感觉检查、神经及皮肤活检等;筛查糖尿病肾病(DN)的主要手段是估算的肾小球滤过率(eGFR)与尿白蛋白/肌酐比。但这些检查均存在各自的不足,且实际诊断的效率相差也较大,导致微血管并发症无法得到早期诊断和及时治疗。近年来SUDOSCAN技术作为一种全新的糖尿病微血管并发症的检测手段,初步在临床得到应用。SUDOSCAN主要采用反向离子电渗和计时电流分析法对泌汗神经

功能进行准确评估,通过测量汗液中氯离子的浓度自动计算得出电化学传导率(ESC);当糖尿病并发神经病变时,汗腺分泌功能下降,氯离子浓度降低,电导率减弱;因此通过ESC值可计算出糖尿病微血管并发症的发生风险。现就SUDOSCAN对糖尿病患者微血管并发症的应用价值展开论述。

1 SUDOSCAN的作用机制及原理

SUDOSCAN的工作原理是以小于4 V的低直流电压诱发的反向离子电渗为基础,应用计时电流法计算人体不同部位的电导率来评估不同身体部位的汗腺功能,进而早期筛查糖尿病微血管并发症。而一些研究证实支配汗腺的交感神经在糖耐量减低期已受损^[1]。当支配汗腺的交感C纤维受损时,汗腺功能随之减弱,导致汗液的氯离子浓度降低,ESC值随之降低。人体汗腺分布最为密集的部位是手掌和

足底,检测过程中对该部位皮肤施加逐渐增强的低直流电压;当电流穿过镀镍不锈钢传感器,吸引来自该部位的氯离子,从而形成氯离子电流;每产生一次电流,时间/安培曲线(计时电流法)就被记录一次,计算并输出 ESC 值,单位为 μs 。人体皮肤的角质层在低电压下是绝缘的,只有汗腺管有氯离子转运,这确保了检测到的只是泌汗神经控制下的汗腺释放氯离子的能力。SUDOSCAN 检测完全无痛,无需患者做任何准备,且可在 2~3 min 内完成检查。研究发现,SUDOSCAN 检测结果不受外界环境、受试者性别的影响,结果可重复性高,检测结果稳定^[2]。

2 SUDOSCAN 对 DPN 的应用价值

Casellini 等^[3]对 83 例伴或不伴 DPN 的 2 型糖尿病患者与 210 名健康个体进行分析,结果发现,与健康个体相比,伴 DPN 患者的双手、双足 ESC 值更低,且 ESC 值与下肢神经损害评分表及定量感觉检查结果均有一定程度的相关性,以下肢神经损害评分表评分大于 2 分作为诊断 DPN 的金标准;结果发现,ESC 值诊断 DPN 的敏感性一般,但特异性很高,分别为 78% 和 92%,足部 ESC 值受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.875 5 ($P < 0.01$)。Yajnik 等^[4]对 265 例 2 型糖尿病患者分别行 SUDOSCAN、密歇根神经病变筛选法(MNSI)和定量检测振动觉阈值(VPT)检测,并将三者结果相比较,最后得出双足 ESC 值与 MNSI 问卷评分、MNSI 体格评分和 VPT 结果均有一定程度的负相关。同样,Gin 等^[5]对法国 142 例糖尿病患者分别行 VPT 和 SUDOSCAN 检测,结果发现,足部 ESC 值与 VPT 呈负相关($r = -0.45$, $P < 0.000 1$)。Mao 等^[6]对 357 例 2 型糖尿病患者分别行神经症状评分、神经缺陷评分(NDS)、VPT 及 SUDOSCAN 检测,结果发现,足部 ESC 值与神经症状评分($r = -0.124$, $P < 0.05$)、NDS($r = -0.300$, $P < 0.01$)、VPT($r = -0.180$, $P < 0.05$)均呈负相关。另外,国外 Eranki 等^[7]研究提示,SUDOSCAN 诊断 DPN 的敏感性为 82%,特异性为 55%。

糖尿病远端对称性多神经病变(DSPN)在 DPN 中最常见,通过反映表皮神经纤维的密度而判定神经损害程度的皮肤活检,是诊断 DSPN 的金标准,但因是创伤性检查,目前多用于基础实验室研究。为了找到一种无创且与皮肤活检价值相近的方法,Smith 等^[8]对 55 例经临床诊断 DSPN 患者和 42 名健康个体分别行 SUDOSCAN 检查和皮肤活检,并将犹他评分问卷结果 ≥ 4 分作为该研究诊断的金标准,结果显示,DSPN 患者手、足 ESC 值明显低于健康个体,而 DSPN 与特发性远端对称性多神经病变 ESC 值无明显差异;且该研究得出 SUDOSCAN 和皮肤活

检诊断 DSPN 的 ROC 曲线下面积分别为 0.761、0.752,由此认为两者诊断 DSPN 价值无明显差异,由于 SUDOSCAN 无创、简便、快速,患者易接受,根据这项研究结果,临床上可将其替代皮肤活检作为 DSPN 的首选检查,但仍需更大样本、更多种族的研究来进一步证实该结论。

目前,国内、外 SUDOSCAN 研究大多数都是针对 2 型糖尿病,对 1 型糖尿病的研究较少,但对 1 型糖尿病的研究有着不容忽视的意义,如 Gandecka 等^[9]对波兰 404 例病程 18~31 年的 1 型糖尿病和 84 名健康个体行 SUDOSCAN 检查,结果提示,1 型糖尿病患者的 ESC 值低于健康受试者。Selvarajah 等^[10]选取英国 45 例 1 型糖尿病患者行 SUDOSCAN 检测,并以 25 名健康个体作对照组;参照美国神经病学学会诊断标准,其中 23 例患者诊断为 DPN,其双足 ESC 值($53.5 \mu\text{s}$)明显低于健康志愿者($77.1 \mu\text{s}$)和无 DPN 患者($77.0 \mu\text{s}$),当 ESC 切点小于或等于 $77.0 \mu\text{s}$ 时,双足 ESC 值 ROC 曲线下面积是 0.85,诊断 DPN 的敏感性为 87.5%,特异性为 76.2%。

SUDOSCAN 早期诊断 DPN 的敏感性比特异性要高;然而 Casellini 等^[3]的研究结果不同,敏感性(78%)却低于特异性(92%),可能是试验设计方法不同或样本量不同或种族不同等原因所造成的;需要开展多中心、前瞻性研究来证实,但目前研究结果均表明 SUDOSCAN 对早期诊断 DPN 有一定的价值。

3 SUDOSCAN 对 DN 的应用价值

2015 年美国临床内分泌医师协会制定的指南中提及,通过对泌汗神经检测可以早期筛查 DN。早期我国学者做了相关研究,黄雪等^[11]将糖尿病肾脏疾病修正指数(SUDOSCAN-MDRD)和 eGFR 预测肾脏损伤相比较,前者明显优于后者,SUDOSCAN-MDRD 预测 DN 的最佳切点为 57.5,ROC 曲线下面积为 0.677,敏感性为 60.0%,特异性为 75.0%,准确性为 68.7%,当切点值低于 57.5 时,肾脏病变风险增加。国外一些学者也做了类似研究,Luk 等^[12]应用 SUDOSCAN 对 DN 进行早期筛查,结果显示,SUDOSCAN-MDRD 预测 DN 的最佳切点为 53,其敏感性为 77%,特异性为 63%,当 SUDOSCAN-MDRD 评分的切点值低于 53 时,肾脏病变风险较大。尽管 Luk 等研究结果的敏感性比黄雪等研究的敏感性高,但不能排除是否受样本量、种族等因素影响,虽然两者敏感性有少许差异,但均提示 SUDOSCAN 对早期预测 DN 的发生风险有一定的价值。Freedman 等^[13]研究结果表明,在非洲裔美国 2 型糖尿病患者中,应用 SUDOSCAN 检测得到的手、足部 ESC 值与 eGFR 有一定的相关性,提示临床上可用 SUDOSCAN

测得的 ESC 值代替 eGFR 来早期预测 DN 发生的风险。随后, Freedman 等^[14]做了进一步研究,证实 SUDOSCAN 既可用于早期诊断非洲裔美国 DN 患者,又可用于欧洲裔美国 DN 患者。Ozaki 等^[15]研究结果也表明, SUDOSCAN-MDRD 与 eGFR 呈正相关 ($r=0.67, P<0.05$)。

4 SUDOSCAN 对糖尿病足的诊断价值

Sheshah 等^[16]纳入 296 例沙特阿拉伯糖尿病患者,参照 2005 年美国神经病学学会诊断标准规定,当 NDS ≥ 6 分时有发生糖尿病足部溃疡的风险;结果提示,当 NDS ≥ 6 分且双足 ESC 值切点 $< 50 \mu s$ 时,发生糖尿病足部溃疡风险的敏感性和特异性分别为 63.8% 和 81.9%, ROC 曲线下面积为 0.729, 当 NDS ≥ 6 分且双足 ESC 值切点 $< 70 \mu s$, 敏感性和特异性分别为 80.9% 和 49.0%, ROC 曲线下面积为 0.651;提示双足 ESC 值可以预测糖尿病足的发生风险,从而可以早期采取干预措施以降低截肢率。Gin 等^[5]对法国 142 例糖尿病患者分别进行 VPT 和 SUDOSCAN 检测,其中 23 例患者 VPT $> 25 V$ 、ESC $< 40 \mu s$, 结果发现,15 例患者 (56%) 有足部干裂,34 例 VPT $> 25 V$ 、ESC $> 40 \mu s$, 然而只有 8 例 (23%) 有足部干裂;结果表明,有足部溃疡风险与无足部溃疡风险的糖尿病患者相比, VPT 偏高且手、足部 ESC 值偏低。该研究同样表明,手、足部 ESC 值可以较好地预测糖尿病足的发生。

5 SUDOSCAN 对疗效评估的价值

糖尿病人群与非糖尿病人群相比,患慢性炎性脱髓鞘性多神经病变 (CIDP) 风险增加 11 倍,临床上对 CIDP 患者通常采用免疫疗法, Névoret 和 Vinik^[17]将 SUDOSCAN 与美国神经病学学会诊断标准及自主神经功能测试对比分析,结果发现, SUDOSCAN 对 CIDP 治疗效果的评估更敏感,提示 SUDOSCAN 可用于 CIDP 治疗后效果的评估与随访。SUDOSCAN 可用于小神经损伤及修复评价, Calvet 等^[18]将 115 例 2 型糖尿病患者分为胰岛素治疗组 (69 例) 和非胰岛素治疗组 (46 例),随访 1 年后,发现前者手、足部 ESC 值明显增加,而后者手、足部 ESC 值却降低。表明胰岛素强化降糖后对神经病变具有一定程度的改善作用,更为重要的是,该结果提示 ESC 值可作为长期随访糖尿病神经病变治疗后的疗效评估。

总之, SUDOSCAN 作为一种新型筛查糖尿病微血管并发症的检测技术,因其具有简便、无创、准确和定量的优点在国内、外临床得到初步应用,通过测定手部、足部 ESC 值进而早期诊断 DPN, 并可以通过计算得到肾脏病变和心脏自主神经病变风险值继

而评估肾脏病变和心脏自主神经病变的发生风险;但是 SUDOSCAN 在不同人群、不同地域及不同种族中得到的诊断切点有所不同,将来需要更大样本量、更多种族的多中心、前瞻性研究探讨出适合各种族糖尿病人群微血管并发症的最佳诊断切点值,从而早期识别糖尿病微血管并发症的高危人群并及时采取相应的干预措施。

参 考 文 献

- [1] Putz Z, Tabák AG, Tóth N, et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance [J]. Diabetes Care, 2009, 32 (1): 181-183. DOI: 10.2337/dc08-1406.
- [2] Schwarz P, Brunswick P, Calvet JH, et al. EZSCAN™ a new technology to detect diabetes risk [J]. Br J Diab Vasc Dis, 2011, 11 (11): 204-209. DOI: 10.1177/1474651411402629.
- [3] Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, et al. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction [J]. Diabetes Technol Ther, 2013, 15 (11): 948-953. DOI: 10.1089/dia.2013.0129.
- [4] Yajnik CS, Kantikar VV, Pande AJ, et al. Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy [J]. ISRN Endocrinol, 2012, 2012: 103714. DOI: 10.5402/2012/103714.
- [5] Gin H, Baudoin R, Raffaitin CH, et al. Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation [J]. Diabetes Metab, 2011, 37 (6): 527-532. DOI: 10.1016/j.diabet.2011.05.003.
- [6] Mao F, Liu S, Qiao X, et al. Sudoscan is an effective screening method for asymptomatic diabetic neuropathy in Chinese type 2 diabetes mellitus patients [J]. J Diabetes Investig, 2017, 8 (3): 363-368. DOI: 10.1111/jdi.12575.
- [7] Eranki VG, Santosh R, Rajitha K, et al. Sudomotor function assessment as a screening tool for microvascular complications in type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101 (3): e11-e13. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.07.003.
- [8] Smith AG, Lessard M, Reyna S, et al. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy [J]. J Diabetes Complications, 2014, 28 (4): 511-516. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.013.
- [9] Gandecka A, Araszkievicz A, Piłaciński S, et al. Evaluation of sudomotor function in adult patients with longstanding type 1 diabetes [J]. Pol Arch Intern Med, 2017, 127 (1): 16-24. DOI: 10.20452/pamw.3884.
- [10] Selvarajah D, Cash T, Davies J, et al. SUDOSCAN: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy [J]. PLoS One, 2015, 10 (10): e0138224. DOI: 10.1371/journal.pone.0138224.
- [11] 黄雪, 沈白玉, 刘彦君. SUDOSCAN 仪筛查 2 型糖尿病患者肾脏病变应用研究 [J]. 河北医科大学学报, 2016, 37 (5): 510-515. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2016.05.004.
- [12] Luk AO, Fu WC, Li X, et al. The clinical utility of SUDOSCAN in chronic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes

- [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0134981. DOI: 10.1371/journal.pone.0134981.
- [13] Freedman BI, Bowden DW, Smith SC, et al. Relationships between electrochemical skin conductance and kidney disease in type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(1): 56-60. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.006.
- [14] Freedman BI, Smith SC, Bagwell BM, et al. Electrochemical skin conductance in diabetic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2015, 41(6): 438-447. DOI: 10.1159/000437342.
- [15] Ozaki R, Cheung KK, Wu E, et al. A new tool to detect kidney disease in Chinese type 2 diabetes patients: comparison of EZSCAN with standard screening methods[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(9): 937-943. DOI: 10.1089/dia.2011.0023.
- [16] Sheshah E, Madanat A, Al-Greesheh F, et al. Electrochemical skin conductance to detect sudomotor dysfunction, peripheral neuropathy and the risk of foot ulceration among Saudi patients with diabetes mellitus[J]. J Diabetes Metab Disord, 2016, 15: 29. DOI: 10.1186/s40200-016-0252-8.
- [17] Névoret ML, Vinik AI. CIDP variants in diabetes: measuring treatment response with a small nerve fiber test[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(2): 313-317. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.012.
- [18] Calvet JH, Dupin J, Winiecki H, et al. Assessment of small fiber neuropathy through a quick, simple and non invasive method in a German diabetes outpatient clinic[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013, 121(2): 80-83. DOI: 10.1055/s-0032-1323777.
- (收稿日期: 2016-03-23)
-
- (上接第 400 页)
- [10] Du J, Zhang M, Lu J, et al. Osteocalcin improves nonalcoholic fatty liver disease in mice through activation of Nrf2 and inhibition of JNK[J]. Endocrine, 2016, 53(3): 701-709. DOI: 10.1007/s12020-016-0926-5.
- [11] Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U. S. population, 1999-2010[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(8): 697-703. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.064.
- [12] Bao Y, Zhou M, Lu Z, et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75(2): 196-201. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04065.x.
- [13] Lerchbaum E, Schwetz V, Nauck M, et al. Lower bone turnover markers in metabolic syndrome and diabetes: the population-based Study of Health in Pomerania[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(5): 458-463. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.02.002.
- [14] Jung KY, Kim KM, Ku EJ, et al. Age- and sex-specific association of circulating osteocalcin with dynamic measures of glucose homeostasis[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(3): 1021-1029. DOI: 10.1007/s00198-015-3315-7.
- [15] Bao YQ, Zhou M, Zhou J, et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in type 2 diabetes[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011, 38(1): 50-54. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05463.x.
- [16] Díaz-López A, Bulló M, Juanola-Falgarona M, et al. Reduced serum concentrations of carboxylated and undercarboxylated osteocalcin are associated with risk of developing type 2 diabetes mellitus in a high cardiovascular risk population: a nested case-control study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): 4524-4531. DOI: 10.1210/jc.2013-2472.
- [17] Hwang YC, Jee JH, Jeong IK, et al. Circulating osteocalcin level is not associated with incident type 2 diabetes in middle-aged male subjects: mean 8.4-year retrospective follow-up study[J]. Diabetes Care, 2012, 35(9): 1919-1924. DOI: 10.2337/dc11-2471.
- [18] Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation[J]. J Clin Invest, 2014, 124(4): 1-13. DOI: 10.1172/JCI72323.
- [19] Mizokami A, Yasutake Y, Gao J, et al. Osteocalcin induces release of glucagon-like peptide-1 and thereby stimulates insulin secretion in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57375. DOI: 10.1371/journal.pone.0057375.
- [20] Otani T, Mizokami A, Hayashi Y, et al. Signaling pathway for adiponectin expression in adipocytes by osteocalcin[J]. Cell Signal, 2015, 27(3): 532-544. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.12.018.
- [21] Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism[J]. Cell, 2010, 142(2): 296-308. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.003.
- [22] Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, Jimenez-Moleon JJ, et al. Relationship between serum levels of osteocalcin and atherosclerotic disease in type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2012, 38(1): 76-81. DOI: 10.1016/j.diabet.2011.07.008.
- [23] Yamashita T, Okano K, Tsuruta Y, et al. Serum osteocalcin levels are useful as a predictor of cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients[J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(1): 207-214. DOI: 10.1007/s11255-012-0156-6.
- [24] Hwang YC, Kang M, Cho IJ, et al. Association between the circulating total osteocalcin level and the development of cardiovascular disease in middle-aged men: a mean 8.7-year longitudinal follow-up study[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(2): 136-143. DOI: 10.5551/jat.25718.
- [25] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. The preventive effect of uncarboxylated osteocalcin against free fatty acid-induced endothelial apoptosis through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway[J]. Metabolism, 2013, 62(9): 1250-1257. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.03.005.
- [26] Dou J, Li H, Ma X, et al. Osteocalcin attenuates high fat diet-induced impairment of endothelium-dependent relaxation through Akt/eNOS-dependent pathway[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 74. DOI: 10.1186/1475-2840-13-74.
- (收稿日期: 2016-12-02)